



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**EL EFECTO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA EN LA  
FUNCIÓN VENTRICULAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO ATENDIDOS  
SERVICIO DE MEDICINA HOSPITAL NACIONAL SERGIO  
ENRIQUE BERNALES 2018-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA

PRESENTADO POR

ALEJANDRA INÉS SEÑAS JIMÉNEZ

ASESOR

DR. JUAN CARLOS LUCANA WEHR

LIMA, PERÚ

2021



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCIÓN DE POSGRADO**

**EL EFECTO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA EN LA  
FUNCIÓN VENTRICULAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO  
DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO ATENDIDOS  
SERVICIO DE MEDICINA HOSPITAL NACIONAL SERGIO  
ENRIQUE BERNALES 2018-2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADO POR**

**ALEJANDRA INÉS SEÑAS JIMÉNEZ**

**ASESOR**

**DR. JUAN CARLOS LUCANA WEHR**

**LIMA, PERÚ**

**2021**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 objetivos	3
1.4 justificación	4
1.5 viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Definición de términos básicos	18
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>19</b>
3.1 Formulación del problema	19
3.2 Variables y su operacionalización	19
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>21</b>
4.1 Tipos y diseños	21
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	25
<b>ANEXOS</b>	<b>32</b>
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

El hipotiroidismo subclínico es una alteración en la función de la glándula tiroidea que cursa con pocos síntomas o muy inespecíficos que se diagnostica con valores de tirotrópina o hormona estimulante de la tiroides (TSH) elevados, con valores normales de hormonas tiroideas: tiroxina libre (T<sub>4</sub>L) y triyodotironina libre (T<sub>3</sub>L).

Para confirmar el diagnóstico, se debe descartar un aumento transitorio en la tirotrópina mediante una medición repetida de la TSH y T<sub>4</sub>L después de dos a tres meses. Hasta 46% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico que tienen un nivel de TSH en menos de 7mUI por litro, el nivel de TSH se normaliza en dos años. EL hipotiroidismo subclínico, particularmente se produce cuando el nivel de TSH es más de 10 mUI por litro, está asociado con un mayor riesgo de síntomas hipotiroideos y eventos cardiovasculares. Hay pocos datos de ensayos controlados aleatorios del tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo subclínico sobre los efectos del tratamiento en los resultados cardiovasculares (1).

Las hormonas contribuyen en la función cardíaca (2) (3), organizan y regulan la transición de proteínas de la estructura y reguladoras en el sistema cardiovascular (4). Influyen en la inflamación crónica y la modificación tisular (trastorno del colágeno, deshidratación) y también causan alteración hemodinámica a través de su desenlace sobre los músculos lisos de la pared arterial (5) (6). Todo esto puede cambiar la función cardíaca y junto con la aterosclerosis que incrementan el riesgo de manifestaciones cardiovasculares.

El hipotiroidismo subclínico, particularmente entre persona con niveles de TSH más de 7 mUI por litro, también se ha asociado con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (7) y accidente cerebrovascular fatal (8).

El objetivo del tratamiento para el hipotiroidismo subclínico debe ser reestablecer el nivel de TSH dentro del rango de referencia. El tratamiento generalmente se recomienda para personas de 70 años o menos que tiene

niveles de TSH 10 mUI por litro o más, aunque no se ha demostrado beneficios a largo plazo y se desconocen los riesgos de dicho tratamiento (9).

La incidencia en países desarrollados de hipotiroidismo subclínico varía entre las poblaciones de 3 a 15%, con una mayor incidencia asilada al aumento de la edad y al sexo femenino (10).

En 2015, Guevara-Sánchez O et al., realizaron un estudio de 297 adultos entre los 42 y 68 años de edad, encontrando prevalencia de 15.6% de disfunción tiroidea subclínica, en Costa Rica (11).

Campos-León M et al., en 2010 investigaron a un grupo de 190 gerontes, de los cuales, 9.42%, presentaron hipotiroidismo subclínico con síntomas e intensidad de estas variables, en la ciudad de Lima (12).

En 2014, Gonzáles-Gonzáles C et al., realizaron una investigación con el fin de demostrar depresión y deterioro cognitivo, donde de una muestra de 84 adultos mayores, encontraron 42.9% con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, en la ciudad de Lambayeque (13).

Lizarzaburu-Robles J et al., en 2013 realizaron un estudio donde buscaban la estimación de la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en síndrome metabólico y obesidad; con muestra de 69 trabajadores del Hospital Municipal del distrito de Comas, sin antecedente de enfermedad cardiovascular, enfermedad tiroidea o gestantes y bajo ningún tipo de medicamentos que modifiquen los valores de hormonas tiroideas, donde encontraron la prevalencia de 14.5% de hipotiroidismo subclínico (14).

Pese a la elevada prevalencia de hipotiroidismo subclínico, sigue siendo controvertido si amerita una terapia de reemplazo de TSH de por vida. Pacientes con una hormona TSH mayor de 10mUI por litro tiene un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida en comparación con los sujetos con función tiroidea normal (15).

Sin embargo, los niveles de TSH anormalmente altos podrían estar relacionados con una tasa metabólica más baja en general y una mejor supervivencia en ancianos. El impacto de hipotiroidismo subclínico en la

función sistólica del ventrículo izquierdo es más controvertido y no está conectado solo con remodelación cardíaca, pero también con predisposición de los pacientes con hipotiroidismo subclínico a las condiciones que conducen a la insuficiencia cardíaca (15).

El objetivo del estudio es evaluar el efecto de la terapia con levotiroxina en la función del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía bidimensional. La función de este ventrículo es indispensable para el pronóstico en muchas enfermedades cardíacas. Es clásico que la función sistólica general sea valorada mediante la fracción de eyección.

En la actualidad, se ha desarrollado métodos basados en el movimiento de las fibras miocárdicas, que se puede medir la deformación *Strain* y la tasa de deformación *Strain rate*. Entre ellas, el rastreo de marcas *speckle tracking* sobre ecografía bidimensional reconoce marcas de las fibras miocárdicas y sigue su movimiento imagen a imagen. Así, el *Strain* está determinado por el desplazamiento de unas marcas de miocardio con respecto a otras, y el *Strain rate* es la deformación en relación con el tiempo (16).

La presente investigación, no ha sido realizada aún en población de Perú, pese a la significativa incidencia del hipotiroidismo subclínico.

## **1.2 Formulación del problema**

¿De qué manera el tratamiento con levotiroxina afecta la disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico atendidos en Servicio de Medicina del Hospital Sergio Ernesto Bernales durante el periodo marzo 2018 a diciembre 2019?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Establecer la relación del tratamiento con levotiroxina y la disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales durante el periodo marzo 2018 a diciembre 2019.

## **Objetivos específicos**

Identificar el grado de disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

Medir los cambios de función ventricular que produce el tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico.

Determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico de pacientes del Servicio de Sedición del Hospital Sergio Enrique Bernales.

### **1.4 Justificación**

La presente investigación es un estudio relevante, debido a la creciente incidencia de hipotiroidismo subclínico, sobretodo en pacientes ancianos.

Además, implicaría screening precoz, con consiguiente inicio de terapia, lo que disminuiría los gastos en salud por enfermedad cardíaca y otras complicaciones asociadas a esta patología.

Así mismo, beneficiará a la población, porque ayudaría a tomar decisiones al clínico, sobre cuándo iniciar terapia con levotiroxina; al saber sobre la repercusión de esta, para prevenir daño cardíaco.

En futuras publicaciones y/o investigaciones podría ser concluyente que el hipotiroidismo subclínico sería un nuevo factor de riesgo cardiovascular.

En ese sentido, al no haberse realizado un trabajo de investigación en Perú, serviría para investigaciones futuras de mayor extensión, con diseños más complejos.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable, pues la institución de donde se tomará la muestra, autorizará gustosa la ejecución del presente proyecto, en pro de promover la investigación. El instrumento para recolectar información, será aplicable en cada paciente que acepte formar parte de este estudio, previo consentimiento informado.



Además, la institución cuenta con el equipo ecocardiográfico necesario, el personal capacitado, dispuestos a colaborar y garantizar el desenvolvimiento de la investigación sin dificultades.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Nakova VV et al., en 2018, en la República de Macedonia elaboraron una investigación con el objetivo de evaluar el efecto con tratamiento a cinco meses de levotiroxina sobre la función del ventrículo izquierdo sistólica y diastólica en el hipotiroidismo subclínico. Para lo cual emplearon la metodología de casos y controles. Incluyeron a 54 pacientes con hipotiroidismo subclínico de reciente diagnóstico, que fueron analizados con laboratorio y ecocardiografía. El estudio fue realizado en la primera visita y después de cinco meses de permanecer eutiroides en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Compararon con los controles sanos, los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Dentro de los hallazgos encontraron que el tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico contribuyó a una mayor fracción de eyección y *Global Longitudinal Strain*, en comparación con los valores en hipotiroidismo subclínico al inicio del estudio. Concluyeron que los pacientes con hipotiroidismo subclínico comparados con los sanos, tuvieron cambios mínimos en algunos parámetros que indican la participación de sistemas sistólicos y función diastólica del ventrículo izquierdo. Los parámetros obtenidos fueron reversibles después de la terapia con levotiroxina (17).

Stott DJ et al., en 2017, desarrollaron una investigación en Europa, de tipo ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado: cuyo objetivo consistió fue determinar si la levotiroxina proporcionaba beneficios clínicos en personas mayores hipotiroidismo subclínico. Incluyeron como población de estudio grupos paralelos que incluyó a 737 adultos que tenía al menos 65 años de edad y que tenía hipotiroidismo subclínico persistente (nivel de TSH 4,6 a 19,99 mUI por litro; nivel de T<sub>4</sub>L dentro del rango de referencia). De 386 pacientes fueron asignados a recibir tratamiento con levotiroxina (a una dosis inicial de 50 µg al día, o 25 µg si el peso corporal era <50 kg o la paciente tenía una enfermedad coronaria), con un ajuste de dosis según el nivel de TSH; 369 pacientes fueron otorgados para recibir placebo con una dosis aparente de ajuste. Los dos resultados primarios fueron el cambio de la puntuación de cansancio en un cuestionario de calidad de vida relacionada con la tiroides en

un año. La edad media de los pacientes fue de 74.4 años y 396 pacientes (53.7%) eran mujeres, El nivel medio de TSH fue  $6.4 \pm 2.01$  mUI por litro al inicio del estudio; a un año había disminuido a 5,48 mUI por litro en el grupo de pacientes placebo en comparación con 3.63 mUI por litro en el grupo de levotiroxina ( $P < 0,001$ ), a una dosis media de 50  $\mu$ g. No encontraron diferencias en el cambio medio a un año en la puntuación de los síntomas hipotiroideos o la puntuación de cansancio. No observaron efectos beneficiosos de la levotiroxina en las medidas de resultado secundario. No hubo un exceso significativo de eventos adversos graves preespecificados como la de especial interés (18).

En 2017, Baumgartner C et al., desarrollaron en Estados Unidos, una revisión sistemática obteniendo datos de participantes individuales de estudio de cohorte prospectivos que midieron la función tiroidea al inicio y evaluaron la fibrilación incidente. Los estudios identificaron a partir de las bases de datos de MEDLINE y EMBASE desde el inicio hasta el 27 de julio de 2016. El estado eutiroides se definió como la hormona estimulante de la tiroides de 0,45 a 4,49 mUI/L, y el hipotiroidismo subclínico como hormona estimulante de la tiroides de 4,5 a 19,9 mUI/L con tiroxina libre con niveles dentro del rango de referencia. La asociación de los niveles de hormona estimulante de la tiroides en el rango eutiroides e hipotiroideo subclínico con la fibrilación auricular incidente fue examinada mediante el uso de modelos de riesgos proporcionales de Cox. Encontraron, de 30 085 participantes de 11 cohortes, 1958 (6.5%) tenían hipotiroidismo subclínico y de 2574 individuos (6.6%) desarrollaron fibrilación auricular durante el seguimiento. La investigación determinó que la hormona estimulante de la tiroides al inicio del estudio no fue asociada significativamente con la fibrilación auricular incidente en los participantes eutiroides o aquellos con hipotiroidismo subclínico. Los niveles más altos de T<sub>4</sub>L al inicio del estudio del estudio en individuos eutiroides se asociaron con un mayor riesgo de fibrilación auricular en los análisis ajustados por el sexo y la edad. Las estimaciones no definieron sustancialmente después de un ajuste adicional para la enfermedad cardiovascular preexistente (19).

Mahal S et al., en 2018 en Estados Unidos, realizaron una investigación para determinar la diferencias en los resultados de la hospitalización entre los

pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca congestiva con hipotiroidismo subclínico subyacente. Realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles. Utilizaron datos de la muestra nacional de paciente hospitalizados (NIS) para los años 2012-2014. Las diferencias en los resultados de la hospitalización y las características del hospital fueron cuantificadas mediante el modelo de refracción logística multinomial (odds ratio ajustado (aOR)). Un total de 143 735 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron inscritos en este estudio, y 73 4400 casos tenían hipotiroidismo subclínico. Alrededor de 31.8% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico fueron hospitalizados durante más de cuatro días (mediana) en comparación con el 44.7% de los pacientes sin hipotiroidismo subclínico ( $p < 0,001$ ). La mediana de los cargos de hospitalización por admisión para insuficiencia cardíaca congestiva fue de \$20 312. Mortalidad hospitalaria de pacientes con hipotiroidismo subclínico (2%) en comparación con 3.6% de pacientes sin hipotiroidismo subclínico ( $p < 0,001$ ). Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con hipotiroidismo subclínico durante la hospitalización, observaron una variación de los resultados de la hospitalización, incluida la estancia y el costo de la hospitalización, la movilidad y la mortalidad hospitalaria (20).

En 2018, Leng O et al. elaboraron una revisión de la literatura actual en Reino Unido, sobre el hipotiroidismo con un énfasis especial en las personas mayores y evalúa el impacto del riesgo/beneficio del manejo contemporáneo en los resultados en este grupo de edad. La investigación determinó que el umbral para el tratamiento del hipotiroidismo subclínico leve en personas mayores debe ser alto. Es razonable apuntar a un objetivo de hormona estimulante de la tiroides, más alto en los pacientes hipotiroideos mayores tratados, ya que, sus requerimientos de hormona tiroidea pueden ser menores. Además, los rangos de referencia de hormona estimulante de la tiroides apropiados para la edad deben ser observados en la ruta de diagnóstico para identificar individuos con riesgo de desarrollar hipotiroidismo. Se requieren ensayos controlados aleatorios para confirmar el riesgo/beneficio del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en personas mayores. Hasta que los resultados de dichos ensayos estén disponibles para guiar el manejo clínico, se deben seguir pautas

internacionales que promuevan una política conservadora en el manejo del hipotiroidismo subclínico leve en personas mayores (21).

En 2016, Javed Z et al. realizaron en Reino Unido, una revisión de los riesgos y beneficios potenciales sobre el tratamiento con levotiroxina del hipotiroidismo subclínico leve. Entre sus hallazgos encontraron que cada doble aumento de la tirotrópina sérica aumentaría el riesgo de 1 a 4% de desarrollar hipotiroidismo, que aumenta aún más al 38% si los anticuerpos tiroideos son positivos. Los datos actuales han demostrado un mayor riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico leve y han demostrado algunos beneficios del tratamiento con levotiroxina para reducir éstos eventos. Sin embargo, la evidencia sobre la asociación del hipotiroidismo subclínico leve y el sistema músculo esquelético, la disfunción cognitiva, los trastornos del estado de ánimo, la dislipidemia, la diabetes y el bocio es conflictiva. De manera similar, la discusión sobre el límite superior exacto de lo normal para tirotrópina sérica sigue siendo controvertida los datos también han demostrado un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo en paciente con hipotiroidismo subclínico leve, con algunos beneficios del tratamiento con levotiroxina. Las recientes guías disponibles relacionadas con el manejo de pacientes con tirotrópina en suero  $<10$  mUI/l han sugerido que las decisiones deben tomarse teniendo en cuenta la edad del paciente, los factores de riesgo asociados y las condiciones de comorbilidad (22).

En 2018, Kannan L et al. elaboraron una investigación en Estados Unidos, cuyo objetivo fue examinar la prevalencia de la disfunción tiroidea y las asociaciones con los resultados cardiovasculares en una gran cohorte prospectiva de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca preexistente. Fueron analizadas las asociaciones entre la disfunción tiroidea y la clase de la *New York Heart Association* (NYHA), la fibrilación auricular trasplante cardíaco o muerte en 1 365 participantes con insuficiencia cardíaca inscritos en el estudio de insuficiencia cardíaca de Penn. La edad promedio fue de 57 años, el 35% eran mujeres y la mayoría tenía síntomas de clase II (45%) o III (32%) de la NYHA. Entre los hallazgos encontraron que la insuficiencia cardíaca más grave fue asociada con un mayor cantidad de tirotrópina, mayor T<sub>4</sub>L y menores concentraciones totales de triyodotironina (TT<sub>3</sub>) ( $p<0,001$ ) en todos los

modelos. La fibrilación auricular fue asociada positivamente con niveles más altos de T<sub>4</sub>L solo ( $p < 0.01$  todos los modelos). Concluyen que en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente, el hipotiroidismo subclínico con TSH  $\geq 7$  mUI/L y los niveles bajos de T<sub>3</sub> aislados fueron asociados con un pronóstico desfavorable (23).

En 2018, Moon S et al. en China, elaboraron un metanálisis cuyo objetivo fue determinar el impacto del hipotiroidismo subclínico sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas, según la edad o el estado de riesgo de enfermedad cardiovascular coexistente de los participantes. Incluyendo estudios sobre la asociación de hipotiroidismo subclínico con la mortalidad por todas las causas de las bases de datos de PubMed y Embase. Calcularon el riesgo relativo combinado (RR) de enfermedad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas mediante el método de Mantel-Haenszel. Realizaron un análisis de subgrupos de participantes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, incluidos antecedentes de enfermedad coronaria, cerebral o arterial periférica; miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, tromboembolismo venoso, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica. En total, incluyeron 35 artículos elegibles con 555 530 participantes. Entre sus hallazgos encontraron que el hipotiroidismo subclínico fue asociado modestamente con enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas (RR para enfermedad cardiovascular 1,33; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,14-1,54; RR para mortalidad por todas las causas, 1,20; IC 95%, 1,07-1,34). El análisis de subgrupos adicionales de seis estudios con una edad media de participantes de  $\geq 65$  años y un alto riesgo de enfermedad cardiovascular mostró un riesgo significativamente alto de mortalidad por todas las causas en el grupo de hipotiroidismo subclínico (RR, 1.41; IC del 95%, 1.08–1.85; I<sup>2</sup> = 0%). Demostrándose que el hipotiroidismo subclínico se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, especialmente en participantes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (24).

Razvi S et al., en 2012 en Reino Unido, elaboraron una investigación cuyo objetivo fue investigar la asociación entre el tratamiento con levotiroxina de

hipotiroidismo subclínico con la morbilidad y la mortalidad por cardiopatía isquémica. Utilizaron la base de datos de investigación de médicos generales del Reino Unido para identificar individuos con nuevo hipotiroidismo subclínico (niveles de tirotrópica sérica de 5.01 mUI/L – 10 mUI/L y niveles normales de tiroxina libre) registrados durante el año 2001 con resultados analizados hasta marzo de 2009. Identificaron hipotiroidismo subclínico en 3 093 sujetos jóvenes y 1 642 mayores. Para una mediana de seguimiento de 7.6 años, el 52.8% y el 49.9% de los pacientes más jóvenes y mayores con hipotiroidismo subclínico fueron tratados con levotiroxina. Hubo 68 eventos de cardiopatía isquémica en 1 634 pacientes más jóvenes tratados con levotiroxina (4.2%) frente a 97 episodios de CI en 1459 individuos no tratados (6.6%) (HR ajustada multivariada, 0,61; IC del 95%, 0,39-0,95). Es así, que en el grupo de más edad hubo 104 eventos en 819 tratados (12.7%) versus 88 eventos en 823 individuos no tratados (10.7%) (HR, 0.99; 95% IC, 0.59-1.33). La investigación determinó que el tratamiento de hipotiroidismo subclínico con levotiroxina fue asociada con un número menor de cardiopatía isquémica en individuos más jóvenes, pero esto no fue evidente en las personas mayores (25).

En 2018, Redford C et al. en Reino Unido, elaboraron una revisión en base a lo publicado por Razvi en el 2012, donde mencionan que no hay pruebas de ensayos controlados aleatorios sobre si el tratamiento con levotiroxina puede prevenir estos riesgos cardiovasculares. por lo tanto, la decisión de tratar o no tratar el hipotiroidismo subclínico, debe tomarse después de considerar cuidadosamente la edad del paciente, la presencia de síntomas, la presencia de anticuerpos tiroideos y otros factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular (26).

Ye Y et al., en 2014 en China, realizaron un metanálisis que tuvo como objetivo examinar la relación entre el hipotiroidismo subclínico y la presión arterial. Realizaron una búsqueda sistemática en las bases de datos de MEDLINE y EMBASE para identificar todos los estudios transversales relacionados y los datos de referencia en estudio de cohorte prospectivos en la población general. Calcularon las diferencias de medias ponderadas (DMP) de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica, entre los grupos con hipotiroidismo subclínico y los eutiroides. Los análisis de subgrupos utilizaron para explorar

las posibles diferencias entre los estudios. Incluyeron estudio con 50 147 sujetos; las diferencias medias ponderadas de presión arterial sistólica y diastólica fueron 1.47 mmHg (intervalo de confianza del 95% [IC] 0.54-2.39 mm Hg, P = .002) y 0.44 mm Hg [95% CI: -0.15-1.02 mm Hg, P = .142] entre hipotiroidismo subclínico y los grupos eutiroideos, respectivamente. Pudieron identificar heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos. Entre los hallazgos encontraron que las diferencias en el diseño del estudio, el sexo y el nivel de cohorte de la hormona estimulante de la tiroides, no fue asociada con la DMP de la presión arterial sistólica, a excepción de la diferencia de edad entre los grupos de hipotiroidismo subclínico y eutiroideos. Concluyen así, que el hipotiroidismo subclínico se asoció a una presión arterial sistólica ligeramente más alta, que podría atribuirse a la diferencia de edad ente el hipotiroidismo subclínico y los grupos eutiroideos en la población general. Sin embargo, este estudio no pudo excluir una asociación entre hipotiroidismo subclínico y presión arterial (27).

Curotto J et al., en 2013 en España, realizaron una investigación para valorar si el tratamiento con levotiroxina mejora la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase I-III de la NYHA) e hipotiroidismo subclínico. Para ello, registraron 163 pacientes ambulatorios con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica estables seguidos durante al menos 6 meses. Realizaron un examen físico y solicitaron pruebas de hormonas que incluyeron tirotrópina, ecocardiograma doppler, ventriculografía con radionúclidos y monitoreo Holter. La capacidad funcional fue evaluada mediante la prueba de camina de seis minutos. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico fueron detectados y, después de ser sometidos a la prueba de caminata de seis minutos; registraron la distancia recorrida en ambas pruebas y analizaron la diferencia en metros cubiertos por cada sujeto. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con insuficiencia cardíaca fue de 13%. Éstos sujetos caminaron  $292 \pm 63$  m mientras eran hipotiroideos y  $350 \pm 76$  m cuando los niveles de tirotrópina volvieron a la normalidad, una diferencia de  $58 \pm 11$  m ( $p < 0,011$ ). Los pacientes con niveles basales normales de tirotrópina no mostraron diferencia significativa entre las pruebas de caminata de dos a seis minutos. Concluyen que lo sujetos con insuficiencia cardíaca crónica e



hipotiroidismo subclínico mejoraron significativamente su rendimiento físico cuando alcanzaron niveles normales de tirotrópina (28).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Definición**

El hipotiroidismo subclínico se define como una alteración que sucede en pacientes generalmente asintomáticos, y se diferencia por encontrarse cifras aumentadas de la hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina; con además niveles normales de hormonas tiroideas (29).

A pesar de ser un problema de salud pública relativamente frecuente, su manejo y significado además de repercusión y evolución clínica son controversiales (29).

Algunos autores consideran hipotiroidismo subclínico, al aumento de la tirotrópina por encima de valores normales de referencia; otros autores cuando los niveles de ésta hormona están entre 5-20 mUI/L; y para otros autores se requiere además la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (antiTPO) positivos (29).

Se recomienda hacer una segunda medida sérica de tirotrópina para excluir un posible error de laboratorio (29).

Otro punto importante, es no incluir otras situaciones o diagnósticos que se acompañan con aumentos discretos de tirotrópina; más no por déficit de hormonas tiroideas, por ejemplo: recuperación de una enfermedad no tiroidea, estado de resistencia periférica a las hormonas tiroideas, fracaso renal, déficit de glucocorticoides y enfermedades psiquiátricas agudas. De tal manera que la sintomatología y la anamnesis son de invaluable valor (29).

### **Sinónimos**

Llamado también, hipotiroidismo no ligero, preclínico, bioquímico, reserva tiroidea disminuida, prehipotiroidismo, fallo tiroideo ligero y disfunción tiroidea subclínica (29).

## **Fisiopatología**

La actividad de las células tirotropas adenohipofisarias se encuentra regulada por la acción de mecanismos de control: supresores y estimuladores; estos efectos son ejercidos por la acción de la triyodotironina ( $T_3$ ), procedente de la desyodación de la tiroxina ( $T_4$ ) mediante las desyodasas tipo II; la cuál actúa sobre receptores nucleares hipotalámicos e hipofisarios. De ésta manera, la disminución de las concentraciones séricas de  $T_4$  disminuye la cantidad de  $T_3$  que llega al receptor nuclear tirotrópico y determina un incremento en la secreción de tirotrópica. Una vez activado éste mecanismo, se pone en marcha la respuesta compensadora de la tiroides para sí incrementar la secreción de  $T_4$ . Es importante recalcar que este mecanismo se inicia incluso aun cuando ésta disminución no ha afectado a otros tejidos y no existen manifestaciones clínicas (29).

Los niveles séricos de las hormonas tiroideas se encuentran en el límite inferior normal y es frecuente detectar valores de tirotrópica entre 4-15 mUI/L cuando la  $T_4$  disminuye ligeramente hasta 0,6 ng/dL, o incluso se encuentra en el valor inferior del rango de normalidad (29).

Así, la gran sensibilidad de los servomecanismos negativos reguladores de la función del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo determinan los hallazgos biológicos que caracterizan el hipotiroidismo subclínico (29).

El término hipotiroidismo subclínico, implica la ausencia de manifestaciones clínicas típicas de la hipofunción tiroidea establecida, pero la mayor parte de los pacientes refieren algún síntoma y/o signo explicado por éste trastorno, como son: piel seca, lentitud mental, intolerancia al frío, calambres musculares, constipación, fatiga, depresión, obesidad, entre otros (29).

## **Efectos sobre los niveles séricos de lípidos**

La asociación entre hipotiroidismo clínico e hipercolesterolemia, así como su relación con la cardiopatía isquémica es conocida hace varias décadas; sin embargo, la repercusión del hipotiroidismo subclínico sobre los niveles de lípidos circulante está mucho menos definida: los hallazgos hasta el momento son en extremo controversiales, pues diversos reportes sugieren que las

concentraciones de colesterol total sérico se encuentran elevadas en estos pacientes comparadas con los controles eutiroideos. También se reportan concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad y disminución de las lipoproteínas de alta densidad, que son bastante conocidos factores de riesgo para enfermedad isquémica (29).

### **Función cardíaca**

Los datos sugieren que el hipotiroidismo subclínico constituye un indicador de riesgo de aterosclerosis y de infarto del miocardio, con lo que ha demostrado la presencia de deterioro endotelial de estos pacientes, como antesala de aterosclerosis. Además trastornos de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo se señalan en sujetos con disfunción tiroidea preclínica. Estudios recientes reportan un incremento en el tiempo sistólico, que mejora posterior al tratamiento con levotiroxina. No se han reportado afectaciones en el ritmo cardíaco (29).

### **Diagnóstico**

Según la intensidad del aumento de tirotrópina se distinguen 3 grados de hipotiroidismo subclínico:

**Grado I:** 4,5 - 9,9 mU/L.

**Grado II:** 10-20 mU/L.

**Grado III:** >20 mU/L.

Se recomienda la búsqueda de hipotiroidismo subclínico en: paciente con anticuerpos antiTPO positivos, paciente y sus familias de primer grado con enfermedad autoinmune, paciente bajo tratamiento con alfa interferón antes y hasta 1 año después, mujeres con bocio y abortos habituales, mujeres con depresión y mala respuesta al tratamiento antidepresivo, pacientes con hiperlipoproteinemias, pacientes con síndrome de Turner o síndrome de Down, paciente con polineuropatía periférica de etiología no clara (30).

### **Disfunción ventricular**

La insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica se refiere a un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de falla cardíaca en el contexto de

una enfermedad estructural cardíaca que provoca una disminución de la función contráctil del ventrículo izquierdo. En las guías actuales de tratamiento, se insiste en la importancia del diagnóstico y el tratamiento de la disfunción ventricular sin síntomas de insuficiencia cardíaca (29).

### **Ecocardiografía bidimensional**

Los parámetros ecocardiográficos convencionales para la evaluación de la función sistólica presentan una sensibilidad baja para la valoración exhaustiva de la contractibilidad miocárdica. Es así, no detectan pequeños cambios de contractibilidad o alteraciones precoces. La ecocardiografía bidimensional surgió recientemente como una técnica y metodología desarrollada para el análisis de deformación miocárdica mediante el seguimiento automático del movimiento de patrones de puntos *speckles* inherentes a la interfaz de ultrasonido – miocardio (31).

Hace poco, dos organizaciones internacionales: European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) y American Society of Echocardiography (ASE), publicaron un documento de consenso para estandarizar y protocolizar las técnicas de análisis de deformación miocárdica usando ecocardiografía bidimensional (31).

### **Valoración de disfunción ventricular con ecocardiografía**

Los sujetos con trastornos metabólicos a menudo tienen evidencia de disfunción sistólica y diastólica subclínica, aun teniendo FEVI (fracción de eyección) normal (31).

En contraste con la FEVI, el *strain* longitudinal global medido por ecocardiografía bidimensional es más sensible para la detección de disfunción ventricular izquierda subclínica. Esta disfunción es común, incluso en pacientes asintomáticos. Es importante destacar que la técnica por imagen de *strain* es sensible para identificar disfunción y fibrosis miocárdica asociada con disfunción ventricular izquierda en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (31).

A pesar de su fundamental papel en la evaluación de función sistólica, la FEVI es menos sensible para la detección de enfermedad miocárdica temprana, que

las nuevas técnicas ecocardiográficas como el *strain* longitudinal medido por ecocardiografía bidimensional (31).

### **Tipos de *strain***

Durante la sístole el músculo cardíaco normal se desplaza por lo menos en tres direcciones simultáneas:

**Longitudinal:** Sentido ápex base.

**Radial:** Las fibras tienden a converger hacia un punto en el centro del ventrículo

**Circunferencial:** Las fibra se acortan en el sentido de la circunferencia de la cavidad.

Además, durante la sístole el ventrículo izquierdo rota y gira sobre su eje, como exprimiendo una toalla: el ápex gira en una dirección y la base gira en dirección contraria. Durante la diástole suceden desplazamientos opuestos a los de sístoles y la fibra retorna a su estado basal, que por definición es la longitud y grosor de la fibra al final de la diástole. Cada uno de estos desplazamientos o deformaciones de la fibra puede estudiarse con el *strain*, *strain rate* y particularmente el *speckle tracking* que es muy poco ángulo dependiente (32).

### **Medida de *strain* y *strain rate* en el corazón**

Se pueden medir por ecocardiografía doppler o por resonancia magnética nuclear. Por ecocardiografía (que es el motivo de esta tesis: al ser más asequible) se obtienen dos técnicas independientes que pueden usarse para *medir strain y strain rate*:

**Doppler de tejidos (DTI):** La técnica de doppler solo mide la velocidad a la cual se mueve un objeto. Fue el primero en utilizarse con este fin pero, como bien se sabe las técnicas de doppler son altamente sensibles al ángulo que se forma entre el rayo de ultrasonido emitido por el ecocardiógrafo y la dirección del objeto en movimiento; cuanto más paralelos sean el rayo del ultrasonido y el objeto de movimiento más confiable será la medición; y cuanto más cercano a la perpendicular de dicho ángulo, menos confiable será la misma.

**El método rastreo de moteado (*speckle tracking*):** Es una técnica muy reciente (2204), desarrollada sobre ecocardiografía bidimensional, que es capaz de detectar pequeñas diferencias en la textura o moteado de cada segmento miocárdico diferenciado claramente un segmento de otro; es algo así como si la máquina de ecocardiografía detectara la “huella digital” de cada segmento miocárdico, se le puede rastrear (*tracking*) y medir en múltiples momentos del ciclo cardíaco y calcular su estiramiento o retracción (deformación) a partir de un punto que se debe conocer o fijar previamente (32).

### **2.3 Definición de término básicos**

***Speckle tracking*:** Significa seguimiento de puntos o huellas y puede ser definido como el rastreo de puntos que forman imagen bidimensional. Estos puntos también se denominan marcas acústicas digitales. Cada marca digital es formada por un pequeño conjunto de imágenes en escala gris, cuya disposición es única y caracteriza una porción particular del miocardio denominada patrón de seguimiento *speckle pattern*. Estos patrones de puntos son seguidos durante todo el ciclo cardíaco (32).

***Strain (S)*:** Es el cambio de fraccional en longitud de un segmento del miocardio, normalmente relacionado con la longitud al final de la diástole. El *Strain* generalmente expresa en porcentaje (%). Si se representa el desplazamiento de las marcas acústicas e función del tiempo, se tendrá una curva de deformación de este punto de la pared, en función del tiempo. Esta curva se denomina *strain rate* (SR) o velocidad o tasa de deformación y se expresa en s<sup>-1</sup> o 1/s (32).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

#### Hipótesis general

Ratificar la relación del tratamiento con levotiroxina y la disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, en el periodo marzo de 2018 a diciembre 2019.

#### Hipótesis específicas

Los cambios de función ventricular que produce el tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico.

El grado de disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico de pacientes del Servicio de Medicina.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Función sistólica y diastólica ventricular izquierda por ecocardiografía	Las evaluaciones estándar de las dimensiones del ventrículo izquierdo y el espesor de la pared de éste	Cualitativa	Ecocardiografía y strain	Ordinal	Fracción de eyección E / A: relación entre las velocidades de flujo máximo diastólico transmitral temprano y tardío	Ecocardiografía

					Starin longitudinal global	
					Relación E/e': La relación entre la medida de la velocidad de la onda E por doppler pulsado de flujo transmitral, y la velocidad de la onda e' mediante doppler tisular del anillo mitral	
Tratamiento con levotiroxina	Tratamiento hasta valores eutiroideos	Cualitativa	TSH	Nominal	Sí	Ficha de evaluación
					No	
hipotiroidismo o subclínico	Alteración en la función de la glándula tiroidea que cursa con pocos síntomas o muy inespecíficos y que se diagnostica con valores de tirotrópina (TSH) elevados, con valores normales de hormonas tiroideas: tiroxina libre (T4 L)	Cualitativa	4.2 < TSH < 10.0 mU/L	Nominal	Sí	Historia Clínica
					No	
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Ordinal	40-49	DNI
					50-59	
					60- 69	
					70-79	
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa	Sexo biológico	Nominal	Masculino	DNI
					Femenino	



## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

**Según la intervención del investigador:** Observacional.

**Según el alcance:** Analítico.

**Según el número de mediciones de las variables de estudio:** Longitudinal.

**Según el momento de la recolección de datos:** Prospectivo.

### 4.2 Diseño muestral

#### Población universo

Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico que fueron atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales entre marzo de 2018 a diciembre de 2019.

#### Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico que fueron atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales entre marzo de 2018 a diciembre de 2019 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

#### Tamaño de la muestra

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para casos y controles:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Dónde:

$$P = \frac{P_2 + r P_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$p_1$  = Proporción de casos que estuvieron expuestos al factor de riesgo.

$p_2$  = Proporción de controles que estuvieron expuestos al factor de riesgo.

$r$  = Razón de número de controles por caso

$n$  = Número de casos

$d$  = Valor de las diferencias en proporciones =  $p_1 - p_2$

## **Muestreo o selección de la muestra**

Aleatorio simple

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión (casos)**

- Pacientes con diagnóstico reciente de hipotiroidismo subclínico.
- Pacientes que cumplan con criterios para empezar tratamiento de reemplazo hormonal si estaba presente uno de los siguientes criterios: al menos tres signos o síntomas de hipotiroidismo, anticuerpos anti-TPO positivos y anticuerpos anti-Tg positivos, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y agrandamiento de la tiroides o bocio en la ecografía.
- La dosis inicial de levotiroxina fue de 25 µg. La TSH se midió cada ocho semanas para ajustar la dosis. Después de cinco meses en estado eutiroideo continuo, se repitió la ecocardiografía.

#### **Criterios de exclusión (casos)**

- Pacientes con sospecha de hipotiroidismo subclínico sin confirmación del laboratorio.

- Pacientes que no cuenten con los exámenes auxiliares y de imágenes necesarios para verificar la presencia de las condiciones de riesgo en estudio.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea que recibían terapia para la función tiroidea o cardiovascular.
- Pacientes que fumaban cigarrillos.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedad hipotalámica-hipofisaria, depresión, psicosis, trastornos bipolares, diabetes, pancreatitis crónica.
- Pacientes con enfermedades hepáticas o renales, disfunción ovulatoria, infertilidad o embarazo.

#### **Criterios de inclusión (controles)**

- El grupo de control se incluyó para comparar los parámetros de ecocardiografía de los pacientes con hipotiroidismo subclínico al inicio del estudio.

#### **Criterios de exclusión (controles)**

- Pacientes en quienes no se haya realizado ecocardiografía al inicio del diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

### **4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

Técnica: Revisión de historias clínicas

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Se revisó la historia clínica de los pacientes con hipotiroidismo subclínico que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, que fueron atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales entre marzo de 2018 a diciembre de 2019; se acudió al archivo de historias clínicas desde donde:

1. Se buscó la base de datos en el departamento de estadística del Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales entre marzo de 2018 a diciembre 2019.
2. Se clasificó las historias clínicas de los pacientes según su pertenencia al grupo de estudio.
3. Se recogió los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio

las cuales se incorporaran en la hoja de recolección de datos (Anexo 1-A).

4. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.

5. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

6. Se procedió a hacer seguimiento a los pacientes hasta que lleguen a valores eutiroides, para poder realizar ecocardiografía control, luego de seis meses de valores eutiroides.

7. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 25.0, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

#### **Estadística descriptiva**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para cada una de las variables consideradas como factores de riesgo.

#### **Estadística analítica**

En el análisis estadístico se hizo uso del estadístico Chi cuadrado para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con los factores de riesgo en estudio.

Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

#### **Estadígrafo propio del estudio**

Dado que el estudio correspondió a un diseño de casos y controles, se obtuvo el OR para el correspondiente factor de riesgo en cuanto a su asociación con el tratamiento con levotiroxina y la disfunción ventricular en pacientes con

diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. Se calculó el intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		DISFUNCIÓN VENTRICULAR	
		SÍ	NO
TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA	Expuestos	A	B
	No Expuestos	C	D

**ODSS RATIO:     A x D / C x B**

#### **4.5 Aspectos éticos**

La presente investigación se realizó sobre la base de revisión retrospectiva de los datos existentes en las historias clínicas. Como tal no requirió consentimiento informado específico y se mantuvo plena confidencialidad del paciente a través del estudio. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la Declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23) 23 y la Ley General de Salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

## CRONOGRAMA

<b>Pasos</b>	<b>2019 - 2020</b>							
	Septiembre - Octubre	Noviembre - Diciembre	Enero - Febrero	Marzo - Abril	Mayo - Junio	Julio - Agosto	Septiembre - Octubre	Noviembre - Diciembre
Redacción final del plan de tesis	X							
Aprobación del plan de tesis		X						
Recolección de datos			X					
Procesamiento y análisis de datos				X				
Elaboración del informe					X			
Revisión y aprobación de la tesis						X		
Sustentación							X	
Publicación del artículo científico								X

## PRESUPUESTO

CONCEPTO	MONTO ESTIMADO
Secretaria	100
Digitador	100
Corrector	100
Analista estadístico	200
Servicio	
Movilidad	200
Alimentación (refrigerio)	100
Fotostática, impresión, anillado	200
Internet	100
Autorización del hospital para ejecución	0
Material	
Papel	50
Fólder, archivador, sobre manila	50
Cd, usb	50
Bolígrafo	20
Otros	100
<b>TOTAL</b>	<b>1370</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
2. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1725-35.
3. Dischinger U, Fassnacht M. Thyroid gland and the heart : Pathophysiological background, diagnostic and therapeutic consequences. *Internist (Berl)*. 2018 Jul;59(7):668-673. doi: 10.1007/s00108-018-0441-2.
4. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun;13(2):55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
5. Suh S, Kim DK: Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease . *Endocrinol Metab(Seoul)*. 2015, 30:246-251. 10.3803/EnM.2015.30.3.246
6. Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, Banach M, von Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol*. 2019 Mar;108(3):225-233. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1. Epub 2018 Aug 8.
7. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126:1040-9.
8. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: an



individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2181-91

**9.** Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;July(3): CD003419.

**10.** Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29;376(26):2556-2565. doi: 10.1056/NEJMcp1611144.

**11.** Guevara-Sánchez O, Holst-Schumacher I, Boza-Oreamuno S, Barrantes-Santamaría M, Chinchilla-Monge R, Alvarado-Ulate P. Disfunción tiroidea subclínica en población adulta costarricense. *An. Fac. med.* vol.76 no.4 Lima oct./dic. 2015.

**12.** Campos-León M, Casado-Cornejo T, Solís-Villanueva J. Hipotiroidismo oculto en adultos mayores de Lima – Perú. *Rev Med Per* .2010;29(2):105–111.

**13.** Gonzales-Gonzales C, Deza-Becerra F, León-Jiménez F, Poma-Ortiz J. Hipotiroidismo subclínico, depresión y deterioro cognitivo: experiencia en un centro de adultos mayores de Lambayeque. *An Fac med.* 2014;75(4):327-30 / doi: <http://dx.doi.org/doi:10.15381/anales.v75i4.10849>.

**14.** Lizarzaburu-Robles J, Cornetero-Muro V, Núñez-Quevedo V. Hipotiroidismo subclínico y estimación de su frecuencia en síndrome metabólico y obesidad en un grupo poblacional urbano de Lima, Perú. *Rev. peru. epidemiol. (Online)*;17(1):1-5, ene.-abr. 2013.

**15.** Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of sub-clinical hypothyroidism in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1962-9.6

- 16.** Rodríguez-Bailón I, Jiménez-Navarro MF, Pérez-González R, García-Orta R, Morillo-Velarde E, de Teresa-Galván E. Deformación ventricular izquierda en ecocardiografía bidimensional: valores y tiempos en sujetos normales. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1195-9 - Vol. 63 Núm.10 DOI: 10.1016/S0300-8932(10)70252-9.
- 17.** Nakova VV, Krstevska B, Kostovska ES, Vaskova O, Ismail LG. The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Aug;62(4):392-398. doi: 10.20945/2359-3997000000052.
- 18.** Stott DJ, Gussekloo J, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RG, Mooijaart S. Study protocol; Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism - a randomised placebo controlled Trial (TRUST). *BMC Endocr Disord.* 2017 Feb 3;17(1):6. doi: 10.1186/s12902-017-0156-8.
- 19.** Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, et al, Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017 Nov 28;136(22):2100-2116. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753. Epub 2017 Oct 23.
- 20.** Mahal S, Datta S, Ravat V, Patel P, Saroha B, Patel RS. Does Subclinical Hypothyroidism Affect Hospitalization Outcomes and Mortality in Congestive Cardiac Failure Patients?. *Cureus.* 2018 Jun 8;10(6):e2766. doi: 10.7759/cureus.2766.
- 21.** Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res.* 2019 Feb 8;12:2. doi: 10.1186/s13044-019-0063-3. eCollection 2019.
- 22.** Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol*

Metab. 2016 Feb;7(1):12-23. doi: 10.1177/2042018815616543.

**23.** Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail.* 2018 Dec;11(12):e005266. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266.

**24.** Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid.* 2018 Sep;28(9):1101-1110. doi: 10.1089/thy.2017.0414. Epub 2018 Aug 17.

**25.** Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):2998-3007.

**26.** Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat?. *Post Reprod Health.* 2017 Jun;23(2):55-62. doi: 10.1177/2053369117705058. Epub 2017 Apr 13.

**27.** Ye Y, Xie H, Zeng Y, Zhao X, Tian Z, Zhang S. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure--a meta-analysis of observational studies. *Endocr Pract.* 2014;20(2):150-8.

**28.** Curotto Grasiósi J, Peressotti B, Machado RA, et al. Improvement in functional capacity after levothyroxine treatment in patients with chronic heart failure and subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:427–32.

**29.** Guyton, Arthur C., Hall, John E. Hormonas metabólicas tiroideas. Capítulo76. *Tratado de Fisiología Médica.* 12º Edición. Editorial Elsevier. 2011.

**30.** Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ Eds. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: McGrawHill, 1998.

**31.** Cañón-Montañeza W, Santos A, Foppa M. Strain longitudinal global: un parámetro útil para evaluar disfunción ventricular izquierda subclínica en el síndrome metabólico. Revista Colombiana de Cardiología. Volume 23, Issue 2, March–April 2016, Pages 112-119

**32.** Rudski L, Lai W, Afilalo J, Hua M, Handschumacher M, Chandrasekara K. Guías para la Evaluación Ecocardiográfica de las Cámaras Derechas en el Adulto: Un Reporte de la Asociación Americana de Ecocardiografía. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:685-713.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
El efecto del tratamiento con levotiroxina en la función ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico atendidos Servicio de Medicina hospital nacional Sergio Enrique Bernales 2018-2019	¿De qué manera el tratamiento con levotiroxina afecta la disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales entre marzo de 2018 a diciembre 2019?	<b>Objetivo general</b> Establecer la relación el tratamiento con levotiroxina y la disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, en el periodo marzo de 2018 a diciembre 2019.	<b>Hipótesis general</b> Ratificar la relación del tratamiento con levotiroxina y la disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, en el periodo marzo de 2018 a diciembre 2019.	Observacional Analítico Longitudinal Prospectivo	<b>Población de estudio</b> Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico que fueron atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales entre marzo de 2018 a diciembre 2019.	Ficha de recolección de datos
		<b>Objetivos específicos</b> Identificar el grado de disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.  Medir los cambios de función ventricular que produce el tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico.  Determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico de pacientes del Servicio de Medicina.	<b>Hipótesis específicas</b> El grado de disfunción ventricular en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.  Los cambios de función ventricular que produce el tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico.  La prevalencia de hipotiroidismo subclínico de pacientes del Servicio de Medicina.		<b>Procesamiento de datos</b> Se consigna los datos obtenidos con las fichas de recolección de datos en paquete estadístico SPSS 25.  Se obtiene estadística descriptiva, analítica. Se obtiene el OR correspondiente factor de riesgo a su asociación con levotiroxina y la disfunción ventricular en pacientes con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. Se calcula intervalo de confianza 95%	

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre y apellidos: .....

Edad:.....

SIS:.....

Sexo: M  F

#### ANTES DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA

1. Fracción de eyección:
2. E / A:
3. Strain longitudinal global
4. Relación E/e':

#### DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA

Eutiroideo: Sí  NO

5. Fracción de eyección:
6. E / A:
7. Strain longitudinal global
8. Relación E/e':

### 3. Consentimiento informado

#### HOSPITAL NACIONAL SERGIO ERNESTO BERNALES

Yo ..... con DNI  
....., declaro haber leído y comprendido el objetivo de la  
investigación y sus riesgos.

Así mismo, que el médico....., CMP:  
....., ha explicado el mismo.

-----

Firma de paciente

-----

Firma del médico