

Hipotiroidismo primario, insulinoresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica

Primary hypothyroidism, insulin resistance, and subclinical carotid atherosclerosis

Abdel del Busto Mesa^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8123-7100>

Alejandro Ramos Robleda¹ <https://orcid.org/0000-0003-2239-6520>

Yunior Luis Pulido Prieto¹ <https://orcid.org/0000-0001-5386-8952>

Silvia Maria Pozo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. abdel@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo es considerado un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular por su relación con la dislipidemia, la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. En Cuba, después de la diabetes, ocupa el segundo lugar en la prevalencia de las enfermedades endocrinas.

Objetivo: Identificar si existe relación entre la presencia de hipotiroidismo primario e insulinoresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica.

Métodos: Se realizó un estudio analítico, multicéntrico, de corte transversal, en 150 pacientes divididos en dos grupos de comparación: 1) hipotiroidismo primario (n=75) y 2) insulinoresistencia sin hipotiroidismo (n=75) a los cuales se les realizaron procedimientos de laboratorio y ecográficos. Los pacientes fueron atendidos en las consultas de endocrinología de Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, Hospital Miguel Enríquez y del Instituto Nacional de Endocrinología.

Resultados: En el grupo con hipotiroidismo, los valores medios de índice de masa corporal, colesterol total, hormona estimulante de la tiroides y grosor íntima-media carotideo fueron significativamente mayores respecto a los insulinoresistentes. El HOMA-IR fue significativamente mayor en el grupo con insulinoresistencia. El valor de TSH $\geq 4,20$ $\mu\text{mol/L}$ mostró sensibilidad de 95,5 % y especificidad de 73,3 % en la predicción de aumento del GIMC. El HOMA-IR $\geq 3,10$ tuvo sensibilidad de 95,5 % y especificidad de 73,1 %.

Conclusiones: El hipotiroidismo y la insulinoresistencia son predictores independientes de aterosclerosis carotídea subclínica.

Palabras clave: hipotiroidismo; insulinoresistencia; grosor íntima-media carotideo.

ABSTRACT

Introduction: Hypothyroidism is considered a risk factor for cardiovascular disease due to its relationship with dyslipidemia, high blood pressure and ischemic heart disease. In Cuba, after diabetes, it ranks second in the prevalence of endocrine diseases.

Objective: To identify if there is a relationship between the presence of primary hypothyroidism and insulin resistance and subclinical carotid atherosclerosis.

Methods: An analytical, multicenter, cross-sectional study was carried out in 150 patients separated into two comparison groups: 1) primary hypothyroidism (n = 75) and 2) insulin resistance with no hypothyroidism (n = 75). They underwent laboratory and ultrasound procedures. The patients were treated at the endocrinology consultations from *10 de Octubre* Clinical Surgical Hospital, *Miguel Enríquez* Hospital and the National Institute of Endocrinology.

Results: The hypothyroidism group showed mean values of body mass index, total cholesterol, thyroid-stimulating hormone and carotid intima-media thickness significantly higher compared to insulin-resistant drugs. HOMA-IR was significantly higher in the insulin resistance group. TSH value ≥ 4.20 $\mu\text{mol} / \text{L}$ showed 95.5% sensitivity and 73.3% specificity in predicting GIMC increase. HOMA-IR ≥ 3.10 had 95.5% sensitivity and 73.1% specificity.

Conclusions: Hypothyroidism and insulin resistance are independent predictors of subclinical carotid atherosclerosis.

Keywords: hypothyroidism; insulin resistance; carotid intima-media thickness.

Recibido 20/10/2019

Aprobado 15/11/2019

Introducción

El hipotiroidismo es ocasionado por la secreción deficiente de hormonas tiroideas, y se asocia a comorbilidades como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la cardiopatía isquémica. Su incidencia es mayor entre la tercera y sexta década de la vida con predominio en el sexo femenino. Tiene una incidencia en la población general del 1 al 2 % y alcanza el 6-7 % de la población femenina mayor de 60 años. En Cuba, después de la diabetes mellitus, ocupa el segundo lugar en la prevalencia de las enfermedades endocrinas.⁽¹⁾

El incremento del riesgo de aterosclerosis en el hipotiroidismo se sustenta esencialmente en los estudios epidemiológicos, resultados de autopsia y en los factores de riesgo tradicionales: hipertensión arterial y perfil lipídico aterogénico (este último observado con mayor frecuencia con niveles de tirotrópina (conocida también TSH, del inglés Thyroid-Stimulating Hormone) mayores de 10 mU/L).⁽²⁾ A esos factores, también se suman la existencia de disfunción endotelial, niveles alterados de proteína C reactiva, homocisteína y patrón de coagulación alterada, así como la resistencia a la insulina, que se vincula con un estado de inflamación crónica de bajo grado favorecido por la gran cantidad de adipocinas secretadas por el tejido adiposo.⁽³⁾

Por otro lado, el síndrome de insulinoresistencia describe un grupo de anomalías clínicas relacionadas, que ocurren más comúnmente en sujetos con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria. Este se asocia con un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de evolución continua y progresiva, que confiere al paciente una alta predisposición de riesgo metabólico para desarrollar prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), así como un alto riesgo aterosclerótico, que se expresa en la asociación a enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, con una alta morbilidad y mortalidad.⁽⁴⁾

Estudios realizados en Cuba demuestran una estrecha asociación entre insulinoresistencia y aterosclerosis subclínica,^(5,6) así como un mayor riesgo cardiometabólico en pacientes con hipotiroidismo primario que puede ser modificado con el tratamiento sustitutivo.⁽⁷⁾ No obstante, no existe ningún estudio controlado a gran escala que arroje evidencia sólida en

cuanto a la asociación entre el hipotiroidismo y la insulinoresistencia, así como la influencia de ambos factores asociados a la aparición de aterosclerosis carotídea subclínica. Por lo antes expuesto esta investigación tuvo el objetivo de identificar si existe relación entre la presencia de hipotiroidismo primario e insulinoresistencia y la aterosclerosis carotídea subclínica.

Métodos

Se realizó un estudio analítico, multicéntrico, de corte transversal, que incluyó 150 pacientes de 25 a 40 años divididos en dos grupos de comparación: 1) portadores de hipotiroidismo primario de más de un año de evolución de los síntomas y signos (n=75) y 2) insulinoresistentes de más de un año de evolución, sin hipotiroidismo (n=75), a los cuales se les realizaron procedimientos de laboratorio y ultrasonográficos. Los pacientes fueron atendidos en las consultas de endocrinología de Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, Hospital “Miguel Enríquez” y del Instituto Nacional de Endocrinología, desde enero de 2015 hasta julio de 2017.

Se excluyeron aquellos diagnósticos con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal u otra enfermedad crónica que favoreciera la aparición o el desarrollo de la aterosclerosis y a los fumadores activos o exfumadores con menos de cinco años de abandono del hábito.

Se analizaron variables clínicas (edad, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD)); bioquímicas (colesterol total y triglicéridos); hormonales (insulinemia, índice HOMA-IR y TSH); ultrasonográficas (grosor íntima-media carotídeo (GIMC) y velocidad local de propagación del pulso carotídeo (VLPP) y ecocardiográficas (índice de masa del ventrículo izquierdo (VI) y volumen de aurícula izquierda (AI).

Variables clínicas y antropométricas: La presión arterial se determinó con un esfigmomanómetro anerode con columna de mercurio, colocándose el brazalete en el brazo izquierdo, después de 5 min de descanso con el sujeto sentado. A cada paciente se le realizaron dos mediciones de presión arterial, mediando aproximadamente 10 min entre la primera y la segunda medición, ambos valores fueron promediados.

Variables bioquímicas: En todos los participantes, la extracción (10 mL) se realizó por punción en la vena cubital y se depositó la sangre en un tubo con EDTA, un tubo con

heparina y un tubo con gel seco para suero. Para la determinación del colesterol total y los triglicéridos se emplearon los reactivos Colestest y Monotriglittest respectivamente, producidos en la empresa “Carlos J. Finlay” La Habana, Cuba.

La insulina se determinó por método de radio inmuno-ensayo (insulina por radioinmunoanálisis [Coat-A-Count Insulin (DPC)] en fase sólida por competencia) con una sensibilidad de 5 uIU/mL y un rango de normalidad de 5 -35 µIU/mL con un coeficiente de variación inter e intraensayo de 6,2 % y 7,1% respectivamente. En el caso del radioinmunoanálisis, el coeficiente de variación del control de calidad oscila habitualmente en nuestro laboratorio entre un 6 y 9 %, rango característico de este tipo de método inmunoradiológico.

El índice de resistencia a la insulina empleado fue el HOMA-IR, calculado a partir de los valores iniciales de glucosa e insulina siguiendo el modelo homeostático (HOMA), de acuerdo con la fórmula: $RI = (\text{insulinemia ayuna } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glucemia ayuna (mmol/L)})/22,5$. El valor de referencia estandarizado en el laboratorio del Instituto Nacional de Endocrinología es 2.6, validados por Arranz y otros,⁽⁸⁾ por lo que cifras superiores a esta son indicadoras de insulinoresistencia.

Determinación de los parámetros ultrasonográficos

Grosor íntima-media carotideo y velocidad local de propagación del pulso carotideo: Se realizaron mediante métodos previamente descritos y empleados por los autores del estudio.^(5,7)

Masa del VI: Se calculó mediante la medición de las áreas epicárdica y endocárdica del VI, (ventrículo izquierdo), en la vista eje corto paraesternal a nivel medio ventricular. Posteriormente, se procedió a medir el área del VI por el método del elipsoide truncado, descrito por Schiller. El equipo informa automáticamente la masa del VI.

Volumen de la AI: Se promediaron los volúmenes de la AI obtenidos desde la vista 4 cámaras y 2 cámaras apical.

Análisis estadístico

Se compararon los valores promedios de las variables cuantitativas (edad, tiempo de evolución, IMC, glicemia, insulinemia, colesterol, triglicéridos, creatinina, ácido úrico, TSH, GIM carotídeo) entre los grupos y se utilizó la prueba t de *student* para muestras independientes.

Se realizaron tabulaciones cruzadas de las diferentes variables cualitativas y se utilizó la prueba Chi Cuadrado para evaluar la significación estadística de la posible asociación.

Se consideró TSH elevada mayor o igual a 3,75 mU/mL y Homa-IR elevado mayor o igual a 2,6 mmol/mL.

Con las variables categorizadas de ese modo, se realizó un análisis de curvas COR, con vistas a determinar la capacidad de la TSH y el HOMA-IR definidas anteriormente, para discriminar entre distintos valores de grosor de intima media carotídeo; así como identificar el punto de corte que ofrece la mejor combinación de sensibilidad y especificidad. Este análisis ofreció valores propios del estudio.

Se consideró que la variable tenía un buen poder discriminatorio cuando el área bajo la curva COR fue diferente de 0,5 ($p < 0,05$ e IC que no contenía al 0,5).

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de regresión logística con el fin de evaluar el efecto de ambas variables (TSH Y el HOMA-IR) en la predicción de elevación del grosor de intima media carotídeo.

Se excluyeron otros posibles predictores ya que no era objetivo de esta investigación.

Para el análisis estadístico se aplicó el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, III, USA).

Se empleó un nivel de significación de 5 %.

Resultados

De los 150 pacientes incluidos, la distribución por sexo fue similar en los dos grupos (81,3 % de mujeres). En el grupo con hipotiroidismo, valores medios de IMC, colesterol total, TSH y GIMC significativamente mayores, respecto a los insulinoresistentes. Por otro lado, el HOMA-IR fue significativamente mayor en los insulinoresistentes. La edad, la TAS y TAD, los triglicéridos, la VLPP, el volumen de AI y la masa del VI, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de comparación (tabla 1).

Tabla 1 - Variables clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas entre los grupos de comparación

Variables	Hipotiroides n=75	IR n=75
Edad	31,9 ± 4,93	32,6 ± 5,12
IMC (Kg/m ²)*	30,9 ± 5,43	28,7 ± 4,56
TAS (mmHg)	127,4 ± 13,90	107,1 ± 18,91
TAD (mmHg)	70,6 ± 6,49	68,0 ± 13,40
Colesterol total (mmol/L)*	7,28 ± 1,81	5,09 ± 0,64
Triglicéridos (mmol/L)	1,47 ± 0,47	1,70 ± 1,41
TSH (mUI/ml)*	13,35 ± 14,56	2,85 ± 0,79
HOMA-IR*	1,97 ± 0,49	3,80 ± 0,99
GIMC (mm)*	0,71 ± 0,08	0,59 ± 0,03
VLPP (m/seg)	4,63 ± 0,19	4,59 ± 0,03
Volumen de AI (cm ²)	26,0 ± 0,44	25,9 ± 0,37
Masa del VI (g)	112,6 ± 12,9	100 ± 5,51

IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; GIMC: Grosor íntima-media carotídeo; VLPP: Velocidad local de propagación del pulso carotídeo; AI: Aurícula izquierda; VI: Ventrículo izquierdo.

* $p < 0,05$

El valor de corte de TSH en 4,20 $\mu\text{mol/L}$ mostró la mejor sensibilidad (95,5 %) y especificidad (73,3 %) en la predicción de aumento del GIMC (tabla 2), mientras que el valor de corte de HOMA-IR con mejor sensibilidad (95,5 %) y especificidad (73,1 %) fue 3,10 (tabla 3).

Tabla 2 - Sensibilidad y especificidad de la TSH como predictor de elevación del GIMC

Valor de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
3,95	99,1	62,1
4,00	98,2	65,0
4,05	97,3	67,7
4,10	97,3	69,9
4,15	96,4	72,8
4,20	95,5	73,3
4,25	95,5	73,8
4,30	91,8	76,7
4,35	87,3	77,7
4,40	85,5	79,4
4,45	84,5	80,7
4,50	76,4	84,3

Área bajo la curva ROC de 0,857 con intervalo de confianza: 0,705-0,910 ($p < 0,001$).

Tabla 3 - Sensibilidad y especificidad del HOMA-IR como predictor de elevación del GIM

Valor de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
2,85	99,1	57,3
2,90	98,2	62,1
2,95	97,3	65,0
3,00	97,3	67,7
3,05	96,4	69,0
3,10	95,5	73,1
3,15	93,5	73,8
3,20	91,8	76,7
3,25	87,3	77,7
3,30	85,5	79,4
3,35	84,5	80,6
3,40	76,4	82,8

Área bajo la curva ROC de 0,797 con intervalo de confianza: 0,605-0,810 ($p < 0,001$).

La regresión logística muestra que el colesterol total y el HOMA-IR fueron las variables con una relación significativa con el GIMC, independiente de la influencia de otras variables confusoras, tales como la edad y la TSH (tabla 4).

Tabla 4 - Variables con poder predictor de aumento del GIMC

Variables	Riesgo de GIMC aumentado (Exponencial B)	IC 95%		Valor de <i>p</i>
		Mínimo	Máximo	
Edad	1,041	1,021	1,062	0,001
Colesterol total	6,533	1,938	22,027	0,002
TSH	1,480	1,061	2,063	0,003
HOMA-IR	4,994	2,850	8,750	0,001
TAS (mmHg)	0,869	0,449	1,683	0,067

Discusión

La disminución de la sensibilidad a la insulina es una anomalía determinante en la patogénesis del síndrome metabólico, cuyos componentes son factores de riesgo reconocidos desde hace mucho tiempo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Estudios consultados^(9,10,11) muestran que los pacientes con TSH > de 2,5 mUI/L presentaron niveles de HDL colesterol más bajos, triglicéridos y HOMA-IR más elevados, lo que no se pudo explicar por diferencias de edad ni en el IMC. Además, estos pacientes mostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de tener resistencia insulínica medida por HOMA-IR. En ellos se observó una débil pero significativa correlación positiva entre los

valores de TSH y HOMA-IR y negativa entre los valores de T4 y HOMA-IR, mientras que no se observó correlación alguna entre TSH e índice de masa corporal. No obstante, la existencia de una asociación entre disfunción tiroidea e insulinoresistencia es tema que necesitará de estudios prospectivos y de intervención para poder ser demostrado.

El peso corporal disminuye en el hipertiroidismo y tiende a aumentar en el hipotiroidismo clínico. Durante los últimos años, algunos estudios han descrito una débil asociación entre los niveles de TSH y el IMC en pacientes con eutiroidismo, inclusive en un metaanálisis reciente, de *Moura Souza A*⁽¹²⁾ muestra que de 29 estudios analizados, 18 encuentran una asociación entre valores antropométricos y niveles de TSH dentro de límites normales. No obstante, la TSH más elevada descrita en pacientes obesos puede ser una consecuencia de la obesidad, como lo sugieren los resultados del trabajo de *Sanyal* y otros.⁽¹³⁾

Un dato interesante encontrado en este estudio fue el IMC en los tres grupos analizados no fue tan diferente, es más, no fue todo lo mayor que se esperaba en el caso de los insulinoresistentes, lo que implica que los cambios hallados en los niveles de insulina y de HOMA-IR no pueden ser explicados por este motivo, además hay que tener en cuenta el supuesto de que con este rango de edades hasta los 40 años los individuos cuidan más su imagen corporal que en épocas posteriores.

El presente trabajo mostró que el hipotiroidismo y la insulinoresistencia son predictores independientes de aterosclerosis subclínica carotídea, sobre todo cuando la TSH superó los 4,2 mUI/mL y el HOMA-IR los 3.1μIU/mL.

Nagasaki y otros⁽¹⁴⁾ reportaron valores de GIMC significativamente mayores en un grupo de pacientes hipotiroideos respecto a un grupo control eutiroides, aunque no se encontró una correlación positiva entre los niveles de TSH y el GIM. Por el contrario, *Díaz* y otros⁽¹⁵⁾ sí demostraron una correlación positiva y significativa entre el GIM y los niveles de TSH, con niveles significativamente mayores de GIMC en 104 mujeres obesas con tiroiditis de Hashimoto. La presente investigación, similar a otras,⁽¹⁶⁾ demostró que esta asociación era independiente de factores de riesgo clásicos para aterosclerosis como la dislipidemia y la hipertensión arterial, y que también están presentes en el hipotiroidismo. También se demostró una correlación significativa del TSH con el GIMC, junto a otros factores como el HOMA-IR, la edad y el colesterol total e independiente a su vez del IMC, la presión arterial, los triglicéridos, así como otros parámetros de rigidez arterial y geometría aurículo ventricular estudiados.

Estudios previos realizados en Cuba^(5,6) han mostrado mayor IMC, niveles de glucemia en ayunas, triglicéridos y GIMC en pacientes con HOMA-IR >2,6, así como en pacientes hipotiroideos respecto a controles,⁽⁷⁾ parámetros que también muestran una correlación significativa con los niveles de TSH.

Por último, la población estudiada fue 80 % femenina, y si bien esto no invalida los resultados, ya que la distribución fue similar en todos los grupos analizados, no sería adecuado extender las conclusiones a ambos sexos, teniendo en cuenta la influencia que tiene el género en la presencia de la insulinoresistencia.

Los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo, insulino resistencia o ambos, tienen mayor presencia de aterosclerosis subclínica.

Referencias bibliográficas

1. Parlá Sardiñas J. Hipotiroidismo. Rev Cubana Endocrinol. 2012;23:208-12.
2. Pando Álvarez RM, Torres Aparcana HL, Arbañil Huamán H, Aliaga Herrera E. Aterosclerosis subclínica y perfil metabólico en mujeres asintomáticas de edad media, con TSH \geq 2,5 uUI/mL. An Fac Med. 2012[acceso: 15/06/2019];73(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832012000200005
3. Kilic I, Tanriverdi H, Fenkci S, Akin F, Uslu S, Kaftan A. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17:271-5.
4. Calderín Bouza RO, Yanes Quesada MÁ, Yanes Quesada M, Jiménez Paneque R, Fernández-Britto Rodríguez JE, León Álvarez JL, *et al.* Propuesta de clasificación cubana para el estudio del síndrome de insulinoresistencia en pacientes dislipidémicos. Acta Médica de Cuba. 2017[acceso: 15/06/2019];18(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2017/acm172a.pdf>
5. Cabrera Rego JO, Gandarilla Sarmientos JC, del Busto Mesa A, Valiente Mustelier J. Grasa epicárdica y su asociación con el HOMA-IR y el grosor íntima-media carotideo. Rev Argent Cardiol. 2012; 80:223-30.
6. Busto Mesa A, Cabrera Rego JO, Gandarilla JC, Valiente J. Insulinoresistencia y su asociación con aterosclerosis carotídea subclínica. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2011;17(2):167-75.
7. Busto Mesa A, Cabrera Rego JO, Carrero Fernández L, Hernández Roca CV, González Valdés JL, de la Rosa Pazos JE. Changes in arterial stiffness, carotid intima-media

thickness, and epicardial fat after L-thyroxine replacement therapy in hypothyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:270-6.

8. Arranz C, González RM. Utilización de un método rápido para la separación de la hormona libre y unida en el radioinmunoensayo de insulina. *Rev Cubana Invest Biomed.* 1988;7:150-6.

9. De Pedro S, Benozzi S, Becerra H, Bonacorsi SM, Jouffré G, Kriplianski, *et al.* Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2012;49(4).

10. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, *et al.* Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis.* 2013;204:77-81. http://www.raem.org.ar/numeros/2012-vol49/numero-04/183-190-endo4-3_depedro.pdf

11. Biondi B. Impact of hyperthyroidism on the cardiovascular and musculoskeletal systems and management of patients with subclinical Graves' Disease. Chapter 23. In: Bahn RS. *Grave's Disease.* Springer; New York. 2015. p. 133-46.

12. Moura Souza A, Herrera JD, Leiva PL, Martin ML. Insulin resistance and changes in thyrotropin levels in patients with euthyroidism or subclinic thyroid dysfunction. *Insulinorresistencia y nivel de TSH.* *Rev Argent Endocrinol.* 2014[acceso: 15/06/2019];49(4). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48545>

13. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):554.

14. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, *et al.* Decrease in carotid intima media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol.* 2003;59:607-12.

15. Díaz M, Teixeira P, Soares D, Leite S, Salles E, Waisman M. Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild subclinical hypothyroidism. *Clinics.* 2011;66:1321-7.

16. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013;227:18-25.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Abdel del Busto Mesa: Concepción y diseño del estudio. Análisis, interpretación de datos y aprobación de la versión final.

Alejandro Ramos Robleda: Elaboración del borrador del artículo.

Yunior Luis Pulido Prieto y Silvia Maria Pozo: Revisión crítica.