



**ASOCIACIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA Y FACTORES DE
RIESGO CARDIOVASCULAR**

**PEDRO MANCERA RINCÓN
ESTUDIANTE DE MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

TUTORES:

EDGAR CAMILO BARRERA GARAVITO, Médico especialista en Medicina Interna
GLORIA MARÍA SIERRA HINCAPIÉ, Profesional de Gerencia de sistemas de
información en Salud, Especialista en Estadística y Magíster en Epidemiología

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD CES
2021**



ASOCIACIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

PEDRO MANCERA RINCÓN
ESTUDIANTE DE MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

TUTORES:

EDGAR CAMILO BARRERA GARAVITO, Médico especialista en Medicina Interna
GLORIA MARÍA SIERRA HINCAPIÉ, Profesional de Gerencia de sistemas de información en Salud, Especialista en Estadística y Magíster en Epidemiología

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD CES
BOGOTÁ, 2021

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Institución académica: Universidad del Rosario/Universidad CES

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Asociación entre la alteración de la función tiroidea y factores de riesgo cardiovascular.

Instituciones participantes: Fundación Cardio-Infantil Instituto de Cardiología

Tipo de Investigación: Estudio de prevalencia analítica

Investigador principal: PEDRO CAMILO MANCERA RINCÓN, Estudiante de Maestría en Epidemiología

Investigador asociado: No

Asesor Clínico o temático: EDGAR CAMILO BARRERA GARAVITO

Asesor metodológico: GLORIA MARÍA SIERRA HINCAPIÉ

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	8
1.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.2.	JUSTIFICACIÓN.....	9
1.3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
2.	MARCO TEÓRICO.....	10
2.1.	PERSPECTIVA HISTÓRICA	10
2.2.	FISIOLOGÍA TIROIDEA	11
2.3.	HIPOTIROIDISMO.....	11
2.3.1.	CORAZÓN.....	12
2.3.2.	PERICARDIO Y EPICARDIO.....	13
2.3.3.	ALTERACIÓN DE LOS LÍPIDOS	14
2.3.4.	CORRELACIÓN DE HIPOTIROIDISMO Y DISLIPIDEMIA.....	15
2.3.5.	SISTEMA VASCULAR.....	17
2.3.6.	TROMBOSIS.....	18
2.3.7.	FALLA CARDIACA	18
2.3.8.	ALTERACIÓN GLUCÉMICA	19
2.4.	HIPERTIROIDISMO	19
2.4.1.	CORAZÓN.....	20
2.4.2.	PULMÓN	22
2.4.3.	TROMBOSIS.....	23
2.5.	SINDROME METABOLICO	23
3.	HIPÓTESIS.....	25
3.1.	HIPÓTESIS NULA	25
3.2.	HIPÓTESIS ALTERNA	25
4.	OBJETIVOS	26
4.1.	OBJETIVO GENERAL.....	26
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
5.	METODOLOGÍA	27
5.1.	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	27
5.2.	POBLACIÓN:.....	27
5.3.	MUESTRA.....	27
5.4.	TAMAÑO DE MUESTRA.....	27
	<i>Figura 1. Calculo de tamaño de muestra según la correlación entre TSH y colesterol total ...</i>	<i>28</i>
5.5.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	28
5.5.1.	<i>Criterios de inclusión</i>	28
5.5.2.	<i>Criterios de exclusión</i>	28
5.6.	VARIABLES	30
5.7.	PLAN DE ANÁLISIS	33
5.8.	PROCESO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	35
5.9.	CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	35
5.9.1.	<i>Sesgos de información</i>	35
5.9.2.	<i>Sesgos de selección</i>	35
5.9.3.	<i>Variables de confusión</i>	35

6. ASPECTOS ÉTICOS	36
7. RESULTADOS.....	38
7.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTECEDENTES PERSONALES, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y RESULTADOS DE LABORATORIO	38
<i>Tabla 1a</i> Características de la población por sexo según variables cuantitativas.....	38
<i>Tabla 1b</i> Características de la población por sexo según variables cualitativas	39
7.2. PREVALENCIA DE LA POBLACIÓN CON HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y POBLACIÓN CON HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO MANIFIESTO.	39
<i>Tabla 2</i> Prevalencia de las alteraciones tiroideas.	39
7.3. DIFERENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR SEGÚN EL ESTADO TIROIDEO ...	40
<i>Tabla 3a</i> Características de la población según su estado tiroideo. Variables cuantitativas ...	40
<i>Tabla 3b</i> Características de la población según su estado tiroideo. Variables cualitativas.	41
7.4. RIESGO CARDIOVASCULAR SEGÚN LA ESCALA DE FRAMINGHAM AJUSTADA PARA COLOMBIA Y DIFERENCIA ENTRE ESTADOS TIROIDEOS.	41
<i>Tabla 4</i> Riesgo cardiovascular según la escala de framingham ajustada para Colombia.....	41
7.5. CORRELACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	42
<i>Tabla 5</i> Correlación entre TSH y T4T con las variables de riesgo cardiovascular.....	42
7.6. MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE Y MÚLTIPLE ENTRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y FUNCIÓN TIROIDEA.....	43
<i>Tabla 6a</i> Regresión lineal simple de las variables cardiovasculares crudas y ajustadas (edad, sexo, tabaquismo) y niveles de TSH.....	43
<i>Tabla 6b</i> Regresión lineal simple de las variables cardiovasculares crudas y ajustadas (edad, sexo, tabaquismo) y niveles de T4T.....	44
7.7. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINOMIAL - MÚLTIPLE ENTRE LOS ESTADOS TIROIDEOS Y SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES.....	44
<i>Tabla 7a</i> Regresión logística binomial – múltiple global.....	46
<i>Tabla 7b</i> Regresión logística binomial - múltiple en mujeres	46
<i>Tabla 7c</i> Regresión logística binomial – múltiple en hombres	46
8. DISCUSIÓN.....	47
9. CONCLUSIONES.....	52
10. REFERENCIAS.....	53
11. ANEXOS.....	67
11.1. CARTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE LA FUNDACIÓN CARDIO-ÍNFANTIL	67
11.2. CARTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DE LA FUNDACIÓN CARDIO-ÍNFANTIL.....	68

RESUMEN

Introducción: Los trastornos tiroideos se han relacionado con las alteraciones de diferentes factores de riesgo cardiovascular y a su vez con el aumento de riesgo de desenlaces cardiovasculares mayores.

Objetivo del estudio: Establecer la asociación entre la alteración de las hormonas tiroideas (TSH – T4T) y la presencia de alteraciones en diferentes factores de riesgo cardiovascular.

Metodología: Se realizó un estudio de tipo corte transversal en la población atendida en el programa de chequeo ejecutivo durante el año 2019. De 3917 individuos entre 35 y 75 años, se seleccionaron 925 por medio de un muestreo aleatorio simple. Se describieron las características de la población, se buscó asociación entre factores de riesgo según estado tiroideo, correlación lineal entre hormonas tiroideas y factores de riesgo cardiovascular. Regresión lineal y logística entre hormonas tiroideas y diagnóstico de trastorno tiroideo con los factores de riesgo cardiovascular.

Resultados: El 4,9% presentó hipotiroidismo subclínico, el 1,19% hipertiroidismo subclínico y el 0,22% hipertiroidismo manifiesto. El riesgo cardiovascular fue más alto en hipotiroideos subclínicos en comparación con eutiroideos (19,5% vs 3% $p < 0,001$). En la regresión lineal se encontró significancia estadística entre TSH y triglicéridos ($p < 0,001$, $R^2 = 0,0127$). La regresión logística binomial encontró asociación entre el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y el diagnóstico de síndrome metabólico (OR 2,71 IC 1,32 - 5,53).

Conclusión: En el presente estudio el hipotiroidismo subclínico se asocia a alteraciones del perfil lipídico, aumento de riesgo cardiovascular y mayor posibilidad de diagnóstico de síndrome metabólico.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos tiroideos se han asociado al aumento del riesgo cardiovascular. El aumento del riesgo se observa en las presentaciones más marcadas de estos trastornos, como lo son el hipotiroidismo y el hipertiroidismo manifiestos, siendo aún incierto la asociación en manifestaciones menos extremas como el hipotiroidismo (1, 2) e hipertiroidismo subclínico (3).

El hipotiroidismo tiene una prevalencia en la población general entre un 5 al 10% para la presentación de hipotiroidismo subclínico y entre un 3 al 5% para la presentación de hipotiroidismo manifiesto, en cambio la prevalencia de los trastornos hipertiroides es mucho menor, siendo de un 0,5% y 0,7% para el hipertiroidismo manifiesto y subclínico(4).

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo y en Colombia(5, 6). Diferentes factores de riesgo han sido identificados, algunos de ellos potencialmente modificables. La asociación entre los trastornos tiroideos y el aumento de riesgo cardiovascular es debido a la alteración de diferentes vías como lo son el incremento en los lípidos, aumento en los niveles de presión arterial y estado protrombótico (4).

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores de riesgo cardiovascular han sido determinados, como características genéticas, biológicas, fisiopatológicas, psicológicas, conductuales y bioquímicas que se asocian con el aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular. La alteración en el metabolismo de los lípidos o dislipidemia, aumento de los niveles de glucosa, elevación de cifras presión arterial y sobrepeso/obesidad favorecen el desarrollo de depósitos de grasos en la capa media de las arterias lo que con el tiempo genera una estrechez arterial y favorece los fenómenos de agregabilidad plaquetaria; procesos que culminaran con la oclusión vascular, manifestado clínicamente como infarto cerebral, isquemia cerebral transitoria, infarto del miocardio , angina inestable, enfermedad carotidea y enfermedad arterial en los miembros inferiores, entre otras manifestaciones (7).

El hipotiroidismo es la segunda patología endocrinológica más frecuente después de la diabetes, afectando a personas mayores de 50 años y mujeres principalmente. La asociación de los trastornos tiroideos con los factores de riesgo cardiovascular ha sido contradictorio principalmente en sus formas más leves(8).

La ausencia de estudios de alto nivel que puedan determinar causalidad, heterogeneidad de los estudios de asociación y el poco reconocimiento a la patología tiroidea como factor de riesgo ha limitado el avance en el conocimiento de esta asociación.

1.2. JUSTIFICACIÓN

Reconocer a las alteraciones tiroideas como factor de riesgo cardiovascular permite dar la relevancia y aumentar el nivel de conciencia entre los profesionales de la salud. Se espera con este estudio aportar al conocimiento de la patología tiroidea y riesgo cardiovascular a la población estudiada, aportar más información sobre el comportamiento de estas patologías a nuestra comunidad científica a nivel país y regional. Se espera mejorar la vigilancia activa, seguimiento e intervenciones oportunas de estas patologías. De igual forma, se plantearán hipótesis futuras que puedan incluir el tratamiento de alteraciones tiroideas en estadios subclínicos o iniciales.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes sin enfermedad cardiovascular previa atendidos en el programa de chequeo ejecutivo de la fundación cardio-infantil en la ciudad de Bogotá ¿cuál es la asociación entre la alteración de la función tiroidea y los factores de riesgo cardiovascular durante el año 2019?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA

La primera descripción realizada de un trastorno tiroideo lo realizó William Greenfield en 1878 al describir en una autopsia a una mujer de mediana edad con derrames pleurales, derrame pericárdico y placas de ateroma; previa historia clínica de hipotiroidismo severo y mixedema (9). George Murray en 1891 inyectó hormona tiroidea de oveja en un paciente con clínica de mixedema con mejoría clínica, 30 años después pasaría a presentación oral (10). No fue sino hasta 1949 cuando se introdujo la levotiroxina sintética, la cual se llevó a ensayos clínicos mejorando los niveles de lípidos (11) y la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con mixedema (12).

La medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH) se realizó en 1965 por medio de técnicas de radio inmunoensayos de primera generación (13). Desde el inicio de la medición de TSH se realizaron estudios en necropsias encontrando que los pacientes con mixedematoso tenían enfermedad coronaria más severa, hipertrofia ventricular y dilatación de ventrículo izquierdo de forma más frecuente (14). De forma simultánea en otro estudio de corte transversal no se pudo demostrar la asociación entre enfermedad cardiovascular e hipotiroidismo subclínico (15). Frente a posibles efectos benéficos, el uso de formas sintéticas de hormona tiroidea como la dextrotiroxina, arrojó resultados negativos en hombres posterior a infarto, generando mayor aumento de arritmias y de la mortalidad (16), de igual forma, dado su potencial uso benéfico en falla cardíaca, se documentó aumento de frecuencia cardíaca y síntomas de hipertiroidismo (17). Ante otros posibles beneficios, estudio con Eprotirome, un agonista tiroideo selectivo sobre tejido hepático, con uso en hipercolesterolemia familiar, no pasó la fase 3 por problemas de seguridad dados por lesión hepática y daño articular (18).

2.2. FISIOLÓGÍA TIROIDEA

El funcionamiento de las hormonas tiroideas es de características individuales, la variabilidad de TSH, T4L y triiodotironina fracción libre (T3L) dependen en gran parte de la carga genética (19). La liberación de TSH está regulada por los niveles de T4L, inicialmente establecido como una relación logarítmica y posteriormente establecidas como curvas sigmoideas más marcadas en hombres y adultos mayores (20). Tanto T3L como T4L inducen respuesta sobre los receptores, pero es T3L la considerada biológicamente activa debido a su afinidad por su receptor que es 10 veces mayor que T4L (21). T4L es considerada una pro hormona de T3L, pero tiene a su vez efecto sobre los vasos por medio de la integrina $\alpha_v\beta_3$, la cual tiene un papel pro angiogénica (22).

Menos del 20% de T3L circulante es producido por la glándula tiroides, por lo que su producción está localizada en los tejidos periféricos. Este proceso está regulado por 3 deiodinasas; Tipo1, Tipo2 y Tipo 3 (23). Las deiodinasas tipo 1 y tipo 2 están encargadas de la deiodinación de T4L para producir T3L. La deiodinasa tipo 1 es producidas en hígado y riñón, produciendo del 15% al 20% de T3L total y la deiodinasa tipo 2 es producidas en tejido adiposo pardo, glándula pituitaria, cerebro y corazón, produciendo aproximadamente dos tercios de T3L total. La deiodinasa tipo 3 cataboliza T4L a formas inactivas como T3 reversa (23, 24).

2.3. HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo manifiesto se define como niveles de TSH > 10 mIU/L y niveles de T4L $< 9-10$ mIU/L, con prevalencias descritas entre 0,2% a 2% (25). El hipotiroidismo subclínico se define como expresión leve o grado 1: a niveles de TSH mayor de 4.0-4.5 mIU/L y menor de 10 mIU/L con niveles de T4L normales. El hipotiroidismo subclínico severo o grado 2 se define como: niveles de TSH > 10 mIU/L con niveles de T4L normales. Estos niveles son controvertidos debido al aumento que se presenta con la edad, consumo de iodo y las diferencias entre hombres y mujeres. La prevalencia del hipotiroidismo sub clínico ha sido descrita entre el 4 al 20%, siendo más frecuente en las mujeres adultas mayores (26,27). El hipotiroidismo subclínico tiene un riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto de 2 a 6 % al año en personas con anticuerpos anti peroxidasa positiva (28). El hipotiroidismo

subclínico se ha asociado con enfermedad cardiaca coronaria (29,27), falla cardiaca (30) y accidente cerebrovascular (31).

2.3.1. CORAZÓN

La hormona tiroidea genera múltiples cambios a nivel cardiaco. Su mecanismo de acción es llevada por tres vías: genómica, canales iónicos y por efecto de T3L y T4L a nivel periférico (32). La T4L es transformada por deiodinasas en T3L, está a nivel intracelular de los miocitos y musculo liso vascular se comporta como un factor modulador de transcripción extra nuclear estimulando la actividad celular (33). En los cardiomiocitos T3L se une a sus receptores ; receptor α y receptor β , el primero de alta expresión sobre el tejido miocárdico, estos receptores se pueden unir a productos de respuesta tiroidea y generar respuesta de transcripción en ausencia de T3L (34).

El aparato contráctil del corazón está conformado por cadenas pesadas de miosina tipo α y β , las cadenas α son cadenas rápidas y las β son cadenas lentas, T3L actúa positivamente y negativamente sobre cada una de estas(35). La disminución de los niveles de hormona tiroidea disminuye la capacidad relajación del musculo liso vascular debido a la menor producción de óxido nítrico debido a la disminución en la activación de fofatidil inositol 3 quinasa (PI3K)/serina/treonina proteína quinasa, esto se asocia al aumento de la resistencia vascular sistémica (36,37). En cambio la arteria pulmonar no es sensible al efecto vasodilatador de las hormonas tiroideas(38).

A nivel molecular la disminución de los niveles de hormona tiroidea conlleva a la disminución de la expresión de canales de Ca^{2+} -ATPasa de retículo endoplásmico/sarcoplásmico (SERCA2), Na-K ATPasa y el incremento de fosfolamban. Estos cambios conducen a la disminución de captación de calcio intracelular lo que limita la relajación muscular y la inhibición de los mecanismos relacionados con la relajación del miocardio. El efecto sobre otros canales como sodio, potasio y calcio mejoran la inotropía y cronotropía (39,40).

La alteración de la función endotelial de las arterias coronarias por disminución de los receptores $\text{THR } \alpha$ y $\text{THR } \beta$ generan disminución de flujo coronario , disminución de

producción de óxido nítrico y aumento de angiogénesis por vía de quinasas respectivamente (4).

La disminución de las hormonas tiroideas produce la disminución de los niveles de renina hepática, estos cambios producen disminución de la presión de pulso por aumento de presión diastólica y disminución relativa de los niveles de presión arterial sistólica. La hormona tiroidea igualmente regula la transcripción de genes que controlan la síntesis de los receptores beta adrenérgicos en los cardiomiocitos (41) por lo que en estados de hipotiroidismo se pueden presentar bradicardia y bloqueo AV (42).

El compromiso pericárdico esta dado por aumento de la permeabilidad capilar y disminución del drenaje linfático (4). Otras alteraciones descritas sobre el corazón son el compromiso de la función sistólica ,el aumento de llenado del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar y rigidez arterial (40).

Los efectos del hipotiroidismo manifiesto a nivel cardiovascular se traducen en disminución de gasto cardiaco, disminución de la contractilidad, disminución de la frecuencia cardiaca y aumento de la resistencia vascular. Así mismo presenta cambios en factores de riesgo modificables ateroscleróticos como hipercolesterolemia, hipertensión diastólica, engrosamiento de la íntima media y reducción de la relajación endotelial. Todos estos reversibles con suplencia hormonal (41, 43). En hipotiroidismo sub clínico la manifestación cardiaca más frecuente es la disfunción diastólica (44) , otros efectos son las disminución en la relajación del musculo liso (32) y aumento en los niveles de colesterol.

Estudios observacionales han demostrado el aumento de riesgo de muerte cardiovascular en población con hipotiroidismo sub clínico (45) así como en población hospitalizada por patología cardiovascular aguda (46).

2.3.2. PERICARDIO Y EPICARDIO

El derrame pericárdico es una manifestación de hipotiroidismo severo. La prevalencia esta entre el 3- 6%. Se desconoce el proceso fisiopatológico que lleva a esto , pero estudios de

líquido pericárdico en personas con hipotiroidismo han demostrado niveles elevados de colesterol , por lo que se plantea que el aumento de la permeabilidad capilar y la alteración del drenaje linfático estén relacionados en este proceso (47).

La grasa pericárdica se encuentra afectada en hipotiroidismo, esta grasa produce adipocitoquinas que se han planteado como un factor de riesgo para eventos cardiovasculares (48).

2.3.3. ALTERACIÓN DE LOS LÍPIDOS

Las hormonas tiroideas han estado relacionadas con la alteración de los lípidos. Se estima que el 90% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto presenta alguna alteración de los lípidos (41). En cambio, en hipotiroidismo subclínico la asociación no es tan clara debido a estudios observacionales de bajo poder estadístico, lo que ha dado resultados contradictorios. Entre los lípidos asociados se encuentra aumento de niveles de colesterol total y LDL(49).

Los trastornos tiroideos producen aumento de los niveles de colesterol total , LDL y ApoB ; debido a disminución de la expresión de receptores de LDL hepático y por la disminución de los niveles de colesterol alfa monooxigenasa; la cual degrada el colesterol (4). Otros cambios como el aumento de PCR y homocisteína se han relacionado con el proceso aterogénico(50). Se ha descrito igualmente aumento en la oxigenación de LDL , lo cual favorece el proceso de aterogénesis (51).

Encuestas poblacionales como los estudios Whickham y NHANES III no documentaron asociación entre hipotiroidismo y alteración de los lípidos (15, 52). Posteriormente un nuevo análisis del estudio Whikham y el estudio EPIC documentaron en hipotiroidismo subclínico niveles de presión sistólica y diastólica alta, además de niveles de colesterol alto y aumento del riesgo cardiovascular en comparación con población eutiroidea (53, 54). Estos hallazgos están en línea con estudios de cohorte transversal como el estudio HUNT donde describió asociación significativa entre la elevación de TSH y la elevación de colesterol total , LDL , HDL y triglicéridos (55).

Algunos metaanálisis han descrito un impacto positivo del uso de suplencia tiroidea en hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo mal controlado en la disminución de los niveles de colesterol, aunque el cambio es discreto y directamente proporcional al nivel de colesterol basal, la disminución descrita de colesterol total es de 7,9 mg/dl con IC 95% (3,4-13,3 mg/dl) así mismo disminución en los niveles de LDL y aumento en los niveles de HDL (56). La revisión Cochrane analizó 6 ensayos clínicos, encontrando que el tratamiento con levotiroxina en hipotiroidismo subclínico no tenía efecto sobre los niveles de colesterol, pero con tendencia a disminuir en personas con niveles mayores de 155 mg/dl(8). Se estima que en hipotiroidismo subclínico el aumento de LDL está entre 3 a 15 mg/dl (57).

Metaanálisis de estudios prospectivos demostró que el hipotiroidismo subclínico severo (TSH > 10 mIU/L) está asociado a alto riesgo cardiovascular y muerte (1). Pero se desconoce el impacto de tratar el hipotiroidismo subclínico leve debido a la ausencia de estudios aleatorizados que permitan evaluar el impacto sobre variables de interés de riesgo cardiovascular, aunque estudios pequeños han demostrado mejoría de la función ventricular, función endotelial, perfil lipídico y marcadores sustitutos (32). Por otra parte, no se ha encontrado beneficio frente al tratamiento de hipotiroidismo subclínico en personas mayores de 70 años (58). La indicación actual del tratamiento del hipotiroidismo subclínico se basa en niveles de TSH mayor de 10 mIU/L, presencia de síntomas o en menores de 70 años si tienen alto riesgo cardiovascular (59).

2.3.4. CORRELACIÓN DE HIPOTIROIDISMO Y DISLIPIDEMIA

En la literatura se encuentran diferentes estudios sobre asociación entre la alteración de la síntesis de hormona tiroidea y dislipidemia. Diferentes marcadores de riesgo cardiovascular han sido evaluados. En hipotiroidismo subclínico es el área en donde estas asociaciones han sido conflictivas.

Los niveles normales T4L se han asociado como factores protectores de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia e hipertensión. Diferente a los niveles de TSH que no se han asociado con alteración de estas últimas variables (60). En general, la asociación de trastornos tiroideos con la presencia de diabetes mellitus es un 23% más alta que en la población sin enfermedad tiroidea (61).

En el estudio Tromso se encontró correlación significativa, pero baja, entre la elevación de TSH y los niveles de Colesterol total y LDL en hombres. Entre mujeres la correlación fue igualmente baja e igualmente estadísticamente significativa entre niveles de TSH y colesterol total, TGL y LDL (62). Otro estudio como el realizado por González y de la Sierra (63), describen una mayor prevalencia de trastornos lipídicos asociado a correlación positiva significativa débil entre TSH y de colesterol total ($r=0,151$; $p<0,001$), colesterol-LDL ($r=0,117$; $p = 0,013$) y triglicéridos ($r = 0,109$; $p = 0,016$). De igual forma, correlación inversa débil entre los niveles de T4 libre y colesterol total ($r=-0,080$; $p=0,041$) y de triglicéridos ($r=-0,118$; $p = 0,009$).

En el estudio de asociación entre hipotiroidismo y alteración de lípidos que utilizó el US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), al realizar el modelo de regresión múltiple, la asociación de TSH y colesterol se mantuvo de forma estadísticamente significativa (64). Contario a lo anterior mencionado, en el estudio de Mehran y Colaboradores (65), estudio de tipo corte transversal anidado en una cohorte en población de Teherán Capital de Irán, no encontraron diferencias significativas entre la población eutiroidea y con hipotiroidismo subclínico a nivel de lípidos. En la regresión lineal encontraron asociación entre niveles de TSH y los niveles de colesterol total y triglicéridos. Se registro una mayor prevalencia de síndrome metabólico en población con hipotiroidismo manifiesto; de este síndrome un mayor nivel de obesidad abdominal e hipertrigliceridemia. Al análisis de regresión logística se encontró un aumento del riesgo en población con hipotiroidismo manifiesto de obesidad abdominal (OR: 2.1, %95 CI: 1.4, 3.1, $p < 0.001$) e hipertrigliceridemia (OR: 1.8, 95% CI:1.2–2.6, $p < 0.05$). En hipotiroidismo subclínico hubo un aumento de riesgo de hiperglicemia (OR: 4.34, 95% CI: 1.59–11.86).

En poblaciones especiales y propensas a enfermedad aterosclerótica como lo son los diabéticos tipo 1, el estudio de Denzer y colaboradores (66) encontraron diferencias significativas entre los niveles de colesterol total e índice de masa corporal al comparar población de diabéticos tipo 1 sin enfermedad tiroidea y con enfermedad tiroidea, siendo estos mas altos en los últimos. En mujeres, el estudio de Lubinsky de casos y controles realizado en población con hipotiroidismo subclínico, encontraron diferencias significativas en los niveles de colesterol, HDL y la relación colesterol/HDL en comparación los grupos

de control. La correlación de los niveles de colesterol total y presión arterial sistólica fue baja ($r=0,28$; $p:0,007$), triglicéridos y presión arterial sistólica fue igualmente baja ($r=0,35$; $p:0,001$) en población con hipotiroidismo subclínico (67).

En el metaanálisis de asociación, encontró asociación significativa entre el aumento en los niveles de colesterol, LDL y triglicéridos en hipotiroidismo subclínico; los valores aumentaron respectivamente 12.17 mg/dl, 7.01 mg/dl, y 13.19 mg/dl ($P<0.001$). Como hallazgo relevante, los estudios analizados presentaron una heterogeneidad alta, relacionado al no apareamiento en los grupos estudiados, por lo que el control de factores de confusión pudo inducir a conclusiones equivocadas (68).

Los niveles de TSH no sería la única causa de alteración en la concentración de los lípidos. Los bajos niveles de triyodotironina tisular, aun normalizando los niveles de TSH con levotiroxina, estarían relacionados con un estado de hipotiroidismo tisular, siendo el hígado, con la alteración en la síntesis de lípidos, hacía la alta, una expresión de este fenómeno (69).

2.3.5. SISTEMA VASCULAR

La disminución de producción de hormonas tiroideas conlleva a una disminución de producción de óxido nítrico y disminución de la relajación del musculo liso vascular. A nivel de receptores, los recetores $\alpha 1$ del endotelio vascular mediados por hormona tiroidea se han relacionado, según modelos animales, con la disminución de la resistencia del flujo coronario (70) y los receptores β estimula la angiogénesis por medio de la vía proteína quinasa activadora de mitógeno (MAPK)(71), estos cambios se traducen a un aumento de las cifras de presión arterial. En hipotiroidismo manifiesto la elevación de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica ha sido descrito, en cambio no hay una clara relación entre el hipotiroidismo sub clínico e hipertensión arterial (72). Entre los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, es la elevación de la presión arterial diastólica la que se ha relacionado con trastornos tiroideos, documentando una correlación negativa entre la disminución de los niveles de T3L y la elevación de los niveles de presión arterial diastólica ($r:-0,61$ $p:<0,04$), niveles que mejoran posterior al inicio de suplencia (73). El estudio Rotterdam encontró mayor calcificación aortica y mayor prevalencia de infarto agudo del

miocardio en población con hipotiroidismo sub clínico y presencia de anticuerpos tiroideos (27). La presencia de anticuerpos tiroideos y la disminución de producción de óxido nítrico disminuyen la capacidad de vasodilatación arterial (74).

2.3.6. TROMBOSIS

El hipotiroidismo se ha propuesto como factor de riesgo protrombótico, pero los resultados han sido contradictorios según su nivel de severidad. En un estudio se comparó los niveles de la relación de factor VIII/ antígeno factor VIII de mujeres con hipotiroidismo subclínico con mujeres eutiroideas, siendo esta relación más alta en mujeres con hipotiroidismo (75), de igual forma en otro estudio se describió disminución de los niveles de anti trombina III y aumento de los niveles de fibrinógeno, factor VII y antígeno inhibidor de plasminógeno en personas con hipotiroidismo sub clínico, esto en relación con un estado pro trombótico y de hipofibrinólisis (76). En estudios ex vivo, utilizando modelos de simulación como la cámara de perfusión Badimon, han encontrado una mayor carga trombótica en personas con hipotiroidismo sub clínico posterior a un infarto agudo de miocardio en comparación con eutiroideas a pesar del uso de antiagregantes (77). En hipotiroidismo manifiesto moderado (TSH 10- 50 mIU/L) se ha propuesto como un estado pro coagulante por disminución de la actividad fibrinolítica y en hipotiroidismo severo (TSH >50 mIU/L) un estado anticoagulante por aumento de la fibrinólisis (78).

2.3.7. FALLA CARDIACA

La alteración de las hormonas tiroideas puede llevar alteraciones de la función cardíaca, así como las alteraciones cardíacas pueden llevar a alteraciones tiroideas (79).

Hipotiroidismo manifiesto se ha relacionado con la disminución de la relajación ventricular, generando un aumento del periodo de relajación isovolumétrico y disminución de la tasa máxima de llenado (80). En hipotiroidismo subclínico la alteración de algunos parámetros eco cardiográficos como el aumento del pico A de la velocidad de onda, la disminución de la velocidad de flujo mitral diastólico temprano / velocidad de flujo mitral diastólico tardío y

alteración de los tiempos de la aceleración y desaceleración mitral, se comportan como marcadores de progresión de falla cardiaca (80).

En los pacientes con falla cardiaca , el ambiente celular de los miocitos está caracterizado por estado de hipoxia e inflamación, este ambiente disminuye el nivel de las deiodinasas, por lo que se disminuyen los niveles de T3L (23), esta disminución aumenta la expresión del gen de la deiodinasa tipo 3, lo que lleva a mayores niveles de T3R (81). El síndrome de T3 bajo e hipotiroidismo sub clínico son las alteraciones tiroideas más frecuentes en pacientes con falla cardiaca (82).

2.3.8. ALTERACIÓN GLUCÉMICA

El hipotiroidismo tiene efecto sobre la sensibilidad de las insulinas , esta está disminuida debido a disminución de los transportadores de glucosa, disminución en la secreción de insulina y aumento de su aclaramiento (59).

2.4. HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo según su función se clasifica en manifiesto y subclínico. El hipertiroidismo manifiesto está determinado por niveles de TSH $< 0,1$ mIU/L y niveles de T4L bajos .El hipertiroidismo sub clínico se clasifica en grado 1 y 2; grado 1 se define como niveles de TSH entre 0,1- 0,45 mIU/L y grado 2 por niveles de TSH $<$ de 0,1 mIU/L con niveles de T4L normales, su prevalencia es entre el 0,6 al 16% (83). Su origen se debe al aumento de la estimulación de los recetores de TSH, en el caso de la enfermedad de graves o por el resultados de la producción independiente de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroides, se estima una prevalencia del 0.5% para los trastornos hipertiroideos (32). La prevalencia del hipertiroidismo exógeno es hasta del 20% (79). Aunque la prevalencia varía según las regiones del mundo , en zonas con suficiente ingesta de yodo se encuentra el 0,6 y 1,8% (Estados Unidos o Islandia), mientras que en zonas con baja ingesta la prevalencia aumenta hasta un 9,8%(Dinamarca) (84).

2.4.1. CORAZÓN

El hipertiroidismo produce en el corazón: aumento de la frecuencia cardiaca , aumento del volumen sanguíneo , aumento del volumen eyectado, aumento de la contractilidad miocárdica, aumento de la fracción de eyección y aumento de la relajación diastólica (50). De igual forma puede producir vaso espasmo y episodios de dolor torácico (85). El aumento de la expresión de los receptores β_1 cardiacos, aumenta la sensibilidad a las catecolaminas. De forma compensatoria se disminuyen los niveles de adenil ciclasa cardiaca como segundo mensajero para disminuir el efecto positivo de las catecolaminas (41).

El aumento de los niveles de T3L aumenta la despolarización sistólica y repolarización diastólica , disminución del tiempo del potencial de acción , disminución periodo refractario auricular y nodal, lo que favorece la propagación de los focos ectópicos atreves de la aurícula izquierda (86).

Se produce aumento de la precarga secundario a la activación del sistema renina angiotensina aldosterona, debido al efecto vasodilatador de T3L, aumentando la absorción de sodio y agua (50). El aumento del volumen intravascular conduce a un aumento del volumen sanguíneo, esto genera aumento de la presión intra auricular, lo que aumenta la producción péptidos natriuréticos que potencian el efecto vasodilatador (50). La mayor producción de T3L genera aumento de la síntesis de renina de origen hepático y de RNA mensajero de origen cardiaco que conlleva a un mayor nivel de renina y angiotensina II que potencia el efecto de estos sobre el miocardio(87).

Los estados hipertiroides pueden llevar a una pérdida de la reserva contráctil debido al aumento de la fracción de eyección y gasto cardiaco durante el ejercicio, condición que conlleva al aumento de las presiones intracardiacas, disminución del volumen eyectado y dilatación de venas pulmonares , esto en forma crónica y severa conlleva como consecuencia final al edema pulmonar (88). La taquicardiomiopatía tirotóxica es el resultado del daño miocárdico producto del exceso de hormona tiroidea, la alteración del metabolismo, producción de energía y función contráctil de las miofibrillas. Manifestaciones como hipertrofia de ventrículo izquierdo, dilatación de cámaras cardiacas, falla cardiaca, alteración del ritmo y fibrilación articular son consecuencia de este daño(50).

Las palpitaciones son el síntoma más común, la fibrilación auricular se presenta entre un 10-25% de los casos, siendo más frecuente en hombres y mayores de 60 años. El 13% de las personas con diagnóstico reciente de fibrilación auricular presentan hipertiroidismo bioquímico (89). La presentación más frecuente de la fibrilación auricular es paroxística (88). Existe una mayor relación de riesgo de presentación de Fibrilación auricular según los niveles de T4L en vez de los niveles de TSH (90). Los factores de riesgo asociado a un evento embólico son falla cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus, evento embólico previo, aumento de tamaño de aurícula izquierda o disfunción del ventrículo izquierdo (85). Posterior al tratamiento de la causa de hipertiroidismo, entre el 55-75% de las personas regresan a ritmo sinusal entre los 3 a 6 meses, siempre y cuando no coexistan otros factores de riesgo (41). Se desconoce la relación riesgo/beneficio de la anticoagulación de fibrilación auricular inducida por hipertiroidismo (35).

El hipertiroidismo sub clínico se relaciona con aumento de las extrasístoles auriculares, extrasístoles ventriculares y frecuencia cardíaca media alta (32). Se ha relacionado a enfermedad cardiovascular (45), fibrilación auricular (91) y falla cardíaca (92). Estudio de casos y controles encontró que personas con hipertiroidismo subclínico tenían frecuencia cardíaca más alta, aumento de extrasístoles auriculares, ventriculares y aumento del grosor de pared de ventrículo izquierdo, principalmente en pacientes jóvenes (93). Entre otros factores de riesgo cardiovascular, el hipertiroidismo subclínico se ha asociado con mayor engrosamiento de la íntima media de la carótida (94), aumento de los niveles de fibrinógeno y su posible relación con eventos cardiovasculares (95). El hipertiroidismo subclínico presenta un riesgo de mortalidad por cualquier causa un 24% más elevado que la población eutiroides y un riesgo mayor de muerte por enfermedad coronaria de un 68% más elevado (96). El hipertiroidismo subclínico grado 2 presenta un mayor riesgo de hospitalización por falla cardíaca en población adulta mayor y mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular (97). De igual forma el hipertiroidismo subclínico se ha relacionado con aumento de riesgo de muerte por cualquier causa y eventos cardiovasculares (98). En el estudio de colaboración tiroidea el riesgo de complicaciones para hipertiroidismo grado 2 en comparación con grado 1 fue de falla cardíaca HR 1,94 (IC 1,01-3,72), el riesgo de eventos coronarios HR 1,21 (IC 0,99-1,46), riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria HR 1,29 (IC 1,02-1,62) (96). En un metaanálisis de estudios de cohortes prospectivas se confirmó la

asociación entre hipertiroidismo subclínico y eventos cardiovasculares, muerte por enfermedad cardíaca isquémica HR 1,29(IC 1,02-2,43), aumento de eventos coronarios HR 1,21(IC 0,99-1,46) e incidencia de fibrilación auricular (IC 1,16-2,43) (96). A pesar de estos hallazgos de asociación de hipertiroidismo sub clínico y desenlaces cardiovasculares, la mayor parte de la evidencia proviene de estudios observacionales con diferentes metodologías, diferentes puntos de corte de TSH y la presencia de estados inflamatorios crónicos que favorece la variabilidad los niveles de TSH, por lo que se requiere información de mayor calidad que permita establecer causalidad (4). En otro metaanálisis no se encontró relación entre el incremento de riesgo de evento cerebro vascular isquémico e hipertiroidismo sub clínico (99).

La presencia de falla cardíaca en paciente con hipertiroidismo aumenta el riesgo muerte en un 80% en comparación con población eutiroidea (100). Si bien el tratamiento con anti tiroideos pueden permitir recuperar la función ventricular, es la iodoterapia y tiroidectomía las intervenciones que presentan mejores resultados(40)

Las recomendaciones de tratamiento en hipertiroidismo subclínico parte de niveles de TSH < 0,10 mIU/L y personas mayores de 65 años, población en riesgo de eventos cardiovasculares, riesgo de fracturas, síntomas de hipertiroidismo, enfermedad tiroidea o riesgo de progresión de hipertiroidismo manifiesto (anticuerpos tiroideos). Niveles de TSH entre 0,10 – 0,39 mIU/L y personas mayores de 65 años se indica tratar si tiene enfermedad cardiovascular previa (101).

2.4.2. PULMÓN

Se estima que el 20% de las personas con hipertensión pulmonar presentan alguna patología tiroidea (102). Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el hipertiroidismo con la hipertensión pulmonar. Se ha planteado como hipótesis el aumento de la proliferación endotelial y angiogénesis mediada por la integrina $\alpha_v\beta_3$ y el factor de crecimiento de fibroblastos como una posible causa (103). Estudios han establecido asociaciones entre la resolución de hipertiroidismo y la mejoría en los niveles de presión de arteria pulmonar (104), así como un aumento de riesgo de hipertensión pulmonar con la presencia de anticuerpos contra receptor de TSH (105).

2.4.3. TROMBOSIS

El hipertiroidismo se considera un estado protrombótico dado por el aumento de los niveles de fibrinógeno, factor VIII, factor X y aumento de los niveles del antígeno de Von Willenbrand, asociado a fibrilación auricular hacen que este sea un estado de alto riesgo trombótico y embólico (50,106).

2.5. SINDROME METABOLICO

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones clínicas y paraclínicas asociadas con el aumento de desenlaces de tipo cardiovascular desfavorables. Esta compuesto por niveles elevados de triglicéridos (>150 mg/dl), niveles bajos de HDL (< 40 mg/dl hombres, < 50 mg/dl mujeres), niveles elevados de presión arterial (PAS > 130 mm/hg y/o PAD > 85 mm/hg), niveles elevados de glicemia (>100 mg/dl en ayunas) y aumento del perímetro abdominal (107).

El perímetro abdominal se ha asociado con el aumento de riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina. Se han definido diferentes puntos de corte según las diferentes zonas geográficas del mundo. En la guía internacional de armonización del síndrome metabólico se propone para la población de centro y sur américa como punto de corte un perímetro de cintura > 90 cm en hombre y > 80 cm en mujeres (107). De igual forma se reconoce que cada país debe intentar identificar un punto de corte que represente sus características genéticas propias.

Estudios en Colombia como el de Gallo y colaboradores (108) evaluó los diferentes puntos de corte del perímetro de cintura abdominal como prueba diagnóstica de niveles altos del índice de resistencia de insulina HOMA (IR- HOMA) encontrando que un perímetro abdominal > 92 cm en hombres y > 84 en mujeres tenían una sensibilidad de 82% y 78% respectivamente, área bajo la curva (AUC) de 0.828 (IC 95% 0.780-0.876) para los hombres y de 0.815 (IC 95% 0.770-0.859) para las mujeres, valor de $p < 0.001$. Otros estudios han evaluado directamente el nivel de grasa abdominal por medio de tomografía abdominal y el rendimiento de perímetro de cintura como herramienta diagnóstica en población

latinoamericana , proponiendo valores >94 cm en hombres y > 90 en mujeres con AUC de 0.9 y 0.8 respectivamente (109).

La asociación entre hipotiroidismo subclínico y síndrome metabólico ha sido contradictoria. Se ha documentado en estudios poblacionales aumento del riesgo de síndrome metabólico en personas con hipotiroidismo subclínico (OR 1,216 IC 1,056- 1,401)(110) aunque en otros estudios en población adolescente no se ha documentado asociación (OR 1,50 IC 0,54-4,11) (111). De los criterios diagnóstico; es el aumento del perímetro abdominal es el que se ha relacionado con hipotiroidismo subclínico (OR 2,08 IC 1,04 -4,15) (111).

Existe aún poca información sobre la asociación entre los trastornos tiroideos y el síndrome metabólico.

3. HIPÓTESIS

3.1. HIPÓTESIS NULA

No existe asociación entre la alteración de las pruebas de función tiroidea y los factores de riesgo cardiovascular.

3.2. HIPÓTESIS ALTERNA

Existe asociación entre la alteración de las pruebas de función tiroidea y los factores de riesgo cardiovascular.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre la alteración de las hormonas tiroideas (TSH-T4T) y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes atendidos en el programa de chequeo ejecutivo de la fundación cardio-infantil durante el año 2019.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas, antecedentes personales, medidas antropométricas y resultados de laboratorio de los participantes seleccionados de forma global y divididos por sexo.
2. Describir la prevalencia de la población con hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico y población con hipotiroidismo e hipertiroidismo manifiesto.
3. Explorar la diferencia en los factores de riesgo cardiovascular entre la población eutiroides y la población con alteración de la función tiroidea según su estado (hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico, hipotiroidismo e hipertiroidismo manifiesto).
4. Explorar las diferencias de riesgo cardiovascular en cada estado tiroideo según la escala Framingham ajustada para Colombia.
5. Analizar la correlación entre los niveles de las pruebas de función tiroidea y los diferentes factores de riesgo cardiovascular.
6. Explorar si los niveles de las pruebas de función tiroidea pueden explicar la alteración de los factores de riesgo cardiovascular en un modelo simple y ajustado edad, sexo y tabaquismo.
7. Explorar si el síndrome metabólico y cada una de sus variables que lo componen son explicadas por alteración de la función tiroidea según el sexo.

5. METODOLOGÍA

5.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio de tipo corte transversal o prevalencia analítica de asociación en el cual se tomaron datos del servicio de Chequeo Ejecutivo para comparar los niveles de hormona estimulante de tiroides y los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

5.2. POBLACIÓN:

Pacientes entre 35 y 75 años que asistieron y fueron atendidos en el programa Chequeo Ejecutivo de la Clínica Fundación Cardio-infantil de la ciudad de Bogotá durante el periodo enero 1 a diciembre 31 de 2019.

5.3. MUESTRA

Se realizó un muestreo aleatorio simple de tipo probabilístico. Se tuvo acceso a la base de datos del programa Chequeo Ejecutivo en un archivo de Excel que contiene al total de la población atendida en ese lapso que corresponde a 4523 personas, de los cuales 3917 correspondieron a la población entre 35 y 75 años.

5.4. TAMAÑO DE MUESTRA

Con un nivel de confianza de 95% un poder estadístico de 80 y estimando correlación de 0,1%, muy baja, el tamaño de muestra necesaria fue de 617 sujetos. Se recalculó con efecto de diseño 1.5 para un total de 925 sujetos.

Figura 1. Calculo de tamaño de muestra según la correlación entre TSH y colesterol total

[1] Tamaños de muestra. Coeficiente de correlación:

Datos:

Coeficiente de correlación a detectar: 0,100
Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

	Tamaño de la muestra	
Potencia (%)	Unilateral	Bilateral
80,0	617	782

5.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.5.1. Criterios de inclusión

- Adultos de 35 a 75 años
- Pacientes que no presentaran enfermedad cardiovascular previamente diagnosticada, la cual es definida por alguno de los siguientes criterios:
 - Enfermedad coronaria con o sin procedimientos de revascularización o implantación de stent.
 - Enfermedad arterial periférica.
 - Aneurisma de la arteria aorta.
 - Accidente isquémico transitorio.
 - Accidente cerebrovascular.
 - Enfermedad carotidea

5.5.2. Criterios de exclusión

- Antecedente de nódulo tiroideo, cáncer de tiroides
- Mujeres en estado de Embarazo
- Enfermedad inflamatoria crónica como VIH, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide
- Historia de menopausia precoz (Inicio antes de los 40 años)
- Tratamiento hipolipemiente en los últimos 3 meses (Estatinas, fibratos, PCSK9)
- Consumo actual de corticosteroides, amiodarona y carbonato de litio

- Pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido
- Proteinuria mayor a 30 mg /dl en muestra aislada
- Enfermedad renal crónica (TFG \leq 60 ml/min/1.73m² en el momento de la valoración CKD EPI)
- No toma de niveles de TSH

5.6. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA	POSIBLES VALORES
Sexo	Condición orgánica y genética que distingue a los hombres de las mujeres	Sexo	Cualitativa nominal	No Aplica	0 hombre 1 Mujer
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento de la medición menos la fecha de nacimiento	Edad cumplida en años	Cuantitativa discreta	Años	35 a 75
Diabetes Mellitus tipo 2	Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono	Antecedente mencionado por el paciente, diagnóstico que repose en su historia personal o que reciba tratamiento para diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Hipotiroidismo	Alteración en la síntesis, excreción, resistencia o necesidad de suplencia de hormona tiroidea.	Antecedente mencionado por el paciente, diagnóstico que repose en su historia personal o que reciba tratamiento para Hipotiroidismo	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Hipertensión Arterial	Condición médica consistente en aumento de las cifras tensionales de forma persistente; diagnosticada previamente y con tratamiento en alguno momento de la vida.	Antecedente mencionado por el paciente de diagnóstico de Hipertensión arterial y/o consumo de tratamiento antihipertensivo.	Cualitativa Nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Consumo de cigarrillo	Antecedente de haber fumado o fumar cigarrillos o cigarros, escupir o mascar tabaco, fumar en pipa (incluyendo pipa de agua o narguile), cigarrillos electrónicos y exposición pasiva al humo	Antecedente de haber fumado o fumar cigarrillos o cigarros, escupir o mascar tabaco, fumar en pipa (incluyendo pipa de agua o narguile), cigarrillos electrónicos y exposición pasiva al humo	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Uso de levotiroxina	Uso de suplencia de levotiroxina sintética como parte del tratamiento del Hipotiroidismo	Antecedente de consumo actual de levotiroxina	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Historia familiar de enfermedad coronaria	antecedente de enfermedad coronaria en un familiar en primer grado de consanguinidad diagnosticada previamente, que sea referido por el familiar del paciente o que esté tomando medicación.	Antecedente referido durante la consulta por el paciente de tener un familiar en primer grado de consanguinidad.	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Peso	Fuerza con que la tierra atrae un cuerpo	Peso medido en un consultorio	Cuantitativa continua	Kilogramos	Valor en kilogramos

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA	POSIBLES VALORES
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el vertex en la bóveda craneana	Valor medido en un consultorio	Cuantitativa continua	Metros	Valor en metros
Índice de Masa corporal	Asociación entre el peso y la talla.	Cálculo realizado en el momento de la consulta.	Cuantitativa continua	Kilogramos/m ²	Valor en Kg/m ²
Perímetro Abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen a nivel del ombligo.	Valores en el momento de la medición.	Cuantitativa continua	Centímetros	Valor en Centímetros
Frecuencia cardiaca	Medición de la frecuencia de pulso en un minuto	Valores tomados del pulso radial	Cuantitativa discreta.	Latidos por minuto	Latidos por minuto
Niveles de presión Arterial sistólica	Presión ejercida por la sangre contra la pared de las arterias. La presión sistólica es determinada con el 1 ruido Korotkoff.	Valores medidos en el momento de la valoración.	Cuantitativa continua	Mm/hg	Valor en mm/hg
Niveles de presión Arterial diastólica	Presión ejercida por la sangre contra la pared de las arterias. La presión diastólica es determinada con el 5 ruido Korotkoff.	Valores medidos en el momento de la valoración.	Cuantitativa continua	Mm/hg	Valor en mm/hg
Colesterol total	Cantidad total de las moléculas de lípidos disponibles en el plasma	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención médica.	Cuantitativa continua	Mg/dl	Valor en Mg/dl
Colesterol LDL	Fracción lipídica del colesterol total que corresponde al de baja densidad disponible en plasma.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención médica.	Cuantitativa continua	Mg/dl	Valor en Mg/dl
Colesterol HDL	Fracción lipídica del colesterol total que corresponde al de alta densidad disponible en plasma.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención médica.	Cuantitativa continua	Mg/dl	Valor en Mg/dl
Triglicéridos	Ester derivado de glicerol y tres ácidos grasos. Es el principal transportador de ácidos grasos de forma bidireccional.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención médica.	Cuantitativa continua	Mg/dl	Valor en Mg/dl
Glucemia	Medida de concentración de glucosa libre en sangre.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención medica	Cuantitativa continua	Mg/dl	Valor en Mg/dl
Hormona estimulante de tiroides	Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroides.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención medica	Cuantitativa continua	mIU/Lt	Valor en mIU/Lt
T4 total	Hormona segregada por la glándula tiroides ligada a proteínas.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención medica	Cuantitativa continua	Mcg/dl	Valor en mcg/dl
Tiroxina	Hormona segregada por la glándula tiroides, que regula los procesos metabólicos.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención medica	Cuantitativa continua	mIU/Lt	Valor en mIU/Lt

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA	POSIBLES VALORES
Aumento de perímetro abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen a nivel del ombligo.	Valores en el momento de la medición >92 cm hombre o > 84 cm mujeres.	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Hipertrigliceridemia	Ester derivado de glicerol y tres ácidos grasos. Es el principal transportador de ácidos grasos de forma bidireccional.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención medica > 150 mg/dl	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Niveles bajos de colesterol de alta densidad	Fracción lipídica del colesterol total que corresponde al de alta densidad disponible en plasma.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención medica < 40 mg/dl Hombres, < 50 mg/dl mujeres.	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Hipertensión arterial	Presión ejercida por la sangre contra la pared de las arterias.	Valores medidos en el momento de la valoración PAS > 130 mm/hg y/o PAD > 85 mm/hg.	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Hiperglicemia	Medida de concentración de glucosa libre en sangre.	Valores obtenidos en plasma como parte de los laboratorios solicitados durante la atención medica > 100 mg/dl	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Síndrome Metabólico	Síndrome compuesto por disglucemia, alteraciones lípidos, elevación de la presión arterial y obesidad abdominal que se ha relacionado con aumento de riesgo cardiovascular y desarrollo de diabetes.	Presencia de 3 de 5 criterios definidos así: 1. Aumento de perímetro abdominal (>92 cm hombre, > 84 cm mujeres). 2. Niveles de triglicéridos > 150 mg/dl. 3. Niveles de HDL < 40 mg/dl Hombres, < 50 mg/dl mujeres. 4. PAS > 130 mm/hg, PAD > 85 mm/hg 5. Niveles Glicemia > 100 mg/dl	Cualitativa nominal	No Aplica	0 ausente 1 presente
Estado tiroideo	Clasificación de función tiroidea según niveles de TSH y T4L.	Eutiroideo: TSH entre 0,3- 4,5 mIU/L y T4L Hipotiroidismo subclínico: TSH > 4,5 mIU/L y T4L 0,91 – 1,55 mIU/L Hipotiroidismo manifiesto: TSH > 4,5 mIU/L y T4L <0,91 mIU/L. Hipertiroidismo subclínico: TSH < 0,3 mIU/L y T4L 0,91 – 1,55 mIU/L Hipertiroidismo manifiesto: TSH < 0,3 mIU/L y T4L >1,55 mIU/L	Cualitativa nominal	No Aplica	1 eutiroideo 2 hipotiroidismo subclínico 3 hipotiroidismo manifiesto 4 hipertiroidismo subclínico 5 hipertiroidismo manifiesto

5.7. PLAN DE ANÁLISIS

No	Objetivos Específicos	Variables	Presentación de resultados	Medidas
1.	Describir las características sociodemográficas, antecedentes personales, medidas antropométricas y resultados de laboratorio de los participantes seleccionados de forma global y divididos por sexo.	Sexo, edad, antecedentes de diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertensión arterial, tabaquismo y consumo de levotiroxina. Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, Presión arterial sistólica, Presión arterial diastólica. Niveles de colesterol total, VLDL, LDL, HDL, triglicéridos, glucemia, TSH, tiroxina, presencia de síndrome metabólico	Distribución de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas según su normalidad con media y desviación estándar o con mediana y rango intercuartílico.	Variables Cualitativas: Frecuencias Porcentajes Variables cuantitativas: Prueba de normalidad de Shapiro Variable normal: Media y desviación estándar Variable no normal: Mediana y rango intercuartílico
2.	Describir la prevalencia de la población con hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico y población con hipotiroidismo e hipertiroidismo manifiesto.	Niveles de TSH y tiroxina. Se determinará la prevalencia según los puntos de corte de TSH y tiroxina.	Distribución de frecuencia absoluta y relativa.	Frecuencias Porcentajes
3.	Explorar la diferencia en los factores de riesgo cardiovascular entre la población eutiroidea y la población con alteración de la función tiroidea según su estado (hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico, hipotiroidismo e hipertiroidismo manifiesto).	Sexo, consumo de cigarrillo, antecedente de diabetes mellitus tipo 2, antecedente de HTA, historia familiar de enfermedad coronaria prematura. Edad, peso, talla, IMC, perímetro abdominal, Presión arterial sistólica, Presión arterial diastólica. Niveles de colesterol total, VLDL, LDL, HDL, triglicéridos, glucemia, TSH, tiroxina	Distribución de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas según su normalidad con media y desviación estándar o con mediana y rango intercuartílico. Para establecer diferencia entre las medias o medianas de las variables independientes cuantitativas, tabla de resumen.	Distribución normal: ANOVA paramétrica, valor P (< 0,05 estadísticamente significativa). Distribución no normal: Prueba de Kruskal Wallis, valor P (< 0,05 estadísticamente significativa).
4.	Explorar las diferencias de riesgo cardiovascular en cada estado tiroideo según la escala framingham ajustada para Colombia..	Riesgo cardiovascular según escala framingham y estados tiroideos.	Distribución de frecuencia absoluta y relativa para la población según el riesgo cardiovascular en cada estado tiroideo.	Prueba de chi cuadrado para determinar diferencias entre los estratos de riesgo cardiovascular, valor P (< 0,05 estadísticamente significativa).
5.	Analizar la correlación entre los niveles de las pruebas de función tiroidea y los diferentes factores de riesgo cardiovascular	Edad, Colesterol Total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, glucosa, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, peso, perímetro	Coefficiente de correlación y valor p.	Distribución normal: Correlación de Pearson

No	Objetivos Específicos	Variables	Presentación de resultados	Medidas
		abdominal, índice de masa corporal, TSH y tiroxina.		Distribución no normal: Correlación de Spearman.
6.	Explorar si los niveles de las pruebas de función tiroidea pueden explicar la alteración de los factores de riesgo cardiovascular en un modelo simple y ajustado edad, sexo y tabaquismo.	Colesterol Total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, glucosa, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, peso, perímetro abdominal, índice de masa corporal, TSH y tiroxina. Se tomará los valores de TSH y T4L como variables independientes y las variables de riesgo cardiovascular cuantitativas como variables dependientes.	Valores de coeficiente β , valor R2 y valor p para modelo crudo y ajustado por edad, sexo y antecedente de consumo de cigarrillo.	Modelo de regresión lineal simple y múltiple.
7.	Explorar si el síndrome metabólico y cada una de sus variables que lo componen son explicadas por alteración de la función tiroidea según el sexo.	Aumento de perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, hiperglicemia, hipertensión arterial. Se tomará la proporción de personas con los diferentes estados tiroideos como variable independiente y la proporción de personas en cada estado con criterios positivos para síndrome metabólico y síndrome metabólico como variables dependientes.	Valor OR de prevalencia con IC 95% y valor p para un modelo crudo y un modelo ajustado por edad, tabaquismo e IMC	Modelo de regresión logística binomial - múltiple.

El análisis estadístico se realizó con en el programa R de licencia abierta (112).

5.8. PROCESO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos fueron recolectados a partir del registro de las consultas realizadas en el programa de Chequeo Ejecutivo; del cual se obtuvo permiso por parte de los comités de investigación y ética de la Fundación Cardio-Infantil, se hizo revisión de historias clínicas del programa Clínica Suit durante el periodo enero 1 a diciembre 31 del año 2019 del programa Chequeo Ejecutivo de la Fundación Cardio-Infantil.

5.9. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

5.9.1. Sesgos de información

La información se obtuvo de los registros de historia clínica y los reportes de laboratorio de cada sujeto seleccionado para la muestra en el estudio. Las definiciones de cada variable fueron claras y simples para la fácil interpretación de las variables de interés.

5.9.2. Sesgos de selección

Se realizó la selección de la muestra por medio de muestreo simple probabilístico, teniendo en cuenta únicamente un número asignado a cada sujeto, lo que permitió que todos los sujetos de la población en estudio tuvieran la misma probabilidad de ser seleccionados.

5.9.3. Variables de confusión

Se realizó para los ejercicios de correlación, regresión lineal y logística, análisis multivariado con las potenciales variables de confusión. Esto permitió determinar el grado y magnitud de asociación más allá de la presencia de potenciales confusores.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, donde la presente investigación es clasificada dentro de la categoría riesgo mínimo.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a el investigador principal según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad del investigador el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta, reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Los datos serán anonimizados por medio de un consecutivo aleatorio sobre los documentos de identidad, el consecutivo de aleatorización permitirá a posterior la re-identificación de los participantes para verificar la validez de los datos. El responsable del acceso a las historias clínicas, construcción y modificación de la base de datos será el investigador principal. De igual forma el investigador principal se compromete a garantizar las condiciones de conservación, seguridad y privacidad durante el desarrollo de la investigación, así como en la fase de publicación o difusión de resultados. El uso de los datos recolectados estará restringido solo para la investigación clínica planteada, y no serán divulgados sin previa autorización del comité de investigación y ética, esto acorde con la Ley 1581 de 2012.

La base de datos se mantendrá en almacenamiento en el servicio de almacenamiento en la nube OneDrive durante el periodo de procesamiento de datos, análisis, redacción del trabajo de investigación y un periodo adicional de 6 meses, periodo de publicación. Posterior a esto será eliminada; este proceso se realizará en conjunto con el tutor temático como constancia del proceso, acorde con el decreto 1377 de 2013.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. RESULTADOS

De 4523 personas atendidas durante el año 2019, 3917 personas correspondieron a población entre 35 y 75 años, 925 personas fueron seleccionadas por medio de un muestreo aleatorio simple. La mediana de la edad de la población fue de 47 años con un rango intercuartílico (RIQ) entre 41-55 años, de los cuales 356 (38%) fueron mujeres y 569 (62%) fueron hombres

7.1. Características sociodemográficas, antecedentes personales, medidas antropométricas y resultados de laboratorio

Tabla 1a Características de la población por sexo según variables cuantitativas

	Mujeres (n=356)	Hombres (n=569)	Total (N=925)
Edad	47(40-54)	48(42-55)	47(41-55)
Peso	61(56-67)	80(73-88)	73,9(63-84)
Talla	*1,61 ±0,057	*1,74 ± 0,065	1,69 (1,62-1,76)
IMC	23(21-26)	26 (24-28)	25(23-27)
PABD	80(73-86)	94(88-100)	90(80-97)
FC	68(62-74)	65(58-73)	66(60-74)
PAS	109(101-117)	117(110-127)	114(106-124)
PAD	65(101-117)	73 (110-127)	70(63-77)
CT	203(177-229)	207 (184-229)	205(182-229)
CLDL	136(109-159)	140 (121-163)	139(117-163)
CHDL	52(45-61)	41 (36-48)	45(38-53)
TGL	98(72-135)	133(97-181)	118(85-164)
GLU	87(82-92)	92(87-98)	90(84,2-95)
TSH	1,76(1,23-2,707)	1,83 (1,29-2,61)	1,81(1,28-2,67)
T4T	7,49(6,7-8,31)	7,32 (6,52-7,99)	7,37(1,28-2,67)

Los valores son presentados como mediana y RIC. *Media y desviación estándar. IMC: índice de masa corporal; PABD: perímetro abdominal; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; CLDL: colesterol LDL; CHDL: colesterol HDL; TGL: triglicéridos; GLU: glucemia; TSH: hormona estimulante de tiroides; T4T: niveles de Tiroxina total

El IMC de los hombres fue más alto que el de las mujeres con una mediana de 26 Kg/m² RIQ entre 24 – 28 Kg/m² en comparación con una mediana de 23 Kg/m² RIQ entre 21 – 26 Kg/m² de las mujeres; el 37,9% de la población del estudio presentó sobrepeso, el 6,9%

obesidad Grado I, el 1,41% obesidad grado II y el 0,43% obesidad mórbida ;el perímetro abdominal (PABD) de los hombres fue mayor, con una mediana de 94 cm RIQ entre 88 – 100 cm y el de las mujeres fue de 80 cm RIQ entre 73 – 86 cm; el nivel de triglicéridos entre los hombres tuvo una mediana de 133 mg/dl RIQ 97 – 181 mg/dl y las mujeres de 98 mg/dl RIQ 72 – 135 mg/dl; el nivel de HDL de las mujeres tuvo una mediana de 52 mg/dl RIQ 45 – 61 mg/dl y el de los hombres 41 mg/dl RIQ 36 – 48 mg/dl (Tabla 1a).

Tabla 1b Características de la población por sexo según variables cualitativas

	Mujeres (n=356)	Hombres (n=569)	Total (N=925)
Diabetes tipo 2	5(1,4%)	12(2,1%)	17 (1,84%)
Hipotiroidismo	51(14,3%)	30(5,2%)	81(8,76%)
HTA	25(7,02%)	81(14,2%)	106(11,4%)
Tabaquismo	33(9,2%)	92(16,8%)	125(13,5%)
Levt	50(14,04%)	31(5,4%)	81(8,7%)
Enf. Fam.	60(16,8%)	88(15,4%)	148(16,0%)

Los valores son presentados como frecuencia absoluta y relativa. HTA: hipertensión arterial; LEVT: uso de levotiroxina; Enf. Fam: antecedente de enfermedad familiar coronaria en primer grado

El 14,2% de los hombres tuvo antecedente de hipertensión y en las mujeres fue del 7,02%. Entre los hombres el antecedente de tabaquismo fue del 16,8% y en las mujeres del 9,2%. El 14,3% de las mujeres tuvieron como antecedente el diagnóstico de hipotiroidismo y en los hombres fue del 5,2% (Tabla 1b).

7.2. Prevalencia de la población con hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico y población con hipotiroidismo e hipertiroidismo manifiesto.

Tabla 2 Prevalencia de las alteraciones tiroideas.

Estado tiroideo	Frecuencia Absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Eutiroideos	866	93,62%
Hipotiroidismo subclínico	46	4,97%
Hipertiroidismo subclínico	11	1,19%
Hipertiroidismo manifiesto	2	0,22%

El 6,3% de la muestra presentó alguna alteración de la función tiroidea, siendo el hipotiroidismo subclínico el más frecuente con el 4,97% (n 46), los trastornos hipertiroides representaron solo el 1,41% (n 13) (Tabla 2)

7.3. Diferencia de los factores de riesgo cardiovascular según el estado tiroideo

Tabla 3a Características de la población según su estado tiroideo. Variables cuantitativas.

	Eutiroideo (n=866)	Hipotiroidismo subclínico (n=46)	Hipertiroidismo subclínico (n=11)	Valor P
Edad (Años)	47 (41-54)	56 (45-61)	53 (48-63)	0,000***
Peso (Kg)	73 (63-84)	75 (65-86)	63 (58-67)	0,066*
IMC (kg/m2)	25 (23-27)	25 (24-29)	24 (22-24)	0,157
PABD (cm)	90 (80-97)	91 (85-99)	84 (79-87)	0,105
FC (lat./min)	66 (60-74)	65 (58-77)	73 (63-81)	0,402
PAS (mm/hg)	114 (106-124)	118 (110-128)	115 (102-128)	0,086*
PAD (mm/hg)	70 (63-77)	73 (67-78)	70 (61-77)	0,372
CT (mg/dl)	204 (182-229)	216 (196-240)	186 (173-214)	0,068*
CLDL (mg/dl)	138 (116-163)	150 (134-164)	131 (110-146)	0,096
CHDL (mg/dl)	45 (39-54)	42 (34-52)	48 (44-51)	0,152
TGL (mg/dl)	118 (85-163)	131 (103-223)	109 (82-139)	0,071*
GLU (mg/dl)	91 (85-95)	92 (86-95)	95 (81-104)	0,584

Valor P ANOVA de Kruskal. Los valores son presentados como mediana y RIC. Diferencia de medianas. *p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01. IMC: índice de masa corporal; PABD: perímetro abdominal; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; CLDL: colesterol LDL; CHDL: colesterol HDL; TGL : triglicéridos; GLU: glucemia.

Según las diferencias ente las variables cuantitativas por estado tiroideo de los participantes, los participantes con hipotiroidismo subclínico presentaron una edad mayor en comparación con los eutiroideos de forma estadísticamente significativa. En los participantes con hipotiroidismo subclínico hubo una tendencia a presentar niveles de presión arterial sistólica y niveles de triglicéridos más altos en comparación con los eutiroideos, en cambio los participantes con hipertiroidismo subclínico se presentó una tendencia a presentar menor peso en comparación con los eutiroideos y menores niveles de colesterol total en comparación con los participantes con hipotiroidismo subclínico (Tabla 3a).

Tabla 3b Características de la población según su estado tiroideo. Variables cualitativas.

	Eutiroideo (n=866)	Hipotiroidismo subclínico (n=46)	Hipertiroidismo subclínico (n=11)	Valor P
Mujeres	38,6%	23,9%	72,7%	0,008***
Diabetes Tipo 2	1,3%	4,3%	27,2%	0,000***
Hipotiroidismo	6,9%	21,7%	90,9%	0,000***
HTA	11,3%	13,0%	18,1%	0,487
TAB	13,0%	17,0%	27,2%	0,193
LEVT	6,9%	21,7%	90,9%	0,000***
ENF_FAM	16,1%	15,2%	9,0%	0,807
A_PABD	48,7%	58,6%	55,5%	0,383
A_TGL	29,7%	43,4%	27,2%	0,147
A_HDL	42,4%	47,8%	63,6%	0,299
A_PASD	18,1%	19,5%	36,3%	0,272
A_GLU	13,7%	17,3%	36,3%	0,077*
SXMT	21,2%	43,4%	36,3%	0,001***

Valor P prueba de Fisher. Diferencia de proporciones. *p <0,1; **p<0,05; *** p<0,01. HTA: Hipertensión arteria; TAB: Tabaquismo; LEVT: uso de levotiroxina; ENF_FAM: antecedente de enfermedad familiar con enfermedad coronaria en familiar de primer grado; A_PABD: aumento de perímetro abdominal; A_TGL: Triglicéridos mayor >150 mg/dl; A_HDL: HDL bajo; A_PASD: presión sistólica elevada; A_GLU: glucosa > 100 mg/dl; SXMT: síndrome metabólico.

Entre las variables cualitativas según el estado tiroideo, las mujeres tuvieron una mayor proporción de diagnóstico de hipertiroidismo subclínico. El antecedente de diabetes tipo 2, hipotiroidismo y uso de suplencia tiroidea fue mayor entre la población con hipertiroidismo subclínico. La población con hipotiroidismo subclínico presentó una mayor proporción de personas con diagnóstico con síndrome metabólico. Se evidenció una tendencia a mayor diagnóstico de alteración de glucosa en ayuna en la población con hipertiroidismo subclínico (Tabla 3b).

7.4. Riesgo cardiovascular según la escala de framingham ajustada para Colombia y diferencia entre estados tiroideos.

Tabla 4 Riesgo cardiovascular según la escala de framingham ajustada para Colombia

Riesgo	Hipotiroidismo subclínico	Eutiroideo	Valor P	OR -Intervalo de confianza (95%)
Intermedio - Alto	9(19,6%)	26(3,1%)	0,000	OR 7,84 (3,261- 17,61)
Bajo	37(80,4%)	839(96,9%)		

Valor p chi cuadrado.

Según la estimación de riesgo cardiovascular del puntaje de framingham ajustado para Colombia, el 19,6% de la población con hipotiroidismo subclínico presentó un riesgo intermedio – alto en comparación con el 3,1% de la población eutiroides, por lo anterior el riesgo cardiovascular en la población con hipotiroidismo subclínico fue mayor en comparación al riesgo de la población eutiroides (OR 7,84 IC 3,26 – 17,61) (Tabla 4).

7.5. Correlación de la función tiroidea y factores de riesgo cardiovascular

Tabla 5 Correlación entre TSH y T4T con las variables de riesgo cardiovascular

	TSH (mIU/Lt)		T4T (mcg/dl)	
	r	Valor P	r	Valor P
Edad (años)	0,07	0,02	-0,01	0,86
Peso (Kg)	0,03	0,31	-0,08	0,03
Talla (m)	-0,01	0,70	-0,10	0,01
IMC (Kg/m ²)	0,05	0,11	-0,04	0,27
PABD (cm)	0,05	0,12	-0,03	0,48
FC (Lat./min)	0,02	0,55	0,14	0,00
PAS (mm/hg)	0,07	0,04	0,04	0,33
PAD (mm/hg)	0,07	0,03	0,00	0,89
CT (mg/dl)	0,10	0,00	0,01	0,88
CLDL (mg/dl)	0,08	0,01	0,02	0,65
CHDL (mg/dl)	-0,05	0,16	0,01	0,70
TGL (mg/dl)	0,12	0,00	-0,03	0,35
GLU (mg/dl)	0,03	0,33	-0,01	0,74

Correlación de Spearman. $p < 0,05$. r: coeficiente de correlación. IMC: índice de masa corporal; PABD: Perímetro abdominal; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; CLDL: colesterol LDL; CHDL: colesterol HDL; TGL: triglicéridos; GLU: glucemia

La correlación entre TSH fue significativa de forma positiva para edad (r 0,07 p 0,02), aumento de presión arterial sistólica (r 0,07 p 0,04), aumento de presión arterial diastólica (r 0,07 p 0,03), aumento de colesterol total (r 0,10 p 0,001) y aumento de triglicéridos (r 0,12 p 0,0003) (Tabla 5). La correlación entre T4 total fue significativa de forma inversa para disminución de peso (r -0,08 p 0,03), menor talla corporal (r -0,10 p 0,01) y positiva con el aumento de frecuencia cardíaca (r 0,14 p 0,0001) (Tabla 5).

7.6. Modelos de regresión lineal simple y múltiple entre factores de riesgo cardiovascular y función tiroidea

Tabla 6a Regresión lineal simple de las variables cardiovasculares crudas y ajustadas (edad, sexo, tabaquismo) y niveles de TSH.

	Modelo	TSH (mIU/Lt)		
		β	R ²	Valor p
Peso (Kg)	1	0,20 (\pm 0,35)	0,00	0,56
	2	-0,16 (\pm 0,27)	0,40	0,56
IMC(Kg/m ²)	1	0,14 (\pm 0,94)	0,00	0,13
	2	0,06 (\pm 0,08)	0,13	0,47
PABD (cm)	1	0,54 (\pm 0,28)	0,00	0,06*
	2	0,12 (\pm 0,23)	0,37	0,06*
PAS (mm/hg)	1	0,72 (\pm 0,37)	0,00	0,05*
	2	0,14 (\pm 0,33)	0,18	0,68
PAD (mm/hg)	1	0,37 (\pm 0,27)	0,00	0,18
	2	0,04 (\pm 0,23)	0,16	0,88
CT (mg/dl)	1	3,36 (\pm 1,95)	0,00	0,09*
	2	3,00 (\pm 1,97)	0,01	0,13
CLDL (mg/dl)	1	1,25 (\pm 0,86)	0,00	0,15
	2	0,80 (\pm 0,86)	0,03	0,35
CHDL (mg/dl)	1	-0,28 (\pm 0,27)	0,00	0,31
	2	-0,15 (\pm 0,24)	0,23	0,55
TGL (mg/dl)	1	7,25 (\pm 2,10)	0,01	0,00***
	2	6,37(\pm 2,06)	0,07	0,00***
GLU (mg/dl)	1	0,11 (\pm 0,37)	0,00	0,76
	2	-0,22 (\pm 0,36)	0,07	0,55

Modelo 1: crudo, Modelo 2: ajustado según edad, sexo y tabaquismo. β : coeficiente de regresión y error estándar, R²: coeficiente de determinación. Valor *p <0,1, **p<0,05, ***p<0,01. IMC: índice de masa corporal; PABD: Perímetro abdominal; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; CLDL: colesterol LDL; CHDL: colesterol HDL; TGL: triglicéridos; GLU: glucemia.

El análisis de regresión lineal evidenció de forma estadísticamente significativa que el aumento de TSH podría explicar el aumento de los triglicéridos tanto en el modelo crudo como en el modelo ajustado (Tabla 6a). Llama la atención los bajos valores en el coeficientes de determinación de los triglicéridos siendo del 1% y el 7% para el modelo crudo y ajustado (Tabla 6a). Otras variables que mostraron una tendencia al aumento fue el perímetro abdominal en el modelo crudo y ajustado, aumento de la presión arterial

sistólica y colesterol total en el modelo simple perdiendo esta tendencia en el modelo ajustado (Tabla 6b).

Tabla 6b Regresión lineal simple de las variables cardiovasculares crudas y ajustadas (edad, sexo, tabaquismo) y niveles de T4T

	Modelo	T4T (mcg/dl)		
		β	R ²	Valor p
Peso (Kg)	1	-0,11 (\pm 0,20)	0,00	0,50
	2	0,01 (\pm 0,15)	0,40	0,96
IMC(Kg/m ²)	1	-0,01 (\pm 0,05)	0,00	0,78
	2	0,01 (\pm 0,04)	0,13	0,88
PABD (cm)	1	0,08 (\pm 0,16)	0,00	0,72
	2	0,17 (\pm 0,13)	0,38	0,20
PAS (mm/hg)	1	-0,07 (\pm 0,20)	0,00	0,81
	2	0,00 (\pm 0,19)	0,17	0,88
PAD (mm/hg)	1	-0,06 (\pm 0,15)	0,00	0,69
	2	0,00 (\pm 0,14)	0,16	0,96
CT (mg/dl)	1	0,14 (\pm 0,50)	0,00	0,83
	2	0,20 (\pm 0,49)	0,03	0,74
CLDL (mg/dl)	1	0,05 (\pm 0,48)	0,00	0,92
	2	0,12 (\pm 0,47)	0,03	0,81
CHDL (mg/dl)	1	-0,11 (\pm 0,15)	0,00	0,42
	2	-0,17 (\pm 0,13)	0,23	0,16
TGL (mg/dl)	1	0,42 (\pm 1,23)	0,00	0,80
	2	0,68 (\pm 1,20)	0,06	0,61
GLU (mg/dl)	1	0,26 (\pm 0,22)	0,00	0,25
	2	0,32 (\pm 0,21)	0,07	0,14

Modelo 1: crudo, Modelo 2: ajustado según edad, sexo y tabaquismo. β : coeficiente de regresión y error estándar, R²: coeficiente de determinación. Valor p * $<$ 0,05, ** $<$ 0,1. HTA: Hipertensión arteria; TAB: Tabaquismo; LEVT: uso de levotiroxina; ENF_FAM: antecedente de enfermedad familiar con enfermedad coronaria; A_PABD: aumento de perímetro abdominal; A_TGL: Triglicéridos mayor $>$ 150 mg/dl; A_HDL: HDL bajo; A_PASD: presión sistólica elevada; A_GLU: glucosa $>$ 100 mg/dl; SXMT: síndrome metabólico.

El análisis de regresión lineal de T4 total, este no mostró asociación con ninguna de las variables (Tabla 6b).

7.7. Modelos de regresión logística binomial - múltiple entre los estados tiroideos y síndrome metabólico y sus componentes

El análisis de regresión logística global mostró aumento del riesgo para síndrome metabólico en participantes con hipotiroidismo subclínico (OR 2,85 IC 1,55-5,22), significancia que no se pierde al ajustar por edad, tabaquismo e IMC como variables de confusión (Tabla 7a). La población con hipertiroidismo subclínico presentó un mayor riesgo de presentar hiperglicemia en ayunas (OR 3,59 IC 1,03-12,48), efecto que no cambió en el modelo ajustado (Tabla 7a). El hipotiroidismo subclínico presentó una tendencia a explicar el aumento de triglicéridos de forma no significativa (OR 1,81. IC 0,99-3,30) (Tabla 7a).

En el análisis de regresión logística por sexo, las mujeres con hipotiroidismo subclínico presentaron una tendencia al aumento del riesgo de presentar síndrome metabólico que no logró significancia estadística (OR 3,81. IC 0,96-15,13), esta tendencia se perdió en el modelo ajustado por edad, sexo y tabaquismo (Tabla 7b). En los hombres con hipotiroidismo subclínico se mantuvo la asociación con el riesgo de síndrome metabólico tanto en el modelo simple (OR 2,31 IC 1,16-4,60) como en el modelo ajustado por edad, sexo y tabaquismo (2,71 IC 1,32-5,53) (Tabla 7c). En las mujeres con hipertiroidismo subclínico, hubo un aumento de riesgo de obesidad abdominal (OR 7,99 IC 1,028-62,13) y de reducción de HDL en el modelo ajustado (OR 5,86 IC 1,05-32,71) respectivamente, el aumento del riesgo de alteración de la glucosa en ayunas se presentó solo en el modelo simple (OR 5,52 IC 1,04-29,23), perdiendo el efecto al ajustar por las variables de edad, sexo y tabaquismo (Tabla 7b). En los hombres con hipertiroidismo subclínico hubo una tendencia al aumento de riesgo de presentar alteración de la glucosa en ayunas tanto en el modelo simple (OR 8,64 IC 0,77-96,30) como en el ajustado por edad, sexo y tabaquismo (OR 10,26 IC 0,71-146,92) sin lograr significancia estadística (Tabla 7c).

Tabla 7a Regresión logística binomial – múltiple global

	Modelo	S. Met	Obesidad abdominal	Hipetrigliceridemia	Niveles de HDL reducido	Hiperglicemia	Hipertensión
Hipotiroidismo subclínico	1	2,85 (1,55-5,22) ***	1,49(0,81-2,72)	1,81(0,99-3,30) *	1,24(0,68-2,24)	1,32(0,60- 2,91)	1,09(0,51-2,31)
	2	2,71(1,32-5,53)***	1,17(0,53-2,57)	1,74(0,94-3,24)*	1,25(0,67-2,33)	0,94(0,40-2,20)	0,66(0,29-1,50)
Hipertiroidismo subclínico	1	2,11(0,61-7,31)	1,31(0,35-4,92)	0,88(0,23-3,35)	2,36(0,68-8,15)	3,59(1,03-12,48)**	2,57(0,74-8,91)
	2	3,91(0,88-17,38) *	3,64(0,61-21,47)	1,15(0,28-4,64)	3,38(0,92-12,39)*	5,52(1,30-23,39)**	2,52(0,60-10,52)

Valor p * <0,1, ** <0,05, *** <0,01. OR (IC). Modelo 1 crudo. Modelo 2 ajustado por edad, tabaquismo e IMC

Tabla 7b Regresión logística binomial - múltiple en mujeres

	Modelo	S. Met	Obesidad abdominal	Hipetrigliceridemia	Niveles de HDL reducido	Hiperglicemia	Hipertensión
Hipotiroidismo subclínico	1	3,81(0,96-15,13) *	2,47(0,74-8,30)	1,75(0,45-6,81)	0.84 (0,24-2,94)	1,65(0,20-13,63)	1,78(0,37-8,57)
	2	1,78(0,30-10,41)	2,49(0,50-12,41)	1,24(0,29-5,23)	0.61(0,14-2,52)	0,54(0,05-6,09)	0,88(0,15-5,18)
Hipertiroidismo subclínico	1	3,38(0,65-17,53)	2,75(0,60-12,53)	0,66(0,08-5,53)	4,44(0,88-22,34) *	5,52(1,04-29,23)**	2,67(0,52-13,74)
	2	3,50(0,45-26,77)	7,99(1,028-62,13) **	0,59(0,06-5,23)	5,86(1,05-32,71) **	5,02(0,69-36,36)	2,49(0,36-16,96)

Valor p * <0,1, ** <0,05, *** <0,01. OR (IC). Modelo 1 crudo. Modelo2 ajustado por edad, tabaquismo e IMC

Tabla 7c Regresión logística binomial – múltiple en hombres

	Modelo	S. Met	Obesidad abdominal	Hipetrigliceridemia	Niveles de HDL reducido	Hiperglicemia	Hipertensión
Hipotiroidismo subclínico	1	2,31(1,16-4,60)**	1,05(0,52-2,11)	1,57(0,79-3,12)	1,35(0,68-2,68)	1,08(0,45-2,54)	0,85(0,36-2,00)
	2	2,66(1,2-5,88)**	0,90(0,37-2,19)	1,66(0,82-3,34)	1,48(0,72-3,02)	0,94(0,38-2,35)	0,63(0,25-1,56)
Hipertiroidismo subclínico	1	4,9(0,44-54,45)	0,70(0,04-11,27)	3,33(0,30-37,03)	0,63(0,05-7,09)	8,64(0,77-96,30)*	6,84(0,61-76,09)
	2	6,58(0,42-102,07)	0,68(0,01-23,95)	5,16(0,39-68,03)	0,76(0,06-9,24)	10,26(0,71-146,92)*	4,40(0,30-63,73)

Valor p * <0,1, ** <0,05, *** <0,01. OR (IC). Modelo 1 crudo. Modelo2 ajustado por edad, tabaquismo e IMC

8. DISCUSIÓN

A nivel mundial la prevalencia de hipotiroidismo subclínico esta entre 5 - 10% y manifiesto de 3 - 5% (4). En España, la prevalencia de una localidad de Sevilla de hipotiroidismo global fue del 5,54% (113). En estudios realizados previamente en Colombia, la prevalencia de hipotiroidismo en la ciudad de Armenia fue de 18,5% (Valores de TSH > 5 mUI/L); estudio en el cual la mayoría de la población fueron mujeres (99%), por lo que se considera se sobreestimó la prevalencia de la enfermedad (114). En el estudio de prevalencia de la ciudad de Manizales, el hipotiroidismo subclínico fue del 3,9% (115). En este estudio la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 4,97%, no se encontraron personas con hipotiroidismo manifiesto según parámetros bioquímicos, esto en relación a la disminución del rendimiento diagnóstico de T4T medido (116). La prevalencia mundial de hipertiroidismo subclínico y manifiesto es de 0,7% y 0,5% respectivamente (4). Previamente ha sido descrito las diferencias entre los países con ingesta suficiente y deficiente de iodo, en España, un país con ingesta de iodo suficiente, la encuesta nacional de salud de Cataluña describió la prevalencia de hipertiroidismo subclínico y manifiesto de 1,3% y 0,7% (117), en Sudáfrica Ciudad del Cabo, un país con ingesta deficiente de iodo, la prevalencia fue del 1,7% y 0,6% para hipertiroidismo subclínico y manifiesto (118). En este estudio la prevalencia para hipertiroidismo subclínico y manifiesto fue de 1,19% y 0,22%, esta es menor a la de otros países, a pesar de ser Colombia un país considerado de alta ingesta de iodo según Informe anual de la red mundial de yodo (119).

Para este estudio el diagnóstico de hipotiroidismo fue más prevalente en las mujeres así como se ha descrito en estudios como el de prevalencia de enfermedad tiroidea de Colorado en donde la prevalencia de hipotiroidismo según rangos de edad varió entre 4% - 21 % en mujeres y 3% - 16% en hombres (25) , en los hombres el diagnóstico de hipertensión arterial y tabaquismo fue más prevalente en concordancia con lo encontrado en el estudio de prevalencia de obesidad en la ciudad de Bogotá (120). Las mediana de IMC es similar a la media ajustada por edad mundial de IMC 24,2 k/m² en hombres y 24,4 en mujeres k/m² (121) y similar la realizada en estudios previos de esta población (122).

Los hombres presentan el perímetro abdominal más elevado que las mujeres, diferencia similar a la observada en el estudio prevalencia de obesidad abdominal en la ciudad de Bogotá realizada por Ruiz y col. (120). Los niveles de triglicéridos más altos en los hombres ha sido descrito en estudios como la encuesta nacional de salud de México en donde la prevalencia de niveles de triglicéridos > 150 mg/dl fue del 49% en hombres y del 30% en mujeres (123), de igual forma el hallazgo de niveles de colesterol HDL más bajo en los hombres en el presente estudio se compara con la prevalencia de HDL < 35 mg/dl del 46% en hombre y el 28% en mujeres en la encuesta nacional de salud de México (123). En la población estudiada los hombres tuvieron una mediana de edad de 48 años, lo que explica la mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en comparación con las mujeres antes de los 50 años (124).

Según el estado tiroideo; el hipotiroidismo subclínico presentó una mediana de edad mayor, lo que guarda relación con la edad como un factor de riesgo para desarrollo de hipotiroidismo (125). La mayor proporción de mujeres en el grupo de hipertiroidismo subclínico está en relación con lo descrito sobre la inactivación asimétrica del cromosoma X como factor de riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune en las mujeres (OR 2.54; 95% IC:1.58-4.10)(126). La proporción de Diabetes tipo 2 fue mayor en hipertiroidismo subclínico; el hipertiroidismo subclínico se ha asociado como factor de riesgo de Diabetes tipo 2, siendo el riesgo un 24% más alto (61). El antecedente de hipotiroidismo fue del 90% en el grupo de hipertiroidismo subclínico, siendo este un factor de riesgo para hipertiroidismo iatrogénico, como ha sido descrito en población con suplencia hormonal con una proporción más alta de tener TSH bajos en comparación con población sin suplencia (9,8% vs 0,8% $p < 0.001$) (127). Estos hallazgos reafirman la influencia de la edad y el sexo femenino como factores de riesgo para enfermedad tiroidea.

El hallazgo de mayor proporción de síndrome metabólico en población con hipotiroidismo subclínico, se relaciona con otros estudios, como en el estudio transversal realizado en el marco del Estudio de Tiroides de Teherán (TTS), en este la prevalencia de síndrome metabólico en personas con hipotiroidismo manifiesto fue mayor que en eutiroides (41% vs 31% $p < 0,05$) y no se encontró diferencias entre hipotiroidismo subclínico y eutiroides (65). En Taiwán, un estudio de tipo transversal definió que el aumento de la TSH mayor del percentil 90 (>2.93 mIU/L) presentaba un OR ajustado de 1,47 (IC 1,30 – 1,65) para el

diagnóstico de síndrome metabólico (128), lo que plantea una potencial influencia del hipotiroidismo sobre los factores de riesgo que componen el Síndrome Metabólico, si bien no lo suficiente para asociaciones con cada uno de estos, sí en la sumatoria del efecto.

En el presente estudio la probabilidad que una persona con hipotiroidismo subclínico tenga un riesgo cardiovascular intermedio - alto según Framingham ajustado para Colombia es 7,84 más alto que la probabilidad de una persona eutiroides. Hallazgos similares han sido descritos en otros grupos poblacionales. En un estudio de tipo transversal en Brasil, la media de riesgo cardiovascular estimado por Framingham fue más alto entre hipotiroideos subclínicos vs eutiroides ($4,9 \pm 6$ vs $3,8 \pm 5,4$ p 0,048) (129). De igual forma la elevación de la TSH puede explicar el aumento de la puntuación porcentual del riesgo cardiovascular según Framingham (β 0,089 p 0,008) en un grupo de mujeres en Corea (130).

Frente a la correlación de las hormonas tiroideas, se halló correlación entre el aumento de los niveles de TSH y el aumento de la edad, niveles de PAS, PAD, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos; todos a niveles muy bajos, estos datos se comparan con los descritos en el estudio Tromso, en donde la correlación con TSH fue muy baja para el aumento de edad, colesterol total, LDL y triglicéridos (62). En otro estudio, en población india de casos y controles, la correlación de TSH fue alta para colesterol total, LDL y triglicéridos (131). La diferencia entre los niveles de correlación se relaciona con la prevalencia de otros cofactores de riesgo cardiovascular de mayor importancia. Los niveles de correlación muy baja plantean que el hipotiroidismo es un factor significativo para la alteración de estas variables, pero de menor peso en comparación con otros factores de riesgo más ampliamente reconocidos.

La correlación entre los niveles de T4T es inversa y muy baja para la disminución de peso y talla. En cuanto al peso, el estudio de cohortes en la ciudad de Ohio, no observó diferencia en peso en el seguimiento a 3 años entre hipertiroideos iatrogénicos y eutiroides (132). En cuanto a la disminución de talla como signo de osteoporosis, en el estudio observacional en mujeres posmenopáusicas, los niveles bajos de TSH aumentaron el riesgo de fractura vertebral 1,8 veces (133). En el estudio observacional de Mazzioti y col., hubo correlación significativa entre los niveles altos de T4T y disminución de densidad mineral ósea medida por densitometría en mujeres mayores de 50 años ($r = -0,089$) y en hombres menores de 50

años ($r = -0,109$) (134), por lo que la disminución de la talla a niveles altos de T4T podría ser una manifestación temprana de pérdida de volumen óseo de los cuerpos vertebrales. Otro hallazgo en mención a los niveles de T4T es la correlación entre el aumento de T4 total y aumento de frecuencia cardiaca, correlación muy baja, este hallazgo se asocia con descripciones previas sin importar hipertiroidismo endógeno o exógeno con aumento de frecuencia cardiaca y mayor riesgo de arritmias (40).

El aumento de TSH sugiere en parte el aumento de los niveles de triglicéridos tanto en el modelo simple como el modelo ajustado, aunque este aumento correspondería al 1% y 7% en el modelo simple y ajustado respectivamente. Hallazgos similares a los del estudio de Teherán en donde el aumento de TSH explica el aumento de triglicéridos en un 13% (β 0,002 R^2 0,130 p 0,003) en población ajustada (65). En otro estudio de tipo transversal en Brasil en población hipotiroidea, el quintil más alto de TSH explicó el aumento de los niveles de triglicéridos de forma ajustada por educación, hipertensión, diabetes y tabaquismo (135). El diagnóstico de hipotiroidismo sub clínico presentó un riesgo 2,85 más alto de tener síndrome metabólico en comparación con eutiroideos, efecto que no se pierde al ajustarlos por otras variables causantes de síndrome metabólico, riesgo que es particularmente más alto en los hombres que en las mujeres, estos hallazgos son comparables con el estudio de Teherán, donde el riesgo de presentar síndrome metabólico en población hipotiroidismo manifiesto fue 3,43 más alto en hombres (65). En otro estudio, este en población china, el riesgo de síndrome metabólico en personas con TSH $> 4,5$ mUI/L fue un 4% más alto, efecto menor (136) en comparación con la población japonesa donde el riesgo de síndrome metabólico en mujeres con Hipotiroidismo subclínico fue 2,7 mayor en comparación con eutiroideos (137).

Según los componentes del síndrome metabólico, el riesgo de hiperglicemia fue 5,5 más alto con el diagnóstico de hipertiroidismo subclínico en el modelo ajustado. Esta asociación ha sido descrita en población china, presentando un riesgo más alto de hiperglicemia en hipertiroidismo manifiesto de 2,1 y 1,49 en hombres y mujeres respectivamente (138). El riesgo de tener niveles más bajos de HDL en mujeres con hipertiroidismo subclínico en el modelo ajustado va en contravía de estudios como el realizado en Shenyang China, en el cual los niveles bajos de T4L los asocian con disminución del colesterol HDL (OR 1.656 IC 1.233–2.227 p $<.001$) (139), esta divergencia de hallazgos se podría relacionar a alta

prevalencia de diabetes tipo 2 en mujeres con hipertiroidismo, el cual ha sido descrito como factor de riesgo para niveles de HDL bajos.

La principal limitación de este estudio es su carácter transversal, que es insuficiente para establecer causalidad. La ausencia de estudios de seguimiento entre la presentación de una alteración tiroidea y la aparición de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, así como el poco reconocimiento a la patología tiroidea como factor de riesgo, ha limitado el establecimiento de asociación de estas entidades, principalmente entre el hipotiroidismo subclínico y alto riesgo cardiovascular. Los estudios tipo observacional de corte transversal similares, han estado sujetos a alta heterogeneidad, lo que limita la comparación de los datos. La baja prevalencia de trastornos hipertiroides compromete la precisión de los hallazgos descritos. La extrapolación de los datos encontrados en este estudio se ve limitado debido a que la población del estudio se centra en un único centro de atención, por lo que los datos podrían variar en diferentes regiones del país. Los hallazgos descritos plantean una posible asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la presencia de Síndrome Metabólico, así como un aumento de riesgo cardiovascular estimado por la escala de framingham ajustada para Colombia. Es necesario realizar estudios a nivel nacional que permitan establecer la prevalencia de la enfermedad tiroidea en el país, su contribución al aumento del riesgo cardiovascular en nuestra población y el impacto de la suplencia tiroidea en desenlaces cardiovasculares en población con hipotiroidismo subclínico.

9. CONCLUSIONES

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo subclínico e hipertiroidismo manifiesto en esta población es similar a la reportada a nivel mundial

Las personas con Hipotiroidismo subclínico presentaron una mediana de edad más alta que los eutiroides y una mayor prevalencia de síndrome metabólico. En las personas con hipertiroidismo subclínico hubo una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 e hipertiroidismo iatrogénico.

El riesgo cardiovascular según la escala framingham para presentar un evento coronario a 10 años ajustado para Colombia sugiere que los participantes con Hipotiroidismo subclínico tenían una mayor posibilidad de tener un riesgo intermedio- alto en comparación con los participantes eutiroides.

Según los niveles de TSH, hubo correlación positiva significativa muy baja con el aumento de edad, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol y triglicéridos. Los niveles de T4T presentaron correlación positiva significativa muy baja para el aumento de frecuencia cardiaca e inversa significativa muy baja para la disminución de peso y talla.

El aumento de los niveles de triglicéridos en el presente estudio sería debido a el aumento de los niveles de TSH, aunque este aumento corresponde al 1% y al 7% en el modelo simple y ajustado. El cambio en los niveles de T4T no explican el cambio en las diferentes variables de riesgo cardiovascular.

Los participantes con hipotiroidismo subclínico presentaron un aumento de riesgo de presentar síndrome metabólico tanto en el modelo crudo como al ser ajustado por edad, IMC y tabaquismo. Los participantes con hipertiroidismo subclínico tuvieron un riesgo más elevado de presentar hiperglicemia en ayunas. Por sexos, las mujeres con hipertiroidismo subclínico presentaron un aumento de riesgo de obesidad abdominal en el modelo ajustado y de hiperglicemia en ayunas en el modelo crudo, los hombres con hipotiroidismo subclínico presentaron aumento de riesgo de síndrome metabólico en el modelo crudo y ajustado.

10. REFERENCIAS

1. Rodondi N, Den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2010;304(12):1365–74.
2. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):832–45.
3. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008;125(1):41–8.
4. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2017 Jan 4;14(1):39–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>
5. OMS. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. Organización mundial de la salud. 2020. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
6. DANE. Boletín Técnico Boletín Técnico. DANE. 2019;1–17.
7. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T113766. Cardiovascular Disease Possible Risk Factors [Internet]. [updated 2018 Dec 03, 2021 Feb 27. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113766>
8. H.C.C.E. V, H. S, O. V, A.N. A. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3).
9. Ord WM. "cretinoid " affection. 1877;
10. Murray GR. Note on the treatment of myxœdema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Br Med J.* 1891;2(1606):796–7.
11. Inoue I. On the genesis of there-constructions. *EI.* 1991;8(8):34–51.
12. Barnes BO. HEART-DISEASE BY THYROID THERAPY. 1958;(1953):149–52.
13. UTIGER RD. Radioimmunoassay of Human Plasma Thyrotropin. *J Clin Invest.* 1965;44(8):1277–86.
14. Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA. CORONARY-ARTERY DISEASE IN HYPOTHYROIDISM. *Lancet.* 1967 Oct;290(7520):800–2.

15. TUNBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F, et al. THE SPECTRUM OF THYROID DISEASE IN A COMMUNITY: THE WHICKHAM SURVEY. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1977 Dec;7(6):481–93. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x>
16. Pingitore A, Chen Y, Gerdes AM, Iervasi G. Acute myocardial infarction and thyroid function: New pathophysiological and therapeutic perspectives. *Ann Med*. 2012;44(8):745–57.
17. Goldman S, McCarren M, Morkin E, Ladenson PW, Edson R, Warren S, et al. DITPA (3,5-diiodothyropropionic acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure: Phase II trial veterans affairs cooperative study. *Circulation*. 2009;119(24):3093–100.
18. Sjouke B, Langslet G, Ceska R, Nicholls SJ, Nissen SE, Öhlander M, et al. Eprotirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014;2(6):455–63. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70006-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70006-3)
19. Hansen PS, Brix TH, Sørensen TIA, Kyvik KO, Hegedüs L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: A study of healthy Danish Twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1181–7.
20. Hadlow NC, Rothacker KM, Wardrop R, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP. The relationship between TSH and free T4 in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2936–43.
21. Samuels HH, Tsai JS, Casanova J, Stanley F. Thyroid Hormone Action IN VITRO CHARACTERIZATION OF SOLUBILIZED NUCLEAR RECEPTORS FROM RAT LIVER AND CULTURED GH1 CELLS. *J Clin Invest* [Internet]. 1974 Oct 1;54(4):853–65. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/107825>
22. Davis PJ, Davis FB, Mousa SA, Luidens MK, Lin HY. Membrane receptor for thyroid hormone: Physiologic and pharmacologic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:99–115.
23. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev*. 2008;29(7):898–938.
24. Croteau W, Davey JC, Galton VA, St. Germain DL. Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in

- human and rat brain and other tissues. *J Clin Invest*. 1996;98(2):405–17.
25. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526–34.
 26. 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(4):1224–30.
 27. 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 Rotterdam study. *Ann Intern Med*. 2000;132(4):270–8.
 28. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55–68.
 29. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Nov 28;165(21):2467. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14779072.2015.987129>
 30. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040–9.
 31. Chaker L, Baumgartner C, Den Elzen WPJ, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: An individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181–91.
 32. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9821):1142–54. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
 33. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. Epstein FH, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Feb 15;344(7):501–9. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200102153440707>
 34. Brent GA. Science in medicine Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3035–43.
 35. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid Hormones

- and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781–96.
36. Kuzman JA, Gerdes AM, Kobayashi S, Liang Q. Thyroid hormone activates Akt and prevents serum starvation-induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39(5):841–4.
 37. Jiskra J. Hypothyroidism and the heart. *Kardiol Rev*. 2018;20(3):173–7.
 38. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, Civardi G, Lampugnani R, Delsignore R. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med*. 2006;17(4):267–71.
 39. He H, Giordano FJ, Hilal-Dandan R, Choi DJ, Rockman HA, McDonough PM, et al. Overexpression of the rat sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase gene in the heart of transgenic mice accelerates calcium transients and cardiac relaxation. *J Clin Invest*. 1997;100(2):380–9.
 40. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):609–18.
 41. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725–35.
 42. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993;87(5):1435–41.
 43. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Jun;88(6):2438–44. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2003-030398>
 44. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of Levothyroxine on Cardiac Function and Structure in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Mar;86(3):1110–5. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.86.3.7291>
 45. Iervasi G. Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Jul 23;167(14):1526. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.167.14.1526>
 46. Molinaro S, Iervasi G, Lorenzoni V, Coceani M, Landi P, Srebot V, et al. Persistence of mortality risk in patients with acute cardiac diseases and mild thyroid dysfunction. *Am J Med Sci* [Internet]. 2012;343(1):65–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31822846bd>

47. Sachdev Y, Hall R. EFFUSIONS INTO BODY CAVITIES IN HYPOTHYROIDISM. *Lancet* [Internet]. 1975 Mar;305(7906):564–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673675915718>
48. Baker AR, da Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1–7.
49. Ineck BA, Ng TMH. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother*. 2003;37(5):725–30.
50. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2014;26(6):296–309. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2014.07.003>
51. Diekman T, Demacker PNM, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1752–5.
52. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med*. 2004;2(4):351–5.
53. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SHS. 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(4):1734–40.
54. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DCG, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):404–10.
55. Åsvold 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(2):181–6.
56. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. 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(9):2993–3001.
57. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: A reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(6):643–9.
58. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern*

- Med. 2012;172(10):811–7.
59. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2014;2(4):215–28.
 60. Mehran L, Amouzegar A, Bakhtiyari M, Mansournia MA, Rahimabad PK, Tohidi M, et al. Variations in Serum Free Thyroxine Concentration Within the Reference Range Predicts the Incidence of Metabolic Syndrome in Non-Obese Adults: A Cohort Study. *Thyroid* [Internet]. 2017 Jul;27(7):886–93. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0557>
 61. Chen R-H, Chen H-Y, Man K-M, Chen S-J, Chen W, Liu P-L, et al. Thyroid diseases increased the risk of type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 May;98(20):e15631. Disponible en: <http://journals.lww.com/00005792-201905170-00047>
 62. 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* [Internet]. 2006 Jul;260(1):53–61. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.2006.01652.x>
 63. Gonzalez Gil L, de la Sierra A. Prevalencia de hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular en la población con hipotiroidismo subclínico. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(8):351–3.
 64. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):195–200.
 65. Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study. *Horm Metab Res*. 2017 Mar;49(3):192–200.
 66. Denzer C, Karges B, Näge A, Rosenbauer J, Schober E, Schwab KO, et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2013 Apr;168(4):601–8. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/168/4/601.xml>
 67. Luboshitzky R. Risk factors for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism.

- Irish J Med Sci (1971 -) [Internet]. 2018 Feb 10;187(1):39–43. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11845-017-1617-9>
68. Xu J. Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* [Internet]. 2014;20:1432–41. Disponible en: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/891163>
 69. Bianco AC, Taylor P. Levothyroxine treatment and cholesterol in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020 Apr;16(4):193–4. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41574-020-0323-2>
 70. Suarez J, Wang H, Scott BT, Ling H, Makino A, Swanson E, et al. In vivo selective expression of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ in endothelial cells attenuates myocardial injury in experimental myocardial infarction in mice. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(3):340–6.
 71. Davis FB, Mousa SA, O'Connor L, Mohamed S, Lin HY, Cao HJ, et al. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface. *Circ Res*. 2004;94(11):1500–6.
 72. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: A meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res*. 2011;34(10):1098–105.
 73. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: Evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1996–2000.
 74. Taddei S, Caraccio N, Virdis 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(8):3731–7.
 75. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(2):131–7.
 76. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Özden M, Duman C. Hemostatic System as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2003;13(10):971–7.
 77. Viswanathan G, Balasubramaniam K, Hardy R, Marshall S, Zaman A, Razvi S. Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post-non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1050–4.

78. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):732–7.
79. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J.* 2018;39(7):503–7.
80. 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* [Internet]. 1999 Jun 1;84(6):2064–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/6/2064/2864650>
81. Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, Muller A, Zuidwijk MJ, Visser TJ, et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *J Clin Invest.* 2008;118(3):975–83.
82. Silva-Tinoco R, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Orozco-Gutiérrez JJ, Vázquez-Díaz O, Montaña-Hernández P, et al. Developing thyroid disorders is associated with poor prognosis factors in patient with stable chronic heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2011;147(2):e24–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.01.012>
83. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart Background: Mounting evidence indicates that subclinical thy. 2002;28–30.
84. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: A comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):765–9.
85. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2010;6(8):431–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.105>
86. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res.* 2009;2(1):4.
87. Nabbout LA, Robbins RJ. The Cardiovascular Effects Of Hyperthyroidism. *Methodist Debakey Cardiovasc J* [Internet]. 2010 Apr;6(2):3–8. Disponible de: <http://journal.houstonmethodist.org/doi/abs/10.14797/mdcj-6-2-3>
88. Danzi S, Klein I. T h y ro i d D i s e a s e a n d t h e C a r d i o v a s c u l a r S y s t e

- m. 2014;43:517–28.
89. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1675–8.
 90. Chaker L, Heeringa J, Dehghan A, Medici M, Visser WE, Baumgartner C, et al. Normal thyroid function and the risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3718–24.
 91. Sawin CT. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Thyroid*. 2002;12(6):501–3.
 92. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction, Cardiac Function, and the Risk of Heart Failure. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1152–9.
 93. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4701–5.
 94. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, et al. Thyroid Function and Carotid Wall Thickness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2145–9.
 95. Dörr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, et al. Brief report: Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):530–4.
 96. Collet T-H, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WPJ, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical Hyperthyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 May 28;172(10):1–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 97. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):852–61.
 98. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A large population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2372–82.
 99. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(11):791–800.

100. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, Anderson J, Johnson GW, Poole JE, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Hear Fail.* 2013;1(1):48–55.
101. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149–63.
102. Vallabhajosula S, Radhi S, Cevik C, Alalawi R, Raj R, Nugent K. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension: An important association. *Am J Med Sci [Internet].* 2011;342(6):507–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31821790f4>
103. Al Hussein A, Bagnato G, Farkas L, Gomez-Arroyo J, Farkas D, Mizuno S, et al. Thyroid hormone is highly permissive in angioproliferative pulmonary hypertension in rats. *Eur Respir J.* 2013;41(1):104–14.
104. Siu CW, Zhang XH, Yung C, Kung AWC, Lau CP, Tse HF. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: A prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1736–42.
105. Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H, Morimoto N, Kamioka M, Matsumura Y. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease. *Heart Vessels.* 2015;30(5):642–6.
106. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3006–12.
107. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. 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 . *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
108. A D, C M. Puntos de corte del perímetro de la cintura para identificar sujetos con resistencia a la insulina en una población colombiana. *Acta Médica Colomb.* 2013;38(3):118–26.
109. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract.*

- 2011;93(2):243–7.
110. Li R cen, Zhang L, Luo H, Lei Y, Zeng L, Zhu J, et al. Subclinical hypothyroidism and anxiety may contribute to metabolic syndrome in Sichuan of China: a hospital-based population study. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-58973-w>
 111. Lee MK, Kim YM, Sohn SY, Lee JH, Won YJ, Kim SH. Evaluation of the relationship of subclinical hypothyroidism with metabolic syndrome and its components in adolescents: a population-based study. *Endocrine* [Internet]. 2019;65(3):608–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-01942-9>
 112. R Foundation for Statistical Computing. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
 113. Mohedano López E, Sanchís Osuna LM, González Vargas JM, Jiménez Hurtado R, Luque Romero LG. Características epidemiológicas del hipotiroidismo en un área del sur de España (Sevilla). *Rev Clínica Med Fam*. 2020;13(2):123–30.
 114. Londoño ÁL, Gallego ML, Bayona A, Landázuri P. Prevalencia de hipotiroidismo y relación con niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa y yoduria en población de 35 y más años en Armenia. 2009-2010. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2011 Dec;13(6):998–1009. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642011000600012&lng=es&nrm=iso&tIng=es
 115. Osorio JH, Aguirre CA. Prevalencia de hipotiroidismo en una población dislipidémica mayor de 35 años de Manizales, Colombia. *Rev la Fac Med*. 2016;64(4):637.
 116. Nelson JC, Wang R, Asher DT, Wilcox RB. Underestimates and Overestimates of Total Thyroxine Concentrations Caused by Unwanted Thyroxine-Binding Protein Effects. *Thyroid* [Internet]. 2005 Jan;15(1):12–5. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2005.15.12>
 117. Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine* [Internet]. 2010 Dec 23;38(3):391–6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-010-9397-2>
 118. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2013 Apr 26;9(4):194–204. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2013.30>

119. Iodine Global Network. Global Scorecard of Iodine Nutrition in 2020. Iodine Glob Netw [Internet]. 2020;(26):1–14. Disponible en: <https://www.ign.org/scorecard.htm>
120. Ruiz ÁJ, Aschner PJ, Puerta MF, Alfonso-Cristancho R. Estudio IDEA (International Day for Evaluation of Abdominal Obesity): prevalencia de obesidad abdominal y factores de riesgo asociados en atención primaria en Colombia. Biomédica [Internet]. 2012 Jun 14;32(4):610–6. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/799>
121. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet (London, England) [Internet]. 2016 Apr 2;387(10026):1377–96. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
122. Mancera-Rincón P, Giral-Giraldo HE, Rizo-Tello VZ, Barrera Garavito EC. Concordancia entre escalas Framingham ATP III, Score y ACC/AHA 2013 en una cohorte de pacientes en un hospital de cuarto nivel en el año 2015. Acta Médica Colomb [Internet]. 2018 Dec 15 [cited 2019 Nov 25];43(4):192–9. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482018000400192&lng=en&nrm=iso&tlng=en
123. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. J Lipid Res [Internet]. 2001 Aug;42(8):1298–307. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022227520315819>
124. Wilson, D'Agostino L et al. Framingham Heart Study [Internet]. [cited 2018 May 10]. Disponible en: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/coronary-heart-disease-10-year-risk/>
125. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). Thyroid [Internet]. 2007 Dec;17(12):1211–23. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2006.0235>
126. Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, Newby PR, Jackson LE, Hargreaves CE, et al. Skewed X Chromosome Inactivation and Female Preponderance in Autoimmune Thyroid Disease: An Association Study and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab

- [Internet]. 2014 Jan;99(1):E127–31. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-2667>
127. Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid* [Internet]. 2015 Sep;25(9):979–86. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0180>
128. Chang Y-C, Hua S-C, Chang C-H, Kao W-Y, Lee H-L, Chuang L-M, et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Jun 7;8(6):817. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/6/817>
129. Silva N, Santos O, Morais F, Gottlieb I, Hadlich M, Rothstein T, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2014 Sep;171(3):327–34. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/171/3/327.xml>
130. Lim HJ, Ahn SH, Hong S, Suh YJ. The Relationship between Subclinical Thyroid Disease and Cardiovascular Disease Risk Score in Koreans. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2017;32(10):1626. Disponible en: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2017.32.10.1626>
131. Bansal SK. A Study of the Extended Lipid Profile including Oxidized LDL, Small Dense LDL, Lipoprotein (a) and Apolipoproteins in the Assessment of Cardiovascular Risk in Hypothyroid Patients. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. 2016;10(6):BC04–8. Disponible en: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=6&page=BC04&issn=0973-709x&id=8067
132. Kedia R, Lowes A, Gillis S, Markert R, Koroscil T. Iatrogenic Subclinical Hyperthyroidism Does Not Promote Weight Loss. *South Med J* [Internet]. 2016 Feb;109(2):97–100. Disponible en: <http://sma.org/southern-medical-journal/article/iatrogenic-subclinical-hyperthyroidism-does-not-promote-weight-loss>
133. Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, Vescovi PP, Giustina A. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone* [Internet]. 2010 Mar;46(3):747–51. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2009.10.031>

134. Lin J-D, Pei D, Hsia T-L, Wu C-Z, Wang K, Chang Y-L, et al. The Relationship between Thyroid Function and Bone Mineral Density in Euthyroid Healthy Subjects in Taiwan. *Endocr Res* [Internet]. 2011 Jan 12;36(1):1–8. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07435800.2010.514877>
135. José F. Peixoto de Miranda É, Goulart AC, Sommer Bittencourt M, Santos RD, Blaha MJ, Jones S, et al. Relationship between TSH Levels and the Advanced Lipoprotein Profile in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA–Brasil). *Endocr Res* [Internet]. 2020 Jul 2;45(3):163–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07435800.2020.1721013>
136. Tang K, Zhang Q, Peng N, Zhang M, Xu S, Li H, et al. Epidemiology of metabolic syndrome and its components in Chinese patients with a range of thyroid-stimulating hormone concentrations. *J Int Med Res* [Internet]. 2020 Nov 18;48(11):030006052096687. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060520966878>
137. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, et al. Subclinical Hypothyroidism and Indices for Metabolic Syndrome in Japanese Women: One-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Aug 1;98(8):3280–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/8/3280/2833750>
138. He J, Lai Y, Yang J, Yao Y, Li Y, Teng W, et al. The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Mar 31;12(March):1–10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.661160/full>
139. Wang H, Liu A, Zhou Y, Xiao Y, Yan Y, Zhao T, et al. The correlation between serum free thyroxine and regression of dyslipidemia in adult males. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Sep;96(39):e8163. Disponible en: <https://journals.lww.com/00005792-201709290-00058>

11. ANEXOS

11.1. Carta de aprobación comité de investigación de la Fundación Cardio-Infantil

DDI 4532 2021

Bogotá, 13 de julio de 2021



Doctor
PEDRO MANCERA
Investigador principal
Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología
Bogotá, D.C.

Estimado doctor Mancera,

Una vez presentada y discutida su respuesta ante las recomendaciones del comité para el protocolo **Asociación entre la alteración de la función tiroidea y factores de riesgo cardiovascular** y teniendo en cuenta que en su versión actual cumple con los principios institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO**.

Esta aprobación es condicional a la aprobación concomitante por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunico que de acuerdo con las normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance y un informe final de estricto cumplimiento**, la no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la suspensión del protocolo. Los informes deberán entregarse según el siguiente cronograma:

Noviembre 13 de 2021
Marzo 13 de 2021

Le deseamos éxitos en el desarrollo del proyecto de investigación.

Saludo cordial,

JUAN CARLOS VILLAR CENTENO M.D., MSc., PhD.
Presidente Comité de Investigaciones

Calle 163 A N° 13 B 60. Bogotá, Colombia
Línea gratuita nacional: 01 8000 128818 - **PBX:** 667 2727
Síguenos en nuestras redes como

 /fcardioinfantil
 @fcardioinfantil
 @fcardioinfantil

11.2. Carta de aprobación comité de ética de la Fundación Cardio-Infantil

CEIC – 0147 - 2021

Bogotá, 17 de septiembre 2021

Doctor
CAMILO MANCERA
Investigador Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Ref. Asociación entre la alteración de la función tiroidea y factores de riesgo cardiovascular.

Estimado doctor Mancera.

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en el **Acta No. 33-2021** del 15 de septiembre de 2021.

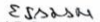
Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,




EDGAR SALAMANCA, MD, MSc.
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org
IRB00007736

Olga Calvo



Calle 163A # 13B-60 Bogotá, Colombia
Teléfono (571) 667 2727 www.cardioinfantil.org