RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Vinculación entre el Findrisc. Alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular comparativo mediante 3 scores en una cohorte de pacientes con hipotiroidismo

DULCEY SARMIENTO L.A[1]*. AMAYA MUÑOZ M.C[1]. LIZCANO MANRIQUE A.P[1]. GUTIERREZ PRIETO E.Y.[1]. GOMEZ J.A[1]. HERNANDEZ J.[1]. BLANCO PIMIENTO E.C[1]. CILIBERTI M.P[1]. QUINTERO ROMERO A[2].

[1]Universidad Autónoma de Bucaramanga. Colombia.
[2]Universidad Metropolitana, Barranquilla.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 7 de septiembre de 2023
Revisión: 24 de abril de 2024
Aceptado: 8 de mayo de 2024

Palabras clave:
Hipotiroidismo
diabetes
epidemiología

RESUMEN

Está en discusión si el hipotiroidismo es un factor de riesgo independiente de eventos cardiometabólicos, incluida la diabetes. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre el hipotiroidismo y diabetes a través del FINDRISC así como el riesgo cardiovascular a través de 3 sistemas de estratificación. Se realizó un estudio retrospectivo desde enero de 2015 hasta diciembre 2017 en un hospital suramericano. Se incluyeron los pacientes que tenían colesterol total en ayunas, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos y glucosa plasmática. Las variables cuantitativas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil) según su distribución, y las variables cualitativas como porcentajes. Se realizó la prueba "t" de Student para evaluar las diferencias entre dos variables. Todos los análisis estadísticos de los resultados de la base de datos se realizaron con (SPSS 20.1). El presente estudio demostró que la presencia de criterios de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo es realmente alta, siendo mayor en el género femenino con 68% frente al masculino con un 32%. Se encontró un score FINDRISC bajo (38%), moderado (34%) y alto (28%) riesgo. La ecuación de Framingham clasificó un mayor porcentaje de pacientes mujeres con hipotiroidismo con riesgo cardiovascular bajo en comparación con las ecuaciones PROCAM y SCORE. Se encontró un mayor riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con perfil de hipotiroidismo no controlado, mostrando correlación estadística para los 3 sistemas de estratificación utilizados. En resumen, el hipotiroidismo es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular así como para el desarrollo de diabetes. El hipotiroidismo no controlado se asocia con mayores desenlaces adversos a mediano y largo plazo.

*Autor para correspondencia: ldulcey37@unab.edu.co

Keywords:
hypothyroidism
diabetes
epidemiology

ABSTRACT

Whether hypothyroidism is an independent risk factor for cardiometabolic events, including diabetes. Our objective was to evaluate the association between hypothyroidism and diabetes through FINDRISC as well as cardiovascular risk through 3 stratification systems. A retrospective study was carried out from January 2015 to December 2017 in a South American hospital. Patients who had fasting total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, and plasma glucose were included. Quantitative variables are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range) according to their distribution, and qualitative variables as percentages. A student's "t" test was performed to assess the differences between the two variables. All statistical analyses of the database results were performed with (SPSS 20.1). The present study demonstrated that the presence of metabolic syndrome criteria in patients diagnosed with hypothyroidism is high, being higher in the female gender at 68% compared to the male at 32%. A FINDRISC score was found for low (38%), moderate (34%), and high (28%) risk. The Framingham equation classified a higher percentage of female patients with hypothyroidism as having low cardiovascular risk compared to the PROCAM and SCORE equations. It was found that there was a greater cardiovascular risk in those patients with an uncontrolled hypothyroidism profile, showing a statistical correlation of said alteration for the 3 stratification systems used. In conclusion, hypothyroidism is a risk factor for cardiovascular disease as well as for the development of diabetes. Uncontrolled hypothyroidism in the present study is associated with greater adverse outcomes in the medium and long term.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas tienen amplios efectos en el cuerpo y juegan un papel importante en la homeostasis del sistema cardiovascular[1], por lo que la función tiroidea anormal impacta la salud en general. Los pacientes con hipotiroidismo tienen un mayor riesgo de anomalías cardiovasculares, como dislipidemia y aterosclerosis acelerada[2]. Se desconoce a profundidad si el hipotiroidismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes y eventos cardiovasculares o mortalidad y si los adultos con hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular preexistente podrían tener un riesgo cardiovascular particularmente alto[3-5]. El presente estudio busca establecer a través de tres sistemas de estratificación de manera comparativa el riesgo cardiovascular y para el desarrollo de diabetes, así como la presencia de alteraciones encontradas en el síndrome metabólico en una cohorte de pacientes suramericanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El grupo con hipotiroidismo constaba de una muestra aleatoria de 100 pacientes. El diagnóstico de hipotiroidismo se confirmó de acuerdo con los criterios publicados por la asociación americana de la tiroides[11] y el diagnóstico hormonal fue basado en un kit de detección a través de ELISA con un panel de tiroides (T4 libre y TSH) de la casa comercial MONOBIND INC, validado de manera internacional[12]. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años puesto que las ecuaciones de riesgo cardiovascular empleadas no han sido validadas en pacientes de menores edades.

Métodos

Es un trabajo retrospectivo basado en una muestra aleatoria de 100 pacientes hipotiroideos asistidos en un centro sudamericano. El objetivo es evaluar riesgo metabólico y cardiovascular a través de diferentes scores de 2015 a diciembre 2017 así como la correlación entre el grado de control del hipotiroidismo con el perfil de riesgo cardiovascular mediante las escalas a utilizar. Se considero control del hipotiroidismo como niveles de TSH y T4 libres acordes al grupo etario.

Criterios de inclusión, exclusión y evaluación de riesgo cardiovascular y de diabetes

La frecuencia y factores de síndrome metabólico se analizaron mediante los criterios del ATP-III. Se incluyeron pacientes mayores de 60 años con diagnostico de hipotiroidismo previamente al menos 6 meses antes del momento del ingreso al estudio, que manifiestan en su deseo de participar tras la explicación del objetivo y alcances del estudio. Se excluyeron pacientes con diagnostico de cáncer previo al estudio tanto en remisión como reciente, menores de 60 años, enfermedad renal crónica estadio V y con hospitalización en los últimos 3 meses previos al reclutamiento puesto que ello puede generar sesgos tanto por la elevación del riesgo vascular en cáncer y enfermedad renal terminal, así como la infra estimación de

aquellos menores de 60 años. El riesgo cardiovascular se estimó para cada sujeto mediante las tres ecuaciones de riesgo y luego se clasificó a los sujetos como de riesgo coronario bajo, moderado o alto a 10 años utilizando Framingham, PROCAM (<10%, 10% -20% y > 20%, respectivamente) y SCORE (<3%, 3% –4% y ≥5%, respectivamente)[13]. Los pacientes con enfermedad coronaria establecida u otras enfermedades ateroscleróticas se definieron directamente como de alto riesgo cardiovascular (>20%) según las tres directrices[14]. Lo mismo ocurrió con aquellos en prevención primaria con diabetes mellitus tipo 2, cuando se utilizaron los sistemas Framingham y SCORE[15]. Por otro lado, se calculó la SCORE de riesgo en pacientes hipotiroideos con factores de riesgo de 0 a 1 en prevención primaria, en los que no fue necesaria la evaluación del riesgo cuando se aplicaron las guías del NCEP-ATP III[15].

Para el sistema SCORE, el gráfico de 10 años se calculó el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal por sexo, edad, presión arterial sistólica, tabaquismo y cociente colesterol total/colesterol HDL[15]. El riesgo de diabetes se evaluó mediante el FINDRISC score con las variables correspondientes a dicha escala[16].

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartil) según su distribución y las variables cualitativas como porcentajes con intervalos de confianza del 95%. Se realizó la prueba "t" de Student para evaluar las diferencias entre dos variables. Un valor de $p<0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos de los resultados de la base de datos se realizaron con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS para Windows, v.20.1; Chicago, IL).

Consideraciones Éticas

Los aspectos éticos de este trabajo de investigación se llevaron a cabo sobre la base de los criterios del Informe Belmont, ajustados a sus principios de respeto a la persona, beneficencia y justicia y, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964. Así mismo, estará sujeto a la legislación venezolana y su código de deontología médica de 1985 (actualmente vigente) en su título V, capítulo 4, en lo referente a la investigación en seres humanos. Se resguarda la privacidad e integridad física de los participantes. Mediante consentimiento informado se explicaron los objetivos, procedimientos que se realizaron y de los riesgos y complicaciones inherentes.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan las características basales de la población incluida en el estudio así como el tiempo de diagnóstico y la dosis media de levotiroxina.

Tabla I. Características de la cohorte de pacientes y sus variables.

Variable	Valores
Edad Media	79.5 ± 14.1 años
Género	Femenino 68% - Masculino 32%
Tiempo de diagnóstico del hipotiroidismo	11.8 ± 5.6 años
Dosis media de levotiroxina	75 ± 51 mcg

En la Tabla II, en cuanto a los criterios del ATP-III estos fueron los hallazgos encontrados en la cohorte de 100 pacientes. Se encontró prevalencia de cifras elevadas de IMC, circunferencia abdominal, glicemia, colesterol total y TAG en una muestra importante de la población a estudio. Por otro lado, el 59% de la población tiene cifras normales de presión arterial, y 61% con HDL normal.

Tabla II. Criterios del ATP-III y resultados de la cohorte de pacientes.

Criterios del ATP-III	Resultados
IMC	
Elevado	**65%**
Normal	**35%**
Tensión arterial	
Elevada	**41%**
Normal	**59%**
Circunferencia abdominal	
Elevada	**79%**
Normal	**21%**
Glicemia	
Elevada	62%
Normal	38%
Colesterol total elevado	
Elevado	67%
Normal	33%
HDL	
Bajo	39%
Normal	61%
Triglicéridos	
Elevados	63%
Normales	37%

En la Tabla III. Se refleja el riesgo cardiovascular estimado por los 3 SCORES en cuanto a las modalidades de bajo, moderado y alto riesgo.

Tabla III. Prevalencia de pacientes con hipotiroidismo con riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto según Framingham (<10%, 10% -20% y> 20%), SCORE (<3%, 3% -4% y ≥5%) y PROCAM (<10%, 10% -20% y> 20%).

Riesgo	Bajo	Moderado	Alto
FRAMINGHAM	71%	15%	14%
SCORE	64%	22%	14%
PROCAM	59%	28%	13%

En la Tabla IV, en cuanto a la relación a los valores de riesgo cardiovascular por género se presentó una prevalencia de bajo riesgo en mujeres según las 3 escalas. A su vez, se observó mayor prevalencia en hombres que en mujeres para alto riesgo cardiovascular.

Tabla IV. Prevalencia de pacientes clasificados en riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto según el género según FRAMINGHAM (<10%, 10% -20% y> 20%, respectivamente), SCORE (<3%, 3% –4%, y ≥5%, respectivamente), PROCAM (<10%, 10% –20% y> 20%, respectivamente)

Scores y riesgo	*Mujeres*	*Hombres*
FRAMINGHAM		
Bajo	52%	19%
Moderado	10%	5%
Alto	6%	8%
SCORE		
Bajo	48%	16%
Moderado	15%	7%
Alto	5%	9%
PROCAM		
Bajo	53%	6%
Moderado	11%	17%
Alto	4%	9%

En la Tabla V, se presenta la correlación entre el control del perfil tiroideo y el riesgo cardiovascular de acuerdo a los 3 scores.

En la Tabla VI, se observa los puntajes obtenidos del FINDRISC para los pacientes integrantes del estudio en base al riesgo catalogado como bajo, moderado y alto.

Tabla VI. Puntaje del FINDRISC encontrado en los pacientes del estudio.

Puntaje FINDRISC	Valor
Bajo riesgo	38%
Moderado riesgo	34%
Alto riesgo	28%

Tabla V. Correlación entre el control del hipotiroidismo y el riesgo cardiovascular de acuerdo a los 3 scores

Variables	Valor de p para Bajo riesgo		Valor de p para Moderado riesgo		Valor de p para Alto riesgo	
Framingham	Hipotiroidismo controlado p = 0.089	Hipotiroidismo no controlado p = 0.075	Hipotiroidismo controlado p = 0.154	Hipotiroidismo no controlado p = 0.128	Hipotiroidismo controlado p = 0.052	Hipotiroidismo no controlado **p =0.046
SCORE	Hipotiroidismo controlado p = 0.102	Hipotiroidismo no controlado p = 0.119	Hipotiroidismo controlado p = 0.095	Hipotiroidismo no controlado p = 0.101	Hipotiroidismo controlado p = 0.061	Hipotiroidismo no controlado **p = 0.043
PROCAM	Hipotiroidismo controlado p = 0.115	Hipotiroidismo no controlado p = 0.131	Hipotiroidismo controlado p = 0.087	Hipotiroidismo no controlado p = 0.099	Hipotiroidismo controlado p = 0.055	Hipotiroidismo no controlado **p = 0.039

**Significancia estadística encontrada en el análisis entre variables.

DISCUSIÓN

El presente estudio demostró que la presencia de criterios de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo es realmente alta, principalmente en el género femenino (68%) en comparación al masculino (32%). El tiempo de diagnóstico del hipotiroidismo fue de 11.8 +/- 5.6 años. El principal criterio de síndrome metabólico fue la presencia de circunferencia abdominal, seguida de colesterol total elevado y un elevado índice de masa corporal, siendo encontradas en la población con hipotiroidismo a nivel internacional[16]. Son preocupantes estos valores puesto que señalan una alta prevalencia de criterios de síndrome metabólico en esta cohorte poblacional en particular.

La ecuación de Framingham clasificó un mayor porcentaje de pacientes de género femenino con hipotiroidismo con riesgo cardiovascular bajo en comparación con las ecuaciones PROCAM y SCORE. Este estudio mostró una alta prevalencia de pacientes con hipotiroidismo con bajo riesgo cardiovascular independientemente del sistema de riesgo cardiovascular utilizado.

La concordancia observada entre Framingham y PROCAM fue del 84% (w 0.45, $p<0.0001$), entre Framingham y SCORE 79.2% (w 0.37, $p<0.0001$) y entre PROCAM y SCORE 90.4% ($p<0.42$, $p<0,0001$). Sin embargo, algunos estudios señalan que las diferentes escalas para la estimación del riesgo cardiovascular global en la población general podrían subestimar el riesgo real en los pacientes con hipotiroidismo[17]. Los valores del riesgo cardiovascular alto estimados por género fueron casi equiparables para los sistemas 3 sistemas de estratificación usados. Se encontró mayor riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo no controlado, mostrando correlación estadística para los 3 sistemas de estratificación utilizados, estos hallazgos concuerdan con la mayor mortalidad incluida la de tipo cardiovascular en quienes no presentan control de la enfermedad como se ha demostrado en otros estudios[18]. Adicionalmente se encontró que el riesgo de desarrollo de diabetes es estimado como bajo en el (38%), moderado en (34%) y alto en el (28%) cuyos resultados son similares a los encontrados en otros estudios[19-20]. El presente estudio enfatiza la necesidad de validar las diferentes ecuaciones de riesgo utilizadas para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo y adaptar como propuesta la inclusión del perfil tiroideo en la evaluación integral, así como de estimar mediante el FINDRISC los riesgos para alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos para dichas cohortes de pacientes.

CONCLUSIONES

La evaluación global del riesgo se ha convertido en un componente aceptado de las guías clínicas y recomendaciones en medicina cardiovascular. El síndrome metabólico condiciona un mayor riesgo cardiovascular en la población general, incluyendo pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo especialmente no controlado muestra una asociación con mayor riesgo de enfermedad coronaria a través de los 3 sistemas de estratificación usados en el presente estudio. El reemplazo adecuado con terapia de reemplazo hormonal en pacientes con hipotiroidismo es una estrategia fundamental para disminuir los riesgos potenciales. Así mismo el riesgo del desarrollo de diabetes mediante FINDRISC mostró una alta proporción de pacientes como moderado y alto riesgo.

Este estudio está limitado por múltiples variables. En primer lugar por su diseño retrospectivo y transversal en un único centro. En segundo lugar, no realizamos un seguimiento prospectivo de los eventos clínicos de los pacientes. En tercer lugar, no seguimos a los pacientes en cuanto al control metabólico a lo largo del tiempo. Cuarto, algunos de nuestros análisis pueden estar limitados por un tamaño de muestra pequeño así como el volumen escaso en el subgrupo de hombres quienes presentan un mayor riesgo cardiovascular a edades más tempranas lo cual puede convertirse en un sesgo al momento de hacer los análisis. Consideramos realizar estudios con muestras más amplias de pacientes y revisar la evidencia científica derivada a posteriori en la caracterización de esta cohorte poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al.** Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. Nutr Rev. 2017; 75:307-26.
2. **Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ-H.** Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2020; 23:189.
3. **Choo J, Yoon S-J, Ryu H, Park M-S, Lee H, Park Y, et al.** The Seoul metropolitan lifestyle intervention program and metabolic syndrome risk: A retrospective database study. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2016; 13:667.
4. **Ter Horst R, Van den Munckhof ICL, Schraa K, Aguirre-Gamboa R, Jaeger M, Smeekens SP, et al.** Sex-specific regulation of inflammation and metabolic syndrome in obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020; 40:1787-800.
5. **Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, Guo Y, et al.** Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. Diabetologia [Internet]. 2017; 60:1261-70.
6. **Gouveia ER, Gouveia BR, MarquesA, Peralta M, França C, Lima A, et al.** Predictors of Metabolic Syndrome in Adults and Older Adults from Amazonas, Brazil. International journal of environmental research and public health, 2021; 18: 1303.
7. **Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K.** Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel

for early detection, management, and risk stratification in the west Virginian population. Int J Med Sci. 2016; 13:25-38.

8. **Tang K, Zhang Q, Peng NC, Zhang M, Xu SJ, 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. 2020; 48:030006052096687.
9. **Shin KA, Kim EJ.** Association between thyroid hormone and components of metabolic syndrome in euthyroid Korean adults: A population-based study. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2021; 100:e28409.
10. **Tian L, Shao F, Qin Y, Guo Q, Gao C.** Hypothyroidism and related diseases: a methodological quality assessment of meta-analysis. BMJ Open. 2019; 9:e024111.
11. **Kim HK, Song J.** Hypothyroidism and diabetes-related dementia: Focused on neuronal dysfunction, insulin resistance, and dyslipidemia. Int J Mol Sci. 2022; 23:2982.
12. **Liu FH, Hwang JS, Kuo CF, Ko YS, Chen ST, Lin JD.** Subclinical hypothyroidism and metabolic risk factors association: A health examination-based study in northern Taiwan. Biomed J. 2018; 41:52-8.
13. **Versteylen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L.** Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. J Nucl Cardiol. 2011; 18.
14. **Romanens M, Szucs T, Sudano I, Adams A.** Agreement of PROCAM and SCORE to assess cardiovascular risk in two different low risk European populations. Prev Med Rep. 2019; 13:113-7.
15. **Saif-Ali R, Kamaruddin NA, AL-Habori M, Al-Dubai SA, Ngah WZW.** Relationship of metabolic syndrome defined by IDF or revised NCEP ATP III with glycemic control among Malaysians with Type 2 Diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2020; 12.
16. **Jølle A, Midthjell K, Holmen J, Carlsen SM, Tuomilehto J, Bjørngaard JH, et al.** Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019; 7:e000769.
17. **Teixeira P de F dos S, dos Santos PB, Pazos-Moura CC.** The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020; 11:204201882091786.
18. **Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC.** Metabolic syndrome, thyroid function and autoimmunity - the PORMETS study. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019; 19:75-83.
19. **Li R-C, 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. 2020; 10:2261.
20. **Bermúdez V, Salazar J, Añez R, Rojas M, Estrella V, Ordoñez M, et al.** Metabolic Syndrome and subclinical hypothyroidism: A type 2 diabetes-dependent association. J Thyroid Res.2018:2018:8251076.