

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL POR MEDICIÓN DE LA ÍNTIMA MEDIA ARTERIAL, PCR ULTRASENSIBLE Y VASODILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO EN MUJERES ECUATORIANAS CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

ENDOTHELIAL FUNCTION ASSESSMENT THROUGH INTIMA MEDIA THICKNESS MEASUREMENT, ULTRA-SENSITIVE CRP, AND FLOW-MEDIATED VASODILATATION IN ECUADORIAN WOMEN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL POR MEDIÇÃO DA INTIMA MEIA ARTERIAL, PCR ULTRASSENSÍVEL E VASODILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO EM MULHERES ECUATORIANAS COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

MARILYN AROSEMENA CORONEL¹, JULIZZA SÁNCHEZ ARMIJOS¹, DANIEL TETTAMANTI MIRANDA^{1,2}, DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO¹, YADIRA CAMPAÑA D.²

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

² Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

Resumen

Introducción: a nivel mundial ha aumentado el diagnóstico del hipotiroidismo subclínico. Se conoce que la hipofunción de las hormonas tiroideas trastorna el metabolismo de los lípidos a través de la disminución cuantitativa de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la disfunción endotelial no ha sido determinada con exactitud. **Objetivo:** determinar la relación entre los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la función endotelial. **Materiales y métodos:** estudio observacional, transversal en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, realizado mediante dos determinaciones de TSH entre 4 y 10 mUI/L y tiroxina libre (FT4) entre 0.7 y 1.9 ng/dL. La función endotelial se estableció mediante la medición del grosor de la capa íntima-media de la arteria braquial, la vasodilatación mediada por flujo en ecografía Doppler y los niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCR). Se utilizó test de correlación de Pearson para establecer relación entre los niveles de TSH y PCR. **Resultados:** se incluyeron 16 pacientes de sexo femenino con hipotiroidismo subclínico, con una media de edad de 49 años, en quienes no se encontró correlación significativa entre los niveles de TSH y PCR ultrasensible ($p=0.43$). En relación a los niveles de TSH y la respuesta vasodilatadora la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.96$), al igual que la relación entre PCR ultrasensible y vasodilatación que no fue significativa ($p=0.79$). **Conclusiones:** no se encontró correlación entre los niveles de TSH y las alteraciones de la función endotelial. Es recomendable realizar estudios longitudinales en los que se pueda recolectar información que permita establecer si existe o no asociación entre estas variables.

PALABRAS CLAVE: hipotiroidismo, vasodilatación, endotelio, vascular.

Abstract

Introduction: diagnosis of subclinical hypothyroidism has increased worldwide. It is known that hypofunction of thyroid hormones disrupts metabolism of lipids quantitatively decreasing low density lipoprotein receptors. However, connection between subclinical hypothyroidism and endothelial dysfunction has not been accurately determined. **Objective:** to determine the relationship between the levels of thyroid stimulating hormone (TSH) and endothelial function. **Materials and methods:** an observational, cross-sectional study in patients with a diagnosis of subclinical hypothyroidism, performed by two TSH measurements between 4 and 10 mUI/L and free thyroxine (FT4) between 0.7 and 1.9 ng/dL. The endothelial function was established by measuring thickness of the intima-media layer of the brachial artery, flow-mediated vasodilation in Doppler ultrasound and levels of ultrasensitive C-reactive protein (CRP). Pearson's correlation test was used to establish a relationship between TSH and CRP levels. **Results:** 16 female patients with subclinical hypothyroidism were included, with a mean age of 49, among whom no significant correlation was found between TSH levels and ultrasensitive CRP ($p=0.43$). Regarding TSH levels and vasodilator response, difference was not statistically significant ($p=0.96$), relationship between ultrasensitive CRP and vasodilation were not significant ($p=0.79$) either. **Conclusions:** no correlation was found between TSH levels and alterations in endothelial function. It is advisable to perform longitudinal studies where information can be collected to establish whether there is relation among these variables.

KEYWORDS: hypothyroidism, vasodilation, endothelium, vascular.

Resumo

Introdução: a nível mundial, se aumentou o diagnóstico do hipotireoidismo subclínico. É conhecido que a hipo-função dos hormônios tiroídianos mudam o metabolismo dos lipídeos pela diminuição quantitativa dos receptores das lipoproteínas de baixa densidade. Porém, a associação entre o hipotireoidismo subclínico e a disfunção endotelial, não tem sido determinada com exatidão. **Objetivo:** determinar o relacionamento entre os níveis do hormônio estimulante da tiroides (TSH) e a função endotelial. **Materiais e objetivos:** estudo observacional, transversal em pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo subclínico, feito mediante duas determinações de TSH entre 4 e 10 mUI/L e tiroxina livre (FT4) entre 0.7 e 1.9 ng/dL. A função endotelial foi determinada mediante a medição da espessura da CAPA íntima-media da artéria braquial, a vasodilatação por fluxo na ecografia Doppler e os níveis da proteína C reativa ultrasensível (PCR). Foi usado o teste de correlação do Pearson para estabelecer um relacionamento entre os níveis de TSH e PCR. **Resultados:** foram incluídos 16 pacientes de sexo feminino com hipotireoidismo subclínico, com uma meia de idade de 49 anos. Uma correlação significativa entre os níveis de TSH e PCR ultrasensível ($p=0.43$) não foram encontrados. Em relação aos níveis de TSH e resposta vasodilatadora, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0.96$), igual que no relacionamento entre PCR ultrasensível e a vasodilatação que não foi significativa ($p=0.79$). **Conclusões:** não tem correlação entre os níveis de TSH e as alterações da função endotelial. É recomendável fazer estudos longitudinais nos que a coletar informação que permita estabelecer se há associação entre estas duas variáveis.

PALABRAS-CHAVE: hipotireoidismo, vasodilatação, endotélio, vascular.

RECIBIDO: 13/11/2015

ACEPTADO: 16/05/2016

CORRESPONDENCIA: marilyn_rosemena@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.23878/medicina.v19i4.697>

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es una entidad con una prevalencia de 4-15 % en la población femenina en la cual los niveles de fracción libre de tiroxina (FT4) están en rango normal (0.7-1.9 ng/dl) con valores anormales de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (>4-10 mIU/L). Las disfunciones tiroideas asintomáticas hoy en día son diagnosticadas con mayor frecuencia, siendo incluso detectadas de manera fortuita a través de exámenes de laboratorio.¹⁻⁶

La hipofunción de la glándula tiroidea genera disminución de la lipólisis, descenso de la actividad de la lipoprotein lipasa y disminución de la formación de receptores lipoproteínas de baja densidad (LDL) resultando en la acumulación de lípidos a nivel de los vasos sanguíneos. Estudios previos tales como el de Cabral et al (2009) han demostrado que los pacientes con HSC tienen niveles de colesterol LDL mayores respecto a sujetos sanos.⁶⁻¹¹

En la literatura médica no se encuentran resultados concluyentes acerca de los efectos lesivos a nivel micro y macro en los vasos sanguíneos cuando los niveles de TSH están elevados en pacientes asintomáticos.⁷⁻¹¹ Conociendo su fisiopatología e implicación cardiovascular, el estudio fue conducido con la hipótesis de que en pacientes con HSC existen signos precoces de daño endotelial y que éstos pueden ser evidenciados a través de un engrosamiento de la íntima-media en la arteria braquial, elevación de la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible y un retraso de la respuesta vasodilatadora mediada por flujo.¹²⁻¹⁴ Los niveles de PCR ultrasensible y la vasodilatación mediada por flujo pueden demostrar de manera acertada el estado del endotelio y su grado de inflamación.¹²⁻²⁰

El objetivo del estudio fue correlacionar niveles de TSH con las alteraciones del endotelio determinada a través de niveles de PCR ultrasensible y vasodilatación mediada por flujo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal desde el 4 de abril de 2014 al 6 de agosto del mismo año, en el área de consulta externa de endocrinología del hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil, Ecuador. Los sujetos con diagnóstico de HSC fueron elegidos para participar en el estudio de acuerdo a

los siguientes criterios de inclusión y exclusión: sexo femenino, edad comprendida entre 20 y 80 años, evidencia de disfunción tiroidea certificada por laboratorio con TSH entre 4,0-10,0 mIU/L y FT4 normal (0.7-1.9 ng/dl), en por lo menos dos ocasiones, con intervalos mayores a un mes, no tener historia previa de reemplazo hormonal, y no haber estado hospitalizada en los últimos dos meses. Además, las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica o algún tipo de neoplasia fueron excluidas.⁶⁻⁹ Se seleccionaron pacientes de sexo femenino debido a que el HSC es más frecuente en mujeres.²

Las variables estudiadas fueron edad (años), presión arterial (mmHg), niveles de TSH (mIU/l), FT4 (ng/dl) y PCR ultrasensible (mg/l). Los valores de presión arterial, TSH (mIU/l) y FT4 (ng/dl) fueron obtenidos en la consulta con el médico del área de consulta externa de endocrinología del hospital Luis Vernaza de Guayaquil. Los valores de PCR cuantitativa ultrasensible fueron obtenidos al día siguiente de la consulta a través de una venopunción entre las 8 y 10 de la mañana y que cumplieran con 8 horas de ayuno, no consumo de tabaco, cafeína o medicamentos en las 4 a 6 horas previas. Posteriormente los pacientes fueron agendados para realizar una ecografía de la arteria braquial a través del método Doppler (Philips HD15[®]) donde se obtuvieron valores de grosor íntima media (<0.05cm y > 0.05cm), diámetro de arteria braquial (basal y a los 6 minutos en cm) y respuesta vasodilatadora a los 6 minutos post vasoconstricción (incremento del % del diámetro basal). Para evitar variaciones, la examinación fue realizada en todos los casos por el mismo médico.

En el momento del examen los pacientes se encontraban sentadas en un cuarto con una temperatura de 25°C. Los pacientes no habían comido 3 horas antes del examen. Para cada sujeto, la imagen óptima de la arteria braquial fue obtenida a 5 cm por encima de la fosa antecubital. Se detectó la arteria braquial por el método Doppler y se obtuvo la medición del grosor íntima-media mediante el modo B usando un transductor lineal L12-5 50mm de 12 a 5 MHz. Estos valores fueron calculados como un promedio de dos medidas en un segmento libre de calcificaciones o placas ateroscleróticas en la arteria braquial derecha. La placa aterosclerótica era definida como una lesión engrosada mayor a 1.1mm.

En la imagen se procedió a medir con un trazado entre los bordes correspondientes a la transición de la zona entre lumen-íntima y media-adventicia y el valor fue registrado, además se midió el diámetro basal de la arteria braquial. Luego se aplicó presión al brazo derecho inflando el manguito del esfigmomanómetro (marca American Diagnostic Corporation serie 703®) a 10mmHg por encima de la presión arterial sistólica de cada uno de los hipotiroideos subclínicos. Ésta presión se mantuvo por 5 minutos, posteriormente el manguito fue desinflado y se esperó 1 minuto para medir el diámetro de la arteria braquial postvasoconstricción; de igual forma como se lo hizo previamente. Esto se realizó en una sola ocasión y no se hizo seguimiento de ninguno de los valores.^{8,11,13,24}

Se consideró una respuesta vasodilatadora normal si el diámetro aumentaba >15% de su valor basal después de inducir la vasoconstricción con el manguito del esfigmomanómetro (6 minutos después). La PCR cuantitativa ultrasensible menor 5 mg/l indicaba que no había inflamación, mientras que un valor mayor a 5 mg/l indicaba un estado inflamatorio.

Para evitar sesgo de información, se seleccionó a un médico bien entrenado en la realización de ecografía Doppler y medición de grosor íntima-media braquial, además fue el mismo médico quien hizo las mediciones de todos los hipotiroideos subclínicos. Para evitar sesgo de confusión, excluimos aquellos factores asociados con riesgo cardiovascular y disfunción endotelial tales como: diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Los valores de PCR se dividieron en rangos de 5 en 5: 5.1-10 mg/l, 10.1-15 mg/l, 15.1-20 mg/l y así sucesivamente para determinar asociación entre los distintos rangos. Los valores de TSH se dividieron en: 4-5.9 mIU/l, 6-7.9 mIU/l, 8-10 mIU/l y así sucesivamente para determinar asociación entre rangos. La vasodilatación mediada por flujo se dividió en rangos <15% y >15% para determinar asociación entre distintos rangos.

Los análisis de los datos se realizaron utilizando el software STATA® versión 11.2 para Windows, SPSS® versión 22.2 y Excel® para Mac 2011. Las variables cualitativas se describieron usando frecuencia y porcentaje, mientras que para las variables cuantitativas se calculó la media desviación estándar o rango según fuera apropiado. A través del método de correlación de

Pearson se determinó la correlación entre TSH y PCR ultrasensible, además se analizó mediante contraste de medianas por Wilcoxon a TSH y vasodilatación mediada por flujo y PCR ultrasensible con vasodilatación mediada por flujo. Posteriormente se realizó una tabla comparativa entre los grupos que presentaban respuesta vasomotora versus los que no presentaban respuesta vasomotora contrastando las variables cuantitativas con la prueba t de Student. Se recibió aprobación del Comité Científico del Hospital Luis Vernaza de la ciudad de Guayaquil en marzo del 2014. Todos los datos se manejaron de forma confidencial y se siguieron las recomendaciones de la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Del universo total de pacientes atendidas en el año 2014 por el servicio de consulta externa de endocrinología que fue 1600 pacientes, se demostró la presencia del hipotiroidismo en 35 (2,18 %) al aplicar los criterios diagnósticos. Posteriormente se perdieron 19 pacientes en el estudio por no concurrir a citas programadas para determinar su respuesta vasodilatadora. Al analizar las características sociodemográficas y clínicas de los 16 mujeres hipotiroideas subclínicas (n=16) se obtuvo edad entre 23 y 80 años, con un promedio de 49 años (DE +/-14.34) (Tabla 1). Fueron excluidas del análisis 19 pacientes: 4 presentaron niveles de TSH >10 mIU/l, 7 tenían diagnóstico de diabetes mellitus, 1 de neoplasia y 3 de hipertensión arterial, y 4 no acudieron a la cita para realizar el estudio ecográfico (figura 1). Previo a la realización del estudio todas las pacientes firmaron el consentimiento informado.

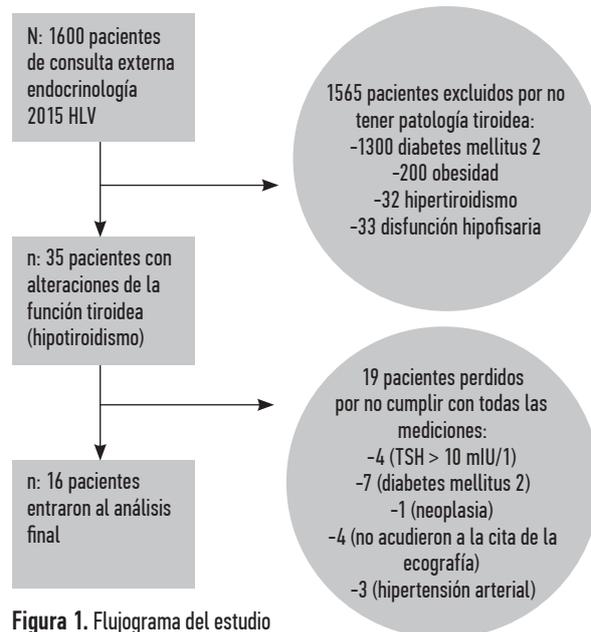


Figura 1. Flujograma del estudio

En cuanto a las características clínicas, de las 16 pacientes, el 100% presentó valores de presión arterial normales (promedio 114/73 mmHg; ± 9.94 mmHg presión sistólica y ± 8.47 mmHg presión diastólica). El promedio de la TSH fue de 5.9 mIU/l ± 3.32 mIU/l y la FT4 en promedio de 1.11 ± 0.22 ng/dl. El grosor íntima media fue en promedio de 0.051 ± 0.014 cm; la respuesta vasodilatadora a los 6 minutos pos vasoconstricción tuvo un promedio de 0.005 ± 0.014 cm. La PCR ultrasensible tuvo como promedio 6.74 ± 7.94 mg/L.

De las 16 pacientes con hipotiroidismo subclínico, 11 (69%) tenían valores de TSH entre 4.0 y 5.9 mIU/l; 4 (25%) tenían entre 6-7.9 mIU/l; 1 (6%) tenía entre 8-10 mIU/l. La FT4 se encontró entre 0.7-1 ng/dl en 5 pacientes (31%) y entre 1 y 1.9 ng/dl en 11 pacientes (69%). El grosor íntima media se encontró entre 0.03-0.05 cm en 9 pacientes (56%) y >0.05 mm en 7 pacientes (44%). La respuesta vasodilatadora a los 6 minutos pos vasoconstricción tuvo una respuesta adecuada ($>15\%$ del diámetro original) en 6 pacientes (37%) mientras que tuvo una respuesta inadecuada en 10 pacientes (63%). La PCR cuantitativa ultrasensible tuvo 10 pacientes con valores entre 0-5 mg/l (60%), 3 entre 5.1-10 mg/l (20%), 1 entre 10.1-15 mg/l (5%), 1 entre 15.1-20 mg/l (5%) y 1 paciente con niveles entre 30.1-35 mg/l (5%). (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

	n: 16	%
Edad		
20-50	10	63
51-80	6	37
Característica clínicas		
TSH		
4-5.9 mIU/l	11	69
6-7.9 mIU/l	4	25
8-10 mIU/L	1	6
FT4		
0.7-1 ng/dl	5	31
1.1-1.9 ng/dl	11	69
Grosor íntima-media		
0.03-0.05	9	56
>0.05	7	44
Respuesta vasodilatadora		
Normal ($>15\%$ de diámetro basal)	6	37
Anormal ($<15\%$ de diámetro basal)	10	63
PCR ultrasensible		
0-5 mg/l	10	60
5.1-10 mg/l	3	20
10.1-15 mg/l	1	5
15.1-20 mg/l	1	5
20.1-25 mg/l	0	0
25.1-30 mg/l	0	0
30.1-35 mg/l	1	5

Al comparar las variables de estudio según su condición de presentar o no respuesta vasomotora, nos encontramos con que sólo la edad y la presión arterial sistólica presentan una diferencia significativa, lo cual nos menciona que ser más joven poseer una presión arterial sistólica debajo de 120 está más relacionado a presentar respuesta vasomotora. (Tabla 2)

TABLA 2. VARIABLES SEGÚN RESPUESTA VASOMOTORA

VARIABLES	SIN RESPUESTA		CON RESPUESTA		VALOR P
	MEDIANA	RANGO	MEDIANA	RANGO	
edad	52	21.5	42	21	0.037
PAS	120	5	110	20	0.05
PAD	70	10	80	17.5	0.23
TSH	5.87	4.36	6.39	1.85	0.2
FT4	1.06	0.09	1.05	0.28	0.23
Grosor íntima	0.06	0.01	0.05	0.03	0.3
PCRULS	3.5	3.43	3.96	6.38	0.25
Resp. 6 min	0.06	0.01	0.06	0.034	0.16

PAS: presión arterial sistólica, **PAD:** presión arterial diastólica, **TSH:** Hormona estimulante de la tiroides, **FT4:** Hormona Tiroxina Libre, **PCRULS:** proteína C reactiva ultra sensible, **Resp. 6 min:** respuesta a los 6 minutos.

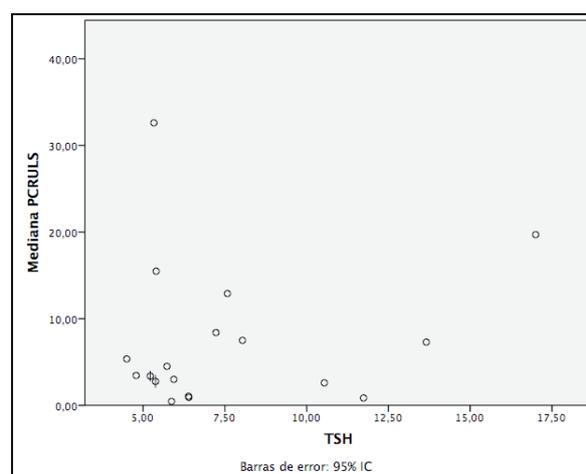


Figura 2. Relación entre TSH (Hormona estimulante de la tiroides) y PCR (Proteína C reactiva)

DISCUSIÓN

La evidencia del presente estudio demuestra que en el HSC no existen cambios precoces en el endotelio vascular. Los cambios precoces de inflamación e injuria endotelial fueron evaluados a través de valores de PCR y vasodilatación mediada por flujo. No existió asociación entre niveles elevados de TSH y aumento en la PCR, ni tampoco entre niveles elevados de TSH y alteración en la vasodilatación mediada por flujo. Existe controversia en cuanto a la asociación y hallazgo de HSC y los cambios precoces vasculares. A pesar de que se ha encontrado asociación

de daño e hipotiroideos, todavía no se ha podido demostrar lo mismo en el hipotiroidismo subclínico.^{1-3,11}

Estudios realizados en diferentes países y poblaciones varían en cuanto a los hallazgos de injuria endotelial vascular. Un estudio realizado en Macedonia con mayor población de hipotiroideas subclínicas, observa que éstas tienen engrosamiento íntima-media carotídea mayor a los pacientes eutiroideos.⁸ Sin embargo, es controversial debido a que otro estudio realizado en una población turca al igual que el presente estudio, no encontró diferencias significativamente estadísticas en referencia al grosor íntima-media braquial o carotídea en hipotiroideas subclínicas vs eutiroideas.¹³ Esto demuestra la falta de consistencia en los hallazgos sobre si las hormonas tiroideas tienen un impacto en las células endoteliales vasculares.

En cuanto a la vasodilatación mediada por flujo, dos estudios realizados (uno en Brasil y otro en Turquía), con características distintas al presente estudio, demostró hallazgos en los que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre disfunción en la vasodilatación mediada por flujo y niveles de TSH en los pacientes con HSC comparado con eutiroideos. En otro estudio con mayor población, se demostró diferencia estadísticamente significativa en la vasodilatación mediada por flujo en los pacientes con HSC, lo que demuestra la falta de consistencia en los cambios endoteliales vasculares en pacientes con disfunción tiroidea subclínica.^{8,11-20}

La PCR es un marcador de inflamación que en reiteradas ocasiones se ha demostrado que se eleva en enfermedades cardiovasculares.²¹⁻²³ A pesar que en el hipotiroidismo subclínico los niveles de PCR son superiores al límite de la normalidad, éstos cambios no son significativos como para concluir que los niveles elevados sean debido a alteraciones vasculares. Existen pocos estudios que han tratado de determinar una asociación, uno realizado en una población turca demostró que los niveles de PCR en los hipotiroideos subclínicos son mayores que en los eutiroideos pero al igual que en el presente estudio ésta diferencia no es estadísticamente significativa.¹⁴

Entre las limitaciones del estudio fueron la muestra pequeña de hipotiroideos subclínicos y el uso de PCR cuantitativa ultrasensible

como marcador de daño vascular. La muestra pequeña estuvo limitada debido a que esta patología muchas veces es infradiagnosticada y es difícil recopilar una muestra significativa.²⁴ El uso de la PCR cuantitativa ultrasensible como marcador de inflamación es sensible pero no específico pues se puede elevar en muchos procesos ajenos a la disfunción endotelial.²⁵ Sus fortalezas fueron el hecho de que es un estudio transversal en el cual se hizo la medición del grosor íntima-media braquial, niveles de PCR cuantitativa ultrasensible y vasodilatación mediada por flujo. Aunque se demuestra que existen márgenes de error debido a la limitación de la muestra, el estudio resalta la no asociación o tendencia entre el aumento de la TSH y cambios vasculares precoces. De manera que debe buscarse otro marcador de riesgo e inicio de alteración en la función endotelial.

CONCLUSIÓN

No se encontraron cambios precoces en el endotelio valorado por vasodilatación mediada por flujo en los pacientes con alteraciones leves en la función tiroidea. Esto se demuestra por la falta de asociación entre niveles de TSH y respuesta vasodilatadora, por tal motivo se asume que en los pacientes con HSC con valores de TSH elevados, no muestran signos de injuria vascular en el endotelio. Es necesario resaltar que por la población pequeña no se pudo demostrar una asociación; no obstante la evidencia es insuficiente para extrapolar los resultados de esta muestra al universo, por la poca población analizada. Es necesario llevar a cabo estudios longitudinales en los que se pueda establecer con mayor certeza la asociación entre los niveles de TSH y respuesta vasodilatadora en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper D. Subclinical Hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine*, Julio 2001; 345 (4).
2. Giampaolo P, Etoore degli U, Corrado B, Cesare C, Pearce E, Braverman L, Elio R. Subclinical hypothyroidism, Endocrinology, diabetes and obesity, Lippincott Williams & Wilkins, Junio 2007; 14 (3): 197-208.
3. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, *Endocrine practice*, 2012; 18 (6).

4. Hak A, Pols H, Visser T, Drexhage H, Hofman A, Witteman J. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study, *Ann Intern Med*, 2000; 132 (4):270-8.
5. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of subclinical hypothyroidism, *European thyroid journal*, 2013; 2(4):215-28.
6. Gunduz M, Gunduz Ercan, Kircelli F, Okur N, Ozkaya M. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism, *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology*. 2012; 1-6.
7. McPhee Stephen J. *Fisiopatología de la enfermedad: Una introducción a la medicina clínica*, 6ta ed. México D.F: Mc Graw Hill, 2010.
8. Velkoska V, Bosevski M, Dimitrovski C, Krstevska B. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia y Metabologia*, 2011; 55 (7).
9. Cappola A, Ladenson P. Hypothyroidism and atherosclerosis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003; 88 (6): 2438-2444.
10. Gao N, Zhang W, Zhang Y, Yang Q, Chen S. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis, *Atherosclerosis*, 2013; 221: 18-25.
11. Cabral M, Teixeira P, Silva N, Morais F, Soares D, Salles E, et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2009; 42:426-432.
12. Dogu K, Tanriverdi H, Fenkci S, Akin F, Uslu F, Kafan A. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2013; 17 (2): 271-275.
13. Cikim A, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism, *Thyroid*, 2004;14 (8): 605-609.
14. Onder E, Aydin Y, Acar E, Cinemre H, Kir S, Gungor A, et al. Carotid intima media thickness increased similarly in subclinical hypothyroidism and clinical hypothyroidism, *Endocrine Abstracts*, 2010; 22: 754.
15. Polak J, Pencina M, Pencina K, O'Donnel C, Wolf P and D'Agostino R. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events, *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365: 213-221.
16. Rodondi N, Elzen W, Bauer D, Cappola A, Razvi S, Walsh J et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality, *JAMA*, 2010; 304 (12).
17. Biondi B, Galderisi M, Pagano L, Sidiropulos M, Pulcrano M, D' Errico. Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency, *European Journal of Endocrinology*, 2009; 161: 323-329.
18. Fen-Yu T, Wen-Yuan L, Li C, Li T, Lin C, and Huang K. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults, *Journal of the American College of Cardiology*, 2012; 60 (8): 730-7.
19. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia, *Endocrine Journal*, 2005; 52 (1): 89-94.
20. Yu YT, Ho CT, Hsu HS, Li CI, Davidson LE, Liu CS, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with elevated high-sensitive C-reactive protein among adult Taiwanese, *Endocrine*, 2013; 44 (3):716-22.
21. Arroyo-Espliguero, R., Avanzas, P., & Kaski, J. C. (2004). Enfermedad cardiovascular aterosclerótica: la utilidad de la proteína C reactiva en la identificación de la placa «vulnerable» y del paciente «vulnerable». *Revista Española de Cardiología*, 57(05), 375-378.
22. Garrido, José Antonio de Jesús Batún, Oscar Alejandro García Padrón, and Marisol Salas Magaña. "Proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide." *Revista Cubana de Reumatología* 18.2 (2016): 111-119.
23. Abascal, L. A. V., Ramos, C. A. E., & Abascal, J. V. (2014). Proteína C reactiva de alta sensibilidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. *Velasco. Holguín. Cuba*. 2011. *UNIANDES EPISTEME*, 1(3).
24. Ochoa, D. R., León, M. P., Gómez, B. A. L., Calzada, C. B., Unzueta, M. T. G., de Castro Fernández, R., & Señarís, J. A. A. Impacto del empleo de umbrales específicos de referencia en el diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas en la mujer gestante. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 2017, 54(1), 21-28.
25. Junqueira, A. S. M., Romêo Filho, L. J. M., & Junqueira, C. D. L. C. Evaluation of the degree of vascular inflammation in patients with metabolic syndrome. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2009, 93(4), 360-366.