

# Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo subclínico y su asociación con factores de riesgo cardiometabólicos en individuos adultos del Municipio Maracaibo, Venezuela

*Epidemiological behavior of subclinical hypothyroidism and its association with cardiometabolic risk factors in adult Municipality Maracaibo, Venezuela*

Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD1\*, Mayela Cabrera, MD, MPH, PhD1, Carmen Chávez, BSc1, Edgar Miquilena, BSc1, Robys González, BSc1, Juan Salazar, MD1, Adriana David, BSc1, Fernando Marulanda, BSc1, Roberto Añez, MD1, Alexandra Toledo, MD1, Maricarmen Chacín, MD1, Climaco Cano, PharmD1, María Corina Gómez de L, MgSc5, Freddy Pachano, MD, PhD6, Adonías Lubo, MD, MgSc, PhD7, Rafael París, MD, MPH, PhD4, Peggi Paz, MD, MPH, PhD1, Nilda Iriarte, MD, PhD8, Miguel Aguirre, MD, MSc1,2, Joselyn Rojas, MD, MSc1,3, Manuel Velasco, MD, PhD9

1Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela.

2Unidad de Endocrinología. I.A.H.U.L.A. Mérida – Venezuela.

3Instituto de Inmunología Clínica – Universidad de los Andes. Mérida – Venezuela.

4Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Venezuela.

5Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Venezuela.

6Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Venezuela.

7Instituto de Medicina del Trabajo. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Venezuela.

8Instituto Hematológico de Occidente. Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia.

9Unidad de Farmacología Clínica. Escuela de Medicina Vargas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Recibido: 16/04/2012

Aceptado: 20/06/2012

## Resumen

**Introducción:** La relación entre el hipotiroidismo subclínico (HSC) y diversos factores de riesgo cardiovascular es controversial. El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento de dichos factores en adultos con HSC del municipio Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

**Materiales y Métodos:** Se seleccionaron 425 individuos de la base de datos del estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico de Maracaibo, en base a historia clínica y determinación de TSH, T3, T4, anticuerpos anti-tiroideos, glicemia, insulina basal y perfil lipídico. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas como media aritmética  $\pm$  DE, se realizó un modelo de regresión logística múltiple para determinar la relación entre los factores de riesgo con respecto al diagnóstico de HSC.

**Resultados:** La prevalencia del HSC fue 9,6% (n=41), presentando elevación de la glicemia, colesterol total,

triacilglicéridos y VLDL, y disminución de T3 ( $p=0,017$ ). La presencia de HSC es directamente proporcional a la edad y presenta una asociación significativa con anticuerpos anti-tiroideos positivos. El HSC mostró incrementar el riesgo para enfermedades cardio-metabólicas como Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

**Conclusiones:** La prevalencia de HSC es similar a la mostrada en reportes previos, estando asociado con la presencia de varios factores cardio-metabólicos. Es necesaria la determinación oportuna del perfil tiroideo, especialmente adultos mayores, para un diagnóstico precoz y adecuado seguimiento de este grupo de pacientes.

**Palabras Clave:** Hipotiroidismo subclínico, factores de riesgo cardiovascular, TSH, diabetes mellitus, síndrome metabólico.

**Introduction:** the relationship between subclinical hypothyroidism (HSC) and several cardiovascular risk factors is still controversial. The purpose of this study was to analyze the behavior of such factors in adults with HSC in the Maracaibo Municipality, Zulia state, Venezuela.

**Materials and Methods:** Four hundred and twenty five individuals were selected from the data base of the Maracaibo city Metabolic Syndrome Prevalence Syndrome, based on clinical history and availability of TSH, T3, T4, anti-thyroid antibodies, fasting glycemia and insulin, and lipid profile. The quantitative variables were expressed as absolute and relative frequencies, while the quantitative variables as mean  $\pm$  SD. A logistic regression model was calculated to determine risk factors in regards to HSC.

**Results:** the prevalence of HSC was 9,6% (n=41), showing elevated levels of glycemia, total cholesterol, triacylglycerides, VLDL, and decrease in T3 (p=0.017). The presence of HSC is proportional to age and has a significant association with positive anti-thyroid antibodies. HSC confers risk for cardiometabolic diseases like type 2 Diabetes Mellitus and cardiovascular disease.

**Conclusions:** the prevalence of HSC is similar to that observed in other studies, being associated with several cardiometabolic risk factors. It's necessary to evaluate thyroid function in an appropriate manner, especially in the elderly, to be able to do an early diagnosis and initiate an effective follow-up and management in this group.

**Key Words:** subclinical hypothyroidism, cardiovascular risk factors, TSH, diabetes mellitus, metabolic syndrome.

que la prevalencia general de HSC va de 4,6% a 8,5%<sup>6</sup>. Diferentes estudios han determinado que la tiroiditis linfocítica crónica (tiroiditis de Hashimoto ó tiroiditis atrófica) es la principal causa del HSC<sup>7</sup>, y que este generalmente avanza hasta hipotiroidismo manifiesto (HM), apoyando la teoría de que la primera entidad constituye una condición previa al HM<sup>8</sup>. La literatura reporta que niveles elevados de TSH, la concentración positiva de anticuerpos, el hecho de pertenecer al sexo femenino y la edad avanzada son importantes predictores para esta progresión<sup>9</sup>.

En la actualidad, se conoce el papel que tiene el HM sobre el sistema cardiovascular, siendo asociado principalmente con hipertensión arterial, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca<sup>10</sup>. No obstante, el papel que el HSC juega sobre estas patologías no está bien definido, pero existen indicios de que verdaderamente juega un rol importante en la fisiopatología de diversas entidades cardiovasculares, como lo son la disfunción diastólica ventricular izquierda, la alteración endotelial, el incremento de los niveles de proteína C reactiva<sup>4</sup>, incrementando así el riesgo de padecer aterosclerosis; de manera similar el HSC también se ha visto estrechamente relacionado con insuficiencia cardiaca<sup>11,12</sup>. Asimismo, diferentes estudios han relacionado al HSC con la alteración del perfil lipídico, incluyendo incremento en los niveles de Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol total, triacilglicéridos (TAG) y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)<sup>13,14</sup>, a diferencia de otros que no muestran dicha relación<sup>15</sup>.

Por ende, nuestro objetivo es estimar la prevalencia de HSC y evaluar los diferentes factores de riesgo cardiovascular que estos sujetos pueden presentar, analizando el comportamiento epidemiológico de dichos factores en individuos adultos del municipio Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

**E**l hipotiroidismo subclínico (HSC) constituye un tipo de disfunción tiroidea, generalmente asintomática o con sintomatología muy leve, caracterizado por un aumento en la concentración sérica de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), con niveles normales de tiroxina (T<sub>4</sub>)<sup>1</sup>. El incremento de la concentración media de TSH es más frecuente en individuos del sexo femenino, es proporcional a la edad y se asocia a la presencia de anticuerpos anti-tiroideos positivos, tal como se demostró en el estudio NHANES (2002)<sup>2</sup>.

En los últimos años, la prevalencia del HSC ha aumentado de un 5% a 20% en la población mundial<sup>3,4</sup>; dicho porcentaje depende de las características de cada grupo étnico analizado, el consumo de yodo y la edad de la población estudiada<sup>5</sup>. Asimismo, en Estados Unidos se estima

### Selección de la muestra

El Estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico en la ciudad de Maracaibo<sup>16</sup> es un estudio transversal el cual tuvo como propósito el identificar y evaluar el síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta del municipio Maracaibo. De un total de 2.230 individuos reclutados, se seleccionaron al azar a 425 participantes quienes tenían evaluación bioquímica del perfil tiroideo. Para analizar el comportamiento del Hipotiroidismo subclínico fueron excluidos aquellos individuos que eran tratados con  $\beta$ -Bloqueantes y esteroides (2,0%; n=9) así como con Amiodarona (0,2%; n=1), que presentaron patologías tiroideas: hipotiroidismo manifiesto (1,4%; n=6), hipertiroidismo subclínico (0,7%; n=3), hipertiroidismo manifiesto (0,5%; n=2) y diabetes mellitus tipo 1 (0,2%, n=1) quedando así 391 individuos para su estudio (Figura 1). Los individuos fueron incluidos en el estudio tras la firma de un consentimiento informado, se procedió a la toma de muestras sanguíneas y realización de la historia clínica completa. Todo procedimiento fue

aprobado por el comité de ética del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas (CIEM), "Dr. Félix Gómez".

### Evaluación de los individuos

Durante la anamnesis se interrogaron antecedentes personales de patologías tiroideas, arritmias cardíacas diversas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), Síndrome Metabólico (SM), entre otros. Para la medición de la presión arterial (PA) se utilizó el método auscultatorio, empleándose estetoscopios y esfigmomanómetro calibrados y adecuadamente validados, para clasificar a la población como hipertensa se utilizaron los criterios del Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)<sup>17</sup>. Para establecer el diagnóstico de SM se emplearon los criterios establecidos en el consenso IDF/NHLBI/AHA/WHF/IASO-2009<sup>18</sup>.

### Estudios de laboratorio y definición de hipotiroidismo subclínico

Todas las muestras fueron tomadas posterior a un ayuno de 8 horas. Se determinaron los niveles séricos de Colesterol Total, Triacilglicéridos, HDL-C, Glicemia basal, Insulina basal, utilizando el equipo computarizado (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH, Magdeburg, Germany). Se emplearon los criterios del ATP III para definir las dislipidemias; se definió Hipercolesterolemia en aquellos sujetos con determinación sérica de colesterol total  $\geq 200$  mg/dl y/o valores de LDL-C  $\geq 150$  mg/dl, o bien que los individuos recibieran fármacos hipolipemiantes. El diagnóstico de Hipertriacilgliceridemia se estableció por medio de la determinación sérica de triacilglicéridos  $\geq 150$  mg/dl<sup>19</sup>. Para la valoración de la insulinoresistencia (IR) se utilizó el modelo HOMA-IR 2 propuesto por Levy y col.<sup>20</sup> estableciéndose como punto de corte valores  $\geq 2.00$  (datos no publicados). Los niveles séricos de TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> se determinaron a través del método ELISA (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH); para la determinación de los anticuerpos antitiroglobulina (Anti-TGB) y antiperoxidasa (Anti-TPO) se utilizó de igual manera el método de ELISA (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH), considerándose la presencia de Anticuerpos Anti-TGB positivos cuando los valores fueran  $>200$  UI/mL y Anticuerpos Anti-TPO positivos  $>150$  UI/mL (puntos de corte específicos para el kit reactivo). Se realizó el diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico siguiendo los criterios utilizados por NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) el cual establece niveles de T<sub>4</sub> normales (0.9-1.9 ng/dL) acompañados de TSH elevada ( $\geq 4.12$  mIU/L) sin antecedentes personales de patología tiroidea conocida<sup>2</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas utilizando  $\chi^2$  y prueba Z, para estudiar la asociación o no entre ellas y diferencias entre las proporciones respectivamente. Se aplicaron pruebas

## Resultados

de Bondad de ajuste, y para estudiar normalidad o no en la distribución de las variables cuantitativas se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Aquellas variables con distribución no normal fueron sometidas a transformación logarítmica para su normalización. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media aritmética y desviación estándar (DE), evaluando la diferencia entre dichas medias (entre dos grupos) mediante la prueba t de Student. Asimismo, se realizó un modelo de regresión logística estimándose el Odds Ratio (IC95%) para la presencia de HSC, incluyéndose en el modelo las siguientes covariables: sexo, grupos etarios, antecedentes personales de insuficiencia cardíaca, arritmias, diabetes mellitus, presencia de SM y anticuerpos anti-tiroideos positivos. Los datos fueron analizados a través del Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) v.19 (SPSS IBM Chicago, IL), considerándose resultados significativos valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

### Prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico

La población general del estudio fue de 425 individuos, donde el 50,6% perteneció al sexo masculino (n= 215) y el 49,4% restante correspondió al sexo femenino (n=210). La edad promedio fue de  $41,0 \pm 15,36$  años. La prevalencia de HSC en nuestra población fue del 9,6% (n=41), siendo mayor la proporción entre individuos del sexo femenino (11,9%; n=25) que en el masculino (7,4%; n=16), ( $\chi^2=3,56$ ;  $p=0,059$ ); Figura 2.

### Hipotiroidismo Subclínico y Grupos Etarios

Para evaluar el comportamiento del HSC en la población fueron aplicados los criterios de exclusión mencionados anteriormente obteniéndose una muestra de 391 individuos (Figura 1). Al analizar la distribución de individuos con HSC según grupos etarios, se obtuvo que el 26,1% (n=12) de individuos con edades superiores a 60 años padecían de HSC, siendo menos prevalente entre 40-59 años (13,1%; n=20) y en  $<40$  años (4,7%; n=9). De esta manera, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el HSC y el grupo etario ( $\chi^2=19,89$ ;  $p < 0,0001$ ); con diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones (Figura 3).

### Hipotiroidismo Subclínico, Perfil Clínico y Bioquímico

Las características generales y alteraciones cardio-metabólicas que mostraron mayor asociación con el diagnóstico de HSC se observan en la Tabla 1. Al estudiar el perfil bioquímico, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,045$ ) en los niveles de glicemia basal en los hipotiroideos sub-clínicos ( $108,11 \pm 41,69$  mg/dL) comparado con los eutiroides ( $95,89 \pm 30,75$  mg/dL). Un comportamiento similar se observa al comparar el Colesterol Total entre los individuos con HSC y Eutiroides con  $202,2 \pm 46,65$  vs  $184,85 \pm 42,49$  mg/dL ( $p=0,023$ ) respectivamente. Respecto a las concentraciones séricas de TAG, fueron de  $139,17 \pm 72,02$  mg/dL en HSC vs.  $120,17 \pm 80,06$

mg/dL en los eutiroides ( $p=0,029$ ). En la Tabla 2 se muestra el comportamiento del perfil bioquímico entre los individuos con HSC y eutiroides.

**Hipotiroidismo Subclínico, Hormonas Tiroideas y Anticuerpos Antitiroideos.**

En la Tabla 2 se observa el comportamiento de las hormonas tiroideas, en la cual las determinaciones de TSH en individuos con HSC fueron de  $7,7 \pm 5,84$  mUI/L y de  $1,90 \pm 0,84$  mUI/L en eutiroidismo ( $p < 0,001$ ). En relación a  $T_4$ , no hubo diferencias entre grupos; no obstante se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de  $T_3$  en los individuos con HSC ( $2,7 \pm 0,72$  pg/mL) al compararse con los Eutiroides ( $2,9 \pm 0,66$  pg/mL);  $p=0,017$ . Al estudiar el comportamiento de los anticuerpos en los individuos HSC y eutiroides se evidenció que de los individuos que presentaron ambos anticuerpos negativos (Anti-TPO y Anti-TGB) un 91,3% fueron Eutiroides mientras que un 8,7% fueron HSC. Por otro lado, del total de individuos que presentaron solo Anti-TGB positivos, el 75,0% de los individuos fueron Eutiroides y el 25,0% individuos con HSC ( $p < 0,05$ ). Dicha

diferencia no se demostró al estudiar a los individuos con presencia única de Anti-TPO positivos (Eutiroides 83,3% vs HSC 16,7%;  $p > 0,05$ ). Los sujetos que presentaron ambos anticuerpos positivos están representados en un 71,4% por individuos con HSC y un 28,6% por Eutiroides ( $p < 0,01$ ); Figura 4.

**Factores de Riesgo para Hipotiroidismo Subclínico en Maracaibo**

Los factores que incrementan la posibilidad de padecer HSC en nuestra población se muestran en la Tabla 3. Se puede observar que los sujetos con antecedente personal de insuficiencia cardiaca exhibieron el mayor riesgo de presentar HSC (OR: 10.18; IC95%: 2.03-51.16;  $p < 0.01$ ), así como aquellos con anticuerpos anti-tiroideos positivos. En cuanto a las alteraciones metabólicas, los sujetos diabéticos tienen hasta 3 veces más posibilidades de desarrollar HSC (OR: 3.58; IC95%: 1.23-10.44;  $p=0.02$ ), mientras que los afectados por síndrome metabólico y arritmias cardiacas no mostraron diferencias estadísticamente significativas después del ajuste multivariante.

Figura 1. Diagrama de selección de individuos en el estudio de prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico del Estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico del municipio Maracaibo. Estado Zulia, 2012.

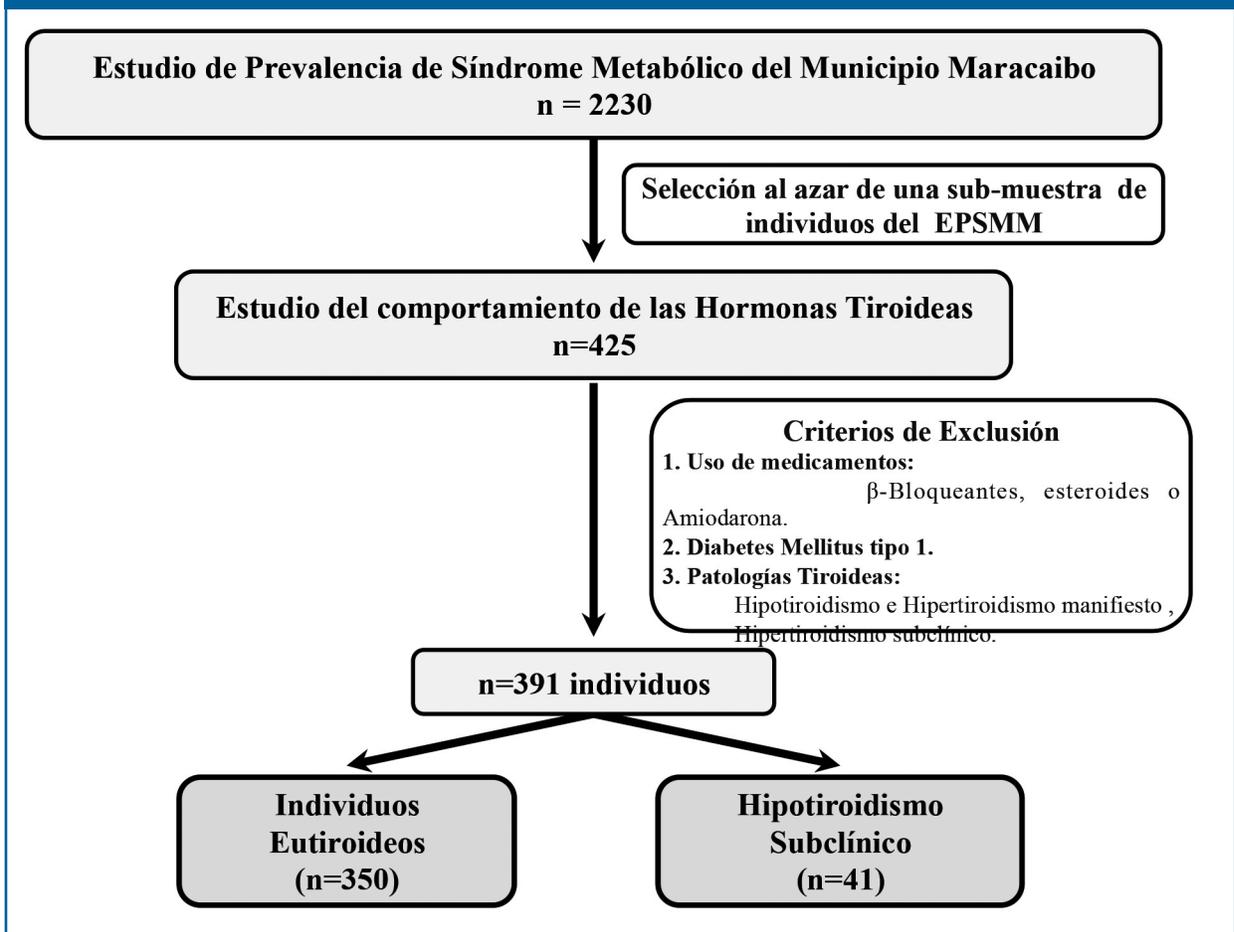


Figura 2. Prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en la población general y según sexo en individuos adultos del Municipio Maracaibo, Estado Zulia, 2012.

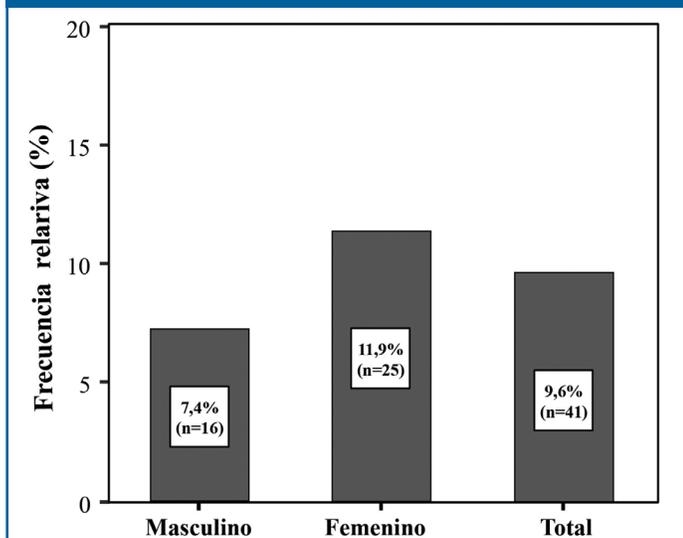


Figura 3. Distribución del Hipotiroidismo Subclínico según grupos etarios en individuos adultos del Municipio Maracaibo, Estado Zulia, 2012.

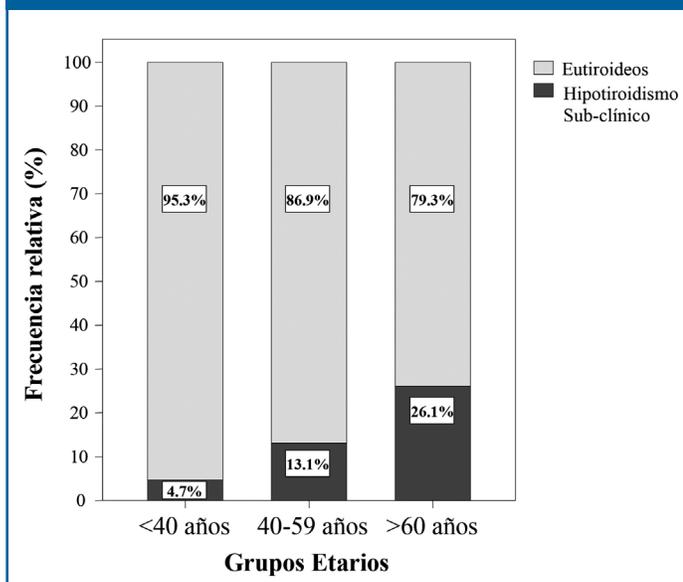


Figura 4. Distribución de los anticuerpos anti-tiroideos según el diagnóstico o no de Hipotiroidismo Sub-clínico en Individuos adultos del Municipio Maracaibo, Venezuela.

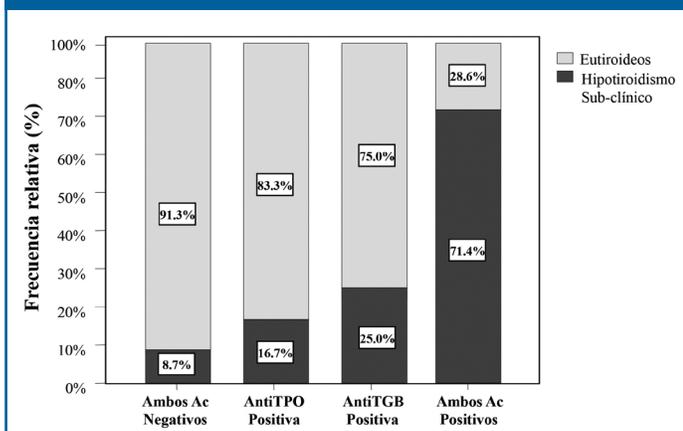


Tabla 1. Características generales de individuos Eutiroides e Hipotiroides Subclínicos del Municipio Maracaibo, Estado Zulia, 2012

	Eutiroides (n=350)		Hipotiroides Subclínicos (n=41)		$\chi^2$ (p)*	p**	p***
	n	%	n	%			
Sexo					3,56 (0,059)	0,069	
Femenino	159	45,4	25	61,0			N/S
Masculino	191	54,6	16	39,0			N/S
Grupos Etarios (Años)					19,89 (<0,001)	-	
< 40	183	52,3	9	22,0			<0,05
40-59	133	38,0	20	48,8			N/S
≥60	34	9,7	12	29,3			<0,05
DM2					12,208 (0,0004)	0,003	
Ausente	332	94,9	33	80,5			<0,05
Presente	18	5,1	8	19,5			<0,05
Insuficiencia Cardíaca‡					23,54 (<0,001)	4,44x10 <sup>-4</sup>	
Ausente	347	99,1	36	87,8			<0,05
Presente	3	0,9	5	12,2			<0,05
Arritmias Cardíacas‡					11,31 (0,001)	0,009	
Ausente	345	98,6	37	90,2			<0,05
Presente	5	1,4	4	9,8			<0,05
Síndrome Metabólico					4,84 (0,028)	0,042	
Ausente	216	31,7	18	43,9			<0,05
Presente	134	38,3	23	56,1			<0,05
Anticuerpos Antitiroideos					31,81 (<0,001)	-	
Anticuerpos Negativos	334	95,4%	32	78,0%			<0,05
AntiTGB Positivo	9	2,6%	3	7,3%			N/S
AntiTPO Positivo	5	1,4%	1	2,4%			N/S
Anticuerpos Positivos	2	0,6%	5	12,2%			<0,05
Total	350	100%	41	100%			

\* Chi cuadrado

\*\* Test de Fisher

\*\*\* Prueba Z de Proporciones

‡ Antecedente Personal

GAA=Glicemia Alterada en Ayuno

DM2=Diabetes Mellitus tipo 2

Tabla 2. Perfil clínico y bioquímico de individuos Eutiroides e Hipotiroides Subclínicos del Municipio Maracaibo. Estado Zulia, 2012.

	Eutiroidismo (n=350)		Hipotiroidismo Subclínico (n=41)		p*
	Media	DE	Media	DE	
Edad (Años)	39,55	14,88	49,41	15,70	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,77	5,86	29,53	7,65	0,545
Circunferencia Abdominal (cm)	95,26	14,89	96,95	16,91	0,539
Glicemia basal (mg/dL)	95,89	30,75	108,11	41,69	0,049
Insulina Basal (UI/L)	13,83	9,27	13,16	7,08	0,702
HOMA2-IR	2,06	1,34	2,01	1,07	0,922
Colesterol total (mg/dL)	184,85	42,49	202,20	46,65	0,023
Triacilglicéridos (mg/dL)	120,17	80,06	139,17	72,02	0,029
VLDL(mg/dL)	23,93	16,16	27,85	14,74	0,040
LDL-C(mg/dL)	117,13	37,67	126,34	45,59	0,380
HDL-C(mg/dL)	42,95	10,42	42,29	10,50	0,629
PAS(mmHg)	120,50	16,29	121,88	17,14	0,606
PAD (mmHg)	77,80	11,37	78,34	9,36	0,663
T3 Libre (pg/mL)	2,99	0,66	2,75	0,72	0,017
T4 Libre (ng/dL)	1,24	0,28	1,21	0,21	0,824
TSH (mUI/L)	1,90	0,84	7,72	5,84	<0,001

\* Prueba T de Student

IMC=Índice de Masa Corporal; VLDL= Lipoproteína de muy baja densidad; LDL=Lipoproteína de baja densidad; HDL=Lipoproteína de alta densidad; PAS=Presión arterial Sistólica; PAD=Presión arterial diastólica.

Tabla 3. Modelo de regresión logística de factores de riesgo para Hipotiroidismo Subclínico en individuos adultos del Municipio Maracaibo. Estado Zulia, 2012.

	Odds Ratio crudo (IC 95% <sup>a</sup> )	p <sup>b</sup>	Odds Ratio ajustado <sup>c</sup> (IC 95%)	p
<b>Sexo</b>				
Masculino	1.00	-	1.00	-
Femenino	1.88 (0.97 - 3.64)	0.06	1.41 (0.68 - 2.93)	0.36
<b>Síndrome Metabólico<sup>d</sup></b>				
Ausente	1.00	-	1.00	-
Presente	2.06 (1.07 - 3.96)	0.03	1.37 (0.63 - 2.95)	0.43
<b>Insuficiencia Cardíaca<sup>‡</sup></b>				
Ausente	1.00	-	1.00	-
Presente	16.07 (3.69 - 70.00)	< 0.01	10.18 (2.03 - 51.16)	< 0.01
<b>Diabetes mellitus tipo 2<sup>‡</sup></b>				
Ausente	1.00	-	1.00	-
Presente	4.47 (1.81 - 11.07)	< 0.01	3.58 (1.23 - 10.44)	0.02
<b>Arritmias Cardíacas<sup>‡</sup></b>				
Ausente	1.00	-	1.00	-
Presente	7.46 (1.92 - 29.00)	< 0.01	4.36 (0.84 - 22.64)	0.08
<b>Grupos Etarios (Años)</b>				
< 40	1.00	-	1.00	-
40-59	3.06 (1.35 - 6.93)	< 0.01	1.86 (0.75 - 4.63)	0.18
≥ 60	7.18 (2.81 - 18.35)	< 0.01	2.09 (0.64 - 6.81)	0.22
<b>Anticuerpos Antitiroideos<sup>e</sup></b>				
Negativos	1.00	-	1.00	-
Positivos	5.87 (2.40 - 14.35)	< 0.01	5.17 (1.88 - 14.18)	< 0.01

a Intervalo de Confianza (95%), b Nivel de significancia.

c Ajuste por: Sexo, Grupos etarios, Presencia o no de síndrome metabólico, Anticuerpos antitiroideos, Antecedente personal de insuficiencia cardíaca, arritmias cardíaca y diabetes mellitus tipo 2.

d Diagnóstico de acuerdo a los criterios IDF/NHLBI/AHA 2009.

e Anticuerpos positivos incluye elevación de antiTGB o antiTPO o ambos.

‡ Antecedente personal.

## Discusión

**E**l HSC es un trastorno endocrino-metabólico cuyo diagnóstico suele realizarse mediante análisis de laboratorio muchas veces de forma fortuita, en conjunción con otros factores como la edad, sexo, la ingesta de yodo y algunos síntomas sugestivos de enfermedad

tiroidea. Cada uno de éstos factores es diferente en cada población haciéndose responsables de la gran heterogeneidad mostrada en las tasas de prevalencia entre diferentes poblaciones, las cuales oscilan entre un 4 – 20%<sup>4,21</sup>. De igual manera, los valores de laboratorio empleados para hacer el diagnóstico, específicamente los niveles de

TSH parecen influir en este amplio rango de prevalencias, debido a la tendencia adoptada en los últimos años de disminuir el punto de corte para considerar a un individuo como portador de esta condición<sup>22,23</sup>.

Tomando en cuenta este importante aspecto para la comparación entre estudios poblacionales, tres investigaciones exhiben los mismos criterios diagnósticos y puntos de corte para TSH que nuestro estudio. Así, la prevalencia exhibida en este reporte (9.6%) es superior a la mostrada al estudio de Frías-López y cols<sup>25</sup> realizado en España (3.8%), a la exhibida en la población estadounidenses del estudio NHANES III (4.3%)<sup>2</sup> y la encontrada por Amino-rraya y col.<sup>24</sup> en más de 2000 sujetos iraníes (5.8%). Es importante destacar que en Venezuela, existen pocos estudios al respecto, y los publicados tienen aspectos metodológicos que dificultan la comparación de proporciones de individuos afectados, con prevalencias de 31.7% en 63 pacientes mayores de 47 años de la ciudad de Valencia y de 18.2% en un estudio retrospectivo en sujetos obesos de la ciudad de Caracas<sup>26,27</sup>. Tal como ocurre con las disfunciones tiroideas manifiestas, el HSC exhibe en la mayoría de estudios una prevalencia superior en mujeres<sup>2,28</sup>, al igual que estos estudios esta investigación muestra una mayor proporción de mujeres afectadas con dicha patología. En cuanto al comportamiento según grupos etarios, el envejecimiento es un factor asociado tanto a cambios morfológicos como funcionales en la glándula tiroides, lo cual se relaciona con un aumento en la prevalencia de HSC conforme se incrementa la edad<sup>28,30</sup>. Similar patrón se evidencia en nuestra población, especialmente a partir de los 60 años de edad, grupo etario en el cual predominan las mujeres entre los sujetos con HSC y que representan una población de suma importancia para el clínico en la identificación de pacientes con sintomatología inespecífica.

Por su parte, las alteraciones cardio-metabólicas relacionadas al HSC difieren entre estudios, no obstante, las hormonas tiroideas tienen un efecto importante, ampliamente reconocido en la síntesis y metabolismo de los lípidos<sup>31</sup>; siendo específicamente los niveles de colesterol total (CT), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) y TAG, superiores en los pacientes con HSC al compararlos con eutiroideos. Estos resultados se asemejan a los exhibidos por Shashi y col.<sup>32</sup> en un estudio transversal en 566 hindúes, en el cual los hipotiroideos subclínicos mostraron mayores niveles de CT, TAG y LDL-C, mientras que en The Colorado Health Fair study las diferencias se encontraron únicamente en las concentraciones plasmáticas de CT<sup>29</sup>.

A nivel metabólico los pacientes con HSC no solo mostraron mayores niveles de glicemia basal, sino también una significativa asociación estadística con el antecedente personal de diabetes mellitus tipo 2, asociación que se observa igualmente en el análisis multivariante en el cual los pacientes con HSC mostraron 3 veces más riesgo de

padecer diabetes mellitus, similares resultados han planteado Perros y col.<sup>33</sup> en 1.310 pacientes diabéticos escoceses, así como Swamy y col.<sup>34</sup> en la población hindú. A pesar de que no está claro el mecanismo fisiopatológico responsable, investigaciones actuales plantean que moléculas intermediarias en las vías de señalización de insulina juegan un rol en común con el mecanismo de acción de las hormonas tiroideas, además de un posible papel causal por anticuerpos anti-tiroideos pero especialmente en diabéticos tipo 1<sup>35,36</sup>. Es importante resaltar, que en este grupo de pacientes que cursan con ambas alteraciones endocrino-metabólicas es necesario un abordaje diagnóstico terapéutico precoz ya que se han asociado con un incremento en el riesgo de aparición de complicaciones como nefropatía, cardiopatía y retinopatía diabética<sup>37-39</sup>.

Entre las alteraciones cardíacas que mostraron una asociación estadística significativa se encuentran el antecedente de arritmias e insuficiencia cardíaca, esta última mostrando significancia incluso en el modelo multivariante. Numerosos estudios han mostrado una relación entre la disfunción tiroidea subclínica y el fallo cardíaco<sup>10-12</sup>. Sin embargo, el enlace con la presencia de arritmias es más complejo y parece estar mediado por mecanismos genéticos que conllevan a alteraciones específicamente prolongación del intervalo QT<sup>40,41</sup>. Además puede cursar con bradicardia, disfunción sistólica, alteración en el llenado ventricular izquierdo, entre otras<sup>42,43</sup>.

Finalmente, la evaluación de los anticuerpos anti-tiroideos muestra que la prevalencia de anti-TGB positivo es superior a la de anti-TPO en pacientes con HSC, y al asociarse ambos anticuerpos positivos la frecuencia de sujetos enfermos aumenta. Mientras que en la población eutiroidea la prevalencia de anticuerpos positivos es baja al comparar con estudios en la población estadounidense y chilena<sup>2,44</sup>, ésta diferencias se deben a los diversos métodos y puntos de corte empleados en la determinación de los anticuerpos. Asimismo, se observa en el análisis multivariante como los individuos con anticuerpos elevados (aislados o combinados) tienen hasta 5 veces más riesgo de presentar HSC en comparación con los eutiroideos, y al estar estrechamente asociados al proceso auto-inmunitario que se desarrolla en la glándula tiroidea, reportes previos han planteado su potencial papel como predictor de la progresión a hipotiroidismo manifiesto<sup>9,45</sup>. Por ello, este estudio representa el punto de partida del seguimiento a largo plazo de este grupo de pacientes a quienes además de reevaluar periódicamente el grupo de factores descritos, se les realizará el seguimiento individualizado del HSC con la finalidad de conocer mejor el comportamiento biológico de esta condición en nuestro medio.

### Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico CONDES) bajo el N° CC-0437-10-21-09-10 y por Fundacite-Zulia bajo el N° FZ-0058-2007.

**Conflicto de interés**

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

**Referencias**

- Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.
- Hollowell J, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
- Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The Incidence of Ischemic Heart Disease and Mortality in People with Subclinical Hypothyroidism: Reanalysis of the Whickham Survey Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1734-40.
- Tseng F, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, Huang KC. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Increased Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:730-7.
- Surks M, Hollowell J. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-82.
- Surks M, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA* 2004;291:228-38.
- Pearce E, Farwell A, Braverman L. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
- Madhuri D, Yasser O, Kenneth B. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;3:595-615.
- Vanderpump M, Tunbridge WM, French JM, Applenton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
- Perel C, Echin M. Insuficiencia cardíaca y tiroidea Daño miocárdico en el hipotiroidismo. *Insuf Cardíaca* 2006;1:43-51.
- Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, Bauer DC. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med* 2005;165:2460-6.
- Rodondi N, Magri F, Chiovato L. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA* 2010;304:2481.
- Garduño-García J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, Padilla-Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, Choza R, Saugue L, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010;163:273-8.
- Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2009;161:599-605.
- Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004;2:351-5.
- Bermúdez V, Marcano RP, Cano C, Arráiz N, amell A, Cabrera M, Rena N, Mengual E, Vega L, Finol F, Luti Y, Sánchez D, Sánchez W, González J, Montes J, Rojas E, Cano J, Cano R, Velasco M, Miranda JL. The Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study: Design and Scope. *Am J Therapeutics* 2010;17:288-94.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-52.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- 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.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191-2.
- Corrales-Hernández JJ, Alonso-Pedrol N, Cantón-Blanco A, Galofré-Ferrater JC, Pérez-Pérez A, Lajo-Morales T, Pérez-Corral B, Tortosa-Henzi F. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:44-52.
- Wartofsky L, Dickey R. Controversy in Clinical Endocrinology. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-8.
- Alcaraz G, Bergolio L, Brenta G, Cabezón, Fadel A, Gauna A, Meresbian P, Orlandi AM, Parma R, Pusiolo E, Ressonico J, Silva-Croome MC. Disfunción tiroidea subclínica, disfunción tiroidea y amiodarona. *RAEM* 2009;46:19-24.
- Aminorroaya A, Janghorbani M, Amini M, Hovsepian S, Tabatabaei A, Fallah Z. The Prevalence of Thyroid Dysfunction in an Iodine-Sufficient Area in Iran. *Arch Iranian Med* 2009;12:262-70.
- Frias-López MC, Tárraga-López PJ, Rodríguez-Montes JA, Solera-Albero J, Celada-Rodríguez A, López-Cara MA, Gálvez A. Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp* 2011;26:1355-62.
- Vieira J, Nicita G, De Lima A. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico y su relación con dislipidemia y enfermedad cardiovascular. *Revista Electrónica de PortalesMedicos.com*. Publicado: 27/02/2009. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1390/1/Prevalencia-de-hipotiroidismo-subclínico-y-su-relacion-con-dislipidemia-y-enfermedad-cardiovascular>.
- Licón C, Silva A, Miskiewicz AM, Brito A, Carvajal A, Delgado R. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes obesos que acuden al laboratorio de investigación de endocrinología del hospital militar Dr. Carlos Arvelo durante septiembre 2000-enero 2010. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2010;2:67.
- Jung CH, Sung KC, Shin HS, Rhee EJ, Lee WY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Kim SW, Lee MH, Park JR, Kim SW. Thyroid Dysfunction and Their Relation to Cardiovascular Risk Factors such as Lipid Profile, hsCRP, and Waist Hip Ratio in Korea. *Korean J Intern Med* 2003;18:146-56.
- Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
- Almarío A, González EF, Páez-Hernández C, Sandoval-Serrano L, Vargas-Camelo LM, García-Manrique JG. Hipotiroidismo subclínico en el adulto mayor: una propuesta académica para los médicos familiares. *Aten Fam* 2011;18:44-7.
- Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2:S109-12.
- Shashi A, Sharma N. Lipid profile abnormalities in hypothyroidism. *I.J.S.N.* 2012;3:354-60.
- Perros P, McCormick RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med*. 1995;12:622-7.
- Swamy RM, Kumar N, Srinivasa K, Manjunath GN, Prasad Byrav DS, Venkatesh G. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type II Diabetes Mellitus. *Bio-medical Research*. 2012;23:170-2.
- Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:439463.
- Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The Interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
- Chen HS, Wu TE, Tap TS, Lu RA, Wang ML, Chen RL, Lin HD. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007;24:1336-44.
- Yang JK, Liu W, Shi J, Li YB. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:1018-20.
- Kim BY, Kim CH, Jung CH, Mok JO, Suh KI, Kang SK. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2011;58:1065-70.
- Purtell K, Roepke TK, Abbott GW. Cardiac arrhythmia and thyroid dysfunction: a novel genetic link. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:1767-70.
- Bakiner O, Ertorer ME, Haydardedeoglu FE, Bozkirli E, Tutuncu NB, Demirag NG. Subclinical hypothyroidism is characterized by increased QT interval dispersion among women. *Med Princ Pract* 2008;17:390-4.
- Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012;167:609-618.
- Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation* 2007;116:1725-35.
- Lanas A, Letelier C, Caamaño E, Massardo T, González P, Arata AV. Alta frecuencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO) positivos en sujetos adultos, sin patología tiroidea conocida, de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 2010;138:15-21.
- Kandi S, Rao P. Anti-thyroid peroxidase antibodies: Its effect on thyroid gland and breast tissue. *Ann Trop Med Public Health* 2012;5:1-2