

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

María Antonia López Rubio

Tesis Doctoral

MADRID

2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

María Antonia López Rubio

Tesis Doctoral

2014

Directores:

Dr. Pedro J. Tarraga López

Prof. José A. Rodríguez Montes

A Álvaro y a Fran, por permitirme emplear parte de nuestro tiempo común en este proyecto y por apoyarme en las dificultades cotidianas.

A mis padres, Antonio y María José, por su apoyo e impulso en todos los proyectos que he ido realizando a lo largo del tiempo.

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor **José Antonio Rodríguez Montes**, Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid, por su colaboración en este proyecto.

Al Doctor **Pedro Juan Tárraga López**, Profesor Asociado de Medicina de La Universidad de Castilla La Mancha, por su paciencia y asesoramiento en la realización de este trabajo.

A la Doctora **María del Carmen Frías López** y a **Pablo Bermejo López**, por su ayuda en este estudio.

A ambos **Javier Lucas**, padre e hijo, por su ayuda y colaboración desinteresada en este proyecto.

A D^a. **Laura Navarro Casado**, Jefa del Servicio de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, por su buena predisposición y ayuda en la recogida de datos.

A todos los compañeros que a lo largo de los años han contribuido a mi formación con su ejemplo y saber hacer, en concreto a D^a. **Concepción Escolano Vizcaíno** y D^a **Ana López Yeste**, Médicos Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria con ejercicio en el Centro de Salud Zona VIII de Albacete.

Por último, a mi familia por su apoyo incondicional en todos los proyectos que he ido emprendiendo a lo largo del tiempo, aunque supongan menos tiempo en común.

INDICE

I.-INTRODUCCIÓN:

1. EL TIROIDES

1.1. Recuerdo anatómico	pág. 1
1.2. Recuerdo fisiopatológico.....	3
1.3. Anatomía funcional del tiroides:.....	4
1.4. Síntesis de la hormona tiroidea.....	6
1.5. Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas.....	13
1.6. Patología funcional tiroidea.....	18
1.6.1. Espectro de la patología funcional tiroidea.....	22
1.6.1.1. Hipertiroidismo.....	22
1.6.1.2. Hipertiroidismo subclínico.....	31
1.6.1.3. Hipotiroidismo.....	32
1.6.1.4. Hipotiroidismo subclínico.....	37

2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR..... 47

2.1. Principales factores de riesgo cardiovascular.....	49
2.1.2. Sobrepeso y obesidad.....	49
2.1.3. Presión arterial.....	51
2.1.4. Lípidos plasmáticos.....	54
2.1.5. Diabetes mellitus.....	56
2.1.6. Tabaquismo.....	57
2.2. Relación entre el hipotiroidismo subclínico y los factores de riesgo cardiovascular.....	58
2.3. Estimación del riesgo cardiovascular:.....	59

II. OBJETIVOS..... 67

III. PACIENTES Y MÉTODOS..... 68

1. Contexto demográfico.....	68
2. Factores de riesgo cardiovascular en nuestra población.....	69
3. Recursos sanitarios.....	72
4. Diseño de la investigación y población estudiada.....	73
IV. RESULTADOS.....	79
1. Perfil del paciente con hipotiroidismo subclínico.....	79
2. Factores de riesgo cardiovascular en la muestra estudiada.....	81
3. Datos en la exploración física y analítica.....	82
4. Riesgo cardiovascular estimado.....	83
5. Relación entre TSH y los distintos parámetros de riesgo cardiovascular.....	83
6. Relación de TSH con el riesgo cardiovascular.....	85
V. DISCUSIÓN.....	88
VI. RESUMEN.....	105
VII. CONCLUSIONES.....	110
VIII. BIBLIOGRAFIA:.....	112

I.-INTRODUCCIÓN

1. EL TIROIDES

1.1. Recuerdo anatómico

La glándula tiroides es un órgano de unos 30 gramos situado en la cara anterior del cuello. Es mantenido en su posición por la cápsula del tiroides, una extensión de la aponeurosis cervical compuesta por tres ligamentos: uno medio, que se extiende desde la laringe a la parte media del tiroides, y otros laterales, que van desde los lóbulos laterales de la tráquea al cartílago cricoides. A su vez, le dan sostén los vasos tiroideos y sus vainas conjuntivas, que de la cápsula tiroidea van a la vaina de los vasos del cuello.

El tiroides tiene una forma semejante a una H, cuya concavidad, dirigida hacia atrás, abraza los conductos digestivo y respiratorio. Se distingue una parte media y estrecha, denominada istmo, y dos lóbulos laterales más voluminosos. Su cara anterior se relaciona con los músculos infrahioideos, la aponeurosis y la piel. Su cara posterior, cóncava, abraza el cricoides y los primeros anillos de la tráquea. Su borde inferior, cóncavo hacia abajo corresponde al primer anillo de la tráquea.

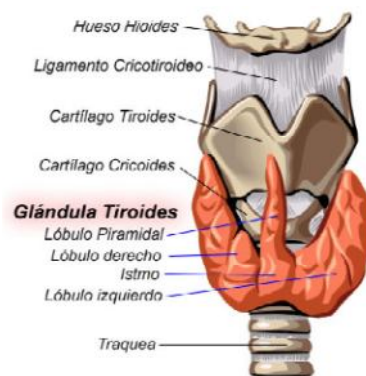


Figura 1.- Localización anatómica de la glándula tiroidea.¹

La vascularización arterial del tiroides procede de:

- a) Las dos arterias tiroideas superiores, ramas de la carótida externa, cada una de las cuales proporciona a su vez tres ramas al cuerpo del tiroides: interna, externa y posterior.
- b) Las dos arterias tiroideas inferiores, ramas de la subclavia, proporcionando cada una de ellas tres ramas: inferior, posterior y profunda.
- c) A veces, de una arteria tiroidea media o de Neubauer, que nace de la Aorta o del tronco braquiocefálico.

Las venas forman alrededor de la glándula un plexo: el plexo tiroideo, del que se pueden distinguir tres grupos:

- a) Venas tiroideas superiores, correspondientes a las arterias del mismo nombre, que drenan en la vena yugular interna, ya sea directamente o previamente en un tronco común con la facial y la lingual: el tronco tirolinguofacial.
- b) Venas tiroideas inferiores, que nacen del borde inferior de la tiroides y van a las venas yugulares internas y al tronco braquiocefálico izquierdo.
- c) Venas tiroideas medias, situadas entre las superiores y las inferiores, que drenan en la vena yugular interna.

Los linfáticos forman alrededor de la glándula un plexo peritiroideo. Los troncos que parten de él se dividen en:

- A. Linfáticos descendentes, que terminan en ganglios situados delante de la tráquea y encima del timo.
- B. Linfáticos ascendentes, divididos a su vez en: medios (que drenan en los ganglios prelaríngeos) y laterales (que lo hacen en los ganglios laterales del cuello).

Los nervios de esta región proceden:

- a) Del simpático cervical (ganglio cervical medio y segundo nervio cardíaco).

b) De los dos nervios laríngeos superiores recurrentes.

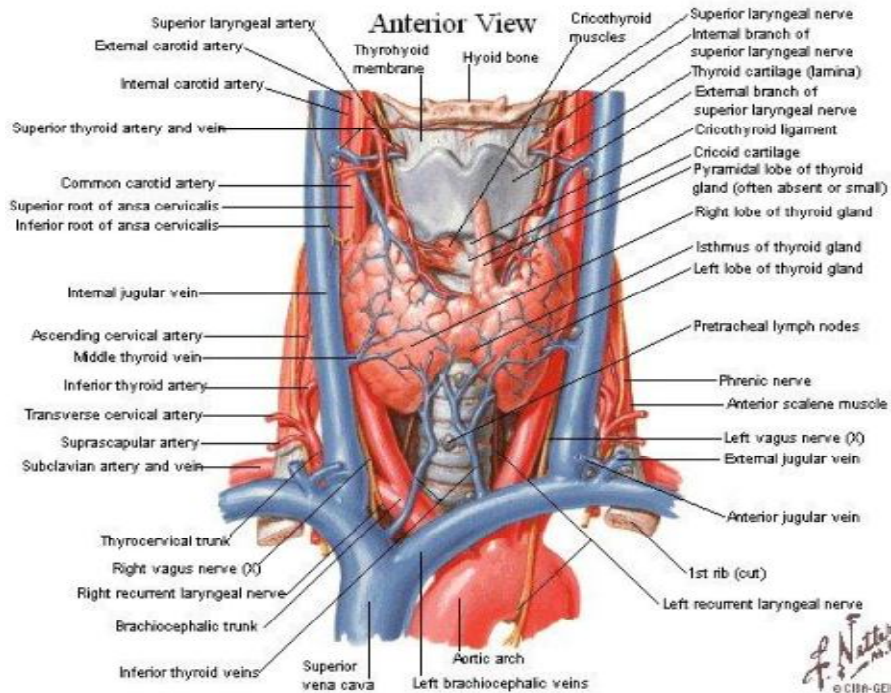


Figura 2. Estructura anatómica de la región tiroidea. Tomado de Frank H. Netter MD. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition (5th edition). Editorial Saunders Elsevier. 2010²

1.2. Recuerdo fisiopatológico

La glándula tiroidea segrega dos hormonas: la tiroxina y la triyodotironina, T4 y T3 respectivamente, que ejercen un papel de incremento del metabolismo por parte del organismo. Segrega además calcitonina, hormona importante para el metabolismo del calcio. La secreción endocrina de esta glándula está regulada por la tirotrópina (TSH), hormona secretada por la adenohipófisis.

Un 93% de las hormonas con actividad metabólica que secreta la glándula corresponde a tiroxina, siendo el 7% restante triyodotironina. Pese a ello, casi toda la tiroxina se convierte en los tejidos en triyodotironina, siendo exacta la función de ambas, difiriendo en rapidez e

intensidad de acción (la triyodotironina es cuatro veces más potente, detectándose menor cantidad en la sangre y siendo su duración de acción más breve).^{1,3}

1.3. Anatomía funcional del tiroides

Se compone de un estroma conjuntivo, una envoltura delgada y continua, que envía al interior del órgano una multitud de prolongaciones o tabiques.

Además de ese tejido conjuntivo, en la estructura de la glándula se hallan unos folículos cerrados, rellenos de una sustancia secretora llamada coloide y revestidos de células epiteliales que secretan al interior de los folículos. El principal elemento del coloide es una gran glucoproteína denominada tiroglobulina, cuya molécula contiene las hormonas tiroideas. Cuando la secreción entra en los folículos, la sangre debe absorberla de nuevo a través del epitelio folicular para que actúe en el organismo.

El tiroides contiene además en menor número una segunda población de células que constituyen la fuente de calcitonina (células C).

1.3.1 Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo

Se podría afirmar que la secreción de hormona tiroidea está controlada por dos mecanismos:

Un mecanismo supratiroideo, mediado por la tirotrópina (TSH), una hormona secretada por la hipófisis anterior que controla la secreción de hormonas tiroideas (T3 y T4) uniéndose a los receptores de TSH (R-TSH) situados en la membrana basolateral de las células foliculares del tiroides. Ello lo realiza mediante varios mecanismos: aumenta la proteólisis de tiroglobulina, incrementa la actividad de la bomba de yoduro, intensifica la

yodación de tirosina, produce hiperplasia e hipertrofia de las células tiroideas, aumentando la capacidad secretora de las mismas.

A su vez, la TSH es regulada por la TRH hipotalámica (hormona liberadora de tirotropina). Las cantidades de T3 y T4 circulantes van a ejercer inhibición tanto de la secreción de TSH como su estimulación por la TRH a través de un mecanismo de *feedback* negativo. La unión de la TSH a su receptor provoca la activación de las vías que regulan el crecimiento y función del tiroides.

Cerrando este eje, habría un mecanismo de regulación infratiroideo, mediado por la T3 y T4 producidas por el tiroides mediante retroalimentación negativa, controlando la secreción de TSH por la adenohipófisis y de TRH por el hipotálamo.

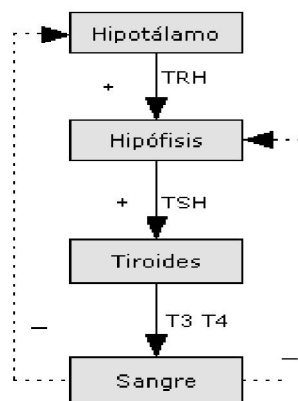


Figura 3. Eje hipotálamo- hipofisario-tiroideo.

En respuesta a un descenso de los niveles de TSH, T3, T4, a agentes físicos como el frío y a la acción del ritmo circadiano, el hipotálamo secreta TRH (hormona liberadora de tirotropina) que actúa a nivel de la adenohipófisis estimulando la secreción de TSH (tirotropina).

Asimismo, otras sustancias, como los corticoides y la dopamina, también estimulan la secreción de TSH por la adenohipófisis.

Por otro lado, el tiroides ejerce una autorregulación de su función. Los cambios del yodo orgánico glandular producen cambios recíprocos de la actividad del transporte de yoduro del tiroides y controlan el crecimiento, la captación de aminoácidos, el metabolismo de la glucosa y la síntesis de ácidos nucleicos. Estas acciones, independientes de la estimulación de TSH, se podrían considerar autorreguladoras y permiten modificar (inhibiendo la acumulación de yodo o potenciando su reducción) la respuesta a la TSH, alterando probablemente la generación de AMP-cíclico secundaria a la estimulación por TSH.

1.4. Síntesis de la hormona tiroidea

1.4.1 Formación de las hormonas tiroideas

Para que el organismo sintetice una cantidad normal de hormona tiroidea, se requiere el aporte en la dieta de yoduros inorgánicos, siendo necesaria una ingesta de alrededor de 1 mg/semana. Otra fuente de obtención sería la desyodación de las hormonas tiroideas. Los yoduros ingeridos se absorben directamente desde el tubo digestivo a la sangre y se excretan en su mayoría por vía renal, después de que la glándula tiroidea haya eliminado una quinta parte de los mismos y los haya empleado en la síntesis de hormonas. Además, se eliminan por las glándulas salivales y gastrointestinales.

Además de un adecuado aporte de yoduros, la correcta síntesis de T3 y T4 depende de un metabolismo adecuado del yodo en el interior del tiroides y de la correcta síntesis de proteína receptora de yodo, la tiroglobulina.^{1, 3}

La síntesis de hormonas tiroideas se puede dividir en los siguientes pasos ^{1,3}:

1.4.1.2 Bomba de yoduro (Atrapamiento de los yoduros):

Primera etapa de formación de las hormonas tiroideas. Consiste en que las células y los folículos de la glándula tiroides tienen la capacidad de bombear de forma activa el yoduro

al interior celular, superando su concentración unas 30 veces a la sanguínea. Es un proceso mediado por una proteína situada en la membrana plasmática de estas células y que recibe el nombre de simportador Na^+/I^- . Dicho proceso de atrapamiento depende de varios factores, siendo el más importante la concentración de TSH, que estimula la actividad de la bomba de yoduro en las células tiroideas.

1.4.1.2 Tiroglobulina y principios químicos de la formación de las hormonas tiroideas:

Las células tiroideas son células glandulares secretoras de proteínas. Se secreta en los folículos una gran molécula glucoproteica denominada tiroglobulina. Cada una de estas moléculas contiene 70 tirosinas, los principales sustratos, que junto con el yodo forman las hormonas tiroideas. Es decir, tiroxina y triyodotironina constituyen parte de la molécula de tiroglobulina durante la síntesis de hormonas tiroideas y cuando se almacenan en el coloide de los folículos.

El siguiente paso en la formación de las hormonas tiroideas sería la **oxidación del ión yoduro**, que consiste en la conversión de los iones yoduro en una forma oxidada del yodo capaz de combinarse directamente con el aminoácido tirosina. Dicho proceso es estimulado por una *peroxidasa*, que se encuentra en la membrana apical de la célula o unida a ella, justo en el punto donde la molécula de tiroglobulina deriva del aparato de Golgi y atraviesa la membrana celular hacia el coloide almacenado en la glándula.

Posteriormente, ocurrirá un proceso denominado **organificación de la tiroglobulina**, que consiste en la unión del yodo con la molécula de tiroglobulina. El yodo oxidado se une directamente o por una yodasa a la tiroglobulina a medida que ésta se libera del aparato de Golgi o se secreta al folículo por la célula apical.

La consecuencia de este proceso es la formación de dos sustancias precursoras ligadas al péptido: monoyodotirosina (MYT) y diyodotirosina (DYT). En una etapa posterior, estas yodotirosinas sufren una condensación oxidativa, nuevamente bajo el efecto de la peroxidasa. Esta reacción de acoplamiento ocurre dentro de la molécula de tiroglobulina, apareciendo diversas yodotironinas, como T4 y la T3.

Finalizada la síntesis de hormonas, cada tiroglobulina contiene unas 30 moléculas de tiroxina y algunas de triyodotironina, almacenándose en los folículos tiroideos cantidad de hormona suficiente para unos dos o tres meses, tiempo que tardarían en aparecer síntomas si se produjera un cese de la síntesis hormonal.

La tiroglobulina no se libera a la sangre en cantidades mensurables, sino que es necesario que la tiroxina y la triyodotironina se escindan de la molécula. Dicho proceso ocurre mediante unas proteinasas que digieren la molécula de tiroglobulina, liberándose las hormonas citadas y difundándose posteriormente a la sangre por los capilares de la glándula. Aproximadamente un tercio de la tirosina que contienen las moléculas de tiroglobulina no se convierten en hormona tiroidea, sino que el yodo que contienen es desprendido por una desyodasa y es reciclado por la glándula para formar nuevas hormonas tiroideas, aunque una pequeña proporción se pierde hacia la sangre (escape de yoduro). El tiroides también concentra otros aniones monovalentes, como el pertecnetato, utilizado como isótopo radioactivo (pertecnetato sódico [99mTc]). Sin embargo, el pertecnetato apenas se organifica, como ocurre con el yoduro y su permanencia en el tiroides es breve. Esta propiedad, junto con el corto período de semidesintegración, hace del pertecnetato un radioisótopo valioso para la visión del tiroides mediante gammagrafía.

Acción de diversas sustancias sobre los mecanismos de síntesis de hormona tiroidea:

Las reacciones anteriores son inhibidas por diversos agentes denominados **bociógenos**, ya que inducen la formación de bocio por inhibición de la síntesis hormonal y estimulación indirecta la secreción de TSH. Aniones inorgánicos, como el perclorato y el tiocianato, inhiben el transporte de yoduro y reducen la disponibilidad de sustrato para la formación hormonal. Sin embargo, el bocio y el hipotiroidismo generados se previenen o alivian aportando una dosis de yoduro suficientemente elevada como para garantizar un aporte adecuado a la glándula por difusión pasiva.

Los fármacos antitiroideos habituales, derivados de la tiourea y el mercaptoimidazol, ejercen un efecto más complejo sobre la biosíntesis hormonal, inhibiendo la organificación de la tiroglobulina inicial y reduciendo la proporción de DYT con respecto a MYT, bloqueando el acoplamiento de las yodotirosinas para formar las yodotironinas hormonalmente activas. Esta última reacción es la más sensible. De esta forma puede reducirse la síntesis de yodotironinas hormonalmente activas, a pesar de que la incorporación total de yodo al tiroides no se vea apenas alterada. Por ello, el efecto bociógeno de las tioureas no es controlado mediante la administración de grandes cantidades de yodo. De hecho, algunas sustancias con efecto bociógeno débil, como las sulfamidas y la antipirina, ejercen un efecto más potente cuando se administra yoduro, si bien no se comprende el mecanismo. El propio yodo bloquea la reacción de organificación y acoplamiento si se administra de forma aguda en grandes dosis. Este efecto (Wolf-Chaikoff) suele ser transitorio, si bien la administración prolongada de yoduro se asocia a una inhibición persistente de la síntesis hormonal con desarrollo del bocio, con o sin hipotiroidismo asociado (mixedema por yoduro).

El litio posee diversos efectos sobre el metabolismo intratiroideo del yodo, entre los que se encuentra la inhibición de la liberación hormonal. Los glucocorticoides producen un descenso en la concentración plasmática de hormonas tiroideas, consecuencia de la inhibición de la secreción de TSH y del descenso de la T4 unida a TBG. La T3 también desciende, en parte debido a la inhibición de la conversión de T4 en T3.

Un 93% de la hormona liberada es tiroxina y un 3% triyodotironina. Sin embargo, en los días siguientes a su secreción, como ya se ha comentado, dicha tiroxina se desyoda lentamente y forma más triyodotironina, la hormona que principalmente se emplea en los tejidos.

1.4.1.3 Transporte de la tiroxina y la triyodotironina a los tejidos

Cuando se liberan a la sangre, más del 99% de tiroxina y triyodotironina se asocian a proteínas sintetizadas por el hígado, sobre todo globulina fijadora de tiroxina (TBG), y en menor medida prealbúmina y albúmina fijadora de tiroxina (transtirenina, TTR). Dichas proteínas de unión tienen gran afinidad por las hormonas tiroideas, por lo cual éstas tardan días en liberarse a los órganos diana (en torno a 6 días la tiroxina y 1 día la triyodotironina, en función del grado de afinidad). Al llegar a las células diana, se vuelven a unir a proteínas intracitoplasmáticas y se utilizan con lentitud en un período de días o semanas. La hormona que llega al tejido es únicamente la fracción libre o no ligada y, por ello, el estado metabólico se correlaciona más estrechamente con la concentración de hormona libre que con la concentración de hormona total en el plasma; la regulación homeostática de la función tiroidea tiende a mantener la concentración normal de hormona libre.

En diversas situaciones se producen alteraciones de la interacción entre las hormonas tiroideas y las citadas proteínas plasmáticas, bien por el aumento o disminución de estas

últimas, bien por alteraciones en la concentración de hormonas tiroideas (hipotiroidismo, tirotoxicosis).

AUMENTO DE TBG	DISMINUCIÓN DE TBG
Embarazo	Andrógenos
Ingesta de anticonceptivos orales y otras situaciones de aumento de estrógenos	Hepatopatía crónica
Recién nacido	Acromegalia
Hepatitis infecciosa y crónica activa.	Síndrome nefrótico
Cirrosis biliar	Hipoproteinemia
Fármacos: Tamoxifeno, Fenotiazidas, Metadona, Clofibrato	Fármacos: Fenilbutazona, glucocorticoides, fenitoína, carbamazepina
Porfiria aguda intermitente	

Tabla I:- Situaciones de alteración en la concentración de Globulina fijadora de Tiroxina (TBG). Adaptado de Tratado de Medicina Interna. Harrison 14ª edición. 1998, 2289.⁴

Metabolismo hormonal

Una vez en el interior celular, las T4 y T3 sufren diversas reacciones, fundamentalmente de extracción secuencial de átomos de yoduro, para obtener finalmente un núcleo de tironina libre de yodo. Las vías de desyodación son responsables aproximadamente del 70% del metabolismo de T4 y de T3.

Aproximadamente un 30% de T4 se convierte en T3 mediante una 5'-monodesyodación, que posee una potencia metabólica unas tres veces superior. Esta formación extraglandular de T3 es responsable del 80% de sus niveles sanguíneos, procediendo el resto de la secreción tiroidea. Por eso, los estados patológicos y fármacos que modifican la formación de T3 reducen su concentración sérica.

**Entidades relacionadas con disminución de la conversión periférica de
T4 en T3**

Fisiológicos

Vida fetal y neonatal precoz

¿Ancianos?

Patológicos

Ayuno

Malnutrición

Enfermedad

sistémica

Traumatismo físico

Estado

postoperatorio

Fármacos (propiltiouracilo, dexametasona, propranolol, amiodarona)

Contrastes radiológicos (ipodato, iopanoato)

Tabla II. Estados asociados a una disminución de T3. Tratado Medicina Interna. Harrison 14^a edición. 1998: 2289.⁴

El tratamiento con levotiroxina sintética en los procesos de hipofunción tiroidea normaliza o casi normaliza las concentraciones séricas de T3, ya que el tiroides produce relativamente poca T3. Esto no es aplicable a los estados de hiperfunción tiroidea o de aumento de estimulación por TSH, ya que en estos casos aumenta el cociente T3 / T4 y la concentración sérica de T3 con respecto a T4. Además, cuando disminuye la producción de T4, como ocurre en la insuficiencia tiroidea precoz y en el déficit de yodo, también aumenta el cociente T3 / T4 por un mecanismo autorregulador que determina una mayor eficacia de la formación de T3.

1.5. Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas:

1.5.1 Aumentar la transcripción nuclear de un gran número de genes

Como ya se ha mencionado, antes de producirse esta acción casi toda la tiroxina pierde un yoduro formándose triyodotironina, ante la cual los receptores

intracelulares de hormona tiroidea tienen mayor afinidad. Dichos receptores intracelulares se encuentran unidos a las cadenas de ADN o junto a ellas. Al unirse a la hormona, los receptores se activan y comienzan la transcripción formándose una gran cantidad de ARN mensajero de distintos tipos y posteriormente de ARN en los ribosomas plasmáticos para formar cientos de proteínas intracelulares nuevas. Se cree que casi todas las funciones de las hormonas tiroideas son consecuencia de las acciones de estas nuevas proteínas.

1.5.2 Elevar la actividad metabólica celular

Incrementan la actividad metabólica de todos los tejidos del organismo, pudiéndose aumentar el metabolismo basal al 60-100% cuando se secretan cantidades elevadas. Se eleva la velocidad de utilización de los alimentos como fuente de energía. Aunque aumenta la velocidad de síntesis de proteínas, también lo hace el catabolismo proteico. Se acelera la velocidad de crecimiento de sujetos jóvenes, se estimulan los procesos mentales y el funcionamiento del resto de las glándulas endocrinas.

Una de las principales funciones de la tiroxina es aumentar el número y actividad de las mitocondrias, que a su vez aumentan la formación de trifosfato de adenosina (ATP), que estimula la función celular.

1.5.3 Aumentar el transporte activo de iones a través de la membrana celular

Aumenta la Na, k-ATPasa, que estimula el bombeo de sodio y potasio a través de la membrana de ciertos tejidos, produciendo calor. Además, la hormona tiroidea determina que la membrana de todas las células pierda iones sodio, con lo cual se activa el bombeo de sodio y se produce aún más calor.

1.5.4 Efecto sobre el crecimiento

En la especie humana se manifiesta sobre todo en niños en edad de desarrollo.

Un efecto importante de la hormona tiroidea consiste en el estímulo y desarrollo del cerebro durante la vida fetal. Si el feto no secreta suficiente cantidad de hormona, el crecimiento y maduración del cerebro antes y después del nacimiento se retrasan y su tamaño es más pequeño del normal. Si no se administra hormona tiroidea en las primeras semanas del nacimiento, el niño que carece de glándula tiroidea puede presentar un retraso mental permanente.

1.5.5 Efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

Debido, probablemente, al aumento de las enzimas metabólicas que generan las hormonas tiroideas, se produce una estimulación global del metabolismo de los hidratos de carbono, que comprende:

- Rápida captación de glucosa por las células.
- Aumento de la glucólisis.
- Incremento de la gluconeogénesis.
- Mayor absorción de éstos en el tubo digestivo.
- Aumento de la secreción de insulina.

1.5.6. Estimulación del metabolismo de los lípidos

Los lípidos se movilizan con mayor rapidez del panículo adiposo, lo que disminuye el depósito de grasas en el organismo, incrementándose la cantidad de ácidos grasos libres y su oxidación por las células.

Así pues, el aumento de hormona tiroidea produce un descenso de la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, a costa de un aumento en la cantidad de ácidos grasos libres.

Por el contrario, el descenso de hormona tiroidea produce un aumento en estos parámetros y casi siempre produce un aumento de lípidos en el hígado. Dicha situación, prolongada en el tiempo se asocia a aterosclerosis.

Uno de los mecanismos por los que la hormona tiroidea reduce la concentración plasmática de colesterol es el aumento de su secreción. El probable mecanismo sería que la hormona tiroidea induce un número elevado de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las células hepáticas, lo que determina su rápida eliminación del plasma por el hígado y la secreción subsiguiente colesterol en estas lipoproteínas por las células hepáticas.

1.5.7 Variaciones del peso corporal

Cantidades elevadas de hormona tiroidea producen casi siempre adelgazamiento, mientras que una disminución se acompaña de incremento de peso. Aunque este efecto no siempre se produce, ya que la hormona tiroidea influye en el apetito y se produce un efecto compensador.

1.5.8 Efecto de las hormonas tiroideas sobre el aparato cardiovascular

a) Aumento del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco

El aumento excesivo del metabolismo provoca un incremento de utilización de oxígeno por los tejidos y una liberación excesiva de productos metabólicos finales, éstos dilatan los vasos tisulares, lo que incrementa el flujo sanguíneo de los tejidos y secundariamente el gasto cardíaco.

b) Incremento de la frecuencia cardíaca

Se eleva más de lo que cabría esperar por el aumento del gasto cardíaco. Parece que la hormona tiroidea tiene un efecto sobre la excitabilidad del corazón, elevando la frecuencia cardíaca.

c) Influencia sobre la tensión arterial

La presión arterial media suele permanecer normal tras la administración de hormona tiroidea. No obstante, al aumentarse el flujo sanguíneo entre latidos la presión diferencial a menudo se eleva.

1.5.9 Influencia sobre la respiración

El incremento del metabolismo aumenta la utilización de oxígeno y la subsecuente formación de dióxido de carbono. Este efecto aumenta todos los mecanismos que aumentan la frecuencia y profundidad de la respiración.

1.5.10 Influencia sobre el aparato digestivo

Aumenta el apetito, eleva la secreción de jugos digestivos y aumenta la motilidad del aparato digestivo. De hecho, el hipertiroidismo se acompaña a menudo de diarrea, por el contrario el hipotiroidismo suele cursar con estreñimiento.

1.5.11 Influencia sobre el sistema nervioso central

La hormona tiroidea acelera la función cerebral, disociándola también a menudo. Su ausencia disminuye esta función. Los hipertiroideos son susceptibles a manifestar tendencias psiquiátricas concretas (como, por ejemplo, ansiedad, tendencias obsesivas e incluso paranoias).

1.5.12 Influencia sobre el aparato locomotor

Un ligero incremento de hormona tiroidea desencadena una reacción muscular enérgica. Sin embargo, por un catabolismo excesivo de las proteínas los músculos

se debilitan. Por otro lado, la carencia de hormona tiroidea disminuye la actividad de los músculos, que se relajan lentamente tras una contracción.

Un signo claro de hipertiroidismo es el temblor muscular de frecuencia rápida, que se atribuye a aumento de reactividad de las sinapsis neuronales en las zonas medulares que controlan el tono muscular.

1.5.13 Efecto sobre el sueño

Por los efectos activadores descritos de la hormona tiroidea sobre la musculatura y el SNC, los hipertiroideos suelen sentirse siempre cansados, pero les cuesta conciliar el sueño debido a los efectos excitantes de dicha hormona. Por el contrario, el hipotiroidismo se caracteriza por somnolencia extrema y un aumento en la duración del tiempo de sueño total.

1.5.14 Efecto sobre otras glándulas endocrinas

Eleva la secreción de casi todas las glándulas, así como su necesidad tisular.

Aumenta el metabolismo de la glucosa de todo el organismo, lo que se asocia a mayor necesidad de secreción de insulina por el páncreas.

Incrementa muchas actividades metabólicas relacionadas con la formación de hueso, elevando como consecuencia las necesidades de hormona paratiroidea.

Se eleva la velocidad hepática de desactivación de glucocorticoides suprarrenales, aumentando retroactivamente la liberación de hormona corticosuprarrenal por la adenohipofisis y, por último, un aumento de secreción de glucocorticoides por las suprarrenales.

1.5.15 Efecto sobre la función sexual

En los varones, la carencia de hormona tiroidea produce una disminución de la libido, generando impotencia una carencia excesiva de hormona.

En las mujeres, se suelen producir alteraciones en la cantidad y duración de los ciclos menstruales, por lo general menorragia y polimenorrea, aunque en algunos casos pueden producirse menstruaciones irregulares e incluso amenorrea. Al igual que los varones, la secreción excesiva de hormona produce pérdida de la libido.

La acción de las hormonas tiroideas sobre las gónadas no se circunscribe a una función concreta, sino que se debe a efectos directos metabólicos sobre las gónadas y a ciertos efectos de retroacción a través de las hormonas hipofisarias que controlan las funciones sexuales.

2. Patología funcional tiroidea

La patología de la glándula tiroides representa, junto con la diabetes mellitus tipo 2, uno de los motivos de consulta endocrinológica más frecuentes en Atención Primaria. Dentro de dicha patología, las alteraciones más habituales son las relacionadas con la patología funcional, que abarcaría un espectro que oscila entre el incremento de hormona tiroidea en la sangre (hipertiroidismo) y manifestaciones clínicas y/o analíticas debidas a un descenso de dicha hormona (hipotiroidismo).

Para determinar la función del tiroides la prueba de laboratorio inicial más adecuada es la determinación de hormona tirotrópica hipofisaria (TSH) en sangre.

La prevalencia de patología funcional tiroidea tiene una variación poblacional que depende de diversos factores, como son el género, la edad, la ingesta de yodo en la dieta

y el nivel de TSH empleado para definir su diagnóstico y técnica que se utilice para su determinación. De hecho, la medida de TSH es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de alteraciones funcionales tiroideas. Los valores normales de referencia son: 0,15-6 μ U/ml, con variaciones dependientes del laboratorio. En nuestro medio se trabaja con un rango normal de referencia de 0,27-4,2 μ U/ml. No obstante, hay ciertas entidades en las que la determinación aislada de TSH puede resultar limitada para el estudio o tratamiento de la disfunción tiroidea primaria, como son las enfermedades sistémicas agudas o psiquiátricas graves, neonatos, en los tres meses siguientes al tratamiento con I_{131} y en casos de enfermedad de origen hipofisario.

Otra determinación de utilidad para completar el diagnóstico es la T_4 libre, menos influida que la T_4 total por las proteínas transportadoras. Con un rango de referencia normal en nuestro medio que oscila entre 0,80-1,90 ng/dl.

Determinaciones, como la de T_3 , son útiles en patologías poco comunes.

Existen anticuerpos que actúan contra el tiroides implicados en ciertas patologías, que estimulan su crecimiento o la síntesis hormonal (dirigidos contra receptores de TSH). Los denominados anticuerpos antimicrosomales frente a la peroxidasa tiroidea (anticuerpos anti-TPO) son los más específicos de patología tiroidea, mientras que los anticuerpos antitiroglobulina tienen una baja especificidad. La presencia de anticuerpos antitiroglobulina en ausencia de los antiperoxidasa no se asocia de forma significativa a enfermedad tiroidea. La prevalencia de anticuerpos antiTPO en estudios poblacionales sin evidencia de enfermedad tiroidea oscila entre el 10-15%, siendo las tasas 3-4 veces superiores en mujeres.⁵ Estos anticuerpos anti-TPO son frecuentes en enfermedades autoinmunes, sin ser específicos de una etiología concreta. Además pueden ser positivos en otras patologías (síndrome de Down, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome

de Sjögren, insuficiencia suprarrenal, etc.) y la administración de algunos fármacos (amiodarona, interferón alfa) y el tabaco pueden provocar su aparición o aumentar sus títulos.⁶

A pesar de esto, existen evidencias sobre el valor pronóstico de los títulos altos de estos anticuerpos y el riesgo de hipotiroidismo en diversas situaciones. Así, por ejemplo, la progresión del hipotiroidismo subclínico a clínico será de un 4,3% anual si los anticuerpos microsomales y antitiroglobulina son positivos, frente a un 2,6% si sólo lo es uno de ellos. Se propone solicitar estos anticuerpos en rangos de TSH mayor o igual a 5 µU/ml.⁵

2.1 Prevalencia de patología funcional tiroidea:

La prevalencia de patología funcional tiroidea descrita en diferentes poblaciones varía ampliamente dependiendo de diversos factores, como los rangos de TSH según la técnica empleada para su determinación, las edades estudiadas, la distribución poblacional y el contenido en yodo de las diferentes poblaciones. Según diferentes estudios, dicha prevalencia puede oscilar desde una cifra inferior al 0,5% para el hipertiroidismo a un 16% para el hipotiroidismo subclínico en población de más de 60 años.^{4, 7}

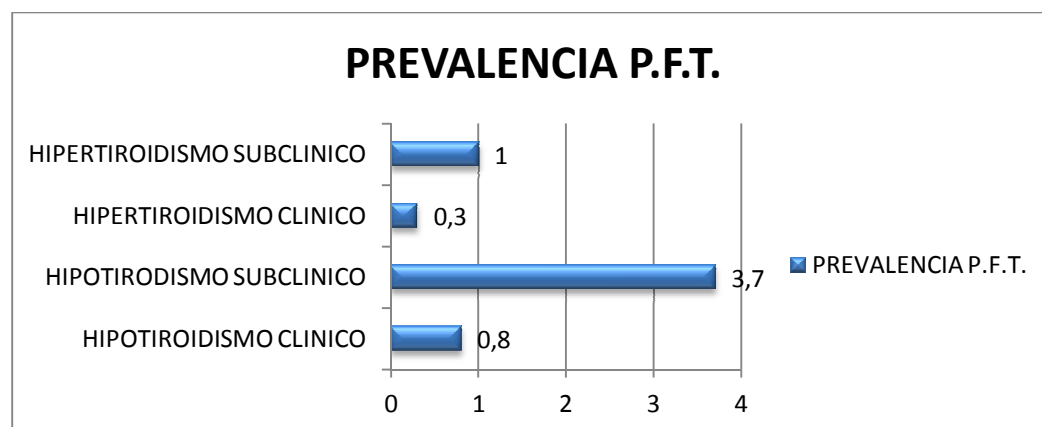


Gráfico 1.- Prevalencia de la patología funcional tiroidea (%) con respecto a la población general.⁸

8. Postparto.
9. Pacientes con enfermedades autoinmunes.
10. Historia familiar de enfermedad tiroidea.
11. Cirugía o radioterapia tiroidea.
12. Diabetes mellitus.

Asimismo, algunas alteraciones analíticas que se asocian con cierta frecuencia al hipotiroidismo y nos deben hacer sospecharlo cuando persisten en el tiempo, como son cifras de colesterol elevadas, anemia, hiponatremia, elevación de la creatinfosfoquinasa, de la lactato deshidrogenasa y de la prolactina. Por otro lado, la hipercalcemia y la elevación de la fosfatasa alcalina nos harían sospechar hipertiroidismo.¹¹

Por norma general, no se acepta un cribado sistemático poblacional de disfunción tiroidea, si no que se reservaría en principio a los siguientes grupos:¹⁰⁻¹²

1. Adultos mayores de 35 años y después cada 5 años en caso de normalidad.
2. Población con mayor riesgo de padecer enfermedad tiroidea, en los que puede ser necesario realizarlo antes de cada 5 años.
3. Neonatos.
4. Embarazo, con el fin de detectar un posible hipotiroidismo que podría provocar un retraso en el desarrollo neurológico del recién nacido. Su realización se recomienda en la primera visita preconcepcional.

2.2. Espectro de la patología funcional tiroidea

2.2.1 Hipertiroidismo

Se define esta entidad como un aumento mantenido de la secreción y síntesis de hormonas por la glándula tiroidea.

El término tirotoxicosis se usa para definir la situación de incremento del metabolismo resultante de que ambas hormonas tiroideas estén elevadas. Por tanto, no son términos sinónimos, ya que se puede dar tirotoxicosis por administración o producción exógenas de hormona tiroidea.

Basándonos en lo anterior, se pueden distinguir dos grandes grupos de tirotoxicosis, en función de la presencia o no de hipertiroidismo asociado: ²⁶

a) Trastornos asociados a hiperfunción tiroidea (Hipertiroidismo)

Caracterizados por presentar un aumento mantenido de la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, lo que se traduce en un aumento de la captación de yodo radiactivo en la gammagrafía tiroidea.

Se encuentra una glándula relativamente aumentada de tamaño, con mayor número de células y de secreción hormonal. Dichos cambios, a nivel celular, se asemejarían a los que produciría un exceso de TSH. De hecho, casi siempre se aíslan en la sangre sustancias que ejercen efecto *TSH-like* en forma de anticuerpos. Dichos anticuerpos se denominan inmunoglobulinas tiroestimulantes (TSI) y son fruto de una inmunidad desarrollada contra el propio tiroides. Tienen un efecto más prolongado en duración que la TSH y suprimen la formación adenohipofisaria de ésta.

Un tipo especial de hipertiroidismo, que no estaría incluido en esta etiología autoinmune, sería el adenoma tiroideo, una tumoración que se desarrolla en el tejido tiroideo y secreta gran cantidad de hormona, quedando inhibida la función del resto de la glándula, ya que la hormona producida por el adenoma suprime la producción de TSH por la hipófisis.

Las causas más importantes son:

- **Enfermedad De Graves**

Causa más frecuente de hipertiroidismo, constituyendo el 60-70% de todas las tirotoxicosis. Es más frecuente en mujeres en torno a la 3^a-4^a década de la vida, aunque puede aparecer en cualquier edad. Se trata de una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH (denominados TSI) en el suero, que actúan estimulando dicho receptor. Otras manifestaciones, aparte del hipertiroidismo, pueden ser bocio difuso, oftalmopatía y dermatopatía. Dicha clínica no suele aparecer de modo simultáneo o de forma completa en un mismo paciente. Además, una vez que dichas manifestaciones aparecen suelen llevar un curso independiente las unas de las otras. Como otras enfermedades autoinmunes, la enfermedad de Graves puede cursar con fases de exacerbación y remisión, de inicio y duración variables e imprevisibles.

- **Bocio multinodular tóxico**

Es la segunda causa más frecuente de hipertiroidismo. Se suele dar en mujeres de edad superior a 40-50 años, con historia de bocio nodular de larga evolución. En el contexto de un bocio nodular preexistente, uno o varios nódulos desarrollan autonomía funcional por un mecanismo que no se conoce con exactitud, pero que se cree relacionado con mutaciones del receptor de TSH, derivando en una hiperestimulación del dicho receptor en ausencia de TSH. Suele ser un proceso de desarrollo lento, aunque a veces el hipertiroidismo se puede desencadenar de forma rápida tras una sobrecarga de yodo (administración de fármacos con alto contenido en yodo, contrastes radiológicos o sal yodada).

- **Adenoma tóxico**

Tercera causa en frecuencia de hipertiroidismo. También se presenta con mayor frecuencia en mujeres, pero a una edad menor que el bocio multinodular tóxico (20-30

años). En este caso, un adenoma folicular adquiriría autonomía funcional independiente de TSH, resultante del desarrollo de mutaciones en el gen del receptor de TSH.

- **Hipertiroidismo yodo inducido (Jod-Basedow)**

Menos frecuente que los anteriores. Se produce cuando aumenta el aporte de yodo a un sujeto con autonomía funcional tiroidea latente (por bocio nodular o, más raramente, por Enfermedad de Graves), que no se había manifestado clínicamente de forma previa por estar deficitario en yodo. Se puede producir de forma aguda, tras una sobrecarga de yodo (por ejemplo, tras la realización de una exploración con contrastes yodados) o bien de forma más larvada, en el contexto de tratamientos con fármacos ricos en yodo, típicamente amiodarona.

- **Adenoma hipofisario secretor de TSH**

Desencadena un hipertiroidismo por exceso de producción de TSH. Se trata de una situación clínica muy infrecuente. Se suele deber a macroadenomas hipofisarios, que en su mayoría presentan al momento del diagnóstico invasión de estructuras vecinas, con clínica compresiva a dicho nivel.

- **Resistencia hipofisaria a TSH**

Se trata de una entidad muy rara que implica la resistencia selectiva por parte de la hipófisis al mecanismo de retroalimentación negativa que las hormonas tiroideas realizan a dicho nivel, que regula la secreción de TSH.

- **Tumor trofoblástico**

Es una entidad muy poco frecuente que se puede desarrollar en mujeres con mola hidatidiforme o coriocarcinoma, por estimulación directa del receptor de TSH por la HCG.

- **Hiperémesis gravídica**

En esta situación es frecuente la elevación de T4 libre y T3 libre, también debida a la estimulación del receptor de TSH por la HCG.

b) Trastornos no asociados a hiperfunción tiroidea

No está implicado un aumento del funcionamiento de la glándula tiroidea, debiéndose el aumento de hormonas en sangre periférica a otro mecanismo. Excepto la tiroiditis subaguda, todas son entidades relativamente infrecuentes. Cursan con baja captación de yodo radiactivo en la gammagrafía tiroidea.¹⁴

- **Tiroiditis subaguda**

De probable etiología vírica, se trata de una inflamación subaguda del tiroides, que conlleva a liberación de la hormona preformada y almacenada. Cursa con sintomatología general (fiebre o febrícula, afectación sistémica más o menos grave) y dolor cervical intenso, que puede cursar con inflamación a nivel local e irradiarse a la mandíbula, oídos y occipucio, y que se agrava con la deglución y la palpación tiroidea. Se acompaña de elevación en la VSG en analítica sanguínea y disminución de la captación de yodo radiactivo en la gammagrafía tiroidea, de tal modo que la ausencia de alguno de estos dos datos prácticamente descarta el diagnóstico. Generalmente la fase de tirotoxicosis se sigue de una fase de hipotiroidismo, cuando se agotan las reservas hormonales y todavía no se ha producido la recuperación funcional de la glándula.

- **Tiroiditis silente y postparto**

Probablemente son dos variantes de un mismo trastorno, que se diferencian sólo en su relación con el embarazo. Ambas son patologías autoinmunes y, a diferencia de la tiroiditis subaguda, cursan sin dolor cervical ni datos inflamatorios locales. La disfunción tiroidea resultante es transitoria y la fase de tirotoxicosis puede seguirse de una fase de hipotiroidismo, que suele ser pasajera. Ambos cuadros, y especialmente la postparto, tienden a recidivar y pueden acabar con el desarrollo de un hipotiroidismo permanente.

- **Tiroiditis por fármacos (amiodarona, interferón alfa)**

- **Tirotoxicosis facticia**

Se produce por administración exógena de hormona tiroidea en dosis suprafisiológicas, de forma voluntaria o por sobretratamiento con tiroxina en pacientes hipotiroideos.

- **Producción ectópica de hormona tiroidea**

Se puede dar una producción ectópica de hormonas tiroideas en casos de estruma ovárico con tejido tiroideo funcionante o en pacientes con metástasis funcionantes de un carcinoma folicular de tiroides.

Clínica del hipertiroidismo

A grandes rasgos, los síntomas comunes a cualquier etiología serían los siguientes:

- Estado de gran excitabilidad.
- Intolerancia al calor.
- Aumento de la sudoración.
- Adelgazamiento leve o extremo.
- Diarrea.
- Debilidad muscular.
- Nerviosismo u otros trastornos psíquicos.
- Fatiga extrema e insomnio de conciliación.
- Temblor de manos.
- Exoftalmos.

Junto con lo anterior, las características de las principales entidades serían:

- Enfermedad de Graves: Tirotoxicosis con bocio difuso, oftalmopatía, dermopatía y/o presencia en suero de TSI.
- Bocio tóxico multinodular: Tirotoxicosis con bocio multinodular y captación aumentada de yodo radiactivo.

- Tirotoxicosis sin bocio y captación de yodo radiactivo disminuida: tiroiditis, ingesta de hormonas tiroideas, etc

Diagnóstico del hipertiroidismo

Se realiza demostrando la presencia de niveles elevados de hormonas tiroideas en sangre (T3 y T4 libres), con una TSH suprimida. Existen algunas variantes dentro de esta entidad: ¹³

- T3 toxicosis: T3 libre elevada, con T4 normal y TSH suprimida. Normalmente se encuentra este patrón al inicio de la tirotoxicosis.
- T4 toxicosis: T4 libre elevada y T3 libre normal, con TSH suprimida. Este patrón se suele encontrar en pacientes con tirotoxicosis y enfermedad sistémica debilitante concurrente y en ancianos.

Tratamiento del hipertiroidismo

El tratamiento de la tirotoxicosis es diferente según cuál sea la causa que lo produzca, lo cual hace importante cierta precisión en el diagnóstico etiológico. En las formas que cursan con hipertiroidismo el tratamiento intenta limitar la cantidad de hormona producida por la glándula así como la sintomatología derivada de su acción periférica.

- **Tratamiento de la enfermedad de Graves**

Cursa con un hipertiroidismo que se caracteriza por fases cíclicas de exacerbación y remisión de inicio y duración variables e imprevisibles. El objetivo del tratamiento es una mejoría rápida de la clínica y una disminución en la producción hormonal. Para ello, contamos con tres modalidades de tratamiento:

- Tratamiento farmacológico:
 - Beta-bloqueantes (atenolol, propanolol): Mejoran los síntomas debidos a exceso de actividad adrenérgica (taquicardia, temblor, intolerancia al calor, etc.).

- Tionamidas (metamizol, carbimazol, propiltiouracilo): Inhiben la peroxidación y organificación necesarias para la síntesis de hormonas tiroideas. Tienen cierta acción inmunosupresora, lo cual es útil en determinadas enfermedades, como la enfermedad de Graves.

El objetivo del tratamiento con estos fármacos es conseguir el estado eutiroides en 3-6 semanas. Logrado el mismo, se puede optar por tratamiento definitivo con I_{131} o cirugía o bien mantener el tratamiento antitiroideo de forma prolongada. En este último caso, la duración del tratamiento no está establecida, aunque parece ser que cuanto mayor sea, más posibilidades de remisión tras la suspensión. Se ha sugerido una duración óptima de 12-18 meses.¹⁴

El control del tratamiento se establece mediante la medición de T3, T4 y TSH en sangre.

El metamizol es el fármaco de primera elección en niños y adultos, salvo en los siguientes casos:^{15,16, 17}

- Primer trimestre del embarazo.
 - Efectos secundarios de MTZ (salvo agranulocitosis) que no sean candidatos para cirugía o tratamiento con I_{131} .
 - En hipertiroidismos graves o en una tormenta tiroidea (debido al bloqueo de la conversión periférica de T4 a T3 por el propiltiouracilo).
- Otros fármacos:
 - Yodo: Inhibe la liberación de hormona preformada. Útil en hipertiroidismos graves y como preparación a cirugía tiroidea, ya que disminuye la vascularización glandular. Se usa en combinación con tionamidas, ya que su administración aislada puede estimular la síntesis glandular de hormonas tiroideas.

- Glucocorticoides: Inhiben la conversión periférica de T3 a T4 y en la enfermedad de Graves inhiben además la secreción hormonal. Útiles en casos graves.

2) Tratamiento con I¹³¹:

Se administra una solución oral con dicho compuesto con el fin de producir una ablación del tejido glandular en 6-8 semanas. El efecto secundario más importante es el desarrollo de hipotiroidismo, que puede suceder rápidamente tras el tratamiento o años después, lo que obliga a control de la función tiroidea de por vida. No se puede administrar en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil es importante que se asegure una anticoncepción durante los 6-12 meses siguientes a su administración.

En hipertiroidismos leves se puede usar como primera línea de terapia. En casos más graves o ancianos con patología cardíaca, se recomienda conseguir el estado eutiroides con fármacos antes de su administración. Un 20% pueden requerir una segunda dosis de I¹³¹, sobre todo en hipertiroidismos muy graves o bocios muy grandes.¹⁸

C. Tratamiento quirúrgico:

Se suele realizar una tiroidectomía subtotal, previa preparación con fármacos antitiroideos (para alcanzar el eutiroidismo) y con soluciones yodadas (para disminuir la vascularización de la glándula). Sus efectos secundarios más importantes son los derivados de la técnica quirúrgica (lesión del nervio recurrente e hipoparatiroidismo) y el desarrollo de hipotiroidismo postquirúrgico.

La cirugía está indicada en bocios compresivos y en niños y adolescentes (aunque no esté demostrado el efecto carcinógeno del yodo a estas edades).

- **Tratamiento del adenoma tóxico y del bocio multinodular tóxico**

Raramente se produce resolución espontánea con tratamiento antitiroideo prolongado, a diferencia de lo que ocurre con la enfermedad de Graves. Por ello, se debe realizar un tratamiento definitivo con cirugía o I¹³¹. Al igual que en el caso anterior, en casos muy graves o pacientes ancianos está indicado un tratamiento antitiroideo inicial para conseguir un estado eutiroideo antes de optar por un tratamiento definitivo.

Como normas generales:

El I¹³¹ estaría indicado en ancianos o pacientes con alto riesgo quirúrgico. En el adenoma tóxico, el I¹³¹ estaría especialmente indicado, ya que captaría sólo la zona hiperfuncionante produciendo pocas lesiones en el resto del tejido tiroideo.

La cirugía estaría indicada en bocios grandes y compresivos, cuando se requiera una resolución más rápida del cuadro y en mujeres en edad fértil que deseen descendencia en los próximos meses.

- **Tratamiento de la tirotoxicosis sin hipertiroidismo**

El tratamiento sería contra la causa desencadenante del trastorno y sintomático, ya que no habría hiperfunción tiroidea asociada.

2.2.2 Hipertiroidismo subclínico

Es definido por concentraciones de TSH bajas o indetectables en presencia de T4 y T3 libres normales. Probablemente se trata de un trastorno frecuente, con una prevalencia del 0,65% y una incidencia de 29 casos / 100 000 habitantes. Pocos evolucionan a hipertiroidismo franco en estudios realizados.¹⁹

Aunque los sujetos que lo presentan suelen estar asintomáticos, el término subclínico no es muy adecuado, ya que presentan modificaciones de la función del sistema

cardiovascular, incluyendo un aumento del riesgo de desarrollar fibrilación auricular y puede acelerar el agravamiento de osteoporosis.²⁰

Sus causas más frecuentes son el sobretratamiento con L-tiroxina (hipertiroidismo subclínico exógeno) y la autonomía glandular tiroidea por Enfermedad de Graves o una enfermedad nodular tiroidea (hipertiroidismo subclínico endógeno).²⁰

- **Tratamiento**

- Ajustar la dosis de l-tiroxina en el hipertiroidismo subclínico exógeno para mantener los niveles de TSH dentro del rango de la normalidad.
- En el hipertiroidismo subclínico endógeno persistente el tratamiento es más controvertido, ya que no hay estudios que demuestren el beneficio clínico de restaurar la normalidad de TSH. Probablemente, sea razonable tratar a los sujetos de edad avanzada con TSH <0,1 mU/litro y aquellos con riesgo de complicaciones cardiacas y óseas.²¹

2.2.3 Hipotiroidismo

Es el síndrome que resulta de la disminución de la producción y secreción de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3). Se puede producir por alteraciones a cualquier nivel del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, clasificándose en función del nivel en el que se localice en:

- a. Hipotiroidismo primario:** Forma más común de hipotiroidismo, debida a una alteración primaria de la glándula tiroidea. Afecta al 1-3% de la población general, siendo más frecuente en mujeres y representando el 95% de todos los casos de hipotiroidismo. Analíticamente cursa con aumento de la secreción de tirotrópina (TSH).
- b. Hipotiroidismo central:** 5% de casos de hipotiroidismo. Debido a una alteración hipofisaria que provoca disminución de la secreción de TSH (hipotiroidismo

secundario) o a una alteración hipotalámica que provoca una disminución de la secreción de TRH (hipotiroidismo terciario).

Causas de hipotiroidismo primario: Por lo general, se inicia por un probable fenómeno de autoinmunidad contra la glándula tiroidea, que no estimula la glándula sino que la destruye. En casi todos estos pacientes se produce un proceso inflamatorio (“tiroiditis”), que origina un deterioro progresivo de su función y, en última instancia, un fenómeno de fibrosis, que acaba en secreción escasa o nula de hormona tiroidea.

Otros tipos de hipotiroidismo se asocian al incremento del tamaño de la glándula, denominándose bocio tiroideo. El bocio puede ser por déficit alimenticio en la ingesta de yoduro o como compensación de un fenómeno de tiroiditis existente en la glándula. No menos importante es comentar la existencia de alimentos bociógenos, que ejercen cierta actividad antitiroidea e inducen un aumento del tiroides estimulado por TSH.

Así pues, las principales causas de hipotiroidismo primario serían las siguientes:

a. Tiroiditis crónica autoinmune de Hashimoto: Causa más frecuente de hipotiroidismo en áreas no deficitarias en yodo y en niños. Es más frecuente en mujeres de edad media (40-60 años). Puede cursar con o sin bocio, siendo esta última forma un estado terminal de la enfermedad en la que se ha producido atrofia glandular. Tiene una etiología autoinmune, con tendencia a asociarse con otras patologías de esta etiología. El 80% presentan anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos.

b. Hipotiroidismo iatrogénico:

1. Post-tiroidectomía: Su aparición depende de la extensión de la cirugía y de si existe o no patología en el resto tiroideo no extirpado. Suele aparecer unas 2-4 semanas tras la tiroidectomía total, y en un tiempo variable tras la subtotal, desarrollándose por lo general en el curso del primer año tras la cirugía. Entre

los pacientes que están eutiroideos tras ese primer año, cada año aproximadamente el 0,5-1% desarrolla hipotiroidismo.

2. Post-tratamiento con Iodo 131 ($I-131$): el desarrollo de hipotiroidismo también es más frecuente durante el primer año tras el citado tratamiento. La incidencia anual de hipotiroidismo tras ese primer año entre los pacientes que están eutiroideos es del 0,5-2%.

3. Tras radiación externa del cuello: el efecto de la radioterapia externa es dosis dependiente y su desarrollo es gradual.

c. *Hipotiroidismo yodoinducido*: Puede ser producido tanto por defecto como por exceso de yodo. El defecto de yodo es la causa más frecuente de hipotiroidismo y bocio en todo el mundo, afectando aproximadamente a 200 millones de personas.

El exceso de yodo también puede producir hipotiroidismo, porque inhibe la síntesis y liberación de T3 y T4 (efecto Wolff Chaikoff). Este efecto es más grave en pacientes con patología tiroidea subyacente y en neonatos.

d. *Fármacos*: Pueden interferir con la síntesis de hormonas tiroideas (litio, yodo, fármacos con alto contenido en yodo como la amiodarona, contrastes yodados, antitiroideos), aumentar su metabolismo (carbamecepina, rifampicina, fenobarbital) o interferir con su absorción cuando el paciente está a tratamiento sustitutivo (colestiramina, sucralfato, sales de hierro).

e. Defectos hereditarios de la síntesis de hormonas tiroideas: producen hipotiroidismo con bocio, que casi siempre se manifiesta al nacimiento.

f. *Agenesia o disgenesia tiroidea*: es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito. No se asocia con bocio.

- g. Enfermedades infiltrativas: ocasionalmente algunas enfermedades infiltrativas o por depósito pueden provocar hipotiroidismo primario (hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis, leucemia).

El **hipotiroidismo secundario** es debido a un déficit de TSH. Sus causas más frecuentes son el adenoma hipofisario (causa más habitual), necrosis hipofisaria posparto (Síndrome de Sheehan), traumatismos e hipofisitis. El déficit de TSH, aunque puede ser aislado por lo general se asocia a otros déficits hipofisarios.

El **hipotiroidismo terciario** se debe a un déficit de producción de TRH. Puede ser consecuencia de una alteración hipotalámica o en estructuras vecinas o bien a una alteración en el sistema porta hipotálamo-hipofisario.

Clínica del hipotiroidismo

No existe sintomatología específica de esta entidad, siendo ésta independiente de la causa que la provoque. Ninguno de los síntomas es demasiado sensible o específico para su diagnóstico, debiendo hacer sospechar esta entidad la combinación de varios de ellos. La intensidad de la sintomatología está influida por la velocidad de instauración y las características del paciente (edad, coexistencia de otras patologías, etc.).

Así pues, el hipotiroidismo en el adulto podría tener los siguientes síntomas:

- Somnolencia extrema y fatiga diurna.
- Lentitud muscular desmesurada.
- Disminución de la frecuencia cardíaca y menor gasto cardíaco.
- Reducción del volumen sanguíneo.
- En ocasiones, aumento de peso.
- Estreñimiento.
- Lentitud mental.

- Insuficiencia de funciones tróficas del organismo (disminución del crecimiento del cabello, descamación cutánea).
- Voz ronca.
- En casos extremos, un aspecto edematoso del cuerpo denominado mixedema.

Cuando se produce un hipotiroidismo tras cirugía tiroidea o tras la administración de radioyodo, la sintomatología se manifiesta de un modo más brusco, principalmente con astenia y calambres musculares.

Además, el hipotiroidismo en niños puede tener algunas características especiales:

En neonatos provoca ictericia fisiológica persistente, llanto ronco, distensión abdominal, hipotermia, letargia y problemas de alimentación. El hipotiroidismo congénito afecta a 1 de cada 4000 recién nacidos, desarrollándose un cuadro denominado cretinismo si no reciben tratamiento en las primeras semanas de vida (talla corta, rasgos toscos, macroglosia, escasez de vello y retraso irreversible del desarrollo físico y mental).

En niños más mayores se produce un retraso del crecimiento lineal (talla corta) y en la maduración sexual.

Diagnóstico del hipotiroidismo

Como ya se ha comentado, la determinación hormonal aislada más útil es la TSH sérica, que se encuentra elevada en todas las formas de hipotiroidismo primario, siendo normal o indetectable en el hipotiroidismo hipofisario e hipotalámico. El descenso en la T4 libre es frecuente en todas las causas de hipotiroidismo. La concentración de T3 libre es menos específica que la T4 libre, ya que puede estar disminuida en pacientes eutiroideos con enfermedades sistémicas graves o debilitantes.

Hallazgos analíticos comunes en el hipotiroidismo, aunque inespecíficos son: anemia, hipercolesterolemia, aumento de LDH, CPK, AST. En los hipotiroidismos centrales se asocian también otros déficits hormonales (GH, FSH, LH y ACTH). La técnica más útil para distinguir el hipotiroidismo secundario del terciario son las técnicas de imagen (RMN cerebral).

Hipotiroidismo primario	TSH elevada T4 libre baja
Hipotiroidismo central	TSH normal o baja T4 libre baja Pueden existir otros déficits hormonales

Tabla IV. Alteraciones analíticas en distintos tipos de hipotiroidismo.

2.2.4. Hipotiroidismo subclínico

Se define por cifras elevadas de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas en suero.

Debido a la existencia de técnicas analíticas muy sensibles para la determinación de TSH, se pueden detectar disfunciones tiroideas que, o bien son clínicamente asintomáticas, o bien producen una sintomatología vaga e inespecífica. Existen una serie de factores o situaciones de riesgo para desarrollar este tipo de alteraciones, siendo las situaciones más comunes la destrucción autoinmune de la glándula, cirugía previa sobre la misma o la ingesta de yodo radioactivo. Asimismo, el tratamiento con algunos fármacos se ha visto también vinculado con dichas afecciones (amiodarona, litio, citocinas).²³

Es llamativa la variabilidad en la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en los diferentes estudios realizados al respecto, que oscila entre un 3,4 y un 10,8% en población general ^{22, 24, 25}. Se trata de una entidad más común entre la 3ª y 6ª década de la vida, aumentando dicha prevalencia proporcionalmente a la edad. Podría alcanzar prevalencias en torno al 20% en mujeres mayores de 60 años. Dicho fenómeno, podría estar relacionado con un proceso de envejecimiento del eje hipotálamo-hipofisario, que derivaría en una alteración en su funcionalidad.²³

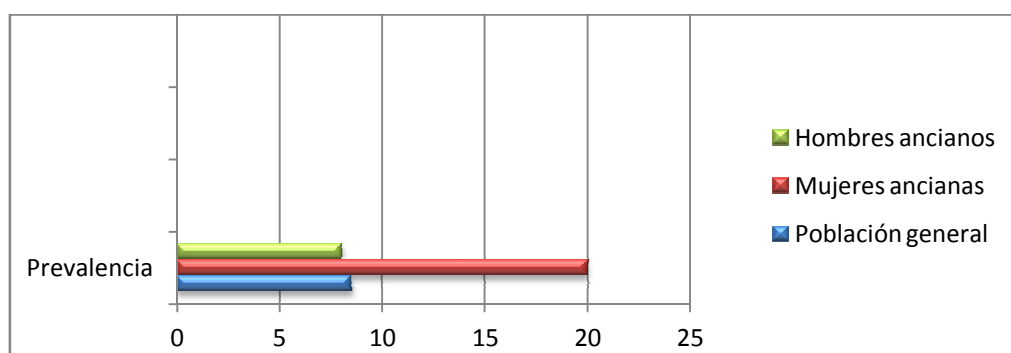


Grafico 2. Prevalencia del hipotiroidismo subclínico (%) en población general vs. mayor o igual a 74 años. Según los diferentes estudios, se estima una prevalencia de hipotiroidismo subclínico en torno a un 3,4-10,8% de la población general, afectando al 5-20% de las mujeres ancianas y a un 3-8% de los hombres.²²⁻²⁵

Diagnóstico

El diagnóstico del hipotiroidismo subclínico se fundamenta, como ya se ha comentado, en una elevación de TSH con hormonas tiroideas normales, independientemente de la sintomatología que manifieste el paciente. Ello es posible por la disponibilidad de métodos muy sensibles para la determinación de la hormona estimulante del tiroides. Su etiología es similar a la del hipotiroidismo clínico, hallándose en el 50-80% de pacientes anticuerpos anti-TPO y un sustrato autoinmune.

El límite superior exacto normal de TSH sigue siendo objeto de debate.³⁵⁻³⁷ Muchos laboratorios utilizan límites superiores entre 4,5-5 mU/l. Una monografía publicada por la *National Academy of Clinical Biochemistry* argumentaba que el límite superior de referencia para TSH debía ser de 2,5 mU/l, basándose en que el 95% de sujetos voluntarios seleccionados de manera rigurosa tenían valores entre 0,4-2,5 mU/l.²⁶ Sin embargo, un estudio publicado en Alemania, que excluía pacientes con anticuerpos antiperoxidasa positivos, bocio, nódulos o historia familiar de enfermedad tiroidea, puso de manifiesto un rango de referencia de normalidad para TSH de 0,3-3,63 mU/l.²⁷ No obstante, tomar como referencia 2,5 mU/l como límite superior de la normalidad incrementaría sustancialmente el número de pacientes diagnosticados de hipotiroidismo subclínico.

Independientemente del límite de TSH que se utilice para el diagnóstico, parece razonable seguir a personas con niveles de TSH de 3-5 mU/l, especialmente si tienen anticuerpos antitiroideos.²⁸

Pese a que el límite superior de TSH es un tema a debate, como ya se ha expuesto, existe consenso en la necesidad de realizar una segunda determinación de TSH, que incluya anticuerpos antitiroideos, entre 2-12 semanas tras la primera, para confirmar el diagnóstico y diferenciarlo de otras entidades, como serían:²⁹

- Recuperación de una enfermedad no tiroidea.
- Estados de resistencia a hormonas tiroideas.
- Adenoma productor de TSH.
- Insuficiencia renal.
- Déficit de glucocorticoides.
- Enfermedades psiquiátricas agudas.
- Errores de laboratorio.

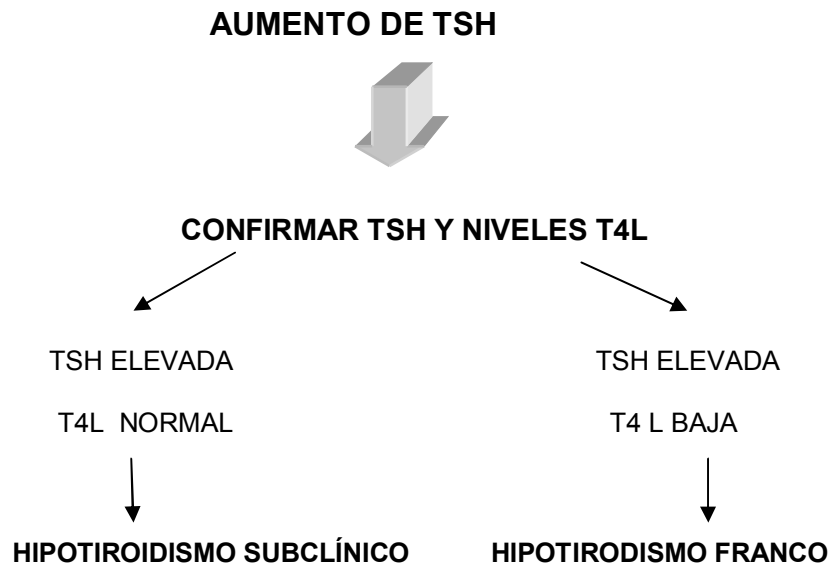


Figura 5. Actitud ante un hallazgo casual de aumento de TSH e interpretación del mismo.

Por otro lado, es importante en estos pacientes realizar una palpación del tiroides y solicitar una ecografía tiroidea y/o PAAF en pacientes en los que se palpe una glándula aumentada de tamaño o se detecten nódulos.

Estamos pues ante una entidad particular, ya que el diagnóstico de la misma no suele estar basado en la clínica, al contrario que otro tipo de diagnósticos en medicina. De hecho, en caso de existir, los síntomas son mínimos y raramente llevan a consultar, lo cual puede hacer difícil el cumplimiento terapéutico en caso de ser necesario el tratamiento, ya que no existe conciencia de enfermedad.

No se recomienda realizar cribado en población general, excepto en recién nacidos para descartar hipotiroidismo congénito. Los distintos autores recomiendan hacer un “cribado dirigido”, manteniendo un alto índice de sospecha en población de alto riesgo y determinar TSH en estos casos.

OBLIGATORIO	CONVENIENTE	DUDOSO
- Hipotiroidismo congénito en tratamiento	-Diabetes Tipo I o II	-Demencia
-Hipertiroidismo tratado	- Prenatal	
-Antecedentes de irradiación del cuello	- Episodio previo de tiroiditis postparto	-Historia familiar de tiroiditis inmunitaria
-Cirugía o irradiación de la hipófisis	-Infertilidad sin causa justificada	-Obesidad
-Pacientes que toman amiodarona o litio	-Mujeres > de 40 años con molestias inespecíficas	-Edema Idiopático (sin causa)
	-Depresión refractaria de tipo bipolar	
	-Síndrome de Turner y Síndrome de Down	

Tabla V. Entidades relacionadas con hipotiroidismo subclínico, subsidiarias de solicitud de TSH para cribado del mismo.

Es importante ante una elevación de TSH confirmada realizar una anamnesis detallada a la hora de establecer su causa, que no implica necesariamente un hipotiroidismo subclínico, ya que hay múltiples situaciones que cursan con elevación de TSH y abarcan un amplio espectro de situaciones (tratamiento incorrecto de una enfermedad tiroidea conocida, causas farmacológicas, entidades tiroideas distintas del hipotiroidismo subclínico, etc.).

ELEVACIÓN DE TSH CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	ELEVACIÓN DE TSH SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO
-Tiroiditis de Hashimoto	-Recuperación de una enfermedad no tiroidea
-Hipertiroidismo tratado (medicación antitiroidea, cirugía, yodo radioactivo)	- Adenoma productor de hormona estimulante del tiroides
-Hipotiroidismo tratado inadecuadamente	-Estados de resistencia a hormonas tiroideas
-Fármacos: Litio, Fármacos que contienen yodo (amiodarona, antitusígenos, contrastes yodados, povidona yodada)	-Fármacos: metoclopramida, domperidona, fenilbutazonas, sulfonilureas, IFN α , tamoxifeno, ISRS, antidepresivos tricíclicos, fenotiazidas

IFN: INTERFERON, ISRS: INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA.

Tabla VI. Diagnóstico diferencial ante la elevación de TSH.

¿Hipotiroidismo subclínico?

El término “subclínico” podría no ser estrictamente correcto, ya que pueden presentar síntomas leves no específicos del hipotiroidismo real (piel seca o fría, intolerancia al frío, estreñimiento, astenia, torpeza mental, memoria deficiente, etc.). Parece ser que los síntomas serían proporcionales al aumento de TSH, pero no siempre es así. Se han descrito síntomas en un 25-50% de pacientes, tales como sequedad de piel, intolerancia al frío, astenia, caída de cabello, déficits de memoria, aumento de peso y patología obstétrico-ginecológica (anovulación, infertilidad, menorragias, abortos de repetición, preeclampsia). Asimismo, podría disminuir el umbral depresivo en algunos sujetos. Algunos estudios estipulan que dichos síntomas mejoran al instaurar tratamiento, comparando los resultados con placebo.

No menos importante es comentar que el pronóstico evolutivo de esta entidad es incierto. No está demostrado que muchos de ellos progresen a formas sintomáticas, constituyendo en algunos casos una fase temprana de enfermedad tiroidea con progresión hacia la hipofunción tiroidea completa, mientras que en otros sólo puede constituir una fase transitoria de elevación de TSH o bien manifestarse como una elevación mantenida, pero no progresiva de ésta.

	CAUSA	COMENTARIO
PROGRESION PROBABLE	Autoinmune	Progresión relacionada directamente con la edad y elevación de TSH: TSH >10 mcUI/ml (7%/año) TSH >12 mcUI/ml (63% a 10 años) TSH >19 mcUI/ml (30% a 3años). TSH >20 Y > 60 años (100% a 4 años)
	Post- I131	Depende de dosis administrada
	Post-tiroidectomía subtotal	Por insuficiencia del parénquima tiroideo restante
	Post-tiroiditis silente, post-parto, subaguda.	
REGRESIÓN PROBABLE	Farmacológica Posthemitiroidectomía Hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antitiroideos negativos.	

Tabla VII. Probables causas de hipotiroidismo subclínico y probabilidad de progresión a hipotiroidismo establecido.^{9, 30}

Hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular

El hipotiroidismo subclínico presenta una asociación relevante con alteraciones en los lípidos séricos que consisten en un perfil lipídico desfavorable. El mecanismo primario de la hipercolesterolemia en el hipotiroidismo subclínico es la acumulación de LDL, secundaria a

una reducción de su catabolismo fruto de la reducción de receptores para ésta en las células. Asimismo, parece haber una disminución de la actividad de dichos receptores.^{31, 32}

Otros mecanismos que pueden influir en el perfil lipídico que presentan los pacientes con hipotiroidismo subclínico son:

- Un aumento de la oxidación de LDL directamente proporcional a su concentración en plasma.³³
- Disminución de la secreción de colesterol en la bilis.
- Reducción de la actividad de una lipoproteína lipasa, responsable de la hipertrigliceridemia.^{34,35}

La disminución de hormona tiroidea aumenta los niveles de colesterol en sangre debido a la alteración del metabolismo de los lípidos y el colesterol. Si a esta situación se suma una menor excreción hepática del colesterol en la bilis, existiría una predisposición a arterioesclerosis, implicada en la etiología de fenómenos como enfermedad vascular periférica y patología coronaria.

En algunos estudios realizados en pacientes con alteraciones lipídicas se ha hallado una prevalencia de hipotiroidismo subclínico de hasta el 11,2%.^{36,37} Así pues, los sujetos con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia deberían ser cribados para enfermedades tiroideas, al igual que para otras causas de dislipemias secundarias, previamente a la introducción de fármacos específicos hipolipemiantes, siendo subsidiarios de tratamiento con levotiroxina si se confirmase el diagnóstico.

La enfermedad coronaria podría estar incrementada en sujetos con hipotiroidismo subclínico, basándose en el perfil lipídico adverso comentado, en una hipertensión diastólica (también frecuente en este tipo de sujetos), anomalías en la función endotelial,

alteraciones en parámetros como la proteína C reactiva, etc.³⁸⁻⁴⁹ Incluso se ha estipulado que los anticuerpos antitiroideos podrían ser un factor de riesgo cardiovascular independiente de enfermedad coronaria.⁵⁰⁻⁵²

Tratamiento

Es preciso confirmar con más estudios si un tratamiento del hipotiroidismo subclínico prevendría la evolución a formas sintomáticas de enfermedad tiroidea, complicaciones o mejoraría la calidad de vida. Entre las razones que algunos autores han dado para el tratamiento farmacológico de estos pacientes se encuentra el alivio sintomático, la mejoría del perfil lipídico, mejoría en la función cardíaca, efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis prematura y prevención del desarrollo de hipotiroidismo franco.^{34, 35, 40, 42, 45, 98, 147, 150-154}

Existe controversia acerca de si un tratamiento sustitutivo con levotiroxina podría conllevar ventajas en el supuesto de que el hipotiroidismo subclínico se comportase como un eventual factor de riesgo cardiovascular más. Algunos estudios indican que mejoraría algunos parámetros de los perfiles de los lípidos y de la función ventricular izquierda.⁵³

El tratamiento con tiroxina, sin embargo, no está desprovisto de inconvenientes; entre otros, se puede generar un hipertiroidismo iatrogénico en hasta un 21% de casos.²⁹

Diferentes autores abogan por una estrategia individualizada, en la cual parece razonable instaurar tratamiento en los siguientes casos:^{29, 28 54 – 56}

- Depresión mayor o rebelde al tratamiento.
- Embarazo o deseo de embarazo, por los efectos adversos del hipotiroidismo sobre el desarrollo neurológico fetal, la supervivencia del feto y su asociación a toxemia e hipertensión gestacional.
- Niños y adolescentes, para no interferir en su crecimiento y desarrollo.

- Hipotiroidismo de etiología autoinmune, PostI131, postradioterapia externa, posttiroidectomía subtotal.
- TSH >10 mU/l.
- Bocio.
- Alteraciones de la memoria.
- Como tratamiento de prueba (6 meses) en pacientes con dislipemia.

Asimismo, existen dudas con respecto al beneficio del tratamiento con levotiroxina en las siguientes entidades:

- Cardiopatía isquémica.
- Arritmias.
- Osteoporosis.
- Mayores de 70 años, en los que el rango de TSH de referencia podría ser superior.

57-59

El tratamiento se realizaría con levotiroxina en dosis única matutina en ayunas. La dosis de inicio en adultos sería 1,6 mcg/kg/día, variando los requerimientos con la edad (los niños pueden llegar a necesitar el doble de dosis y los ancianos la mitad). Se recomienda en ancianos y en hipotiroidismos de larga evolución iniciar el tratamiento con dosis de 12,5-25 mcg/día.

La dosis de medicación adecuada es aquella que consigue niveles normales de TSH, (0,5-3 mU/L), no recomendándose dosis supresivas. Los incrementos de dosis deben ser progresivos y no realizarse antes de 6 semanas, previo control analítico. Cuando se consiga la dosificación que permita llegar al objetivo de TSH, se realizarán controles anuales.

3. Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es común en la población general, suponiendo un elevado coste económico y generando 17,3 millones de muertes durante el año 2012.⁶⁰ Además de las áreas diagnósticas que incluye el término enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis aórtica y aneurisma de aorta torácica o abdominal), la presencia de algunos factores condicionaría un riesgo de eventos cardiovasculares equivalente al de enfermedad coronaria establecida. La enfermedad coronaria representa de un tercio a la mitad de todos los casos de enfermedad cardiovascular. Todos los pacientes con un equivalente de riesgo de cardiopatía coronaria deben ser manejados de manera tan agresiva como aquellos con enfermedad coronaria previa. Dichos factores serían:

- Enfermedad aterosclerótica no coronaria (carótida, enfermedad arterial periférica o aneurisma aórtico abdominal). Tienen un riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular > 20%.
- Diabetes mellitus - Resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y la glucemia basal alterada se asocian con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica⁶¹⁻⁶⁷. En el estudio *INTERHEART*, la presencia de diabetes representó el 10 % del riesgo atribuible a la población de un primer infarto de miocardio.⁶⁸ El riesgo de mortalidad por todas las causas asociadas a la diabetes ha sido comparado con mismo riesgo de mortalidad atribuible a tener un infarto de miocardio previo.⁶⁷ De hecho, el informe del *National Cholesterol Education Program* designó a la diabetes en el año 2002 como un equivalente de riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.⁶⁸

Además, los diabéticos tienen una mayor carga de otros factores de riesgo aterogénicos que los no diabéticos, incluyendo la hipertensión, la obesidad, aumento de la relación colesterol total/ HDL-colesterol, hipertrigliceridemia y elevación de fibrinógeno plasmático.

- Enfermedad renal crónica - El aumento de riesgo de cardiopatía coronaria en pacientes con enfermedad renal en fase terminal ha sido descrita, existiendo pruebas claras de que una disfunción renal leve-moderada también se asocia con un aumento sustancial en el riesgo de enfermedad coronaria.⁶⁹ Las guías de práctica de la *National Kidney Foundation* (2002)) y del Colegio Americano de Cardiología (2004) recomiendan que la enfermedad renal crónica se considera un equivalente de riesgo de enfermedad cardiovascular.⁷⁰⁻⁷¹

Las enfermedades cardiovasculares representan el 43% de las muertes de cualquier edad en varones y el 55% en mujeres, siendo la principal causa de ingreso hospitalario en nuestro entorno, mayoritariamente por cardiopatía isquémica. Aunque la mortalidad por este tipo de enfermedades ha ido descendiendo en los últimos años, en relación fundamentalmente con cambios en hábitos nutricionales y el cese del tabaquismo, ha aumentado la prevalencia de la morbilidad derivada de las mismas.⁷²

Las estrategias dirigidas a los individuos de alto riesgo deben ser complementadas con medidas de salud pública, para disminuir en la población general los factores de riesgo cardiovascular y animarles a llevar un estilo de vida saludable.

Los objetivos generales de prevención cardiovascular son reducir la morbilidad y mortalidad de los sujetos con riesgo absoluto elevado y procurar que los que tienen un riesgo cardiovascular bajo se mantengan en este estado, promoviendo hábitos de vida

saludables. Por ello, el uso de instrumentos para la valoración de riesgo cardiovascular se hace útil, ya que permite si fuese necesario marcar objetivos personalizados de control de los distintos factores de riesgo cardiovascular que un individuo presenta.

PRIORIDADES DE PREVENCIÓN DE ECV EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- 1.- ECV ateroesclerótica establecida.
- 2.- Sujetos asintomáticos con riesgo aumentado de ECV debido a:
 - Múltiples FRCV que producen un aumento del riesgo total de ECV.
 - Diabetes tipo 2 y tipo 1 con microalbuminuria.
 - Aumento notable de factores de riesgo individuales, especialmente cuando se asocia a lesión de órganos diana.
- 3.- Familiares de individuos de ECV ateroesclerótica prematura o que presentan riesgo particularmente elevado.

Tabla VIII. Prioridades de prevención de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica.⁷²

3.1. Principales factores de riesgo cardiovascular

3.1.2. Sobrepeso y obesidad

La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial en todas las edades, sobre todo en países desarrollados.⁷³

La distribución regional del tejido adiposo puede ser más importante para determinar el riesgo cardiovascular que el peso corporal. De hecho, la grasa visceral intraabdominal se considera un órgano endocrino metabólicamente activo capaz de sintetizar y liberar al torrente sanguíneo una serie de compuestos que pueden participar en la homeostasis cardiovascular.⁷⁴ Dicha grasa se asocia a un aumento de la secreción de ácidos grasos libres, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia.^{75, 76} Todo ello

influye en los factores de riesgo cardiovascular y, por lo tanto, en el riesgo cardiovascular final.

Factores de riesgo	Morbilidad	Mortalidad
Aumento de la PA	Diabetes tipo 2	Aumento de la mortalidad total y cardiovascular
Aumento del colesterol total y del cLDL	Resistencia a la insulina	
Disminución del cHDL	Enfermedad coronaria	
Aumento del perímetro de la cintura	Accidente cerebrovascular	
Apnea del sueño	Osteoartritis (rodilla)	
Síndrome de hipoventilación por obesidad	Cáncer	
Inactividad física	Dolor lumbar por obesidad	
	Dificultad respiratoria	
	Síndrome del ovario poliquístico	
	Infertilidad	
	Colelitiasis	
	Asma (exacerbación)	
	Embolia pulmonar por tromboembolia venosa	
	Inflamación	
	Disfunción del sistema nervioso autónomo	

Tabla IX. Impacto del aumento del peso corporal en los FRCV, morbilidad y mortalidad.⁷²

El IMC se ha utilizado para definir los grupos de peso corporal (en kg / estatura en m²) usando clasificaciones propuestas por los *National Institutes of Health* de Estados Unidos y la OMS. En los adultos, el sobrepeso se define como un aumento del IMC que varía de 25 a 29,9 kg/m² y la obesidad como un IMC \geq 30 kg/m². El aumento del IMC está en estrecha relación con las enfermedades cardiovasculares.

Diversos estudios han demostrado que determinar el perímetro de cintura además del IMC proporciona información adicional para la valoración del riesgo de enfermedad cardiovascular, habiéndose demostrado la relación entre dicho perímetro y otros factores de riesgo cardiovascular o el síndrome metabólico^{53,54}. Sin embargo, no hay información consistente sobre cuál de estas medidas antropométricas es mejor.

Utilizar el perímetro de cintura como indicador adicional al IMC ha sido recomendado, tanto por el informe de la OMS sobre obesidad⁷⁷ como por el panel de expertos sobre obesidad del *American National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*⁷⁸. Los puntos de corte de la OMS son los más ampliamente aceptados en Europa, definiéndose dos niveles de actuación:

- Nivel de actuación 1 (perímetro de cintura \leq 94 cm en varones y \leq 80 cm en mujeres) representa el umbral a partir del cual no se debe ganar más peso.
- Nivel de actuación 2 (perímetro de cintura \leq 102 cm en varones y \leq 88 cm en mujeres) representa el umbral a partir del cual se debe recomendar una reducción del peso corporal. Los puntos de corte se han calculado basándose en la población blanca, pero sería necesario establecer distintos puntos de corte para las determinaciones antropométricas en otras razas⁷⁹.

Como ya se ha comentado, no hay evidencia sólida sobre la superioridad del IMC o del perímetro de cintura para predecir el riesgo. El perímetro de cintura tiene la ventaja de su simplicidad y podría ser un mejor indicador de riesgo cardiovascular, pero está sujeto a más errores de medida que el IMC.

3.1.3. Presión arterial

La elevación de la presión arterial es un factor de riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal en ambos sexos.⁸⁰

La asociación de una hipertensión sistólica con una presión diastólica baja (60-70 mmHg), que indica una presión de pulso amplia, se debe considerar un factor de riesgo más elevado.

Son deseables, de forma general, cifras de presión arterial por debajo de 140/90 mm Hg. En diabéticos y sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, el objetivo sería alcanzar cifras menores a 130/80 mm Hg siempre que sea factible.

Factores de riesgo	Lesión de órganos diana	Diabetes mellitus	ECV establecida o enfermedad renal
• Cifras sistólicas y diastólicas de PA	• HVI electrocardiográfica (Sokolow-Lyons > 38 mm; Cornell > 2.440 mm × ms)	Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl)	• Enfermedad cerebrovascular: accidente isquémico; hemorragia cerebral; ataque isquémico transitorio
• Cifras de presión de pulso (en ancianos)		o:	
• Edad (varones, > 55 años; mujeres, > 65 años)	o:	Glucosa plasmática poscarga > 110 mmol/l (198 mg/dl)	
• Tabaquismo	• HVI ecocardiográfica ^a (IMVI: varones, ≥ 125 g/m ² ; mujeres, ≥ 110 g/m ²)		
• Dislipemia – CT > 5 mmol/l (190 mg/dl)	• Engrosamiento de la pared carotídea (grosor IM ≥ 0,9 mm)		• Enfermedad cardíaca: infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria; insuficiencia cardíaca
o	o placa		
– cLDL > 3 mmol/l (115 mg/dl)	• Velocidad onda de pulso carótida-femoral > 12 m/s		
o	• Índice de PA tobillo/brazo < 0,9		• Enfermedad renal: nefropatía diabética; daño renal (creatinina sérica: varones, > 133; mujeres, > 124 μmol/l) proteinuria (> 300 mg/24 h)
– cHDL: varones, < 1 mmol/l (40 mg/dl); mujeres, < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) o	• Índice de PA tobillo/brazo < 0,9		
– TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	• Aumento ligero de la creatinina plasmática: – Varones, 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl); – Mujeres, 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl)		
• Glucosa plasmática en ayunas, 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)	• Tasa estimada de filtración glomerular baja ^b		
• Prueba de tolerancia a la glucosa anómala	(< 60 ml/min/1,73 m ²)		
• Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 102 cm los varones o > 88 cm las mujeres)	o de aclaramiento de creatinina ^c (< 60 ml/min)		• Enfermedad arterial periférica
• Historia familiar de ECV prematura (varones a edad < 55 años; mujeres a edad < 65 años)	• Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o razón albúmina/creatinina 22 (varones) o ≥ 31 (mujeres) mg/g creatinina		• Retinopatía avanzada: haemorragias o exudados, papiledema

C: colesterol; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IM: íntima-media; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; PA: presión arterial; TG: triglicéridos.

^aRiesgo máximo en el caso de HVI concéntrica: IMVI aumentado con una razón grosor de la pared/radio ≥ 0,42.

^bFórmula MDRD.

^cFórmula de Cockcroft-Gault.

La presencia de 3 de 5 de los factores que incluyen obesidad abdominal, glucosa plasmática en ayunas, PA ≥ 140/85 mmHg, cHDL bajo (varones, < 40 mg/dl o 1,03 mmol/l; mujeres, < 50 mg/dl o 1,29 mmol/l) y triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl o 1,7 mmol/l) indican síndrome metabólico.

Tabla X. Factores que influyen en el pronóstico de la hipertensión.⁷²

Hay que tener en cuenta la tensión arterial en el marco de los factores de riesgo cardiovascular que presente un individuo y de su riesgo cardiovascular total, lo que hará plantearnos un abordaje más o menos agresivo en cada caso particular.

Con rangos de tensión arterial inicial dentro del límite superior de la normalidad (130-139/85-89 mm Hg), la decisión sobre la intervención farmacológica depende mucho del riesgo cardiovascular total. En el caso de diabetes o historia de enfermedad cerebrovascular o coronaria, numerosos estudios justifican la recomendación de iniciar un

tratamiento farmacológico antihipertensivo (junto con cambios importantes en el estilo de vida) incluso en pacientes con PA en el rango alto de la normalidad.

Una intervención farmacológica sobre este factor de riesgo cardiovascular nunca debe omitir modificaciones en el estilo de vida, que en sujetos de bajo riesgo cardiovascular o con aumento leve de la presión arterial pueden ser suficientes de por sí mismas para controlar las cifras de tensión arterial. Dichas medidas son: ⁸¹

- Reducción del peso en individuos con sobrepeso u obesos,
- Limitar la ingesta de cloruro sódico < 3,8 g/día (ingesta de sodio < 1,5 g/día, es decir, 65 mmol/día).
- Restringir el consumo de alcohol (< 10-30 g de etanol por día en varones y < 10-20 g de etanol por día en mujeres).
- Realizar actividad física regular.
- Alimentación rica en fruta y verdura, limitando el consumo de grasas saturadas y colesterol.

La decisión de instaurar tratamiento farmacológico dependería del riesgo cardiovascular total, para lo que inicialmente es importante estimar la existencia de:

a) Enfermedad cardiovascular establecida.

b) Otros factores de riesgo cardiovascular, sobre todo diabetes mellitus.

c) Daño de órganos diana (un estadio intermedio en el continuo del riesgo cardiovascular).

La enfermedad renal o cardiovascular clínicamente establecida aumenta notablemente el riesgo de episodios cardiovasculares ulteriores con cualquier grado de hipertensión arterial.

Determinaciones repetidas de presión arterial en torno a valores mayores o iguales a 160 /100 mm Hg son, en general, consideradas candidatas a tratamiento antihipertensivo.

En los pacientes hipertensos leves con riesgo cardiovascular total moderado, el tratamiento farmacológico puede retrasarse algo para permitir la evaluación de los efectos que la orientación sobre el estilo de vida ha tenido en el riesgo total. Sin embargo, incluso en estos pacientes, la falta de control de la tensión arterial después de un período adecuado sin tomar medidas farmacológicas debe conducir a instaurar el tratamiento farmacológico, además de los cambios en el estilo de vida comentados.

3.1.4. Lípidos plasmáticos

Existe una relación de causalidad entre el colesterol plasmático y la enfermedad aterosclerótica. Una reducción del mismo supone una disminución en la incidencia de enfermedad arterial coronaria y cardiopatía isquémica.⁸²

En general, el colesterol plasmático total debe estar por debajo de 190 mg/dl, y el cLDL debe ser menor de 115 mg/dl. En los sujetos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínicamente establecida y en diabéticos los objetivos del tratamiento deben ser menores: colesterol total < 175 mg/dl, con opción de 155 mg/dl si es factible; y cLDL 100 mg/dl, con opción de < 80mg/dl si es factible. Si estos objetivos no fuesen posibles, el riesgo total también puede reducirse haciendo un esfuerzo mayor para controlar otros factores de riesgo.⁷²

No hay objetivos específicos de tratamiento definidos para el cHDL y los triglicéridos, pero concentraciones de cHDL < 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres y triglicéridos en ayunas > 150 mg/dl sirven como marcadores de un riesgo cardiovascular

aumentado. Los valores de cHDL y triglicéridos deben usarse también como guía para la elección del tratamiento farmacológico.

Si el riesgo cardiovascular calculado es bajo, se debe proporcionar una orientación sobre la dieta, la actividad física regular y la necesidad de abandonar el hábito tabáquico para mantener bajo el riesgo cardiovascular. Esto no se aplica a pacientes con hipercolesterolemia familiar, ya que por definición es una situación de alto riesgo total de enfermedad cardiovascular. Este riesgo elevado justifica el tratamiento hipolipemiente incluso en sujetos jóvenes asintomáticos.

Personas asintomáticas con alto riesgo multifactorial de enfermedad cardiovascular, cuyos valores de colesterol total y cLDL sin tratar están próximos a 190 mg/dl y 115 mg/dl, respectivamente, parecen beneficiarse de una reducción adicional del colesterol total hasta < 175 mg/dl y de una reducción adicional del cLDL hasta < 100 mg/dl y, si es posible, menos con fármacos hipolipemiantes.⁷²

A pesar de que estudios observacionales iniciales indicaban que el colesterol plasmático no está asociado con las tasas totales de accidente cerebrovascular y que la reducción del colesterol no disminuía el riesgo del mismo, la mayor parte de los grandes estudios clínicos con estatinas han demostrado una reducción significativa de las tasas de accidentes cerebrovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria o riesgo elevado de tenerla⁸³⁻⁸⁵, debido a una reducción de las tasas de accidentes isquémicos.⁸⁶ Por lo tanto, los pacientes con enfermedad cerebrovascular serían subsidiarios del mismo tratamiento de los lípidos plasmáticos que pacientes con enfermedad arterial coronaria.

En algunos sujetos, no se pueden alcanzar los objetivos de colesterol incluso después de administrar el tratamiento hipolipemiente máximo, aunque se beneficiaran en el grado en que se haya conseguido reducir. El aumento de la atención hacia otros factores de riesgo ofrece una vía adicional para reducir el riesgo cardiovascular total.

3.1.5. Diabetes mellitus

Tanto en diabéticos tipo 1 como 2, distintos estudios han demostrado de una forma consistente que un buen control metabólico disminuye las complicaciones microvasculares. En cuanto a la enfermedad macrovascular, la situación es menos clara. Hay buenas razones para intentar conseguir un buen control de la glucosa en los dos tipos de diabetes, ya que su beneficio sobre enfermedad cardiovascular está bien establecido en diabetes tipo 2 y en la tipo 1 se ha demostrado una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo con un control metabólico óptimo, aunque podría estar mediado por el efecto en las complicaciones microvasculares.

En la diabetes tipo 1, el control de la glucosa requiere un tratamiento adecuado con dieta e insulina. En la diabetes tipo 2, el primer tratamiento son medidas higiénico-dietéticas, reducción del sobrepeso y aumento de la actividad física, seguido por un tratamiento farmacológico (tratamiento oral hipoglucemiante e insulina cuando sea necesario), con el objetivo de conseguir un buen control de la glucemia.

Los objetivos de presión arterial y lípidos son, como ya se ha comentado, más ambiciosos que en los sujetos no diabéticos.

¿Cuáles son los objetivos de la prevención de la ECV?
1. Asistir a los individuos con bajo riesgo de ECV para mantenerlos en ese estado durante toda la vida y ayudar a reducirlo a quienes tienen un riesgo total de ECV aumentado
2. Alcanzar las características de las personas que tienden a mantenerse sanas:
2.1. No fumar
2.2. Elección de alimentos saludables
2.3. Actividad física: 30 minutos de actividad moderada al día
2.4. IMC < 25 kg/m ² y evitar la obesidad central
2.5. PA < 140/90 mmHg
2.6. Colesterol total < 5 mmol/l (~ 190 mg/dl)
2.7. cLDL < 3 mmol/l (~ 115 mg/dl)
2.8. Glucosa sanguínea < 6 mmol/l (~ 110 mg/dl)
3. Conseguir un control más riguroso de los factores de riesgo en personas con alto riesgo, sobre todo en los que tienen ECV establecida o diabetes:
3.1. Presión arterial < 130/80 mmHg cuando sea factible
3.2. Colesterol total < 4,5 mmol/l (~175 mg/dl) con opción de < 4 mmol/l (~ 155 mg/dl) si es factible
3.3. cLDL < 2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl) con opción de < 2 mmol/l (~ 80 mg/dl) si es factible
3.4. Glucosa sanguínea < 6 mmol/l (~ 110 mg/dl) y glucohemoglobina (HbA _{1c}) < 6,5% si es factible
4. Considerar tratamiento farmacológico cardioprotector para los individuos con alto riesgo, sobre todo cuando haya ECV aterosclerótica establecida

Tabla XI. Objetivos generales de prevención de las enfermedades cardiovasculares.⁷²

3.1.6. Tabaquismo

Sus efectos adversos interactúan sinérgicamente con otros factores de riesgo cardiovascular y están relacionados tanto con la cantidad diaria de tabaco fumado como con la duración del hábito. Los beneficios de su abandono se han publicado de forma extensa. Se debe evaluar por los profesionales el consumo de tabaco a cada oportunidad que se tenga, ofreciendo asesoramiento médico sobre la necesidad de dejar de fumar en caso de ser necesario.

3.2. Relación entre el hipotiroidismo subclínico y los factores de riesgo cardiovascular

Aunque el término hipotiroidismo subclínico sugiere por definición la no presencia de signos y síntomas, probablemente no nos encontremos ante una entidad carente de manifestaciones clínicas o analíticas según la definición clásica. De hecho, se han propuesto otras definiciones para esta entidad, como hipotiroidismo inicial, leve, moderado, latente, preclínico, compensado o mínimamente sintomático.⁸⁷

De hecho, diversos estudios a lo largo del tiempo han puesto de manifiesto una posible relación del hipotiroidismo subclínico con patología cardiovascular, de una manera más o menos directa:

Este tipo de pacientes presentarían un perfil lipídico aterogénico, con aumento del colesterol total, del asociado a proteínas de baja densidad (LDL-C) y de los triglicéridos endógenos⁸⁸, añadido a una disminución del colesterol asociado a proteínas de alta densidad (HDL-c). Todo ello es fruto de un metabolismo lipídico alterado, que favorecería la enfermedad coronaria⁸⁹. En multitud de estudios se muestra una elevación de los niveles de lípidos plasmáticos, relacionado directamente con un incremento de las cifras de TSH^{86, 89-100}. No obstante, se ha mostrado cómo mujeres con hipotiroidismo subclínico tienen un incremento de aterosclerosis, enfermedad coronaria cardíaca y del riesgo de infarto de miocardio. Asimismo, se ha asociado a más historia previa de infarto de miocardio.⁹⁰⁻⁹²

En estos pacientes se ha puesto de manifiesto un incremento de eventos isquémicos coronarios y a nivel arterial periférico, así como disfunción ventricular sistólica y diastólica, con alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio.^{101, 102} Aunque diversos trabajos realizados en este sentido no han sido concluyentes, los pacientes con

hipotiroidismo subclínico parecen tener un estado inflamatorio crónico con elevación de la Proteína C Reactiva y un estado procoagulante asociado a factores de riesgo cardiovascular no clásicos, como hipercoagulabilidad, hiperviscosidad sanguínea e hiperhomocisteinemia, que pueden intervenir en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.^{103, 104}

Con lo mencionado anteriormente, se podría plantear el tratamiento con levotiroxina buscando un beneficio cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Aunque se han realizado diversos estudios que muestran el beneficio de dicha terapia, fundamentalmente en cuanto a perfil lipídico, no hay existe suficiente evidencia como para recomendarla.^{91, 96, 98, 105, 106}

3.3. Estimación del riesgo cardiovascular

Se define como riesgo cardiovascular la probabilidad de que un sujeto presente un evento cardiovascular en un plazo de tiempo determinado.

Para estimar el riesgo cardiovascular de un individuo concreto se hacen necesarios instrumentos que permitan combinar los diferentes factores de riesgo cardiovascular que presenta y calcularlo, a ser posible de forma sencilla, de cara a plantearse objetivos de control. Con este motivo han surgido diversos algoritmos a lo largo del tiempo, cada uno con sus ventajas e inconvenientes, sin haber quedado establecido el modelo “ideal”. De hecho, la estimación de riesgo cardiovascular se ha convertido en piedra angular de las guías de prevención primaria de este tipo de enfermedades. El riesgo absoluto global que se obtiene al aplicar las herramientas de cálculo de riesgo cardiovascular establece la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en 10 años. Individuos que ya han sufrido un evento de estas características son considerados directamente de alto riesgo, pasando a aplicarse en ellos medidas de prevención secundaria.

Para el cálculo del riesgo cardiovascular global se han utilizado mayoritariamente las estimaciones que provienen del estudio *Framingham*, que recomienda el *Programa Nacional de Educación para el Colesterol de los Estados Unidos (NCEP)* en su versión 3 del *Programa de Tratamiento para los Adultos (ATP-III)*.⁶⁸ Por medio de una ecuación calcula el riesgo coronario tanto de morbilidad como de mortalidad para los siguientes 10 años. El estudio *Framingham* es un seguimiento de una cohorte que se inició en 1948 con una muestra original de 5209 hombres y mujeres con edades entre 30 y 62 años, del pueblo de Framingham en Massachusetts, Estados Unidos. Desde esa fecha los sujetos participantes han sido estudiados cada dos años con una historia médica detallada, examen físico y pruebas de laboratorio. En 1971 se integró al estudio una segunda generación con 5124 de los participantes originales, sus hijos y sus esposas, con un seguimiento y exámenes similares.

Framingham estableció un modelo multivariante para el cálculo de riesgo cardiovascular a diez años. La primera puntuación de *Framingham* de riesgo (1998) incorporaba edad, género, colesterol LDL, colesterol HDL, presión arterial (incluyendo si el paciente es tratado o no), la diabetes y el tabaquismo para calcular un riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica.¹⁰⁷

La puntuación de riesgo de *Framingham* se modificó por el *ATP III* para usarla en sus recomendaciones para la detección y el tratamiento de la dislipidemia. Dichas modificaciones incluyen la eliminación de la diabetes desde el inicio, considerándola un equivalente de evento cardiovascular establecido, ampliando el rango de edad, y la inclusión del tratamiento de la hipertensión y los puntos específicos de la edad para fumar y el colesterol total.

Las calificaciones de riesgo de *Framingham* no incluyen todas las posibles consecuencias adversas de la aterosclerosis, tales como accidente cerebrovascular,

ataque isquémico transitorio, claudicación intermitente y la insuficiencia cardíaca. Estos resultados vasculares importantes para el paciente se incluyeron en el desarrollo de la puntuación de riesgo de *Framingham* de 2008, que demostró tener capacidad predictiva fiable.¹⁰⁸

Varios estudios han sugerido que los criterios de *Framingham* sobrestiman o subestiman el riesgo de eventos cardiovasculares iniciales en otras poblaciones, como los hombres japoneses -americanos e hispanos, en mujeres nativas americanas, en las poblaciones europeas y asiáticas, así como los pacientes mayores de edad de 85 años y en los hombres y mujeres afroamericanas¹⁰⁹⁻¹¹⁷. Estas diferencias se explican en parte por diferencias de diseño entre los estudios en cuanto a los métodos de investigación utilizados, criterios de inclusión y los intervalos de tiempo estudiados.

En Europa se realizaba la valoración del riesgo cardiovascular con el modelo *Framingham*, pero algunos estudios sugirieron que se sobreestimaba el riesgo en muchos países europeos, lo que condujo a la realización del proyecto *SCORE*, iniciado para desarrollar un sistema de valoración del riesgo para el manejo clínico del riesgo cardiovascular en Europa. Se realizó en 12 países e incluyó a 205.178 personas de la población general. Hubo 7934 muertes cardiovasculares, de las cuales 5652 fueron muertes por enfermedad coronaria.¹¹⁸ El riesgo de enfermedad fatal cardiovascular a 10 años se calculó mediante un modelo en el cual la edad fue usada como una medida de tiempo de exposición a los factores de riesgo y no como un riesgo *per se*. *SCORE* difiere del modelo *Framingham* en tres aspectos:

- a. Valora el riesgo de padecer cualquier tipo de evento cardiovascular de tipo aterotrombótico (enfermedad cerebrovascular y no solo evento coronario).
- b. Valora el riesgo de eventos cardiovasculares mortales.
- c. Está basado en población europea.

SCORE predice cualquier tipo de evento aterotrombótico mortal; en este modelo se incluyen factores de riesgo como edad, género, consumo de tabaco, presión arterial y uno de los dos siguientes: colesterol total o razón colesterol total/HDL. Tiene un umbral de alto riesgo establecido en $> 5\%$ en lugar de 20% . El *SCORE* permite elaborar tablas de riesgo para cada país cuando se dispone de datos de mortalidad fiables.

Las tablas de *SCORE* de bajo riesgo son recomendadas por la *Sociedad Europea de Cardiología* para ser utilizadas en España, Bélgica, Grecia, Italia, Luxemburgo, Francia, Suiza, Portugal y las de alto riesgo se utilizan en el resto de Europa.

Las guías actuales de prevención de eventos coronarios indican que el tratamiento farmacológico debe iniciarse en pacientes con un riesgo a 10 años de más del 20% , cuando después de tres a seis meses los cambios en el estilo de vida no han funcionado.⁷²

Una diferencia que se debe tomar en cuenta es que el modelo *Framingham* mide riesgo coronario total y el *SCORE* la mortalidad cardiovascular. El método *Framingham* parece sobreestimar el riesgo en algunas poblaciones.¹¹⁹ Las tablas del *SCORE* identifican menos pacientes de alto riesgo que las tablas del estudio *Framingham* y el perfil de los pacientes de alto riesgo detectado es diferente según se aplique una tabla u otra, de tal manera que el *SCORE* identifica más pacientes mayores, más mujeres con niveles de tensión arterial mayores y de colesterol menores. La prevalencia de alto riesgo es mayor en el estudio *Framingham* que en el *SCORE*. En el *SCORE* no se puede incluir la edad superior a 65 años ya que el riesgo resulta con una cifra mucho más alta, difícilmente creíble.¹²⁰ Las correlaciones entre ambas escalas varían de estudio a estudio.¹²¹

Queda patente pues que no existe un modelo ideal de determinación del riesgo cardiovascular. Las siguientes situaciones representan importantes limitaciones a los actuales modelos de riesgo:

- Las evaluaciones del riesgo que estratifican a los pacientes según el número de factores de riesgo definidos puede identificar a sujetos de alto riesgo, pero tienden a tranquilizar falsamente a personas consideradas de bajo riesgo que pueden tener múltiples anomalías marginales. De hecho, existen factores de riesgo *borderline* no considerados por estos modelos, como son:
 - Presión arterial sistólica 120-139 mmHg.
 - Presión arterial diastólica 80-89 mmHg.
 - LDL - colesterol 100-159 mg / dl.
 - HDL - colesterol 40 y 59 mg / dl.
 - Glucosa basal alterada, en ausencia de diabetes diagnosticada.
 - Antecedente de tabaquismo.
- Los modelos de riesgo identifican a pacientes más o menos propensos a desarrollar enfermedad cardiovascular en un período determinado (por ejemplo, diez años para la enfermedad coronaria en el modelo de Framingham), siendo los pacientes con una probabilidad menor del 10 % considerados de bajo riesgo. Sin embargo, este enfoque no tiene en cuenta el riesgo cardiovascular de por vida, que podría ser sustancialmente mayor y susceptible a adoptar una intervención para modificar los factores de riesgo más agresiva.¹²²⁻¹²⁴
- Muchos de los modelos actuales se derivan de estudios de cohortes que incluyeron a personas sin tratamiento farmacológico. Las medidas de prevención que tienen por objeto la disminución del colesterol y de las cifras de tensión arterial que se han

instaurado en los últimos años hacen que la evaluación de los factores que podrían alterar el riesgo de un evento vascular sea más complicada.⁶⁸

- La gravedad y frecuencia del primer evento de enfermedad vascular ha disminuido en los últimos 40 años.⁶⁸
- El efecto relativo de los factores de riesgo tradicionales difiere según el resultado de la enfermedad vascular que se está evaluando.
- Algunos modelos de riesgo no incluyen variantes de la enfermedad cardiovascular del paciente, tales como accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, o el desarrollo de la enfermedad arterial periférica sintomática.
- Como mecanismo para superar estas limitaciones, se ha sugerido añadir las pruebas de laboratorio a los factores de riesgo tradicionales¹²⁵⁻¹²⁷, lo cual ha sido objeto de controversia¹²⁷. Ejemplos de ello serían biomarcadores (tales como la PCR-), pruebas de imagen (para calcular el score de calcio coronario o grosor íntima-media), ergometrías o la detección de nuevos genotipos.
- También se ha propuesto la estimación del riesgo de por vida en los pacientes de bajo riesgo (de 0 a 10 por ciento el riesgo diez años).¹²⁵ Para ello se evaluó el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en una serie de cohortes, así como un metaanálisis de 18 cohortes en el que participaron más de 257.000 hombres y mujeres. Se utilizaron los datos del estudio de Framingham para evaluar los resultados a largo plazo de acuerdo con el estado de riesgo en individuos a los 50 años sin enfermedad cardiovascular conocida, evaluándose posteriormente los resultados a largo plazo para los participantes en las edades de 45, 55, 65 y 75

años^{122, 127}. Se establecieron distintas categorías de factores de riesgo dentro de los participantes, que se definieron de la siguiente manera :

- Factores de riesgo óptimos :
 - Colesterol total < 180 mg / dl).
 - Presión arterial no tratada < 120 / < 80 mmHg.
 - No fumador.
 - Ausencia de diabetes.

- Factores de riesgo no óptimos (entre sujetos no diabéticos y sin hábito tabáquico):
 - Colesterol total 180 y 199 mg / dl.
 - Presión arterial sistólica sin tratamiento de 120-139 mmHg o diastólica de 80 a 89 mmHg.

- Factores de riesgo elevado (entre sujetos no diabéticos y sin hábito tabáquico):
 - Colesterol total 200 a 239 mg / dl.
 - Presión arterial sistólica sin tratamiento de 140-159 mmHg o presión diastólica de 90 a 99 mmHg.

- Principales factores de riesgo :
 - Hiperlipidemia tratada o colesterol total \geq 240 mg / dl.

- Hipertensión tratada o sin tratar, con presión sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 100 mmHg.
- Hábito tabáquico actual.
- Diabetes

Se obtuvieron los siguientes resultados:

- 1) El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta progresivamente con el número e intensidad de los factores de riesgo.
- 2) Los participantes con factores de riesgo óptimos tenían, en comparación con aquellos con ≥ 2 factores de riesgo importantes, un riesgo de por vida para enfermedad cardiovascular más bajo.
- 3) Aunque la diferencia fue menos pronunciada, el riesgo cardiovascular de por vida fue significativamente menor en los participantes con factores de riesgo óptimos en comparación con aquellos con ≥ 1 factor de riesgo considerados como no óptimos.
- 4) Muchas personas con un riesgo bajo a 10 años, según los cálculos utilizando los modelos anteriores, tienen un riesgo alto de por vida. Este fue el criterio en un estudio de casi 4.000 personas de menos de 50 años de edad en los estudios de MESA y CARDIA en los que se evaluó la carga de la aterosclerosis.¹²⁵
- 5) Ciertas variables pronósticas en las pruebas de esfuerzo, pueden aumentar el valor predictivo de la puntuación de riesgo del estudio de *Framingham* y del proyecto *SCORE*.

II. OBJETIVOS

1. Principal

Valorar si el hipotiroidismo subclínico podría comportarse como un factor modificador del riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes afectos de dicha entidad, intentando averiguar si podría considerarse un factor de riesgo cardiovascular aislado.

2. Secundarios

1. Identificar los factores de riesgo cardiovascular y determinar, mediante el método Framingham, el riesgo cardiovascular estimado en nuestra muestra poblacional de sujetos con hipotiroidismo subclínico.
2. Establecer si existe asociación entre el hipotiroidismo subclínico y parámetros que pueden condicionar un mayor riesgo cardiovascular estimado, tales como la obesidad, la glucemia basal alterada, un perfil lipídico desfavorable (aumento del colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol y/o HDL bajo), etc.
3. Conocer las variables demográficas y el perfil del paciente afecto de hipotiroidismo subclínico, de cara a nuestra práctica en Atención Primaria.
4. Comprobar si todos los datos expuestos varían con respecto a la población similar que consulta habitualmente en Atención Primaria con niveles normales de TSH, basándonos en estudios publicados hasta la fecha.
5. Determinar si el hipotiroidismo subclínico podría considerarse un factor de riesgo cardiovascular independiente, o condiciona un mayor riesgo de eventos de dicho tipo, intentando establecer pautas de prevención en tal sentido si dicho supuesto se confirmase.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. Contexto Demográfico

Según datos oficiales del último Padrón de habitantes, a fecha de 2012 Castilla La Mancha cuenta con una población de 2.121.888 habitantes. De los que 400.007 habitantes 402. 837 habitantes residen en la provincia de Albacete.¹³⁰

Albacete es la tercera provincia más poblada de Castilla La Mancha, representando el 18,98 % del total de habitantes de la comunidad. Sin embargo, cuenta con una densidad de población baja (26,99 hab/km²), ligeramente superior a la media de Castilla-La Mancha (26,70 hab/km²), pero menor que la media española (92,46 hab/km²).¹³⁰

La mayor parte de la población se sitúa en los principales núcleos de la provincia, situados en los grandes ejes de comunicación y corredores industriales, fundamentalmente en el área metropolitana de Albacete, que ha sufrido un importante crecimiento poblacional en los últimos años.

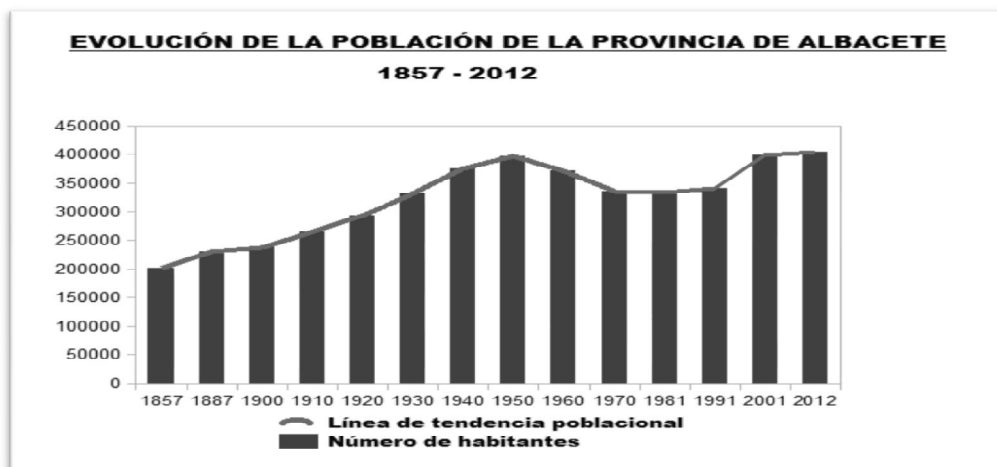


Fig 6. Evolución de la población en la provincia de Albacete.²⁰⁶

Según fuentes del Instituto Nacional de Estadística, la población de Castilla La Mancha a 1 de enero de 2012 era de 2.105.936 habitantes. En cuanto a las características de la

pirámide poblacional de nuestra comunidad, hay que señalar que tiene un estrechamiento de la base, consecuencia de la estabilización de la natalidad y un vértice que tiende a ensancharse, consecuencia del aumento de la esperanza de vida.¹³⁰

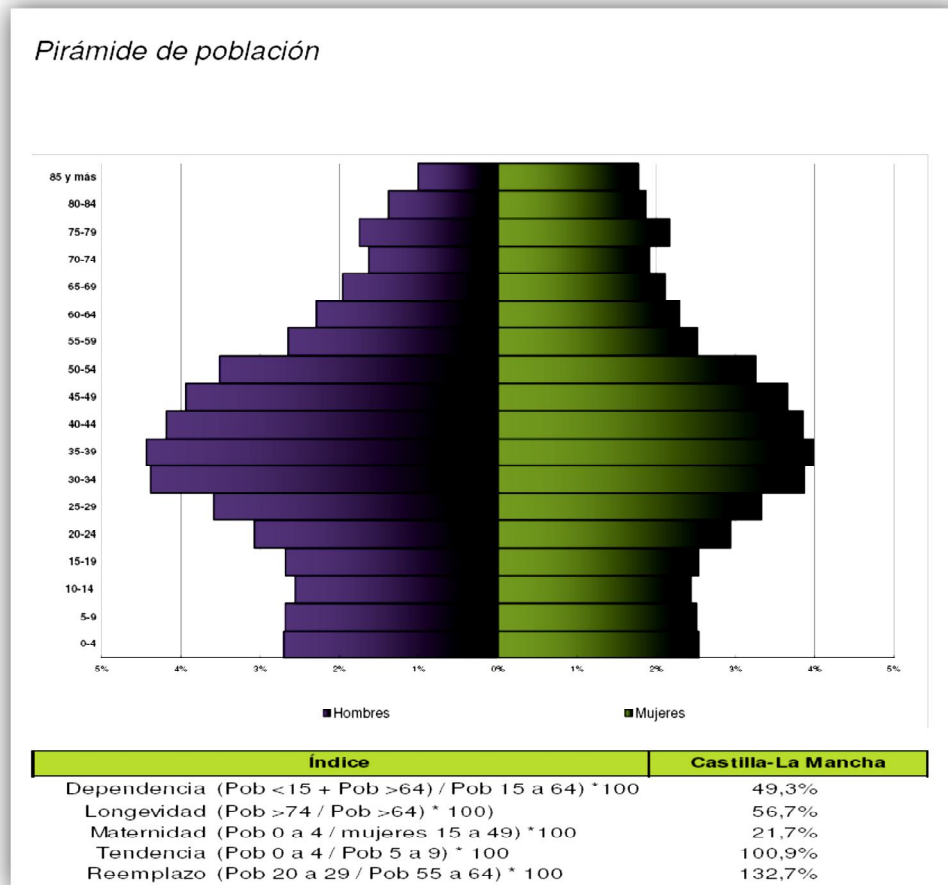


Figura 7. Pirámide poblacional de Castilla la Mancha. Fuente: Padrón Municipal de habitantes 2012. INE.

2. Factores de riesgo cardiovascular en nuestra población

Según el *Plan Nacional sobre drogas*, el consumo diario de tabaco en nuestra región en la población de 15-64 años, a fecha de 2009, se situaba en torno al 34,5 %, siendo similar al de otras comunidades autónomas. En cuanto al consumo de alcohol en Castilla La Mancha, en esa misma franja de edad en el último mes, se encontraba en torno al 56,9%, siendo su cifra también similar al de otras Comunidades Autónomas.¹³¹

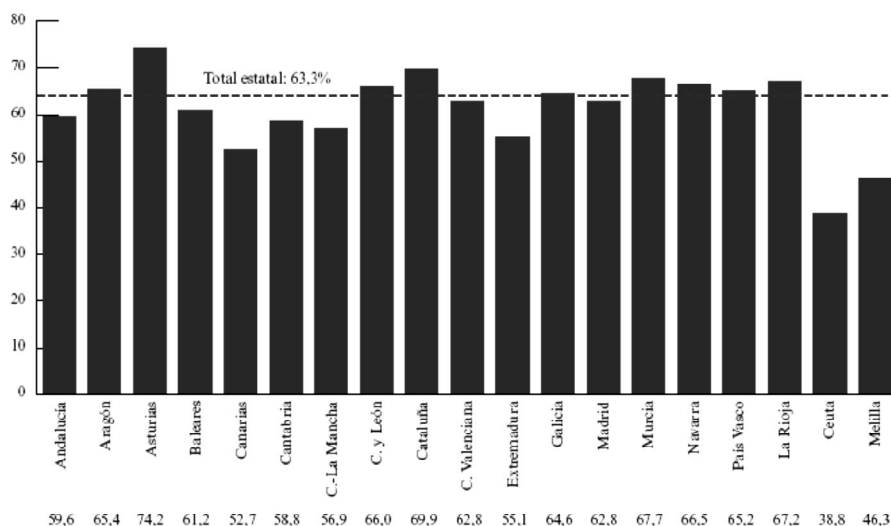


Gráfico 3. Prevalencias en el consumo de tabaco diario en población de 15-54 años (porcentajes). España, 2009. Fuente: *DGPNSD*. Encuesta domiciliaria sobre el alcohol y otras drogas en España (*EDADES*).

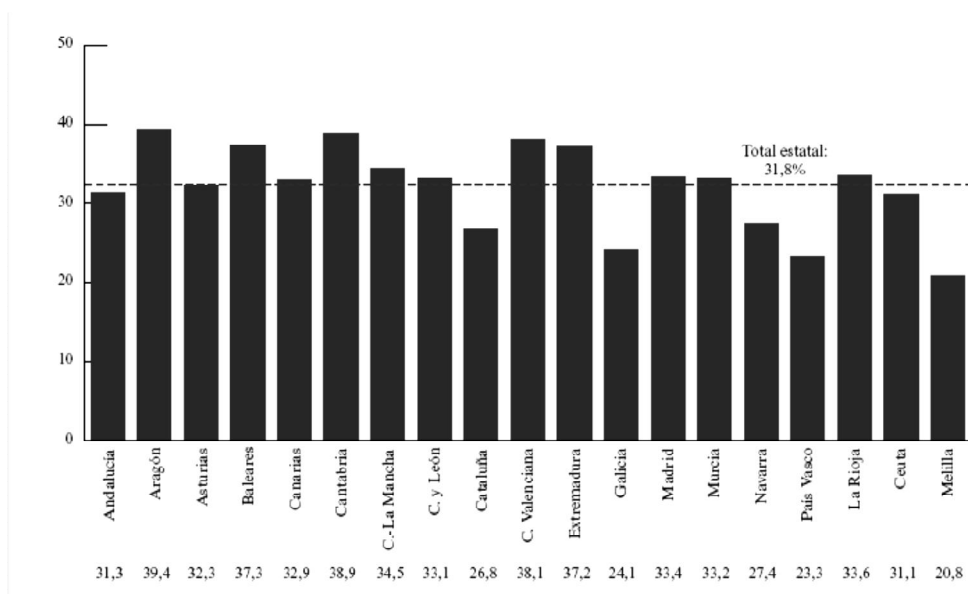


Gráfico 4 Prevalencias en el consumo de alcohol en los últimos 30 días en población de 15-54 años (porcentajes). España, 2009. Fuente: *DGPNSD*. Encuesta domiciliaria sobre el alcohol y otras drogas en España (*EDADES*).

En cuanto a la obesidad, tomando como referencia el Índice de Masa Corporal, los castellano-manchegos tienen una prevalencia de sobrepeso y obesidad similar al resto de Comunidades Autónomas de nuestro país, situándose en el 35,7% y 20,6%, respectivamente.¹³²

	TOTAL	PESO INSUFICIENTE (IMC < 18,5 KG/M2)	NORMOPESO (18,5 KG/M2 <= IMC < 25 KG/M2)	SOBREPESO (25 KG/M2 <= IMC < 30 KG/M2)	OBESIDAD (IMC >= 30 KG/M2)
AMBOS SEXOS					
TOTAL	100,0	2,2	44,2	36,7	17,0
ANDALUCÍA	100,0	1,9	40,7	36,2	21,2
ARAGÓN	100,0	2,7	45,9	35,8	15,7
ASTURIAS, PRINCIPADO DE	100,0	2,7	40,2	38,5	18,7
BALEARS, ILLES	100,0	2,8	45,2	37,0	15,1
CANARIAS	100,0	2,0	44,7	35,1	18,2
CANTABRIA	100,0	1,5	45,0	42,4	11,1
CASTILLA Y LEÓN	100,0	2,2	45,6	38,4	13,8
CASTILLA-LA MANCHA	100,0	1,8	41,9	35,7	20,6
CATALUÑA	100,0	2,7	46,9	36,1	14,3
COMUNITAT VALENCIANA	100,0	2,1	43,9	36,7	17,3
EXTREMADURA	100,0	1,3	36,9	40,2	21,6
GALICIA	100,0	1,5	38,8	40,5	19,2
MADRID, COMUNIDAD DE	100,0	2,8	48,1	34,9	14,3
MURCIA, REGIÓN DE	100,0	2,0	40,9	36,8	20,3
NAVARRA, COMUNIDAD FORAL DE	100,0	1,3	49,3	38,2	11,2
PAÍS VASCO	100,0	1,0	47,1	36,7	15,3
RIOJA, LA	100,0	2,3	44,7	38,1	14,9
CEUTA	100,0	4,8	35,6	34,8	24,9
MELILLA	100,0	0,0	54,8	32,4	12,8

Tabla XII. Índice de masa corporal en población de 18 años o mayor según género y Comunidad Autónoma.

Fuente: MSSSI e INE.¹³²

Analizando los datos oficiales de sedentarismo, llama la atención que el porcentaje del mismo es algo mayor que en otros lugares de nuestro país, situándose en un 44,9% en Castilla La Mancha.¹³²

	TOTAL	SÍ	NO
AMBOS SEXOS			
TOTAL	100,0	41,3	58,7
ANDALUCÍA	100,0	45,6	54,4
ARAGÓN	100,0	42,2	57,8
ASTURIAS, PRINCIPADO DE	100,0	37,5	62,5
BALEARS, ILLES	100,0	44,9	55,1
CANARIAS	100,0	35,5	64,5
CANTABRIA	100,0	62,5	37,5
CASTILLA Y LEÓN	100,0	41,1	58,9
CASTILLA-LA MANCHA	100,0	44,9	55,1
CATALUÑA	100,0	41,7	58,3
COMUNITAT VALENCIANA	100,0	36,2	63,8
EXTREMADURA	100,0	38,9	61,1
GALICIA	100,0	47,2	52,8
MADRID, COMUNIDAD DE	100,0	37,1	62,9
MURCIA, REGIÓN DE	100,0	51,3	48,7
NAVARRA, COMUNIDAD FORAL DE	100,0	32,3	67,7
PAÍS VASCO	100,0	35,3	64,7
RIOJA, LA	100,0	31,0	69,0
CEUTA	100,0	49,8	50,2
MELILLA	100,0	31,2	68,8

Tabla XIII. Sedentarismo. Distribución porcentual en ambos sexos, según Comunidad Autónoma. Fuente: MSSSI e INE.¹³²

Un estudio reciente realizado en nuestra provincia, en sujetos adultos escogidos al azar, con una edad media de 52,8 años, mostró una prevalencia de hipertensión arterial del 41,2%; 11,4% de diabetes mellitus; 34,3% de obesidad y 53,5% de hipercolesterolemia.

Se halló en estos sujetos un riesgo cardiovascular estimado por el método *Framingham* de 8,2% y por el método *SCORE* del 1,6%.¹³³

3. Recursos sanitarios

A fecha de 1 de agosto de 2013, por Orden de 18/07/2013 *de la* Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales *de modificación de la* Orden de 18/12/2012, de las *Gerencias de Atención Integrada del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha* (DOCM de 31 de julio de 2013), las anteriores Áreas de Salud de Castilla La Mancha quedaron distribuidas de la siguiente manera:

* Gerencias de Atención Integrada

- Provincia de Albacete: Albacete, Almansa, Hellín y Villarrobledo.
- Provincia de Ciudad Real: Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Manzanares, Puertollano, Tomelloso y Valdepeñas.
- Provincia de Cuenca: Cuenca.
- Provincia de Guadalajara: Guadalajara.
- Provincia de Toledo: Talavera de la Reina.

* Gerencia de Atención Primaria de Toledo.

* Gerencias de Atención Especializada

1. La Gerencia de Atención Especializada de Toledo, a la que pertenece el Complejo Hospitalario de Toledo.
2. La Gerencia del Hospital Nacional de Parapléjicos.

Así pues, el Área de Salud de Albacete se distribuyó en 4 Gerencias de Atención Integrada: Albacete, Almansa, Villarrobledo y Hellín. Dicha acción se hizo con el fin de unificar la Atención Primaria y la hospitalaria. La Gerencia Integrada de Albacete consta de 23 centros de salud, 14 puntos de atención continuada y el Complejo Hospitalario

Universitario de Albacete (CHUA), todos ellos dependen del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).⁴⁴

4. Diseño de la investigación y población estudiada

El presente trabajo es un estudio transversal, realizado en población de ambos géneros en el ámbito de la provincia de Albacete, que cuenta con una población de 402. 837 habitantes a fecha 1 de enero de 2012. Para ello, se seleccionaron pacientes con cifras de hormonas tiroideas en el rango de hipotiroidismo subclínico (TSH $>4,2$ $\mu\text{U/ml}$ y T4 libre 0,80-1,90 ng/dl, según nuestro laboratorio) determinadas en el período comprendido en los primeros quince días del mes de enero de 2012.

4.1 Criterios de Inclusión

Se incluyó a pacientes de edad mayor o igual a 14 años a los que, por indicación de sus médicos de referencia, se les realizó una analítica en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete en los primeros 15 días del mes de enero de 2012, con TSH mayor de 4,2 $\mu\text{U/ml}$ y cifras de T4 libre normales (0,80-1,90 ng/dl).

4.2 Criterios de exclusión

Se excluyó a la población pediátrica (menor de 14 años); fallecidos en el momento del análisis de datos y a los pacientes que no constaban en nuestra historia clínica digital de Atención Primaria, con identidad dudosa o con historias clínicas incompletas.

4.3 Recogida de datos

Haciendo uso de la base de datos del Servicio de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, se recogieron datos de los parámetros analíticos:

glucemia basal, colesterol total, fracción HDL de colesterol, fracción LDL de colesterol, triglicéridos, TSH, T4.

Posteriormente, teniendo únicamente en cuenta los pacientes que cumplieran criterios de hipotiroidismo subclínico y utilizando la historia clínica digital de Atención Primaria, se extrajeron los datos tanto de exploración física (peso, talla, IMC y cifras de tensión arterial sistólica y diastólica) y los de antecedentes personales (antecedentes de patología cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular documentados y tratamientos con levotiroxina).

Al analizar los parámetros recogidos, se estimó en un paso posterior el riesgo cardiovascular mediante la ecuación de *Framingham*, que permite obtener el riesgo individual de un evento coronario mortal o no a 10 años.

4.3 Definición de variables

Se recogió la **edad** en años de los pacientes del estudio, dividiéndolos posteriormente en dos franjas de edad: menores de 65 años y mayores de dicha edad.

Por otro lado, se analizó la **tensión arterial**, considerando como cifras elevadas los valores recogidos mayores de 140 mm Hg en el caso de la tensión arterial sistólica y de 90 mm Hg en el caso de la tensión arterial diastólica. Valores por debajo de los descritos se consideraron normales.

Se determinó por la historia clínica del paciente la existencia o ausencia de determinadas condiciones: hábito tabáquico, diabetes mellitus, hipertensión arterial, alteraciones lipídicas, obesidad, fibrilación auricular y eventos cardiovasculares previos (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y trombosis venosa profunda).

Se recogieron los datos de peso en kilogramos y de talla en metros de cada uno de los pacientes, obteniendo con ello el **Índice de Masa Corporal (IMC)**, expresado en kg/m^2 que se consideró:

- Normal: Menor o igual a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$.
- Sobrepeso: Valores entre $25\text{-}29 \text{ kg}/\text{m}^2$.
- Obesos: Valor mayor que $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Otro de los parámetros analizados fue la **Glucemia basal**, que se estimó como:

- Normal hasta $110 \text{ mg}/\text{dl}$.
- Glucemia basal alterada: $110\text{-}125 \text{ mg}/\text{dl}$.
- Diabetes mellitus: Mayor o igual a $126 \text{ mg}/\text{dl}$.

Respecto al perfil lípidico, se tomaron en cuenta los siguientes valores de referencia:

- **Colesterol:**

- Normal: Hasta $249 \text{ mg}/\text{dl}$.
- Patológico: Mayor de $250 \text{ mg}/\text{dl}$.

- **LDL-colesterol:**

- Normal: Hasta $129 \text{ mg}/\text{dl}$.
- Patológico: Cifras iguales o mayores a $130 \text{ mg}/\text{dl}$.

- **HDL- colesterol:** En este caso, serían deseables unas cifras superiores a $35 \text{ mg}/\text{dl}$ en hombres y $40 \text{ mg}/\text{dl}$ en mujeres.

- **Triglicéridos:**

- Normal: Hasta $199 \text{ mg}/\text{dl}$
- Patológico: Cifras mayores o iguales a $200 \text{ mg}/\text{dl}$.

Las cifras de normalidad de algunas de las variables que se analizaron cambian en pacientes con diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio previo o cardiopatía, siendo las cifras de normalidad en estos casos:

- **Colesterol:**
 - Normal: Hasta 199 mg/dl.
 - Patológico: Mayor de 200 mg/dl.
- **Triglicéridos:**
 - Normal: Hasta 149 mg/dl.
 - Patológico: De 150 mg/dl en adelante.
- **LDL- colesterol:**
 - Normal hasta 99 mg/dl.
 - Patológico mayor de 100 mg/dl.

Mediante la combinación de algunas de las variables obtenidas, se calculó el riesgo cardiovascular según *Framingham*, considerándose:

- Riesgo moderado o leve: Menor de 10 %.
- Riesgo cardiovascular moderado: 10-20%.
- Riesgo cardiovascular severo: Mayor del 20%.

4.4 Análisis estadístico:

Se calculó el tamaño muestral para una población aproximada de 400.000 habitantes, con un margen de error del 5%, un nivel de confianza del 95% y un nivel de heterogeneidad del 50%.

El análisis de los resultados obtenidos se ha realizado empleando el programa *IBM SPSS Statistics v. 19*.

La descripción de los datos cualitativos se ha realizado en frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media desviación estándar, mediana, mínimo y máximo.

Cuando diferencia de medias de una variable numérica según una categórica de más de 2 niveles, se ha utilizado el test *ANOVA* de 1 factor, comprobando previamente mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, que la variable sigue una distribución normal; y, mediante el estadístico de *Levene*, que la varianza es homogénea. Cuando se encuentra diferencia significativa, se ejecuta el test *post-hoc* de *Bonferroni* para comparación entre pares.

Cuando la diferencia de una variable numérica se ha calculado según una categórica con más de 2 niveles, y la variable numérica no sigue una distribución normal (o esta se rompe al separar la muestra según los valores del factor), se ejecuta el test de *Kruskal-Wallis*; y como *post-hoc* comparaciones pareadas.

La comparación de medias de 2 muestras pareadas con distribución normal se ha realizado mediante una prueba *T*.

La comparación de medias de 2 muestras dependientes con distribución no gaussiana se ha realizado mediante la *U de Mann-Whitney*; y si son no pareadas entonces utilizamos el *test de Wilcoxon*.

Para estudiar la correlación, cuando las 2 variables son numéricas con distribución normal, se ha ejecutado el *test de Pearson*. Si son ordinales o numéricas con distribución no normal, hemos realizado el *test de Spearman*. Si son categóricas, se ha

realizado un test *Chi-cuadrado*, y cuando ha resultado relación significativa la fuerza de esta se calcula con el *coeficiente Phi* para variables binomiales, y la *V de Cramer* para el resto.

Todas las pruebas estadísticas consideran como valores significativos, aquellos con p inferiores a 0,05.

IV. RESULTADOS

Durante el período comprendido en los primeros 15 días del mes de enero de 2012 se realizaron en nuestro laboratorio 894 determinaciones analíticas que incluían la TSH y el resto de parámetros analizados en nuestro estudio. De todos esos pacientes, 354 cumplieron criterios de hipotiroidismo subclínico y, tras aplicar los criterios de exclusión, obtuvimos 326 pacientes subsidiarios de estudio.

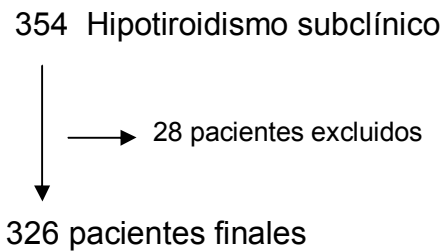


Fig. 9. Población incluida en el estudio.

1. Perfil del paciente con hipotiroidismo subclínico

Con los datos analizados, se puede establecer que, en nuestro entorno, el paciente típico afecto de hipotiroidismo subclínico sería una mujer de menos de 65 años, con un perfil lipídico normal, no fumadora y con riesgo cardiovascular bajo.

Atributo	Valor más probable	% de aparición	95% CI del % de aparición
Género	Mujer	79.2%	74.75% - 83.62%
Edad	<65 años	78%	73.4% - 82.48%
Colesterol	Normal	79.5%	75.1% - 83.9%
LDL	Normal	64.6%	59.4% - 69.8%
Triglicéridos	Normal	90.7%	87.5% - 93.9%
Fumador	No	66.8%	61.6% - 71.9%
Score	Riesgo bajo	93.5%	90.8% - 96.2%

Tabla XIV. Características del paciente típico afecto de hipotiroidismo subclínico.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estd.
Edad	322	14	91	49.70	18.892
Peso	322	40	135	70.54	14.574
Talla	322	1.41	1.90	1.6250	.08453
Índice de Masa Corporal	322	12	46	26.73	5.488
Tensión Arterial Sistólica	322	90	194	122.42	15.599
Tensión Arterial Diastólica	322	30	110	73.80	10.852
Glucemia basal	322	56	310	91.32	26.372
Colesterol total	322	94	343	196.18	40.171
HDL colesterol	322	22	114	60.98	14.326
LDL colesterol	322	40	232	113.09	34.063
Triglicéridos	322	0	1729	114.69	106.976
Tiroxina	322	.630	1.840	1.12978	.176823
Framingham	322	2	33	6.52	6.436
TSH	322	4	35	6.68	2.920

Tabla XV. Parámetros generales de los pacientes estudiados.

Se trata de una entidad con claro predominio femenino, siendo las mujeres el 79,2% de los pacientes estudiados, frente al 20,8% de varones, con una edad menor de 65 años en el 78% de los casos.

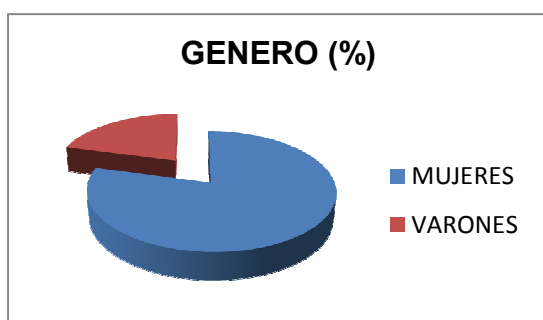


Gráfico 5. Predominio del género en pacientes con hipotiroidismo subclínico en la muestra estudiada.

En cuanto a la prevalencia del hábito tabáquico en nuestra muestra, la mayoría de los sujetos analizados no son fumadores (66,8%) frente al 33,2% de fumadores.

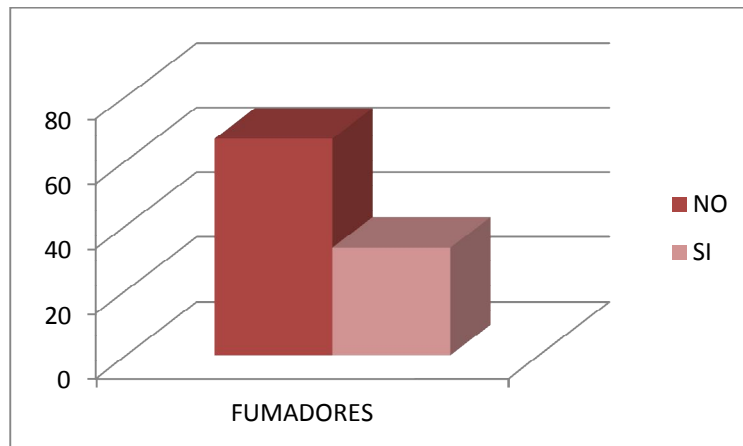


Gráfico 6. Prevalencia de hábito tabáquico en población afectada de hipotiroidismo subclínico analizada.

2. Factores de riesgo cardiovascular en la muestra estudiada

No se halló una historia documentada de factores de riesgo cardiovascular conocido en el 48,61% de los sujetos. Por el contrario, entre los factores de riesgo cardiovascular conocidos se encontraron: diabetes mellitus en el 24,8%; hipertensión arterial en el 23,3%; alteraciones lipídicas en el 28,3%, obesidad en el 17,7% y fibrilación auricular en el 4,9 %.

El 95,38% de los sujetos estudiados no habían tenido eventos cardiovasculares previos.

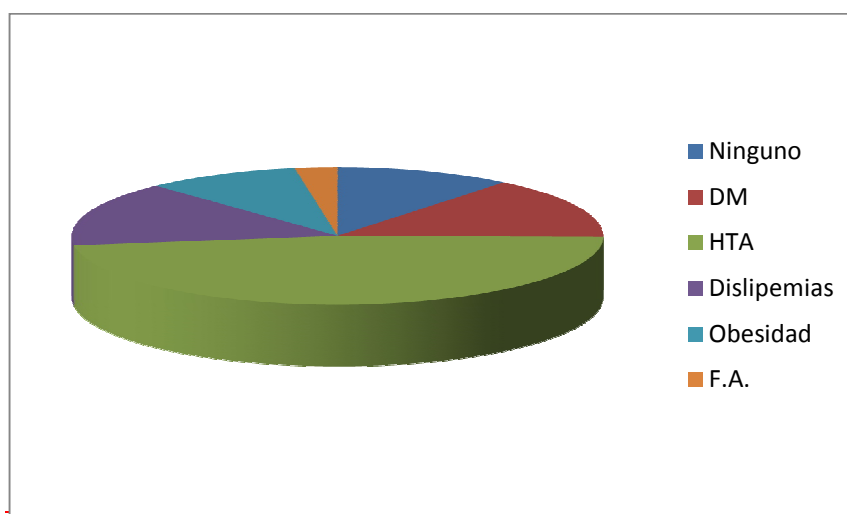


Gráfico 7. Factores de riesgo cardiovascular detectados.

3. Datos en la exploración física y analítica

Respecto a los parámetros antropométricos, se trata de pacientes con un I.M.C. medio de 26,73 kg/m².

La tensión arterial sistólica media fue de 122,42 mm Hg (rango 90-194), mientras que la diastólica fue 73,80 mm Hg (rango 30-110).

La glucemia basal media fue 91,32 mg/dl (rango 56-310).

El colesterol medio fue 196,18 mg/dl (rango 101-300), con un HDL medio de 60,98 mg/dl (rango 22-114), un LDL medio de 113,09 mg/dl (rango 94-343) y unos triglicéridos medios de 114,85 mg/dl (rango 25-1729).

La TSH media fue de 6,68 μ U/ml (rango 4,31- 35), con una T4 l media de 1,13 ng/dl (rango 0,63-1,84).

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	14	91	49.70	18.892
IMC	12	46	26.73	5.488
TAS	90	194	122.42	15.599
TAD	30	110	73.80	10.852
GLUb	56	310	91.32	26.372
HDL	22	114	60.98	14.326
LDL	40	232	113.09	34.063
trigliceridos	25	1729	114.69	106.976
T4	0.630	1.840	1.12978	.176823
TSH	4,31	35	6,68	2,920
framingham	2	33	6.52	6.436

Tabla XVI. Valores de los principales parámetros estudiados.

4. Riesgo cardiovascular estimado

El riesgo cardiovascular estimado con las tablas de *Framingham* fue del 6,52% de media (rango 2-33%). De los sujetos analizados, el 78 % presentaban un riesgo cardiovascular leve, un 17,1% riesgo cardiovascular moderado y el 5% riesgo cardiovascular grave.

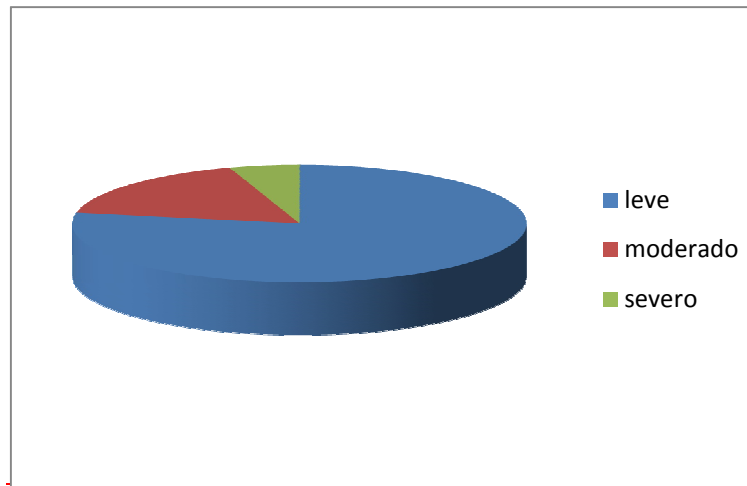


Gráfico 8. Riesgo Cardiovascular estimado por método Score en pacientes estudiados.

5. Relación entre TSH y los distintos parámetros de riesgo cardiovascular

En nuestra muestra de pacientes no se encontró correlación entre el valor de colesterol total y el de TSH ($p=0,641$).

Cuando se analizan los resultados teniendo en cuenta la distinción de colesterol entre normal y patológico, la media de TSH en pacientes con colesterol normal es 6,371 y para colesterol patológico ligeramente mayor (TSH=6,463), no existiendo una diferencia significativa entre estas medias ($p=0,514$, IC 95% = [-0,249-0,490]).

No se encontró relación entre la TSH y el colesterol HDL ($p =0,931$).

Al analizar los diferentes parámetros del perfil lipídico, el mejor modelo lineal se encontraría al analizar la relación entre colesterol-LDL y TSH, no existiendo tampoco una relación estadísticamente significativa entre ellos ($p = 0,747$).

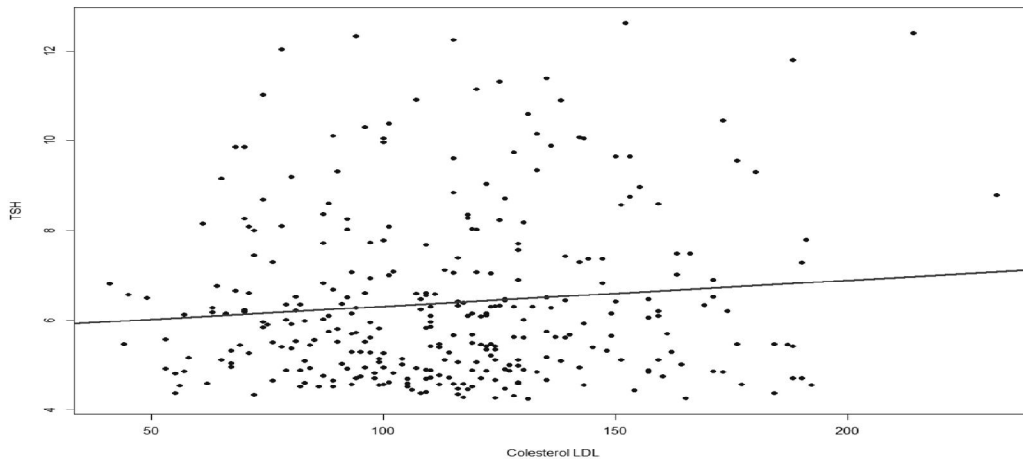


Gráfico 9. Relación entre valores de TSH y colesterol LDL.

El valor de la TSH medio en pacientes con LDL-colesterol normal es $TSH=6,270$, mientras que ésta aumenta ligeramente para pacientes con LDL-colesterol patológico ($TSH=6,605$), pero esta diferencia no resulta significativa ($p=0,412$, IC 95% = $[-0,45, -0,179]$). Como se aprecia en los diagramas de caja, la distribución de TSH según LDL se solapa en un alto grado:

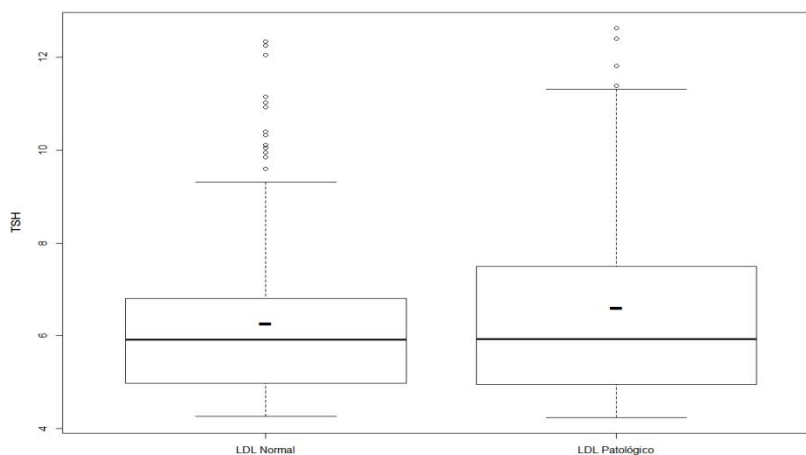


Gráfico 10. Relación entre los valores de TSH y los diferentes estados de LDL.

Al analizar la relación entre el valor de TSH y los triglicéridos, si tenemos en cuenta solo los casos patológicos, y eliminando los valores extremos de triglicéridos, sí se encuentra relación significativa entre TSH y niveles elevados de triglicéridos, con una correlación fuerte positiva ($p=0,002$).

6. Relación de TSH con el riesgo cardiovascular

Al estudiar la relación de la variable TSH con el riesgo cardiovascular del paciente, indicado por la variable *Framingham*, encontramos que dichas variables no siguen una distribución normal.

Al analizar la relación entre TSH y el valor numérico de *Framingham*, mediante su regresión lineal, no se obtiene correlación significativa. De hecho, no se encontró relación lineal entre TSH y Framingham, de forma bivariada ni dependiendo de una tercera variable.

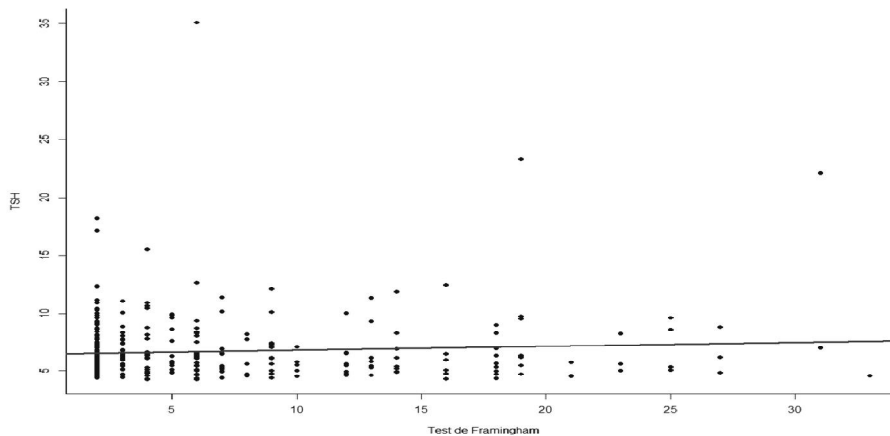


Gráfico 11. Relación entre TSH y Framingham

Teniendo en cuenta tres supuestos para el valor de Framingham (<10 riesgo cardiovascular leve, 10-20: moderado, >20 grave) las distribuciones del valor de TSH se solapan para cada estado ($p= 0,5659$), muy lejos de encontrar una diferencia significativa entre las medias (indicadas por el segmento corto dentro de cada caja).

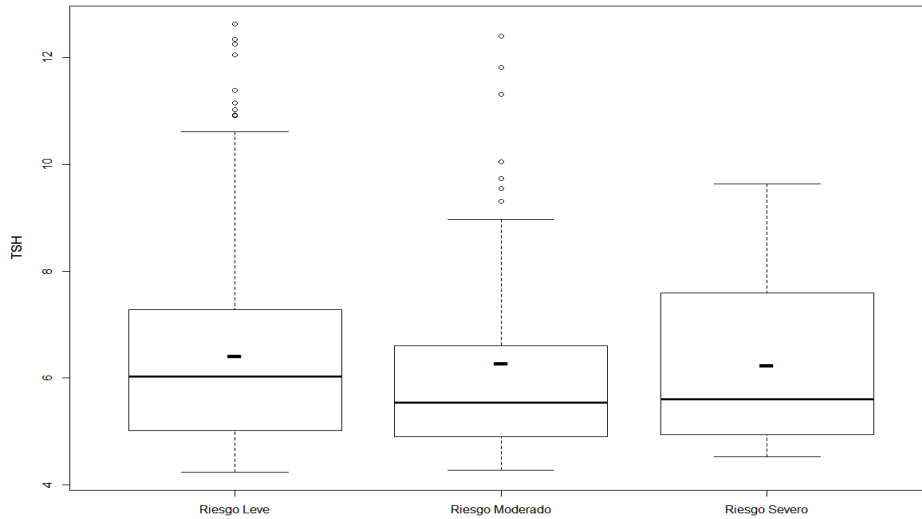


Gráfico 12. Diagrama de caja de TSH para los diferentes grados de Framingham estimados.

		N	%
Género	Mujer	255	79,2 %
	Hombre	67	20,8 %
Edad	< o igual a 65 años	251	78,0 %
	> 65 años	71	22,0 %
Índice de Masa Corporal	Normal	146	45,3 %
	Sobrepeso	105	32,6%
	Obesidad	71	22%
Glucemia basal	Normal	284	88,2%
	Alterada	10	3,1%
	Diabetes Mellitus	28	8,7%
Colesterol	Normal	256	79,5 %
	Patologico	66	20,5 %
LDL-colesterol	Normal	208	64,6%
	Patologico	114	35,4%
Triglicéridos	Normal	292	90,7 %
	Patologico	30	9,3 %
Tabaquismo	No	215	66,8 %
	Si	107	33,2 %
Factores de riesgo cardiovascular conocidos	Nada	156	48,6 %
	DiabetesMellitus	80	24,8 %
	Hipertension arterial	75	23,3 %
	Alteraciones Lipidicas	91	28,3 %
	Obesidad	57	17,7 %
	Fibrilacion Auricular	16	4,9 %

Tabla XVII. Resumen resultados de nuestro estudio.

Enfermedad cardiovascular previa	Ausencia	310	95,4%
	Infarto agudo de Miocardio	6	1,8%
	Accidente Cerebrovascular	2	0,6 %
	Cardiopatía	1	0,3 %
	Arteriopatía Periferia	2	0,6 %
	Trombosis Venosa	4	1,2 %
			54
Riesgo cardiovascular según método Framingham	Riesgo Leve	251	78 %
	Riesgo Moderado	55	17,1 %
	Riesgo Severo	16	5%
Riesgo cardiovascular según método Score	Riesgo Bajo	301	93,5 %
	Riesgo Alto	21	6,5 %

Tabla XVII (Continuación). Resumen resultados de nuestro estudio. Se puede observar que, aunque no está especificado en los objetivos del estudio, también se objetivó el riesgo cardiovascular en nuestros pacientes por el método Score, siendo incluso mayor el número de pacientes que se hallaban en situación de riesgo cardiovascular alto.

En síntesis:

- Al considerar solo los pacientes con un nivel de triglicéridos patológico, se encuentra relación lineal entre TSH y triglicéridos ($p=0,0004$), no existiendo dicha relación con el resto de los parámetros del perfil lipídico.
- El paciente tipo del estudio es una mujer menor de 65 años, con niveles normales de colesterol y triglicéridos, que no fuma, no está en tratamiento con levotiroxina y tiene un riesgo cardiovascular bajo.
- No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre la TSH y el riesgo cardiovascular estimado por la ecuación de Framingham.

V. DISCUSIÓN

La propia definición de hipotiroidismo subclínico asocia la ausencia de síntomas, pero no necesariamente la de manifestaciones analíticas o funcionales dependientes de dicha alteración tiroidea. Habría que cuestionarse si dicha entidad no es más que el resultado de técnicas analíticas muy sensibles para la determinación de TSH o, por el contrario, conlleva alteraciones asociadas, bien en forma de sintomatología leve o inespecífica (sequedad de piel, intolerancia al frío, astenia, caída de cabello, déficits de memoria, aumento de peso, patología obstétrico-ginecológica, disminución del umbral depresivo, etc.) o de alteraciones analíticas o en la exploración física que pueden desembocar en otras enfermedades más importantes (alteraciones del perfil lipídico, anomalías en la función endotelial, aumento de la tensión arterial diastólica, etc.).

Algunas de las posibles consecuencias del hipotiroidismo subclínico serían las siguientes:

- Progresión a hipotiroidismo: La incidencia acumulada de hipotiroidismo en algunos estudios tras 10-20 años de seguimiento es del 33-55%, relacionada con mayores niveles iniciales de TSH y la presencia de anticuerpos antitiroideos. ²⁰⁸⁻²¹⁰
- Algunos estudios demuestran un aumento de la mortalidad por todo tipo de causas, relacionado con TSH > 10 mUI/l. ²¹¹
- Hígado graso de etiología no alcohólica: Un 20-26% de pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan elevación de las transaminasas en relación directamente proporcional al nivel de TSH. ²¹²
- Síntomas neuropsiquiátricos. ²¹³
- Aumento de masa corporal. ²¹⁴⁻¹⁵
- Mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Otro tema de controversia es el límite superior de TSH que consideraríamos normal.³⁵⁻³⁷ Muchos laboratorios utilizan límites superiores entre 4,5-5 mU/l. Sin embargo, otras entidades como la *National Academy of Clinical Biochemistry* consideran que el límite superior debería ser 2,5 mU/l²⁶ y algunos estudios proponen establecer el rango de normalidad de TSH entre 0,3-3,63 mU/l.²⁷ Por otro lado, existe la tendencia de adecuar el rango de TSH para diagnosticar esta entidad en función de la edad, fijándolo en 6-8 mU/l en sujetos octogenarios.^{59, 207}

Habría que considerar el beneficio de usar rangos menores de TSH para diagnosticar hipotiroidismo subclínico, ya que incrementaríamos sustancialmente el número de pacientes diagnosticados y los costes derivados de dicho diagnóstico. Parece razonable hacer seguimiento de pacientes con TSH de 3-5 mU/l, especialmente con anticuerpos antitiroideos positivos.²⁸

En cuanto a la determinación de TSH, está justificado hacer un “cribado dirigido” de patología tiroidea, limitado a población de alto riesgo para la misma (antecedentes de patología tiroidea, radiación de cuello o hipófisis, tratamiento con fármacos que afectan a la función del tiroides, cribado prenatal, infertilidad no justificada, síndrome de Turner, síndrome de Down, etc.). El cribado de patología tiroidea en sujetos asintomáticos, no es una práctica comúnmente aceptada. En los casos de entidades subclínicas supone etiquetar como “patológica” a población que en teoría no manifiesta clínica alguna, con las consecuencias que supone tanto para el paciente, en términos personales asumiendo el rol de “enfermo”, como para el Sistema Sanitario, en términos económicos. No obstante, se recomienda en sujetos con anomalías de laboratorio o radiológicas que puedan estar relacionadas con hipotiroidismo, con factores de riesgo para hipotiroidismo o que tomen fármacos que puedan alterar la función tiroidea. Ni siquiera, los grandes grupos de expertos se ponen de acuerdo en cuanto a este tema.

<i>The American Academy of Family Physicians (AAFP)</i>	<i>American College of Physicians (ACP)</i>	<i>The American Thyroid Association (ATA). The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)</i>	<i>United States Preventive Services Task Force</i>
Determinación periódica de hormonas tiroideas en mujeres ancianas. ¹⁴⁹	Indicación de <i>screening</i> en mujeres mayores de 50 años podría estar indicada. ¹⁵⁰	Individualizar el <i>screening</i> en función de los factores de riesgo personales (historia personal de enfermedad autoinmunes, radiación cuello, etc) y considerar medición de TSH en pacientes mayores de 60 años. ¹⁵¹	No recomienda el <i>screening</i> de rutina. ^{152,153}

Tabla XVII. Recomendaciones de distintos Organismos en relación al *screening* del hipotiroidismo.

Sin embargo, una teórica relación del hipotiroidismo subclínico con algunos factores de riesgo cardiovascular, así como una mayor prevalencia de esta entidad en pacientes de mayor edad, con mayor prevalencia tanto de factores de riesgo cardiovascular como de enfermedad cardiovascular establecida, hacen cuestionarse si no estaría justificado ampliar el cribado a pacientes con un riesgo cardiovascular aumentado.

La asociación del hipotiroidismo subclínico con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o disfunción endotelial podría justificar el cribado de hipotiroidismo subclínico en pacientes afectos o susceptibles de padecer estas patologías.

La enfermedad cardiovascular es una causa común de morbilidad y mortalidad en la población general adulta, con factores de riesgo establecido, algunos de ellos controlables,

que hacen que se trate de una entidad prevenible. Entre los factores de riesgo cardiovascular identificados tenemos los siguientes:

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (antes de los 50 años en hombres y de los 60 años en mujeres), entendiendo como tal infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio, enfermedad coronaria que requiere revascularización en ausencia de infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica y aneurisma de la aorta abdominal.
- Hipertensión.
- Dislipemia.
- Tabaquismo.
- Dieta.
- Sedentarismo.
- Obesidad abdominal.

Muchos de los factores de riesgo mencionados son modificables, pero existen otros sobre los que no se pueden llevar a cabo medidas preventivas (género, edad, historia familiar, etc.) o aún actuando sobre todos los factores de riesgo cardiovascular identificados de la forma adecuada, no somos capaces de conseguir las cifras objetivo de éstos. Ello nos hace pensar que, independientemente de condiciones que no podemos modificar, existan otras condiciones asociadas a este tipo de enfermedades que todavía no hemos sido capaces de identificar y que tengan su papel en el desencadenante final, que es la enfermedad cardiovascular establecida.

De hecho, podría existir una relación entre el hipotiroidismo subclínico y un mayor riesgo cardiovascular, que nos podría llevar a cuestionarnos si estamos ante un factor de riesgo más para enfermedad coronaria. Ello estaría justificado por:

- Una teórica disfunción endotelial y una inflamación crónica existente en estos pacientes, condicionada por un sustrato autoinmune.¹³⁴
- Aumento del grosor de la arteria carótida media, que ha demostrado ser reversible con tratamiento sustitutivo con levotiroxina en algunos estudios.⁴⁰
- Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.⁴¹
- Aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva cuando la TSH es superior a 7 mUI/ml.¹³⁵
- Cambios en el perfil lipídico proaterogénicos (aumento del colesterol total, de la fracción LDL y de los triglicéridos, así como una disminución del colesterol HDL).^{42,45, 49}
- Aumento de proteína C reactiva, hiperhomocisteinemia y lipoproteína a, considerados ambos como factores de riesgo cardiovascular, aterosclerosis prematura y trombosis.^{38, 39, 136}
- Incremento de las resistencias vasculares periféricas.⁴²
- Existencia de una disfunción diastólica.⁴³
- Un riesgo de síndrome metabólico aumentado con respecto a sujetos eutiroideos.⁴⁶

Al analizar las diversas asociaciones por separado, se verifica que la relación del hipotiroidismo subclínico con los componentes del perfil lipídico es variable en los trabajos revisados.^{31-37, 46, 49, 88, 89, 94, 95, 97-100} Se han observado alteraciones lipídicas de LDL relacionadas únicamente con TSH superiores a 12 mU/ ml, reducciones simultáneas de HDL y LDL con respecto a la TSH, reducción únicamente de HDL o que no se encuentre relación entre alteraciones lipídicas y TSH. Un potencial efecto proaterogénico de las alteraciones lipídicas relacionado con el incremento de la TSH hallado en diversos estudios justificaría que se promoviese el cribado y tratamiento del hipotiroidismo subclínico.

En nuestro análisis, no se muestra una asociación entre la elevación de TSH y la mayoría de los parámetros del perfil lipídico ya que, aunque el colesterol total y LDL se elevan a mayor valor de TSH, no supondría una relación estadísticamente significativa. Sin embargo, sí que se encuentra dicha significación cuando se analiza la relación entre el incremento de TSH y el de triglicéridos.

Si esta relación se confirmara, el tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico y un perfil lipídico alterado podría tener un efecto beneficioso. Al parecer, dicho tratamiento tendría mayor beneficio en pacientes con hipercolesterolemia establecida, en los que podría bajar el colesterol total 9-15 mg/dl y el LDL colesterol 11 mg/dl.^{145,146} Este hecho haría interesante la terapia con esta hormona en pacientes diagnosticados de hipotiroidismo subclínico en los que no se consiguen los objetivos de control lipídico con los fármacos habitualmente empleados para tal fin, así como ser considerado terapia coadyuvante en pacientes en los que se hace necesario un control más estricto del perfil lipídico (diabéticos, pacientes con riesgo cardiovascular aumentado, cardiopatía establecida, etc.).

Por otro lado, estudios previos han señalado que una TSH elevada podría condicionar un incremento relativo del riesgo de presentar coronariopatía, a pesar de observarse niveles bajos de colesterol sérico.^{88-90, 92} El estudio *Rotterdam*⁹⁰ puso de relevancia, analizando a 1149 mujeres con edad media de 68,9 años, que esta entidad es un potente indicador de riesgo cardiovascular en mujeres longevas, encontrándose un mayor riesgo de aterosclerosis y de infarto agudo de miocardio en afectos de hipotiroidismo subclínico. Nuestros pacientes tienen una edad media menor (49,7 años) y, lógicamente, menor riesgo de presentar un evento cardiovascular mortal que el que existiría en una población más

anciana. Sin embargo, no hay que subestimar a un 5,7 % de los sujetos estudiados, que tendrían un riesgo estimado por el método *SCORE* resultante igual o superior a 5.

Los datos que relacionan el hipotiroidismo subclínico con la enfermedad cardiovascular son controvertidos, sobre todo si se tiene en cuenta la heterogeneidad de los estudios publicados en cuanto a población estudiada y diseño. Algunos relacionan esta entidad con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, como un metaanálisis revisado, que asoció la elevación de TSH con un riesgo incrementado de eventos coronarios (infarto agudo de miocardio, muerte de causa coronaria, hospitalización por angina o revascularización coronaria). De hecho, los pacientes con TSH > 10 mU/l en comparación con sujetos eutiroideos tienen un riesgo mayor de eventos coronarios (38,4 frente a 20,3 eventos/1000 personas al año, RR 1,89; 95% IC 1,28-2,80), que no difiere en cuanto a edad, género o existencia previa de enfermedad cardiovascular.¹³⁷

Otros estudios han relacionado el hipotiroidismo subclínico con la insuficiencia cardíaca, encontrando una asociación entre niveles elevados de TSH y ésta (pacientes con cifras de TSH entre 10 y 19,9 mU/L presentaron un 17,9% de eventos de insuficiencia cardíaca frente a un 7,8% de eventos en sujetos eutiroideos, RR 1,86; 95% CI 1,27-2,72).¹³⁸

Por otro lado, se han analizado parámetros hemodinámicos, como la función ventricular diastólica en reposo y la sistólica en ejercicio, y han determinado que se encuentran alteradas en el hipotiroidismo subclínico, registrándose además la presencia de deterioro endotelial como marcador de aterosclerosis. Dichos hallazgos son más evidentes durante el ejercicio y en pacientes con mayor elevación de TSH sérica y algunos autores han demostrado que los pacientes con un intervalo sistólico aumentado mejoraban con tratamiento con levotiroxina, incrementándose también la fracción de eyección en pacientes tratados.¹³⁹

En nuestro estudio la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares previos es baja, en parte condicionado por las características de los sujetos: una población joven (menos de 65 años en el 78%), de predominio femenino (79,2%), no hallándose historia documentada de factores de riesgo cardiovascular conocido en el 48,61% y con una prevalencia de tabaquismo similar a la documentada por el Plan Nacional sobre drogas en nuestra Comunidad Autónoma (33,2% en nuestra muestra frente al 34,5% en nuestra Comunidad).¹³¹

Al relacionar nuestros datos con los de estudios recientes realizados en nuestro medio^{133, 140}, obtendríamos los siguientes resultados:

- La media de edad y las características de género de nuestros sujetos, con predominio femenino, es similar a la de otros trabajos realizados con pacientes en situación de hipotiroidismo subclínico realizados en nuestro entorno.^{133,140}
- Por otro lado, obtendríamos un menor porcentaje de hipercolesterolemia que en otros trabajos realizados en nuestro área, tanto en pacientes con hipotiroidismo subclínico como en población general.^{133,140}
- Asimismo, nuestros pacientes con hipotiroidismo subclínico presentarían un menor riesgo cardiovascular obtenido por el método *Framingham* que la población general de nuestra zona. Este hecho podría estar relacionado con la diferencia en los criterios de selección de pacientes en el trabajo revisado¹³³, que incluye población mayor de 18 años y con un porcentaje similar de individuos de ambos sexos. De hecho, nuestra muestra podría tener un riesgo cardiovascular menor condicionado por sus características basales, ya que se trata de sujetos que en su mayoría son mujeres, incluyendo población mayor de 14 años, lo que condiciona por definición un riesgo cardiovascular menor que si tomamos como referencia una población de mayor edad y con más proporción de varones.

- Sin embargo, por las características basales de los sujetos ya comentada, llama la atención que el porcentaje de diabéticos en nuestra muestra sería mayor que en la población general y que en otros estudios realizados con población general y diagnosticada de hipotiroidismo subclínico^{133,140}. Se trata de un hecho relevante, ya que la existencia de diabetes mellitus condiciona de por sí un riesgo cardiovascular aumentado y condiciona una actuación más agresiva de cara a adoptar medidas preventivas de eventos cardiovasculares, considerándose de hecho un equivalente de enfermedad cardiovascular.

Por tanto, nuestro estudio sería congruente en cuanto a predominio de género y edad con respecto a otros trabajos realizados en pacientes con hipotiroidismo subclínico, con menor prevalencia de hipercolesterolemia y menor riesgo cardiovascular que en trabajos similares revisados, pero con mayor prevalencia de diabetes mellitus.

	Nuestro estudio (n= 326, hipotiroidismo subclínico)	División Garrote JA et al. ¹³³ (n= 1322, población general)	Frías et al. ¹⁴⁰ (n= 100, hipotiroidismo subclínico)
<Edad media (años)	49,7	52,8	46
TSH media (mU/l)	6,68	-----	6,92
HTA (%)	23,4	41,2	23
DM (%)	24,9	11,4	13
OBESIDAD (%)	26,8	34,3	23
HIPERCOLESTEROLEMIA (%)	28,9	53,5	40
FIBRILACIÓN AURICULAR (%)	4,9	-----	4
RIESGO CARDIOVASCULAR FRAMINGHAM	6,52	8,2	-----

Tabla XVI. Comparación de los resultados obtenidos en nuestro estudio con trabajos similares realizados en la población general y con hipotiroidismo subclínico.

Una estimación general del riesgo relativo para dichas enfermedades se puede aproximar mediante el recuento del número de factores de riesgo tradicionales presentes en un sujeto determinado, pero esta actitud infraestimaría el riesgo en algunos individuos y hace necesaria una aproximación más precisa al riesgo absoluto de un primer evento de enfermedad cardiovascular de cara a realizar medidas de prevención o tratamiento respecto a un individuo específico, ya que podemos hallarnos ante un individuo de alto riesgo cardiovascular con pocos factores de riesgo para dichas enfermedades. Los modelos de riesgo de enfermedades vasculares clásicos pueden variar en función de la población estudiada y los factores de riesgo incluido. En la práctica clínica se debe decidir el modelo que mejor se ajuste a nuestra población.

En nuestro estudio hemos seguido la puntuación de riesgo de *Framingham / ATP III* para establecer el riesgo de enfermedad coronaria, siendo conocedores de la posibilidad de sobreestimar el riesgo cardiovascular de algunos sujetos de nuestra muestra y de que había espectros de enfermedad cardiovascular que no analizaríamos, como la enfermedad cerebrovascular y la claudicación intermitente. Dicho modelo, a falta de una herramienta de estimación del riesgo cardiovascular ideal, era el que mejor se ajustaba a nuestro perfil poblacional, ya que con el método *SCORE* no podríamos valorar sujetos de más de 65 años y perderíamos a parte de los sujetos susceptibles de estudio, que además sería una fracción de población con alta incidencia de hipotiroidismo subclínico, en la que quizás es más relevante la estimación de riesgo cardiovascular por el acúmulo de factores de riesgo y eventos cardiovasculares establecidos. Dicha situación podría hacer que desecháramos sujetos susceptibles de medidas preventivas.

El *National Cholesterol Education Program* de expertos en detección, evaluación y tratamiento del colesterol alto en sangre en adultos (*Adult Treatment Panel III* o *ATP III*) establece unas directrices que recomiendan la estimación del riesgo cardiovascular en individuos con dos o más factores de riesgo.⁶⁸ Sin embargo, este enfoque puede excluir a muchas personas que ya están en situación de alto riesgo de por vida y para los que las estrategias de prevención primaria sería de valor. Las futuras recomendaciones de las guías, como los de *ATP IV*, tenderían a recomendar la estimación de riesgo cardiovascular en más individuos, como los que sólo tienen un único factor de riesgo.

Es frecuente la existencia uno o más factores de riesgo para las enfermedades cardiovascular en la población general, ocurriendo más del 90 % de los eventos cardiovasculares en individuos con al menos un factor de riesgo.^{68, 141}

A modo de resumen, estaría justificada la estimación del riesgo cardiovascular en los siguientes individuos:

- Pacientes que ya se encuentran en situación de alto riesgo:
 - Enfermedad cardiovascular establecida.
 - Diabetes mellitus (tipo 1 o 2).
 - Enfermedad renal crónica.
 - Dislipemias hereditarias, que están asociadas con el desarrollo prematuro de eventos ateroscleróticos.
- Pacientes con un factor de riesgo cardiovascular.

Los sujetos con mayor riesgo cardiovascular o con otros factores de riesgo cardiovascular preexistentes, se podrían beneficiar tanto de un cribado de hipotiroidismo

subclínico como de un eventual tratamiento con levotiroxina. De hecho, el *screening* de hipotiroidismo realizado cada 5 años podría ser eficaz en pacientes mayores de 35 años, siendo similar en términos de coste-efectividad que otras prácticas preventivas aceptadas comúnmente (cáncer de mama o hipertensión). El beneficio radicaría en el tratamiento temprano del hipotiroidismo y la disminución de eventos cardiovasculares adversos, relacionada con una actuación temprana sobre un perfil lipídico desfavorable (aumento del colesterol total, LDL y triglicéridos, con un colesterol HDL disminuido). Al analizar dicha medida por sectores de población, parece que el mayor beneficio en términos de coste-efectividad sería en mujeres ancianas.¹⁴²

Aunque el tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico ha demostrado mejorar diversos parámetros cardiovasculares (dislipemia, marcadores inflamatorios, función ventricular, función endotelial, etc.), los datos que muestren una disminución de eventos cardiovasculares son aún limitados.^{43-45, 91, 93, 143-152}

En un estudio realizado en el Reino Unido, en el contexto de Atención Primaria, los eventos isquémicos coronarios fueron menos frecuentes en afectos de hipotiroidismo subclínico tratados con levotiroxina entre 40 y 70 años (4,2%) que en pacientes no tratados (6,6%). Sin embargo, no se demostró beneficio de dicho tratamiento en pacientes mayores de 70 años.¹⁵³

El tratamiento con levotiroxina ha puesto de manifiesto en diversos de estudios un beneficio sobre el perfil lipídico, mejorando el colesterol total y LDL.^{40, 52, 123, 153, 155} A esto hay que añadir que, si analizamos el tratamiento de la dislipemia con estatinas, las reducciones en el riesgo relativo para enfermedad cardiovascular parecen constantes para todas las concentraciones de lípidos, pero las de riesgo absoluto son pequeñas con poca evidencia de reducción en la mortalidad. Ello hace que el uso universal de estatinas pueda

no ser realista en algunas economías ⁷², lo cual podría hacer más interesante el beneficio sobre el perfil lipídico que en estos sujetos tendría la levotiroxina.

Diversos grupos de consenso (*American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists*) sugieren tratar con cifras superiores a 10 mU/ml basándose en datos que sugieren una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y procesos como la aterosclerosis, el infarto de miocardio o una eventual progresión a una forma clínica de hipotiroidismo. Pocos datos sostienen que tratar con cifras entre 4,5 y 10 mU/l reporte beneficio, por lo que no se recomienda el tratamiento de rutina en estos pacientes, pero sí una monitorización de niveles de la TSH cada 6-12 meses.²⁹ Sin embargo, las modificaciones en el perfil lipídico derivadas del tratamiento pueden ser cardioprotectoras, conllevando el mismo muy pocos riesgos.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ De hecho, algunos expertos sugieren que la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular es de por sí una razón para iniciar tratamiento con TSH < 10 mU/l ¹⁶⁰. En dicho supuesto, habría que tener especial precaución en pacientes mayores de 70 años, por el eventual riesgo de desencadenar una arritmia cardíaca, lo cual hace poco recomendable tratar a dichos pacientes si presentan cifras de TSH entre 4,5 y 8 mU/l.¹⁶¹

Con respecto a los triglicéridos, los niveles altos de los mismos están relacionados de forma independiente con un aumento del riesgo cardiovascular, particularmente del riesgo coronario. Parece ser que la relación entre ambos radicaría en que habría procesos mediados por triglicéridos que están relacionados con la enfermedad coronaria, no en que los triglicéridos por sí mismos causen dicha enfermedad. Además, la hipertrigliceridemia está asociada con un aumento de mortalidad en pacientes con coronariopatía conocida.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Estos hallazgos, podrían justificar el tratamiento en algunos de los pacientes de nuestra muestra.

Ahora bien, suponiendo que el hipotiroidismo subclínico se relacionase con un mayor riesgo cardiovascular o que su presencia fuese un potenciador de factores de riesgo para dichas enfermedades, surgiría la cuestión de qué individuos se podrían beneficiar de una determinación de TSH y un eventual tratamiento con levotiroxina, tomando como base el riesgo cardiovascular estimado y la existencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Como ya se ha comentado, datos de la bibliografía revisada podrían justificar dicha actitud, aunque es cierto que nuestro estudio sólo muestra relación directamente proporcional entre la TSH y el aumento de triglicéridos. Este hecho puede estar relacionado con la diferencia en los criterios de selección de pacientes, la inclusión en el estudio de sujetos jóvenes (que en principio tendrían un riesgo cardiovascular bajo), etc. Sin embargo, con los datos existentes, parece que podría estar justificado realizar una determinación de TSH en los siguientes individuos, independientemente de las estrategias de cribado de patología tiroidea ya establecidas (figura 10):

- Presencia de tabaquismo.
- Diagnóstico de diabetes mellitus.
- Presencia de factores de riesgo cardiovascular elevados en sujetos no fumadores y no diabéticos, que cumplieran las siguientes condiciones:
 - Colesterol plasmático 200-239 mg/dl.
 - Tensión arterial mayor o igual a 140 / 90 mmHg, independientemente de si están en tratamiento o no.
 - Enfermedad cardiovascular establecida (coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica o aneurisma de aorta abdominal), que equivale a un riesgo de evento cardiovascular > 20 % según el método *Framingham*.

- Enfermedad renal crónica.
- Dislipemias hereditarias.
- Presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular o una estimación de riesgo según el método *Framingham* mayor al 20%.
- Presencia de síndrome metabólico, entendido como la presencia de tres de los siguientes criterios, según ATP III: obesidad abdominal (hombres \geq a 102 cm, mujeres \geq o igual a 88 cm), triglicéridos \geq o = a 150 mg/dl o tratamiento para disminuirlos, HDL $<$ 40 mg/dl en varones y $<$ 50 mg/dl en mujeres, TA \geq o igual a 130/85 mmHg o tratamiento para reducirla, glucemia basal mayor o igual a 100 mg/dl o diabetes mellitus en tratamiento.

Asimismo, existirían ciertos pacientes en los que el beneficio de un eventual cribado y tratamiento del hipotiroidismo subclínico sería más controvertido:

- Cifras de tensión arterial entre 120-139 / 80-89 mm Hg.
- Colesterol LDL entre 100-159 mm Hg.
- Glucemia basal alterada, en ausencia de diabetes mellitus.
- Ex fumadores.
- Pacientes con un factor de riesgo cardiovascular.
- Estimación de riesgo intermedio mediante el método *Framingham* (10-20%).
- Alteraciones en pruebas funcionales cardíacas (ecografía, ergometría, etc.).

Por último, habría que comentar que no existiría un modelo de estimación del riesgo cardiovascular “perfecto”, sobre todo en la población anciana y en jóvenes (que tienen

escasos, pero “relevantes”, factores de riesgo cardiovascular). No se debe olvidar que se trata de una herramienta más de cara al correcto tratamiento de un paciente, con lo que independientemente del riesgo cardiovascular estimado, se deberían individualizar las estrategias de prevención. Instauradas las medidas de prevención y tratamiento de enfermedad cardiovascular ya establecidas por las Sociedades Científicas, el cribado y tratamiento de un hipotiroidismo subclínico existente podría ser una herramienta más en la estrategia del abordaje de dichas enfermedades, sobre todo porque podría suponer una mejora del perfil lipídico de estos pacientes y de algunos parámetros funcionales hemodinámicos. Se hacen necesarios estudios con población seleccionada de cara a poner a prueba esta hipótesis, tímidamente manifestada en algunos trabajos. Surge la limitación del tiempo en cuanto a la valoración de dichas estrategias preventivas, ya que habría que hacer un seguimiento largo para comprobar si el riesgo cardiovascular teórico se vería modificado por el cribado y tratamiento de un hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, parece que los datos existentes podrían estar a favor de dicha actitud.

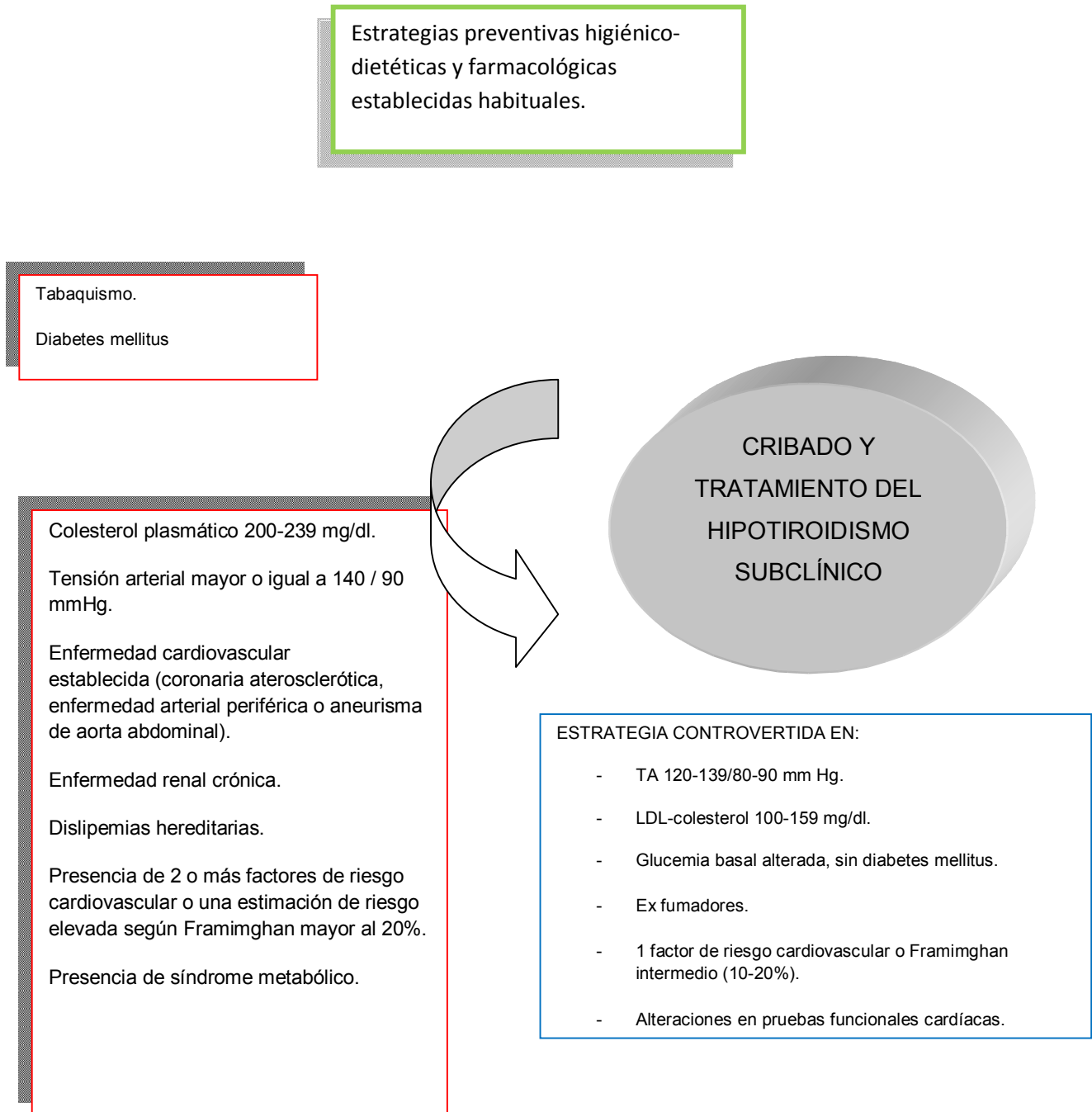


Figura 10. Propuesta de intervención con respecto al cribado y tratamiento de hipotiroidismo subclínico en función de los factores de riesgo cardiovascular.

VI. RESUMEN

1. Introducción

El hipotiroidismo subclínico se define analíticamente por cifras de TSH elevadas con niveles de hormonas tiroideas normales en suero. Se trata de una entidad con una prevalencia variable en la población general (3,4-10%), que aumenta en torno a la 3^a-6^a décadas de la vida. Tanto el límite superior de TSH que se debe utilizar para su diagnóstico como si realmente estamos ante una entidad subclínica ha sido un tema de debate en diversos de estudios.^{156, 158, 159, 170, 173, 175, 176, 189}

Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares constituyen una importante causa de morbimortalidad, representando el 43% de las muertes en varones de cualquier edad y el 55% en mujeres, siendo la causa principal de ingreso hospitalario en nuestro entorno, mayoritariamente por cardiopatía isquémica. Aunque la mortalidad por estas enfermedades ha ido descendiendo en los últimos años, en relación fundamentalmente con cambios en los hábitos nutricionales y el cese del tabaquismo, ha aumentado la prevalencia de la morbilidad derivada de las mismas.

Los objetivos generales de prevención cardiovascular son reducir la morbilidad y mortalidad de los sujetos con riesgo absoluto elevado y procurar que los que tienen un riesgo cardiovascular bajo se mantengan en este estado, promoviendo hábitos de vida saludables. Por ello, el uso de instrumentos para la valoración del riesgo cardiovascular es útil, ya que permite, si fuese necesario, marcar objetivos personalizados de control de los distintos factores de riesgo cardiovascular en un individuo determinado.

Aunque el término hipotiroidismo subclínico sugiere por definición la no presencia de signos y síntomas, probablemente no nos encontremos ante una entidad carente de manifestaciones clínicas o analíticas según la definición clásica y podría existir un nexo de unión entre el hipotiroidismo subclínico y algunos factores que, o bien son de por sí factores de riesgo cardiovascular, o bien potencian los mismos (parámetros hemodinámicos, perfil lipídico desfavorable, disfunción endotelial, aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, incremento de las resistencias vasculares periféricas, disfunción diastólica, aumento del riesgo de síndrome metabólico, etc.)

El mayor argumento a favor de la utilidad de buscar un hipotiroidismo subclínico en estos sujetos es la posibilidad de que un eventual tratamiento o seguimiento pudiera ser beneficioso a la hora de mejorar síntomas de tipo poco específico, que no se desarrollasen alteraciones predecibles, mejorar el perfil lipídico y / o los parámetros hemodinámicos. El atribuir el rol de enfermo a un paciente que se encuentra sano y los costes económicos que pueden generar el cribado y tratamiento de esta patología hacen que debamos ser conservadores y ofrecerlo a sujetos en los que podría tener un mayor beneficio.

2. Objetivos

En este trabajo nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- Valorar si el hipotiroidismo subclínico podría comportarse como un factor modificador del riesgo cardiovascular o un factor de riesgo cardiovascular aislado.
- Identificar los factores de riesgo cardiovascular y determinar el riesgo cardiovascular estimado en nuestra muestra poblacional de sujetos con hipotiroidismo subclínico.
- Establecer si existe asociación entre el hipotiroidismo subclínico y parámetros que pueden condicionar un mayor riesgo cardiovascular estimado.

- Conocer las variables demográficas y el perfil del paciente afecto de hipotiroidismo subclínico, de cara a nuestra práctica en Atención Primaria.
- En caso de que el hipotiroidismo subclínico se pudiese considerar un factor de riesgo cardiovascular independiente o condicionar un mayor riesgo de eventos de dicho tipo, intentar establecer pautas de prevención aplicables en nuestra práctica diaria.

3. Metodo

El presente trabajo es un estudio transversal, realizado en población de ambos géneros en el ámbito de la provincia de Albacete. Para ello, se seleccionaron pacientes con cifras de hormonas tiroideas en rango de hipotiroidismo subclínico (TSH $>4,2$ μ U/ml y T4 libre 0,80-1,90 ng/dl, según nuestro laboratorio) determinadas en el período comprendido en los primeros quince días del mes de enero de 2012.

Criterios de exclusión: Población pediátrica (menor de 14 años), fallecidos en el momento del análisis de los datos, pacientes que no constaban en nuestra historia clínica digital de Atención Primaria, con identidad dudosa o con historias clínicas incompletas.

Haciendo uso de la base de datos del Servicio de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, durante los primeros 15 días del mes de enero de 2012 se revisaron 854 pacientes a los que se les determinaron pruebas de función tiroidea. De ellos, 354 pacientes cumplieron criterios de hipotiroidismo subclínico, seleccionándose 326 pacientes subsidiarios de estudio tras aplicarles los criterios de exclusión.

A continuación, tras recoger todos los parámetros analíticos que se requerían, se utilizó la historia clínica digital de Atención Primaria y se extrajeron los datos de la exploración física y los antecedentes personales.

Finalmente, se estimó el riesgo cardiovascular de dichos pacientes mediante la ecuación de *Framingham*.

4. Resultados

- El hipotiroidismo subclínico es una entidad con claro predominio femenino (79,2 %), frente a un 20,8% de varones, teniendo los sujetos analizados una edad menor de 65 años en el 78% de los casos.
- La mayoría nuestros pacientes no son fumadores (66,8%) frente a un 33,2% de fumadores.
- No se hallaron factores de riesgo cardiovascular conocido en el 48,61% de los sujetos.
- Entre los factores de riesgo cardiovascular se encontró: diabetes mellitus (24,9%), hipertensión arterial (23,4%), alteraciones lipídicas (28,9%) y fibrilación auricular (4,9 %).
- El 95,38% de los sujetos estudiados tienen ausencia de eventos cardiovasculares previos.
- Respecto a los datos analizados se hallaron las siguientes medias: I.M.C.: 26,73 kg/m², tensión arterial: 122,42/ 73,8 mmHg, glucemia basal: 91,32 mg/dl, colesterol: 196,18 mg/dl, HDL-colesterol: 60,98 mg/dl, LDL-colesterol: 113,09 mg/dl, triglicéridos: 114,85 mg/dl, TSH: 6,68 µU/ml, T4 libre: 1,13 ng/dl.
- El riesgo cardiovascular estimado fue de un 6,52% de media, presentando el 78 % riesgo cardiovascular leve, moderado el 17,1% y grave el 5%.
- No se encontró relación entre la elevación de TSH y el aumento del colesterol total o LDL, así como con HDL disminuido. Sin embargo, sí que se halló relación entre la TSH aumentada y los niveles elevados de triglicéridos.

- No se halló relación entre el aumento de TSH y un mayor riesgo cardiovascular estimado por la ecuación de Framingham.

5. Discusión

En nuestro estudio se ha encontrado una relación entre hipotiroidismo subclínico (TSH aumentada) y aumento de los triglicéridos, aunque no con otros parámetros que condicionan un perfil lipídico desfavorable (aumento de colesterol total y LDL o HDL bajo) que, sin embargo, sí parecen relacionarse con esta entidad en numerosos estudios.

Adicionalmente, en principio tampoco nos encontramos ante una población con una estimación de riesgo cardiovascular elevada, siendo el perfil de paciente una mujer joven, no fumadora menor de 65 años, con tendencia al sobrepeso y sin eventos cardiovasculares previos.

Sin embargo, en una población que por perfil debería tener un bajo riesgo cardiovascular, la prevalencia de hipertensión arterial es del 23,4%, alteraciones lipídicas del 28,9%, fibrilación auricular del 4,9 % y de diabetes mellitus del 24,9%. Este hecho tendría especial importancia, ya que este subgrupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico podría ser susceptible de medidas preventivas más exhaustivas. Si a ellos sumamos un 17,1% de sujetos con riesgo cardiovascular moderado y 5% con riesgo cardiovascular alto tendríamos un conjunto de pacientes en los cuales podría ser interesante instaurar un tratamiento sustitutivo con levotiroxina como parte de un conjunto de medidas preventivas de la enfermedad cardiovascular. Lo cual podría justificar de por sí el cribado de hipotiroidismo subclínico en pacientes con existencia de factores de riesgo cardiovascular o con un riesgo cardiovascular aumentado.

VII. CONCLUSIONES

1. El perfil del paciente afecto de hipotiroidismo subclínico en nuestra población es una mujer de mediana edad en la que se asocian factores de riesgo cardiovascular en alrededor de la mitad de los casos estudiados.
2. Al comparar nuestros resultados con los de otros estudios de nuestro entorno con pacientes diagnosticados de hipotiroidismo subclínico, llama la atención una menor prevalencia de hipercolesterolemia, sin encontrarse relación entre el aumento de TSH y un perfil lipídico desfavorable.
3. Se ha encontrado relación entre el incremento de TSH y la hipertrigliceridemia, condición por sí misma asociada a enfermedades cardiovasculares.
4. No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre los niveles de TSH y el riesgo cardiovascular estimado por el método *Framingham*.
5. El bajo riesgo cardiovascular estimado podría estar condicionado por las características epidemiológicas de los sujetos analizados, aunque llama la atención que casi el 25% de diabéticos y el 22 % de sujetos estén en situación de riesgo cardiovascular moderado o alto.
6. Podría estar justificado un cribado de hipotiroidismo subclínico y un tratamiento sustitutivo con levotiroxina en sujetos con riesgo cardiovascular aumentado (> 20% por *Framingham*), síndrome metabólico o ciertas condiciones (colesterol plasmático 200-239 mg/dl, tensión arterial mayor o igual a 140 / 90 mmHg., dislipemias hereditarias, presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular).
7. Un tratamiento con levotiroxina en dichos sujetos podría contemplarse como adyuvante a las medidas de prevención establecidas para enfermedades cardiovasculares. No obstante, se hacen necesarios más estudios de cara a

comprobar el beneficio de dicho tratamiento y las cifras de TSH con las que podría estar justificado el mismo.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. - Llanos, I. C., Rodríguez, A., & Ruiz Díaz, D. A. N. Hormonas Tiroideas. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/tiroideas.pdf>. Consultada el 13 de Marzo de 2013.
2. - Frank H. Netter MD. Thyroid gland and larynx. Capítulos 74-75. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition (5th edition). Editorial Saunders Elsevier. 2010.
3. – Guyton, Arthur C., Hall, John E. Hormonas metabólicas tiroideas. Capítulo 76. Tratado de Fisiología Médica. 12º Edición. Editorial Elsevier. 2011.
4. - Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ Eds. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: McGrawHill, 1998.
5. – Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 315-337.
6. - Martín Zurro A, Cano Pérez J.F. Atención Primaria conceptos, organización y práctica clínica, 5ª edición; volumen II, 2003; 61: 1422-1450.
7. - Serra, Méndez MA, Davins J, Borrell M, Baxarias J, Ríos L. Patología tiroidea en un centro de salud. Aten Primaria 1995; 15: 457-60.
8. - Sender Palacios Mª. J., Vernet Vernet Mª., Franco Murillo A., Ortega Tallón Mª. A., Pérez López S., Faro Colomé M.. Estudio de patología funcional tiroidea en la población adulta de un centro de Atención Primaria. Medifam [revista en Internet]. 2002; 12(3): 40-48. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682002000300003&lng=es. Consultado el 16 de Marzo de 2013.
9. - Álvarez Castro P, Isidro San Juan ML, Cordido Carballido F. Hipotiroidismo [Internet]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hipotiroidismo/>. Consultado el 19 de mayo de 2011.

10. - Alberta Medical Association. Investigation and management of primary thyroid dysfunction [Internet]. Alberta Medical Association, Toward Optimized Practice, Updated. En:http://www.topalbertadoctors.org/PDF/complete%20set/Thyroid%20Dysfunction/thyroid_guideline.pdf. Consultado el 18 de Marzo de 2013.
11. - Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160:1573-5.
12. - U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2004;140:125-7
13. - Álvarez Castro P, Isidro San Juan ML, Cordido Carballido F. Hipertiroidismo [Internet]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hipertiroidismo/>. Consultado el 18 de marzo de 2013.
14. - Ross DS. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 169-85.
15. - Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Fármacos antitiroideos para el tratamiento del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves; 2005. (Revisión Cochrane traducida) En: La biblioteca Cochrane plus, 2008; Número 2. Oxford.
16. - Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*. 2009;19:673-4.
17. - Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1881-1882.

18. - Ross DS, Cooper DS, Mulder Md. Treatment of Graves hyperthyroidism [Internet]. En Walthman MA: UpToDate; 2010, version 18.3. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. Consultado el 13 de marzo de 2011.
19. - Valdiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1-E8.
20. - Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3-9.
21. - Wartofsky L. Management of subclinical hyperthyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:59-61.
22. – Wilson GR, Curry RW Jr. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician*. 2005; 72:1517-24
23. - Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs and Aging* 2005; 22:23-38.
24. - Cannaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
25. - Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disorders in a community : The Wickman Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*1977; 7: 481-93.
26. - Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
27. - Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of

Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.* 2005;51:1480.

28. - Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:65-71.

29. - Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291:228-38.

30. - Ochoa Prieto J, González Gutiérrez PJ, Olloqui Mudent J, Hipotiroidismo del adulto. *AMF.* 2005;1:7-20.

31. - Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78:2591-5.

32. - Hoogerbrugge N, Jansen H, Staels B, Kloet LT, Birkenhäger JC. Growth hormone normalizes low-density lipoprotein receptor gene expression in hypothyroid rats. *Metabolism.* 1996;45:680-5.

33. - Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Nubile G, Guagnano MT, Sensi S, Cuccurullo F, Mezzetti A. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:732-7.

34. - Lithell H, Boberg J, Hellsing K, Ljunghall S, Lundqvist G, Vessby B et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein-lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy. *Eur J Clin Invest.* 1981;11:3-10.

35. - Pykälistö O, Goldberg AP, Brunzell JD. Reversal of decreased human adipose tissue lipoprotein lipase and hypertriglyceridemia after treatment of hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:591-600.
36. - Bruckert E, De Gennes JL, Dairou F, Turpin G. Frequency of hypothyroidism in a population of hyperlipidemic subjects. *Presse Med.* 1993;22:57-60.
37. - Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid.* 1999;9:365-8.
38. - Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 1995; 43: 445-9.
39. - Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a doubleblind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003; 166:379–386.
40. - Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2099–2106.
41. - Owecki M, Michalak A, Nikisch E. *Przegl Lek.* Subclinical hypothyroidism influences ventricular repolarization measured by QTc. *Przegl Lek.* 2006;63:185–187
42. - Faber J, Petersen L, Wiinberg N. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:319–324.
43. - Monzani F, Dardano A, Caraccio N. Does treating subclinical hypothyroidism improve markers of cardiovascular risk?. *Treat Endocrinol.* 2006;5:65–81.
44. Orden de 18/07/2013, de la Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales, de modificación de la Orden de 18/12/2012, de las Gerencias de Atención Integrada del

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Diario Oficial de Castilla La Mancha. Año 2013. Núm. 147. 31 de Julio de 2013.

En:http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20131127/orden_18.07.2013._gerencias_de_atencion_integrada_del_sescam.pdf

45. - Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1533-1538.

46. - Lee YK, Kim JE, Oh HJ, Park KS, Kim SK, Park SW et. al. Serum TSH Level in Healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome. *Korean J Intern Med* 2011;26:432-439

49. - Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, 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;156; 181–186.

50. - Tièche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Bürgi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J*. 1981;46:202-6.

51. - Lotz H, Salabè GB. Lipoprotein(a) increase associated with thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136:87-91.

52. - Cappola AR & Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2003; 88 2438–2444.

53. - Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Reemplazo de la hormona tiroidea para el hipotiroidismo subclínico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD003419. Consultado el 7 de abril de 2013.

54. - Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA*. 2004;291:239-43.
55. - Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. *Br Med J*. 2008;337:a801. doi: 10.1136/bmj.a801.
56. - Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JW, Hermus AR; working group thyroid function disorders of the Netherlands Association of Internal Medicine. Thyroid function disorders--Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med*. 2008;66:134-42.
57. - Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort.. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1554-62.
58. - Waring AC, Arnold AM, Newman AB, BùzkováP, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3944-50.
59. - Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1147-53.
60. - Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:S1.
61. - Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59:8-13.
62. - Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2:120-6.

63. - Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164:1422-6.
64. - Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
65. - Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-6.
66. - Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PWF, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 41:202-8.
67. - Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:612-19.
68. - Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
67. - Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J et al. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:1438-43.
68. - National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.

69. - Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382:339-52.

70. - National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-2.

71. - Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:588-636.www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm
Consultado en diciembre 2013.

72. - Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. Guías de práctica clínica sobre la prevención de enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1-49. Disponible en <http://revespcardiol.org>. Consultado el 9/8/2010.

73. - Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113:898-918.

74. - Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10:497-511.

75. - Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21:697-738.
76. - Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2601-7.
77. - World Health Organization Consultation of Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, WHO; 1998.
78. - National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res.* 1998;6:S51-209. 60.
79. - Vikram N, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N. Non-obese (body mass index < 25 kg/m²) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. *Nutrition.* 2003;19:503-9.
80. - Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996;275:1571-6.
81. - Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
82. - Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.

83. - Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
84. - Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
85. - Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
86. - Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1998;128:89-95.
87. - Ayala A, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:399-415.
88. - Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol*. 2005;61:232-33.
89. - Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Lèche A, Oberhänsli A, Stähelin HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1988;28:157-63.
90. - Hak AE; Pols HAP; Visser TJ; Drexhage HA; Hofman A; Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism Is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Róterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-277.

91. - 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: randomised, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1715–1723.
92. - Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119:541–551.
93. - Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharm:* 2003.;5:725-730.
94. - Bindels A, Westendorp R, Frölich M, Seidells J, Blokstras A, Smelt A. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 1999;50:217-220.
95. - Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:623-629.
96. - Caron PH, Calazel C, Parr HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990;33:519-23.
97. - Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol* 1992; 37:411-414.
98. - Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampakaki M, Malliaraki N, Mandalakis E, Vrentzos G, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy. *Angiology* 2003; 54:569-76.
99. - Caparevic Z, Bojkovic G, Stojanovic D, Ilic V. Dyslipidemia and subclinical hypothyroidism. *Med Pregl* 2003; 56:276-80.

100. - Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factor for coronary heart disease. *Clin Endocrinol*, 1988; 28: 157-63.
101. - Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Pisano L, Vargiu S, Deidda M, et al. Cardiac function in borderline hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:4527-33.
102. - Perel C, Echin M. Insuficiencia cardíaca y tiroides. Daño miocárdico en el hipotiroidismo. *Insuficiencia Cardíaca* 2006;1:43-51.
103. - Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12:421-5.
104. - Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166:379-86.
105. - Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a re-analysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 643-9.
106. - Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4860-6.
107. – Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.

108. - D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743-53.
109. - D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286:180-7.
110. - Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyses D, Castaigne A, Mancia G, de Leeuw PW et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20:1973-80.
111. - Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *Br Med J* 2003; 327:1267-73.
112. - Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004; 291:2591-9.
113. - Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
114. - Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-5.
115. - Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. *Br Med J* 2000; 320:705-34.
116. - Wallis EJ, Ramsay LE, Ul-Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *Br Med J* 2000; 320:671-6.

117. - Sacco RL, Khatri M, Rundek T, Xu Q, Gardener H, Boden-Albala B et al. Improving global vascular risk prediction with behavioral and anthropometric factors. The multiethnic NOMAS (Northern Manhattan Cohort Study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2303-11.

118. - Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Baker G, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.

119. - Menotti A, Pudd PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21:365-370.

120. - Maiques-Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? *Atencion Primaria* 2003;32:586-589.

121. - Maiques A, Antón F, Franch M, Albert X, Aleixandre E, Collado A. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las sociedades europeas. *Med Clin* 2004;123:681-685.

122. - Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791-798.

123. - Ridker PM, Cook N. Should age and time be eliminated from cardiovascular risk prediction models? Rationale for the creation of a new national risk detection program. *Circulation* 2005; 111:657-658.

124. - Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Age and time need not and should not be eliminated from the coronary risk prediction models. *Circulation* 2005; 111:542-545.

125. - Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high

lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119:382-389.

126. - Nambi V, Ballantyne CM. "Risky business": ten years is not a lifetime. *Circulation* 2009; 119:362-364.

127. - Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside D, Ning H, Avis Thomas A et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321-329.

128. - Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010; 121:2388-2397.

129. - Scott IA. Evaluating cardiovascular risk assessment for asymptomatic people. *Br Med J* 2009; 338:a2844.

130. - Datos básicos de Castilla La Mancha. Año 2012. Disponible en : <http://www.ies.jccm.es/documentos/publicaciones/publicacion/doc/datos-basicos-de-castilla-la-mancha-ano-2011/>. Consultado el 11 de agosto de 2012.

131. - Informe 2011 del Observatorio Nacional de la droga y las toxicomanías. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed2011.pdf>. Consultado el 27 de Agosto de 2013.

132. - Determinantes de Salud. Valores porcentuales y Medias. Instituto Nacional de Estadística. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/DeterminantesSalud_DistribucionPorcentual.pdf. Consultado el 27 de Agosto de 2013.

133. - Divisón Garrote JA, Massó Orozco J, Carrión Valero L, López Abril J, Carbayo Herencia JA, Artigao Rodenas LM et al. Evolución de la prevalencia de factores de riesgo y del riesgo cardiovascular global en población mayor de 18 años de la provincia de Albacete (1992-94 a 2004-06). *Revista Española de Salud Pública* 2011;85:275-284. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17020115006>. Consultado el 21 de febrero de 2013.
134. – Türemen E, Çetinarslan B, Şahin T, Cantürk, Tarkun. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocrine J* 2011; 58, 349-354.
135. - Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E. Clinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2460–2466.
136. - Liu XQ, Rahman A, Bagdade JD, Alaupovic P & Kannan CR. Effect of thyroid hormone on plasma apolipoproteins and apoA- and apoB-containing lipoprotein particles. *Eur J Clin Investigation* 1998 28 266–270.
137. - Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP et al. Thyroid Studies Collaboration Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304:1365-1374.
138. - Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012;126:1040-1049.
139. - Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2064-2067.

140. - Frías López MC, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, Solera Albero J, Celada Rodríguez A, Lopez Cara MA, Galvez A. Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2011;26:1355-1362.
141. - Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempos CT, Sundström J, Kannel WB et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005; 142:393-402.
142. - 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;276:285-292.
143. - Bough EW, Crowely WF, Ridgway EC, Walker H, Maloof F, Mayers GS, et al. Myocardial function in hypothyroidism: relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1476-1480.
144. - Arem R, Escalante DA, Arem N, Morrisett JD, Patsch W. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). *Metabolism.* 1995;44:1559-1563.
145. - Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol.* 1996;44:643-649.
146. - Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2993-3001.
147. - Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1533-1538.

148. - Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2126-2132.
149. - Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2009;71::298-303.
150. - Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3731-3737.
151. - Milionis HJ, Tambaki AP, Kanioglou CN, Elisaf MS, Tselepis AD, Tsatsoulis A. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect. *Thyroid.* 2005;15:455-460.
152. - Turhan S, Tulunay C, Ozduman Cin M, GURSOY A, Kilickap M, Dincer I et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3490-3493.
153. - Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:811-7.
154. - Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med.* 2006;260:53-61.
155. - Mikhail GS, Alshammari SM, Alenezi MY, Mansour M, Khalil NA. Increased atherogenic low-density lipoprotein cholesterol in untreated subclinical hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14:570-5.

156. - McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4585-90.
157. - Cooper DS, Clinical practice. Subclinical hypothyroidism.. *N Engl J Med.* 2001;345:260-5.
158. - Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:581-5.
159. - McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism.. *Ann Intern Med.* 2009;15:ITC61.
160. - Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
161. - Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1342-5.
162. - Thompson WG, Gau GT. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults--invited commentary. *Arch Intern Med.* 2009;169:578-9.
163. - Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010;375:1634-9.
164. - Pare G, Anand SS. Mendelian randomisation, triglycerides, and CHD. *Lancet.* 2010;375:1584-6.
165. - Haim M, Benderly M, Brunner D, Behar S, Graff E, Reicher-Reiss H et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation.* 1999;100:475-82.

166. - Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Franco Murillo A, Ortega Tallón MA, Pérez López S, Faro Colomé M. Estudio de patología funcional tiroidea en la población adulta de un centro de Atención Primaria. *Medifam*, 2002; 3: 184-190. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medif/v12n3/original1.pdf>. Consultado el 16 de marzo de 2012.
167. - Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3–126.
168. - Díaz Belinchón O, Alonso Val A. Hipotiroidismo subclínico: aproximación diagnóstico-terapéutica en atención primaria. *Aten Primaria* 1996; 18: 564-6.
169. - García de Francisco S, Taboada Taboada M, Álvarez Vega P. Disfunción tiroidea subclínica. *Medifam*, 2001; 11: 253-64.
170. - Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med* 1995; 46: 197-204.
171. - Torroba Arlegui I, Puigdevall Gallego V, Laudo Pardos C, San Martín Barrio L. Disfunción tiroidea subclínica en atención primaria. *Aten Primaria* 1998; 21: 245-50.
172. - Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17.
173. - Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1224-30.
174. - Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2117-28.
175. - Del Campo del Campo JM, López-Torres Hidalgo J, Requena Gallego M, Escobar Rabadán F, Díaz Torres C, Muñoz Sánchez-Villacañas. Perfil lipídico y síntomas en pacientes con hipotiroidismo subclínico. *Medicina de Familia*. feb. 2004.5:35-40.

176. - Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical Endocrinol.* 2005;61:232-33.

177. - Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Pisano L, Vargiu S, Deidda M, et al. Cardiac function in borderline hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:4527-33.

178. - Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:421-5.

179. - Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003;166:379-86.

180. - Dattilo G, Crosca S, Tavella S, Marte F, Patanè S. Pericardial effusion associated with subclinical hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2009;17:23-4.

181. - Quesada M, Rodríguez-Fernández L, Cruz Hernandez J, Turcius Tristá S, Yanes Quesada M. Hipotiroidismo subclínico, ni tan asintomático, ni tan inofensivo. *Revista Cubana Endocrinología* [online]. 2009, vol 20, n.2. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532009000200006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1561-2953. Consultado el 26 de Julio de 2013.

182. - Jasleen Duggal, Sarabjeet Singh, Charles P. Barsano, Rohit Arora. Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management. *CardioMetab Syndrome.* 2007, Vol. 2, 3: 198-20

183. - Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis and significance. *Ann Intern Med* 1996;41:213-251.
184. - American Academy of Family Physicians. Summary of policy recommendations for periodic health examinations. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians, 2002.
185. - Clinical guideline. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:125-7.
186. - Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;18:989-1028.
187. - U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2004;140:125-7.
188. - Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
189. - Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G, Mitsubounas D, Mantzos E, Adamopoulos P, et al. High serum cholesterol levels in persons with high-normal TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998; 138:141-145.
190. - Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty years follow-up of the Whickam study. *Clin Endocrinol*. 1995;43:55-68.

191. - Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whicham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7:48-93.
192. - Bonna M, Santini F, Rivolta G, Grossi E, Grilli R. Cost effectiveness of screening for subclinical hypothyroidism in the elderly. A decision-analytical model. *Pharmacoeconomics* 1998;14:209-216.
193. - Díez JJ. Hipotiroidismo subclínico. Curso de endocrinología para posgraduados. *Rev Endocrinol y Nutrición (serie en Internet)*.2005;52:(aprox. 8 p.). Disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.resumen?pident=13075047>
194. - Trastornos hormonales. Trastornos de la glándula tiroides. [sitio web].Madrid: Merck Sharp & Dohme de España, S.A, Inc.; 2005.
195. - Álvarez Castro P, Cordido Carballido F. Hipotiroidismo. Hipotiroidismo subclínico. *Guías Clínicas (serie en Internet)*.2002;2: (aproximadamente 12 páginas). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/hipotiroidismo.htm>
- 196 - Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl. Med.* 2001; 345:260-265.
197. - García García Doncel L, Sillero Sánchez A, Aguilar Diosdado M. Hipotiroidismo subclínico. *Jano.* 2002; 52:270-276.
198. - Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician* 2001; 64:1717-1724.
199. - Landa Goñi J. ¿Se debe instaurar tratamiento con tiroxina en los casos de hipotiroidismo subclínico?. *Formación Médica Continuada* 2003; 10:211-211.
200. - Olloqui Munder J, Ochoa Prieto J. Medicina de familia en el seguimiento de hipotiroidismo. *Aten Primaria* 2002; 1:36-38.
201. - Lissitzky S. Physiology of the thyroid. *Endocrinology* 1989; 1: 512-22.
202. - Carayon P, Amr S. Mechanism of thyroid regulation. *Endocrinology* 1989; 1: 530-40.

203. - Ayala A, Danese M, Landenson P. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin* 2000; 29: 399-411.

204. - Rosenthal M.S., Angelos P., Cooper D.S., Fassler CH., Finder S.G., Hays M. T. et al. American Thyroid Association Ethics Advisory Committee (Chair). Clinical and Professional Ethics Guidelines for the Practice of Thyroidology. *Thyroid*. October 2013, 23(10): 1203-1210. doi:10.1089/thy.2013.0124.

205. - Modroño Freire MJ. Hipotiroidismo subclínico. Guías Clínicas (serie en internet). 2003;3(15).2002.Disponible en: <http://www.fisterra.com>

206.- Cuadernos de la fundación BBVA. La población de Albacete. Disponible en http://www.fbbva.es/TLFU/dat/cp_36_albacete.pdf. Consultado el 2/1/2013.

207. - Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4575.

208.- Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE . Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3221-6.

209.- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55-68.

210.- Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med*. 1993;153:957-61.

211. - Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365-74.
212. - Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*. 2012 Jul;57:150-6.
213. - Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997;21:925-35.
214. - Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4019-24.
215. - Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med*. 2008;168:587-92.

