



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia

Informe final trabajo de investigación

Falla cardíaca en personas mayores hipotiroideas con diferentes metas de TSH terapéuticas. Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

Laura Moná Barrientos, Heiner Polo Ariza

Estudiantes cohorte 39

Carlos Federico Molina Castaño

Asesor

Trabajo de investigación para optar por el título de
Magíster en Epidemiología

Facultad de Medicina

División de Salud Pública

Universidad CES

Tabla de contenido

Resumen.....	4
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	5
1.1. Planteamiento del problema.....	5 - 7
1.2. Justificación.....	7 - 8
1.3. Pregunta de investigación.....	8
2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL.....	9 - 21
3. HIPÓTESIS.....	21
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	5
1.1 Planteamiento del problema	5
1.2 Justificación	7
1.3 Pregunta de investigación.....	8
2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL	9
4.1 Objetivo General	21
4.2 Objetivos específicos	22
5.1 Enfoque Metodológico de la investigación.....	22
5.2 Tipo de estudio.....	22
5.3 Población.....	23
5.3.1 Población de referencia.....	23
5.3.2 Población de estudio	23
5.3.3 Criterios de inclusión.....	24
5.3.4 Criterios de exclusión.....	24
5.4 Variables	25
5.4.1 Variable dependiente	25
5.4.2 Variables Independientes o covariables	25
5.4.3 Tabla de variables.....	26
5.4.4 Diagrama de variables	Error! Bookmark not defined.

5.5	Recolección de información	29
5.5.1	Fuentes de información.....	29
5.5.2	Técnicas de recolección de información	29
5.5.3	Instrumentos de recolección de información.....	30
5.5.4	Procedimientos de recolección de información	30
5.6	Control de errores y sesgos	31
5.7	Técnicas de procesamiento y análisis de datos	32
8.	DISCUSIÓN	45
	REFERENCIAS	49
	ANEXOS	56

Resumen

Introducción

El hipotiroidismo tiene una alta prevalencia e incidencia; en su forma primaria o manifiesta, alcanzar metas terapéuticas de TSH inadecuadas en la edad geriátrica lesiona el sistema cardiovascular desencadenando falla cardíaca.

Objetivo

Determinar las diferencias en la incidencia de falla cardíaca de personas mayores hipotiroideas con diferentes metas terapéuticas de TSH ajustado por factores sociodemográficos y clínicos, atendidas en el Hospital Alma Máter de Antioquia entre los años 2017 a 2022.

Metodología

Estudio de seguimiento a cohortes que observa de forma retrospectiva en un tiempo de seis años (2017 a 2022) el desarrollo o no del desenlace primario (falla cardíaca) y otros eventos secundarios (cardiopatía isquémica de novo). La población son las historias clínicas de adultos mayores de 65 a 90 años con hipotiroidismo primario atendidos en el Hospital Alma Máter de Antioquia. La cohorte estricta son aquellos individuos que alcanzaron una meta terapéutica de TSH (0.5 a 4.0 mUI/L) y la cohorte laxa es la misma población que alcanzó una meta terapéutica de TSH (4.1 a 8.0 mUI/L). Se realizó un censo total de la población obteniendo 246 historias clínicas (N), 123 para la cohorte laxa (n) y 123 para la estricta (n), los datos obtenidos se procesaron en el software estadístico JAMOV por medio del modelo regresión logística binaria.

Discusión

La incidencia de falla cardíaca fue mayor en pacientes que alcanzaron metas terapéuticas estrictas de TSH con respecto a las metas laxas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p: 0.072$), es posible que el hipotiroidismo manifiesto y tratado sea biológicamente diferente a la forma subclínica, lo que sugiere la importancia de tener metas de TSH ajustadas al grupo etario.

Palabras claves: Insuficiencia cardíaca, tirotropina, tiroxina, hipotiroidismo.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

El hipotiroidismo es una de las patologías endocrinas más frecuentes, afecta hasta el 10% de la población en los EE.UU (1-4) con una prevalencia del 3% al 7 % (5), en Europa es entre 3% al 5 % (6), en adultos mayores de 65 años es alrededor del 16% (14), y con respecto a la forma subclínica hasta en un 15%, representado una disminución en la calidad de vida (2,4), bien sea por sus síntomas o por sus complicaciones. La prevalencia subclínica de la enfermedad en la población general se estima entre 4% al 10 % (12,13) y en los casos no diagnosticados suele corresponder a casi 5% (6,9,11) de la población, mientras que en la falla cardíaca o insuficiencia cardíaca (IC) la prevalencia es del 18% en la población general (2).

El hipotiroidismo primario se define como una elevación de los valores de TSH por encima de los límites de referencia acompañado de una reducción de los niveles de la hormona L-Tetrayodotironina o tiroxina libre (T4L) (5–7), por otro lado, se define el hipotiroidismo subclínico como una elevación de TSH mientras que los valores de T4L está en rangos de normalidad (2–5), ambas definiciones implican que se haya definido un intervalo de valores considerados normales y validados en una población específica, a partir de un estudio con una muestra representativa y estratificada (2,7).

Respecto al género es diez veces más frecuente en mujeres (6,16). Debido al aumento de la esperanza de vida desde mediados del siglo XX, actualmente el grupo de personas mayores de 65 años corresponden al 5% de la población mundial y las proyecciones indican que para el 2050 serían el 16% (2,4,6,14) por ende la prevalencia de la enfermedad en los adultos mayores también incrementa (4,6).

El tratamiento del subgrupo de adultos mayores de 65 años representa un reto terapéutico en hipotiroidismo (14,17), dado que, no hay claridad o se desconoce la meta terapéutica de TSH adecuada o más beneficiosa para este grupo etario, además, al ser una población más predispuesta a la aclorhidria, esto dificulta la absorción gástrica de la molécula farmacológica de Levotiroxina; la presencia de factores socioeconómicos (13,18,19) como lo es el incremento en la tasa de incidencia de pobreza a nivel nacional que se ha presentado entre el año 2017 al 2020 según el análisis de situación en salud en Colombia (20) , pues, esto puede impedir que el paciente cancele el copago del mismo en su centro de salud para adquirir el medicamento o de forma particular; también impactan las creencias culturales (13,19,21) sobre la poca confianza de la población en los tratamientos médicos farmacológicos, lo que disminuyen el acceso a las intervenciones en salud (13,22) y/o son un impedimento para la adherencia a la terapia farmacológica (18,23). Por otro lado, no existen guías de práctica clínica

para esta población (24), la evidencia es escasa (3,4,14,17,25) y está basada en su mayor parte en recomendación de expertos (14,24,26), por lo que la formación del personal médico tiende a no ser suficiente para abordar adecuadamente los casos (6,17).

Los valores normales de TSH se han definido entre el rango de 0.45 – 4.5 miliunidades internacionales por litro (mUI/l) y los valores de T4L entre 0.86 – 1.94 ng/dL (1); estos rangos se han asumido para casi todos los grupos de población adulta (excepto en gestantes, donde hay intervalos específicos para cada trimestre) (1,6,27). Sin embargo, estudios recientes sugieren que la subpoblación mayor de 65 o 70 años, tienen valores distintos de TSH y T4L que se pueden considerar normales (2,4,9,11,17) y que es muy posible que haya un incremento de TSH con la edad sin ser una condición patológica (2,9,11,13). Se estima que alrededor del 15% de los pacientes mayores de 70 años tienen valores de TSH por encima de 4.5 mUI/L y menos del 5% de ellos tiene TSH mayores de 10 mUI/L (4,9,25); en estos grupos de pacientes se ha encontrado que la progresión a desarrollo de síntomas de hipotiroidismo primario y que requieran tratamiento con suplementación de levotiroxina se da a una tasa de 4% anual (4). Esto quiere decir, que la presencia de valores de TSH por encima de 4.5 mUI/L sea la normalidad en gran parte de estos casos y no requieren tratamiento específico, por lo que reconocer dicha situación podría llevar a evitar el sobretratamiento (4,12,14,28).

Las metas del tratamiento en el paciente mayor de 65 años además de normalizar el perfil bioquímico tiroideo son: resolución o control de los síntomas (3,4,7,17,29), disminuir el deterioro cognitivo (4,28,29), disminución del riesgo de padecer falla cardíaca o enfermedad coronaria (17,29), impactar sobre la longevidad y disminuir la fragilidad (29). Las guías de práctica clínica recomiendan que en los pacientes entre 70 y 80 años, las metas de TSH estén entre 4 a 6 mUI/L con una moderada calidad de la evidencia dada la falta de ensayos aleatorizados al momento de su publicación; es de anotar que las guías no incluyen en este grupo los pacientes de post tiroidectomía por neoplasia dado que las metas son específicas del grupo y se busca la supresión de TSH (24); sin embargo, en el 2021 se realizó un ensayo clínico donde no se encontraron diferencias en la calidad de vida en grupos de pacientes llevados a distintas metas de TSH: 0.4 a 4 mUI/L vs 4.1 a 8 mUI/L, lo que sugiere que un tratamiento con metas más laxas y menor uso de levotiroxina no difiere en los beneficios (26); lo que está claro es que el sobretratamiento se asocia con incremento del riesgo cardiovascular (4,7,28,29), falla cardíaca (4,25,29), fibrilación auricular (4,24,25,29) y osteoporosis (24,29,30). Uno de los desenlaces importantes es la presencia de falla cardíaca si no se trata adecuadamente el hipotiroidismo en esta población, la cual está relacionada con mayores valores de TSH como se describe en el estado del arte; La IC constituye un problema de salud pública

que va en aumento, a nivel económico, ha impactado al sistema de salud de EE.UU con más de \$ 30 mil millones anuales aproximadamente. En el mundo, hay más de 23 millones de personas con la enfermedad (31), con respecto a los países desarrollados, su incidencia y prevalencia va en aumento a causa del envejecimiento de los individuos, en Europa, la incidencia total de IC es de aproximadamente 5/1.000 personas-años y su prevalencia del 1% al 2% en la población adulta; más del 50% de los individuos afectados son de sexo femenino, pero tienen una mejor supervivencia que los individuos del sexo masculino. La tasa de mortalidad es del 67% a los 5 años del diagnóstico según un estudio de las cohortes del Framingham Heart Study (FHS) y el Cardiovascular Health Study (CHS) (32).

1.2 Justificación

Debido al envejecimiento de la población y al incremento de la prevalencia del hipotiroidismo, es necesario responder a la pregunta de investigación, para conocer si los niveles de TSH ligeramente elevados (4.1 a 8.0 mUI/L) en personas mayores de 65 a 90 años con diagnóstico de hipotiroidismo primario en manejo con levotiroxina se asocian o no con una mayor frecuencia de falla cardíaca, ya que, el objetivo de TSH se vería modificado con respecto al de los adultos más jóvenes a causa de los cambios fisiológicos de la glándula tiroides reportados en este grupo etario, (14,26), si se pueden corroborar estas conclusiones, representaría un cambio de paradigma en los adultos mayores con hipotiroidismo, pues el objetivo terapéutico sería lograr metas más laxas de TSH ajustadas a la edad y fisiología del paciente, lo que conlleva a usar menores dosis de levotiroxina, menores esfuerzos terapéuticos y disminución en los riesgos de efectos adversos por dosis altas inapropiadas de levotiroxina en este tipo de población, lo que sería una de las implicaciones prácticas que se podría llevar a cabo a nivel clínico.

Traerá beneficios a la sociedad comunitaria y científica, puesto que brindará información sobre metas terapéuticas y podría orientar conductas clínicas. La pregunta de investigación gozaría de relevancia y repercusión en la práctica médica, ya que, es muy probable que se puedan extraer datos dirigidos a la atención de individuos similares a los que se estudiarán y puede abrir la puerta a otras preguntas en población con otras comorbilidades sobre pronóstico o tratamiento (24,34).

Si se pueden corroborar las conclusiones mencionadas, representaría un cambio de paradigma en los adultos mayores con hipotiroidismo, pues el objetivo terapéutico sería lograr metas más laxas de TSH ajustadas a la edad y la fisiología del paciente, lo que conlleva a que se usen menos dosis de levotiroxina (35), se haga un menor esfuerzo terapéutico y se disminuyan los riesgos de

efectos adversos generados por dosis de levotiroxina inapropiadamente altas para este tipo de población.

Es necesario para diseñar futuros ensayos clínicos que investiguen las metas terapéuticas de TSH en el adulto mayor con hipotiroidismo primario y/o secundario (26) y para ampliar la evidencia clínica en un campo donde sigue siendo escasa y que podría facilitar la toma de decisiones terapéuticas.

Es viable y factible, pues se dispone de los recursos financieros, humanos y materiales como la base de datos de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el Hospital del año 2017 a 2022, los investigadores principales y coinvestigadores, equipos y software para ejecutarlo; El proyecto es plenamente aceptable para los profesionales sanitarios que manejan este tipo de pacientes (medicina general, medicina interna, endocrinología y geriatría); el personal de salud del Hospital considera el proyecto viable y aplicable en su institución.

Los resultados de este estudio podrían utilizarse inmediatamente pero es aceptable una demora, ya que, recomendará o sugerirá cómo estudiar y direccionar estrategias terapéuticas de una forma más adecuada para este subgrupo poblacional, siendo su principal aporte práctico, pero también teórico y metodológico, con una gran probabilidad de llevar a cabo las recomendaciones que se deriven de este estudio, especialmente porque la falla cardíaca es un problema de salud pública con altos costos para el sistema de salud.

Las características propuestas para desarrollar el estudio y la pregunta en cuestión permiten que se pueda esperar a contar con los resultados para su aplicación; por otro lado, las consideraciones éticas a tener en cuenta se mencionan en el ítem 6.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de las diferentes metas terapéuticas de TSH en el desarrollo de falla cardíaca de personas mayores de 65 a 90 años hipotiroideas que reciben levotiroxina atendidas en el Hospital Alma Máter de Antioquia entre los años 2017 a 2022?

2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1 REFERENTES CONCEPTUALES.

2.1.2. Definiciones

El hipotiroidismo primario se define como una deficiencia en la síntesis y/o secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) ocasionada por la alteración funcional intrínseca de la glándula tiroides (5–7,39); lo que genera una elevación de los valores de TSH por encima de los límites de referencia y que se acompaña de una reducción de los niveles de la hormona tiroxina libre (T4L) (2,4,7,12,24,39). El hipotiroidismo secundario o central se genera cuando la glándula hipófisis no estimula o no lo hace adecuadamente a la glándula tiroides por medio de la TSH, reflejándose a nivel bioquímico como valores de TSH inapropiadamente normales y T4L muy reducidas o cercanas a la supresión (6,39). Se considera el hipotiroidismo post tiroidectomía como una forma de presentación independiente de la primaria y la secundaria por su origen iatrógeno, pero por bioquímica y clínica indistinguibles de la primaria (6,39).

La falla o insuficiencia cardíaca (IC) se define como un síndrome clínico distinguido por síntomas típicos (32,37,40,41) (disnea de esfuerzos, disnea paroxística nocturna y ortopnea) acompañado de signos también típicos (32,37,38,40,41) (ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, soplo cardíaco, derrame pleural, crépitos pulmonares) causados por un daño en la estructura o funcionalidad del corazón lo que genera un inadecuado gasto cardíaco en reposo o durante el ejercicio (32,38,42). En cuanto a la alteración funcional cardíaca la IC se divide en los siguientes fenotipos: fracción de eyección reducida $\leq 40\%$ (FEr), fracción de eyección ligeramente reducida 40-50% (FEIr) y fracción de eyección conservada $\geq 50\%$ (FEc) (32,38,41,43).

2.2.3. Fisiopatología

La tiroides es una de las glándulas endocrinas de mayor tamaño, está ubicada en la porción anterior de la tráquea entre la mitad del cartílago tiroides y la horquilla esternal (6,39). Contiene dos lóbulos a cada lado unidos por un istmo, su peso aproximado es de quince a veinte gramos (5,6,39). Se ha descrito que su tamaño empieza a disminuir con la edad (2).

Su función primordial es la producción de la hormona tiroidea tiroxina (T4) en un 80% y en un 20% restante de hormona T3 (2,4–6,17,39); la hormona T4 se libera a la sangre y en su mayoría se une a proteínas transportadoras, por lo cual solo el 0.02% está libre y es biológicamente activa; en el músculo esquelético, el hígado y la glándula hipófisis va a ser modificada por las enzimas desyodinasas, que retiran un residuo de yodo de la molécula y se convierte en T3 (2,4–6,17,39). Finalmente es esta última la que tiene el verdadero papel de función hormonal; T3 se une al receptor de hormona tiroidea intracelular (5,6,39), lo que lleva a la

regulación de varios genes relacionados con el metabolismo energético entre otras funciones. Son las concentraciones de T4L que llegan al hipotálamo y a la glándula hipófisis las que hacen parte del ciclo de regulación de estimulación para la secreción de TSH (5,6,12,39).

El ciclo de bio retroalimentación negativa (*bio feedback* en inglés) consta de una interacción de los tres elementos del eje hipotálamo, hipófisis y glándula tiroides (4–6,17,39); la TRH se libera en el hipotálamo y se segrega a la hipófisis, esta última libera TSH que actúa en la glándula tiroides, quien por su parte libera T4 y en menor cantidad T3; son los niveles cambiantes de la primera sobre las células del hipotálamo las que regulan la liberación de TRH (5,6,12,39).

Se ha reconocido por los estudios de observación que los niveles de TSH tienden a ser más altos con la edad (2,4,5,10,12,17,39), en parte se explica por una reducción significativa en la liberación de T3. Se ha postulado que con la edad el nivel de TSH se ajusta porque también lo hace su biorreactividad y por ende su efecto; se cree que dicho ajuste puede estar genéticamente determinado (2,4,5,12,17,29,39,44). Otra teoría, sugiere que la hipófisis se insensibiliza al hipotiroidismo en un proceso de envejecimiento; aunque algunos autores han postulado que ese cambio está asociado con mayor longevidad debido a una disminución del ritmo metabólico (4,44).

La acción de las hormonas tiroideas sobre el corazón se encuentra bien establecida (45–48); la hormona T3 se une a sus receptores específicos en el miocardio, el receptor de hormona tiroidea alfa 1 e induce la regulación de genes involucrados en la contracción muscular, crecimiento y diferenciación celular, ritmo de marcapasos y conducción (45–48). La mayoría de estos efectos se deben a la modulación sobre la bomba de calcio ATPasa y el fosfolamban (45–48). La deficiencia de hormona tiroidea sobre el miocito, disminuye el efecto en la recaptación del calcio y la expresión de proteínas que actúan sobre la contractilidad (45,46,48), lo anterior se traduce en una disminución de la fuerza contráctil, la capacidad de la relajación y una disminución de la frecuencia cardíaca (45,46,48).

Hemodinámicamente esto se ve reflejado, en un aumento de los tiempos de sístole y diástole, lo que lleva a reducción del gasto cardíaco, el volumen minuto y el volumen plasmático (45,46,48); se presentan entonces bradicardia, aumento en la resistencia vascular periférica, presión de pulso estrecha e hipertensión arterial leve (45,46,48). En el individuo esto se puede manifestar como angina de pecho, bloqueos aurículo ventriculares de grado variable e hipertensión diastólica (45,46,48). Teóricamente, el desarrollo de falla cardíaca sería raro en hipotiroidismo porque a la par de los cambios descritos, la demanda y el consumo de oxígeno en los tejidos periféricos también se vería reducida (48),

mientras que por otro lado, sería más común en hipertiroidismo dado el incremento agudo de la hormona y se entraría en un estado de circulación hiperdinámica con aumento de la frecuencia cardíaca y de las demandas metabólicas de los tejidos periféricos (46,48,49).

2.2.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo clásico como se han descrito en los pacientes jóvenes, no siempre están presentes en los adultos mayores (7,17,29), es de resaltar que los síntomas en cualquier población etaria no son específicas ni tampoco al comparar con individuos eutiroides o con leves alteraciones de la TSH (4,7,12,17,25,29). Se hace más difícil en esta subpoblación el diagnóstico ya que muchas veces se consideran como cambios asociados al envejecimiento o por sus comorbilidades (4,17,29).

Los síntomas (quejas subjetivas) que puede reportar el paciente con hipotiroidismo pueden ser compartidas con individuos eutiroides, por lo que se consideran inespecíficos (4,6,39,50) y cuando se evalúan por grupos etarios, se ha documentado que los adultos mayores son oligosintomáticos o tienen manifestaciones muy leves que son atribuidas a otras enfermedades (29,44,50,51).

La lista de manifestaciones relatadas por los pacientes es extensa y sabe que por sí solas tienen un muy bajo poder discriminativo para el diagnóstico de la enfermedad (2,4,6,17,24,29,39), entre las más frecuentemente descritas están: fatigabilidad, letargia, debilidad, mialgias, reducción de la tolerancia al ejercicio, bajo estado de ánimo, disminución en las capacidades neurocognitivas, convulsiones, disfonía, disnea, constipación, xerodermia, intolerancia al frío, retención hídrica y edema (4,7,17,29,39,44,51). Respecto a cada uno de estos síntomas, en un trabajo de 1997 (50), los investigadores calcularon el índice de probabilidad o *Likelihood Ratio* en inglés (LR) positivo (LR +) para cada uno de los síntomas descritos y ninguno de ellos de manera individual tuvo un valor significativo para el diagnóstico, los más relevantes fueron: disfonía con LR + 4.2, xerodermia con LR + 1.3 y mialgias LR + 2.2 (50). Cuando se usaron más síntomas en combinación, al menos siete de trece de ellos, el LR + fue de 8.7 (50) ; lo que confirma la inespecificidad de la clínica para el diagnóstico en todos los grupos de adultos.

En los pacientes con enfermedad manifiesta confirmada por las alteraciones bioquímicas características, se ha descrito que los individuos de 70 años o más reportaron con menor frecuencia aumento de peso, mialgias o intolerancia al frío (7,17,29). En un trabajo prospectivo de casos y controles del 2017, se compararon adultos con el trastorno tiroideo manifiesto confirmado por las pruebas bioquímicas con sus respectivos controles eutiroides (51), encontraron

que la disnea, las sibilancias y el cansancio eran las quejas más comunes entre los enfermos; cuando generaron un modelo de curva de características operativas del receptor (ROC) usando trece síntomas para predecir la presencia de hipotiroidismo, encontraron que esta era buena en hombres jóvenes con un área bajo la curva ROC de 91 % (IC 95 % 82-99.8 %) pero en mujeres mayores el área bajo la curva ROC falló para discriminar a los que tenían la enfermedad : 64 % (IC 95 % 54- 75 %) (51). Lo anterior es explicado porque una minoría de hipotiroideos manifiestos tiene verdaderos síntomas de la enfermedad (7,29,44).

Respecto a los signos encontrados al examen físico, estos pueden variar desde no solo documentar bocio blando y liso o no palpable hasta un estado de mixedema generalizado (7,29,44). Se han descrito la presencia de hipotermia leve, con la piel fría y gruesa (4,6,39), en el área cardiovascular puede haber bradicardia e hipertensión arterial diastólica y hallazgos auscultatorios sugestivos de derrame pericárdico (7,17,29,39,44) , también en casos graves puede haber edema difuso de las extremidades sin fovea (4,6,29,44) y en el aspecto neurológico destacan la bradipsiquia y la disminución de la fase de relajación de los reflejos tendinosos profundos (7,29,44). La falla cardíaca puede cursar como un síndrome acompañante al hipotiroidismo y sus manifestaciones se sobreponen al trastorno endocrino (45,46).

Sobre los hallazgos de laboratorio, la relación entre dislipidemia e hipotiroidismo está bien documentada (2,4,6,12,17,25,29,39,44) y siempre que se encuentre una elevación del colesterol se deben solicitar pruebas tiroideas, especialmente en el anciano (14,17,25,29,39,44,52,53). Adicionalmente, la anemia macrocítica y la alteración en la función renal son signos paraclínicos sugestivos de esta enfermedad en el adulto mayor (29,44,53), aunque hay que aclarar que también pueden ser cambios por el envejecimiento por lo que se deben interpretar y estudiar cuidadosamente (4,12,28,44) .

Como se ha descrito previamente, en lo que respecta a las manifestaciones clínicas de la IC, estas se caracterizan por la presencia de síntomas y signos típicos (32,38), como los que se documentaron desde los criterios de Framingham (38,40), pasando por otros hallazgos más recientemente incluidos como la bendopnea (disnea al inclinar el cuerpo hacia adelante) (54) y signos como la ingurgitación yugular, los crépitos, el edema periférico y la oliguria (32,37,38,40,41,54,55). Sin embargo, en la población de la tercera edad, destaca que la mayoría de los síntomas y signos clásicos de IC están ausentes o son muy sutiles para el clínico (55–57). Esto se debe a que muchos de estos pacientes son frágiles (55), comórbidos (hasta en un 58 % de los casos) (55) y con disminución de la independencia para las actividades básicas del autocuidado (55,57), también contribuyen trastornos cognitivos que dificultan la

capacidad de realizar un buen interrogatorio, el uso de medicamentos y la coexistencia de enfermedad renal (55–57), entre otras.

Los síntomas más comunes en este subgrupo de edad son: la fatiga, la debilidad muscular y las alteraciones cognitivas (57); estas últimas pueden ir desde mínimo cambio del estado mental hasta delirium, insomnio o psicosis (56). A pesar de que la disnea sigue siendo uno de los síntomas cardinales de IC (32,37,38,40,41), es menos común que en población más joven (55–57), esto se debe a que el paciente frecuentemente puede disminuir su carga de actividad física para ajustarse a esta con una menor clase funcional (56,57), además que hay coexistencia de enfermedades osteomusculares y debilitantes crónicas que limitan la deambulaci3n (55). A pesar de que la disnea tiene limitaciones a la hora de la ser evaluada en el anciano con sospecha de falla cardíaca, sigue siendo un sntoma importante del cual se deriva la clasificaci3n de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) que es a la fecha la más difundida y eficaz, por lo que las guías de práctica clínica las recomiendan para la toma de decisiones sobre el impacto de los síntomas (32,38,58), sobre la clasificaci3n en detalle se puede profundizar en las referencias recomendadas. Sobre el desempeño de la clasificaci3n hay poca literatura en la poblaci3n anciana, pero en un estudio observacional de 60 pacientes, realizado en un centro de falla cardíaca en Italia durante cinco años (59), se compararon la clasificaci3n NYHA con la gravedad de la disfunci3n sist3lica y la insuficiencia mitral funcional evaluadas en ecocardiograma principalmente y encontraron una mayor limitaci3n en relaci3n con una clase NYHA más alta, lo que permite inferir que sigue siendo válida incluso en adultos mayores, la principal limitaci3n del estudio además de la baja muestra, fue la dificultad para otorgar los valores de referencia de normalidad a cada parámetro del ecocardiograma dada la falta de estandarizaci3n en este subgrupo poblacional.

En el examen físico, un observador experimentado puede llegar a tener dificultad para diferenciar los hallazgos de IC frente a los de otras enfermedades (57); tal es el ejemplo de los crépitos o el derrame pleural (37,38,57); el edema en miembros inferiores puede ser insuficiencia venosa crónica o retenci3n hídrica por nefropatía o desnutrici3n (37,57), esto aplica para la hepatomegalia o la ascitis (37) e incluso para el examen mental alterado (57). Es importante anotar que la ingurgitaci3n yugular a 45 grados puede estar ausente hasta en el 14 % de ancianos (56,57) a pesar de ser un signo muy específico sobre el estado volémico de un paciente (37). La valoraci3n clínica puede llegar a ser más compleja dada la coexistencia de obesidad y sarcopenia en el mismo paciente (57) .

Los principales hallazgos paraclínicos en el enfoque de IC en el adulto mayor, requieren una interpretaci3n adecuada del contexto y una correlaci3n con los síntomas (55–57); esto es debido a que hay cambios fisiológicos inducidos por

el envejecimiento que pueden pasar fácilmente a ser patológicos (56); un ejemplo de esto es el hallazgo de la disfunción diastólica en el ecocardiograma transtorácico (43,56–58), ya que puede ser el resultado del engrosamiento del tejido miocárdico por un mayor depósito de colágeno (57); así mismo la esclerosis valvular mitral por calcificación puede ser asintomática o llevar a generar estenosis o insuficiencia de la válvula (56), pero las alteraciones más frecuentemente encontradas en este grupo de pacientes son la estenosis aórtica y la cardiopatía isquémica (55–57).

Es de gran importancia señalar que la FEVI puede disminuir de manera dramática en los pacientes ancianos con falla cardíaca (41) pero que lo más frecuente es que en mayores de 65 años se encuentre preservada (56,57). En este escenario es muy importante conocer el papel de la medición de los péptidos natriuréticos: el péptido natriurético cerebral (BNP) por sus siglas en inglés y la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) (32,38,55–57); si bien, es cierto que así como con otros compuestos corporales, sus valores se incrementan con la edad, su aumento es muy leve y siguen siendo excelentes herramientas en el abordaje diagnóstico y pronóstico de IC en mayores de 75 a 80 años (55,57,59,60).

Debido a su vida media más larga, el NT-proBNP es el que se ve más afectado por la edad (56,60), y por ende se ha utilizado más el BNP en los servicios de urgencias en el enfoque de un paciente disneico con sospecha de IC (56,57,59,60). Se ha encontrado que un BNP menor de 50 picogramos por mililitro (pg/mL) tiene un valor predictivo negativo de 96 % (56,57), mientras que un BNP mayor de 100 pg/mL tiene una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 76 % en el diagnóstico de IC (37,59,60). Es importante aclarar que los umbrales de diagnóstico para IC con FEVI preservada son BNP mayor de 35 pg/mL y NT-proBNP mayor de 125 pg/mL (32,38), pero no se hace ninguna indicación por edad según las recomendaciones de las guías de práctica clínica más recientes (32).

2.2.5. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en el anciano.

Actualmente se ha definido que el método de diagnóstico del hipotiroidismo es bioquímico, dada la poca confiabilidad que presentan los síntomas (50,51). La dificultad en este grupo de población recae en los valores de TSH ajustados por la edad y que se definen como normales (2–4,11,12,14,28); según distintas poblaciones el percentil 95 de la TSH varía en función de la edad: en norteamérica en el estudio NHANES III, ese valor correspondía a 5.9 mUI/L en individuos entre 70 a 79 años, y a 7.5 mUI/L en mayores de 80 años (10). En una cohorte escocesa dicho valor era de 5.5 mUI/L en sujetos entre 80 y 90 años,

mientras que fue de 5.9 mUI/L en mayores de 90 años (14). Y en una población en China, el valor fue de 8.9 mUI/L en mayores de 65 años (14).

Dado que no se ha logrado demostrar que haya beneficios en administrar levotiroxina cuando la TSH es menor de 10 mUI/L y los valores de T4L no estén por debajo del límite inferior de referencia (2–4,12,25,28,36,47,61), se ha definido que el diagnóstico es correcto cuando no se cumplen esas dos condiciones (14,24,29,39,44,53,61), siempre y cuando se corrobore que dichas anomalías se sostengan en el tiempo (usualmente por al menos tres meses) (24), que no se den en el contexto de la recuperación de una enfermedad grave y que no haya interferencia con medicamentos como el uso de litio, amiodarona o biotina (14). Adicionalmente la medición de anticuerpos anti-peroxidasa (anti TPO) permite confirmar, de ser positivos, la etiología autoinmune de la enfermedad (6,14,39,44).

Luego de definir el estado funcional del paciente y evaluar la coexistencia de enfermedad cardiovascular y/o falla cardíaca (29,44,53,57,59), existen dos abordajes para la dosificación de la levotiroxina en el adulto mayor: si hay comorbilidad cardíaca muchos autores plantean la necesidad de iniciar con dosis de 25 a 50 microgramos (mcg) diarios de levotiroxina dada la posibilidad de que altas cantidades puedan precipitar cardiopatía isquémica, falla cardíaca o arritmias (14,17,24,44,53); en cambio si el paciente es más robusto y sin comorbilidades se podría iniciar con 50 mcg día (14,17,24,44,53,62).

Este abordaje clásico fue evaluado en un estudio publicado en el 2005 (63), donde se aleatorizó a un grupo de 75 pacientes con una edad entre los 22 a 74 años, a recibir dosis diarias de 25 mcg con incrementos semanales hasta llegar a 1.5 mcg/kilogramo/día (mcg/k/d) (dosis bajas) o una dosis inicial de 1.7 mcg/k/d (dosis altas); al final se encontró que en individuos menores de 65 años, a 16 semanas de seguimiento se alcanzaban metas terapéuticas más rápidamente con dosis altas pero no hubo diferencia significativa en los desenlaces de calidad de vida en ninguno de los dos grupos al finalizar el seguimiento (63).

Respecto al desenlace de falla cardíaca en hipotiroidismo, se desconoce cuánto tiempo y a qué grado se requiere para que las alteraciones tiroideas generen un daño irreversible (45–47); sólo un estudio observacional pequeño no encontró aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica en tres semanas de seguimiento con TSH mayor de 30 mUI/L (64). Es posible que entre más pronto se inicie el tratamiento y se alcancen las metas terapéuticas sea mejor para prevenirlas, al respecto es posible que no solo el control del hipotiroidismo sea un factor en el desarrollo de falla cardíaca. En un estudio de cohorte publicado en el 2020 se encontró que las dosis de levotiroxina (1.46 vs 1.6 mcg/k/d) y los

valores promedio de TSH (2.4 vs 1.78) no tenían diferencias significativas entre individuos hipotiroideos con falla cardíaca y aquellos sin ella (65); como limitantes no se conocen las implicaciones de estos datos dado que fueron individuos que ya sufrían de ambas condiciones sin precisarse la etiología ni la causalidad (65), por ende, estos datos no se pueden relacionar con metas de TSH ni dosis de levotiroxina para la prevención de falla cardíaca inducida por hipotiroidismo.

2.2.6. Estado del arte

La descripción y el análisis de los desenlaces clínicos más relevantes en pacientes mayores de 65 años con hipotiroidismo y diferentes valores de TSH, es un aspecto que se ha explorado poco en la literatura y la mayoría de los datos provienen de estudios realizados en pacientes con la forma subclínica (30,36,47). Los eventos de interés han sido principalmente la calidad de vida y carga sintomática, demencia, falla cardíaca y mortalidad (30,36,52,66). Actualmente las recomendaciones en el tratamiento de la enfermedad manifiesta provienen de extrapolaciones de los resultados de hipotiroidismo subclínico (4) ya que se asumen efectos biológicos y clínicos similares al considerar ambas condiciones como parte del espectro de la misma enfermedad. No existe a la fecha ningún estudio que aborde la incidencia de falla cardíaca en cohortes de dichas características con metas distintas de TSH (3,4).

A la fecha el ensayo clínico más importante que ha evaluado de manera aleatorizada los eventos de interés en pacientes adultos mayores que recibieron suplencia con hormona tiroidea y que estaban con niveles de TSH entre 6 - 8 mUI/L (hipotiroidismo subclínico), fue el TRUST trial publicado en el 2017 (36). En este los investigadores aleatorizaron a una población de 739 pacientes mayores de 65 años con TSH en los rangos descritos en tratamiento con levotiroxina vs placebo y quedaron con valores de TSH (0.4 a 4.6 mUI/L vs 4.61 a 10 mUI/L), se buscó identificar si habían diferencias entre los dos grupos principalmente en la calidad de vida y fatiga, usando escalas validadas para tal fin; los autores reconocieron que su trabajo inicialmente tenía como desenlaces la calidad de vida en enfermedad tiroidea y los cardiovasculares, pero no fue posible aplicarlos cuando se dieron cuenta que no contaban con el poder para ello por la población que fue reclutada.

La presencia de comorbilidades entre los dos grupos fue similar y estaban cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, hipertensión arterial, falla cardíaca y diabetes mellitus. Luego de un seguimiento de un año, los puntajes en las escalas de síntomas y de fatigabilidad no eran diferentes, así como tampoco la incidencia de eventos cardiovasculares ni de eventos adversos (36). De estos datos se ha extrapolado que los desenlaces clínicos en síntomas y calidad de

vida no sean distintos entre pacientes con hipotiroidismo manifiesto con valores de TSH como los descritos en dicho trabajo (3,4); sin embargo, dicha afirmación puede ser cuestionada dado que en los pacientes no se midieron anti TPO y por ende no sabemos si había un trasfondo de enfermedad tiroidea autoinmune lo que pone en duda la aplicabilidad de los resultados y tampoco se evaluó de manera importante la incidencia de eventos cardiovasculares pues fue un desenlace secundario para el que no había suficiente poder estadístico que permitiera identificar diferencias (3,36).

Existen datos de cohortes de individuos más jóvenes con hipotiroidismo primario que sugieren que el inicio de tratamiento y el descenso de los niveles de TSH lleva a cambios significativos en síntomas y en la calidad de vida luego de seis meses de reposición con levotiroxina, lo que apoyaría la tesis de que los efectos de tratamiento en la forma manifiesta y la subclínica tienen implicaciones distintas en el pronóstico de cada una de ellas (36,67).

El concepto actual es que las mismas metas de TSH debieran ser alcanzadas por todos los pacientes con la enfermedad (3,7), aunque algunos autores sugieren que dada la distribución de los valores normales en los grupos etarios, se deberían buscar metas “ajustadas por la edad” y se tendrían los mismos beneficios (14,28–30).

Uno de los ensayos clínicos que analizó desenlaces en formas manifiestas de la enfermedad en el subgrupo del adulto mayor fue publicado en 2021, donde los investigadores aleatorizaron a 48 pacientes de 80 años o más con hipotiroidismo primario a ajustar el tratamiento con levotiroxina para lograr metas de TSH en dos grupos: uno entre 0.4 - 4 mUI/L (meta estándar) y el otro entre 4.1-8 mU/L (meta laxa), a un seguimiento de 24 semanas y evaluar si habían diferencias en calidad de vida, síntomas de hipotiroidismo, riesgo cardiovascular o cambios en marcadores de resorción ósea.

Al final no hubo diferencias en los puntajes del cuestionario que medía la calidad de vida ni síntomas, la frecuencia de fatiga fue similar en ambos grupos (37.5 % en el grupo de meta estándar vs 50 % en el grupo de meta laxa), depresión (8.3 % vs 4.2 %), problemas de movilidad o balance (16.7 % vs 16.7 %) y mareo (8.3 % vs 8.3 %); como observaciones se puede mencionar que la muestra fue hecha a conveniencia y por ende no tendría el poder suficiente para identificar diferencias en la población, además el seguimiento se puede considerar muy corto para la aparición de desenlaces clínicos de interés; así mismo se debe destacar la pérdida del seguimiento de ocho de los 48 pacientes, siendo en su mayoría del grupo de la meta laxa, por lo que tampoco es claro cómo podrían modificar sus resultados; a pesar de lo anterior este estudio brinda elementos

que pudieran soportar algún beneficio para la búsqueda de metas ajustadas por el grupo etario (26).

Hasta ahora parece que podría ser adecuado personalizar las metas de TSH en esta población acorde a su edad (4,24,29) por lo descrito anteriormente; sin embargo, un estudio europeo publicado en el 2017 buscó establecer si habían cambios en la mortalidad en pacientes hipotiroideos que fueran manejados según varias metas. Fue un trabajo observacional prospectivo de individuos entre 60 y 80 años con hospitalización en un nivel de alta complejidad y se les hizo seguimiento por una media de 997 días; fueron 611 pacientes, de los cuales el 72 % eran mujeres y el promedio de la edad fue de 71 años; se dividieron en cinco categorías según la TSH promedio: menores de 0.5 mUI/L, entre 0.5 y 2.5 mUI/L, entre 2.5 a 5 mUI/L, entre 5 y 10 mUI/L y mayores de 10 mUI; la primer y última categoría fueron excluidas del análisis por el bajo número de pacientes en ellas. Los demás grupos entre sí eran muy similares excepto porque había una mayor carga de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y falla cardíaca entre aquellos con TSH entre 5 y 10 mUI/L.

El Hazard Ratio (HR) para mortalidad luego del ajuste por comorbilidades entre aquellos con TSH entre 5 y 10 mUI/L vs los de 0.5 a 2.5 mUI/L fue de 2.3 con un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) de 1.6 a 3.4; mientras que para los de TSH entre 2.5 y 5 mUI/L el HR fue 2.2 (IC 95 % 1.6 - 3.2). Lo anterior sugiere una asociación entre mayor mortalidad y valores más altos de TSH por encima de 5 mUI/L; sin embargo, dada la naturaleza prospectiva del estudio no se puede afirmar totalmente la causalidad (66); también es de recalcar que a pesar del ajuste, los pacientes con TSH más altas eran más comórbidos y susceptibles a menor adherencia a la terapia con levotiroxina o a un manejo más laxo, incluso a otras comorbilidades que no es posible balancear en la comparación.

El estudio tiene una fortaleza al ser el primero en describir la mortalidad en individuos con hipotiroidismo manifiesto y también a la baja pérdida de seguimiento en sus grupos. Como desventajas hay varios elementos sobre la medición de la TSH y la duración de la enfermedad que no quedaron especificados y que pudieran influir en la interpretación y aplicación de los resultados. Lo anterior genera más preguntas y hace que sea cada vez más difícil generalizar una meta terapéutica, por ende, no queda clara la validez de “metas ajustadas a la edad” ni para la reducción de mortalidad o prevención de desenlaces cardiovasculares.

En una revisión sistemática de la literatura que revisó 27 estudios de cohorte con 1114638 pacientes mayores de 60 años, mostraron un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, con un riesgo relativo (RR) de 1.26 (IC 95 %:

1.15-1.37); sin embargo, respecto a la mortalidad de causa cardiovascular la asociación no fue significativa: RR 1.1 (IC 95 % 0.84-1.43); es de aclarar que las asociaciones solo se dieron en pacientes con hipotiroidismo franco con RR 1.1 (IC 95 % 1.01-1.2). En el trabajo se desconocían los valores de TSH ni tampoco la incidencia de falla cardíaca; además por la heterogeneidad de los estudios es posible que no se haya identificado la causalidad entre la enfermedad y los desenlaces cardiovasculares (52).

El único estudio que abordó la relación entre el riesgo de falla cardíaca y valores de TSH en ancianos, fue publicado en 2005; y sólo incluyó pacientes con hipotiroidismo subclínico (se analizaron aquellos con TSH mayor a 4.5 mUI/L sin suplementación hormonal). Fueron 2730 individuos con un período de seguimiento de cuatro años, con un promedio de edad de 74.7 años y un 51 % de mujeres, de todos ellos 338 tenían la forma subclínica.

Se encontró que en el grupo de pacientes con TSH mayor o igual a 7 mUI/L, la tasa de eventos de falla cardíaca era más alta: 35 por mil personas por año, cuando se comparaba con eutiroideos; además cada incremento de 4 mUI/L de la TSH se asoció un incremento del 30 % en desarrollo del desenlace. Para pacientes con TSH mayor o igual a 7 mUI/L, el hazard ratio (HR) fue de 2.49 (IC 95 % 1.20-5.18) (47). Como limitaciones del estudio, se tiene una posible subestimación de los eventos dado que la forma de reporte solo incluyó hospitalizaciones por falla cardíaca, además, no se midieron anti TPO por lo que se desconoce la etiología del hipotiroidismo y si había autoinmunidad subyacente (47).

Es posible entonces que valores de TSH por debajo de 7 mUI/L no se asocian a desarrollo de falla cardíaca en individuos con hipotiroidismo manifiesto; aunque como se ha mencionado, es posible que la equivalencia bioquímica no se traduzca en desenlaces clínicos iguales dado que se trata de dos condiciones diferentes (36).

El hipotiroidismo es una entidad frecuente, cuyas dos causas más comunes son la deficiencia nutricional de yodo y la enfermedad autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto) (16); ambas pueden ocurrir en áreas con suficiencia o deficiencia de yodo; aunque en las primeras la prevalencia de la enfermedad está entre 1 y 2 % en la población general (8,10,16,68,69), llegando a estar alrededor del 7 % en pacientes mayores de 85 años (16,68) y en algunas cohortes de mayores de 60 años hasta del 21 % (7,17,29). Es una condición que es hasta diez veces más frecuente en mujeres que en hombres en todas las edades (6,12,16,17), con una incidencia 3.5 a 5 por 1000 personas versus 0.6 a 1 por 1000 personas respectivamente (7,12,14,17,25,29,68,70–72). La carga económica por la enfermedad y sus complicaciones en los EE. UU oscila entre los 460 a 2555

dólares por paciente por año (22), posiblemente sea similar en Colombia, pero no hay datos disponibles.

En Colombia, la información es escasa sobre la prevalencia de los trastornos tiroideos (16,73). En un estudio publicado en el 2018, de 93 pacientes evaluados en un servicio de consulta externa de la ciudad de Bogotá, documentaron una mayoría de mujeres, con un promedio de edad de 73.5 años y el 32 % de la población eran hipotiroideos y recibían suplencia con levotiroxina, aunque el 66 % de ellos no tenían niveles terapéuticos de TSH; por otro lado de aquellos que no tenían el diagnóstico de disfunción tiroidea, el 22 % cumplieron con criterios de la presentación subclínica (73). Estos resultados contrastan con lo reportado en otras cohortes como en el estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea en Colorado, donde el 66 % de los pacientes estaban en metas terapéuticas de TSH y la prevalencia de disfunción tiroidea compatible con la forma subclínica estuvo alrededor de 9.5 % (69). En Latinoamérica, el estudio *Sao Paulo ageing and Health Study* es el principal referente sobre la epidemiología de las enfermedades tiroideas, incluyó 1373 pacientes, de los que alrededor del 60.3 % eran mujeres, con una prevalencia de hipotiroidismo manifiesto del 5.4 % y del subclínico del 6.5 %, a su vez el 81 % de las mujeres en suplencia con levotiroxina estaban en metas terapéuticas y la totalidad de los hombres (74), lo que evidencia algunas similitudes con la población colombiana.

Respecto a la falla cardíaca, es una entidad que afecta a alrededor de 60 millones de personas en el mundo (41,41,45,75), y de ellas 5.1 millones se encuentran en EE.UU (41,75). La incidencia de esta patología viene en aumento debido al incremento de la expectativa de vida y el envejecimiento de las poblaciones (17,32); en Europa se encuentra alrededor de 3 por 1000 personas en todos los grupos etarios y de 5 por 1000 personas en los adultos. Afecta en mayor proporción a mujeres (32,41,75). De acuerdo con las características ecocardiográficas que permiten diferenciar pacientes por su etiología y tratamiento, se clasifican con base a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como: conservada si la FEVI es mayor o igual al 50 %, levemente reducida si la FEVI se encuentra entre 41 y 49 % y reducida si la FEVI es menor al 40 % (32). La frecuencia de estos subtipos varía en función de si la población es ambulatoria o si es hospitalaria, siendo la FEVI reducida la más común en ambos grupos: 60 % vs 50 % (32). Es conocido que los pacientes que sufren esta patología tienen un pronóstico menos favorable si no reciben tratamiento y la mortalidad a uno y cinco años está alrededor de 20 a 53 % respectivamente como se ha documentado en grandes estudios observacionales (32,40,41,45).

Respecto a la correlación entre falla cardíaca e hipotiroidismo (46); un meta análisis extenso de 19354 pacientes con la primera y 2173 con la segunda (45),

buscó identificar la asociación entre ambas; los análisis demostraron que el hipotiroidismo manifiesto y la forma subclínica se asocian a un incremento en la mortalidad por todas las causas incluso luego del ajuste con la reposición de levotiroxina y además se registró un incremento en la tasa de hospitalizaciones por agudización de los síntomas (45). Lo anterior evidencia que entre ambas existe asociación y como también se ha demostrado experimentalmente las funciones de la hormona tiroidea sobre el corazón son varias y su insuficiencia predispone a hipertensión arterial y otras patologías (46).

3. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis de investigación

Hay diferencias en la incidencia de falla cardíaca entre aquellos individuos de 65 a 90 años con antecedente de hipotiroidismo primario en manejo con levotiroxina que han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 0.5 a 4.0 mUI/l (cohorte estricta) y la misma población de estudio que ha alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 4.01 a 8.0 mUI/l (cohorte laxa).

3.2. Hipótesis estadística

H₀: No hay diferencias en la incidencia de falla cardíaca entre aquellos individuos de 65 a 90 años con antecedente de hipotiroidismo primario en manejo con levotiroxina que han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 0.5 a 4.0 mUI/l (cohorte estricta) y la misma población de estudio que ha alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 4.01 a 8.0 mUI/l (cohorte laxa).

H_a: Hay diferencias en la incidencia de falla cardíaca entre aquellos individuos de 65 a 90 años con antecedente de hipotiroidismo primario en manejo con levotiroxina que han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 0.5 a 4.0 mUI/l (cohorte estricta) y la misma población de estudio que ha alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 4.01 a 8.0 mUI/l (cohorte laxa).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Determinar las diferencias en la incidencia de falla cardíaca de personas mayores hipotiroideas en tratamiento con levotiroxina que han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 0.5 a 4.0 mUI/l (cohorte 1) y los que logran una meta terapéutica de TSH entre 4.01 a 8.0 mUI/l (cohorte 2) ajustado por factores sociodemográficos y clínicos atendidas en el Hospital Alma Máter de Antioquia entre los años 2017 a 2022.

4.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.
- Identificar la incidencia de falla cardíaca en la población de estudio según las diferentes metas terapéuticas de TSH.
- Comparar la incidencia de falla cardíaca según metas terapéuticas de TSH en la población de estudio.
- Comparar la incidencia de falla cardíaca en la población de estudio según las diferentes características clínicas y sociodemográficas.
- Establecer el efecto de las metas terapéuticas de TSH sobre el desarrollo de falla cardíaca ajustado por características clínicas y sociodemográficas.

5. METODOLOGÍA

5.1 Enfoque Metodológico de la investigación

El enfoque investigativo del estudio es cuantitativo con un alcance analítico, ya que, pretende estimar la incidencia, la fuerza de asociación y la relación de causalidad entre el factor de exposición de ambos grupos de cohorte y el desenlace conocido como falla cardíaca, controlando las variables de confusión para brindar resultados más precisos, a través del modelo estadístico regresión logística binaria (77), manteniendo una postura epistemológica independiente positivista donde los investigadores se distancian a partir del desenlace falla cardíaca en pacientes hipotiroideos y la búsqueda de objetividad normativa durante el proceso de investigación (78).

5.2 Tipo de estudio

Estudio observacional, retrospectivo (80), de seguimiento a cohortes (83) desde Enero del año 2017 hasta Diciembre del año 2022, estableciendo la exposición según el nivel terapéutico alcanzado de TSH (79).

Se define como cohorte estricta a aquellos individuos de 65 a 90 años con antecedente de hipotiroidismo primario en manejo con levotiroxina que han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 0.5 a 4.0 mUI/l.

La cohorte laxa es la misma población de estudio que ha alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 4.01 a 8.0 mUI/l (47).

Este estudio se enfoca en la revisión de historias clínicas de adultos mayores de 65 a 90 años con antecedente de hipotiroidismo primario que han alcanzado metas terapéuticas de TSH estrictas y laxas (cohortes); para demostrar que un

individuo logró estabilidad de la enfermedad y así poder ingresar a una de las dos cohortes, se tuvo que garantizar algunas condiciones, primero, las últimas dos mediciones de TSH permanecieron en el mismo rango (TSH 0.5 a 4.0 mUI/l para la cohorte estricta ó TSH 4.01 a 8.0 mUI/l para la cohorte laxa), segundo, las mediciones de TSH estuvieron separadas por un mínimo de 3 meses, tercero, el diagnóstico de hipotiroidismo primario se realizó al menos seis meses antes de ingresar al estudio; con respecto a la Levotiroxina, la frecuencia de su consumo fue diariamente y la intensidad de la exposición con una dosis promediada para la semana de 100 a 1925mcg.

El tiempo 0 es cuando se alcanza estabilidad de la enfermedad.

El evento o desenlace principal que se desea encontrar es falla cardíaca, si además, se observan desenlaces secundarios (cardiopatía isquémica) se describen (4,25,36).

El diagnóstico de falla cardíaca será obtenido del diagnóstico reportado en las historias clínicas por el médico internista y/o cardiólogo (32).

Este estudio tiene direccionalidad o relación de causalidad porque el conocimiento clínico, científico y epidemiológico evidencia que la exposición a los niveles de TSH y el uso de las diferentes dosis promediadas de levotiroxina en el tiempo, pueden desencadenar el evento primario conocido como falla cardíaca y otros eventos cardiovasculares clasificados como desenlaces secundarios de dicha exposición.

5.3 Población

5.3.1 Población de referencia

Las historias clínicas de personas mayores de 65 a 90 años independientemente de su sexo, con antecedente de hipotiroidismo primario tratados con levotiroxina que han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 0.5 a 8.0 mUI/l en el Hospital Alma Máter de Antioquia del año 2017 al 2022.

5.3.2 Población de estudio

Se seleccionó por censo total de la población a posteriori, cumpliendo con los criterios de inclusión y careciendo de los de exclusión, con un tamaño poblacional total de (N) 246 historias clínicas incluidas, se dividió en 123 por cada cohorte. La unidad de análisis fueron las historias clínicas de personas con una edad comprendida entre 65 a 90 años con antecedente de hipotiroidismo del Hospital Alma Máter de Antioquia. El cálculo de la muestra se seleccionó a priori con una potencia del 80% para obtener un HR ajustado de 0.44 que estaba en concordancia con la tabla 4 del artículo original de investigación *Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death*, publicado en la Revista Médica JAMA Internal Medicine en el año 2005

por el Médico Nicolás Rodondi, los datos fueron ingresados en el software estadístico EPIDAT versión 4.2.

[14] Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

Datos:

Riesgo en expuestos:	10,600%
Riesgo en no expuestos:	24,091%
Riesgo relativo a detectar:	0,440
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	123	123	246

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

5.3.3 Criterios de inclusión

- Historias clínicas de personas mayores con una edad comprendida entre 65 a 90 años, independientemente de su sexo.
- Tener como antecedente personal patológico hipotiroidismo primario
- Que se garantice estabilidad de la enfermedad para ingresar al estudio
- Tener como antecedente personal farmacológico el uso de Levotiroxina.
- Que el consumo de Levotiroxina sea diariamente.
- Que la dosis promediada de Levotiroxina semanalmente sea de 100 a 1925 mcg.

5.3.4 Criterios de exclusión

- Uso de Liotironina sódica en monoterapia o combinada con levotiroxina al momento de iniciar el estudio.
- Evidencia electrocardiográfica (hipertrofia ventricular izquierda, infarto agudo al miocardio, arritmias cardíacas), clínica (disnea, disnea paroxística nocturna, ortopnea, tolerancia disminuida al ejercicio, fatiga, cansancio, más tiempo para recuperarse del ejercicio, palpitaciones, síncope, edema de miembros inferiores) e imagenológica (cardiomegalia, hipertrofia del ventrículo izquierdo, tamaño aumentado de la aurícula izquierda, disfunción diastólica y/o sistólica con FEVI conservada, FEVI reducida (< 40%) o

ligeramente reducida asociado a síntomas) de falla cardíaca reportadas en las historias clínicas de los individuos al momento del diagnóstico de hipotiroidismo.

- Evidencia electrocardiográfica: depresión o elevación persistente (mayor a 20 minutos) o transitoria (menor a 20 minutos) del segmento ST, ondas T planas, invertidas o pseudo normalizadas; Imagenológica y/o clínica típica (dolor torácico único o irradiado al brazo izquierdo persistente o recurrente) de cardiopatía isquémica reportadas en las historias clínicas de los individuos al momento del diagnóstico de hipotiroidismo.
- Antecedentes personales al ingreso de hipotiroidismo central (definido como TSH inapropiadamente normal con T4L por debajo del límite de referencia), hipotiroidismo subclínico, valvulopatía, cardiopatía congénita, enfermedad renal crónica terminal (definida como TFG menor de 15 y/o en manejo con hemodiálisis), neoplasia maligna de la glándula tiroides.
- Confirmación de tiroiditis de hashimoto en fase hipertiroidea.
- Uso de tratamientos alternativos solos o concomitantes para el manejo de hipotiroidismo.
- Uso de amiodarona.
- Datos insuficientes y/o errados registrados en la historia clínica

5.4 Variables

5.4.1 Variable dependiente

“Falla cardíaca” que se obtuvo por el diagnóstico establecido por el Médico Internista y/o Cardiólogo.

5.4.2 Variables Independientes o covariables

- “Metas terapéuticas de TSH”: cohorte estricta: aquellos individuos de 65 a 90 años con antecedente de hipotiroidismo primario en manejo con levotiroxina que han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 0.5 a 4.0 mUI/l.
- Cohorte laxa: es la misma población de estudio pero éstos, han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 4.01 a 8.0 mUI/l
- Edad
- Sexo
- Escolaridad
- TSH
- Antecedente de hipertensión arterial
- Antecedente de enfermedad renal crónica
- Antecedente de dislipidemias
- Antecedente de tabaquismo
- Cardiopatía isquémica de novo
- Antecedente de hipertensión arterial

- Antecedente de diabetes mellitus
- Dosis de levotiroxina
- Grupo de dosis de levotiroxina
- Hemoglobina
- Creatinina en suero.

5.4.3 Tabla de variables

Factores sociodemográficos

Nº	Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida	Categoría de las variables
1	Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa	Razón	Años	65 a 90 años
2	Sexo	Característica biológica, natural y física que diferencia a un hombre de una mujer	Cualitativa	Nominal	N/A	0 = Femenino 1 = Masculino
3	Escolaridad	Nivel educativo	Cualitativa	Ordinal	N/A	Escolaridad media Escolaridad superior

Factores clínicos

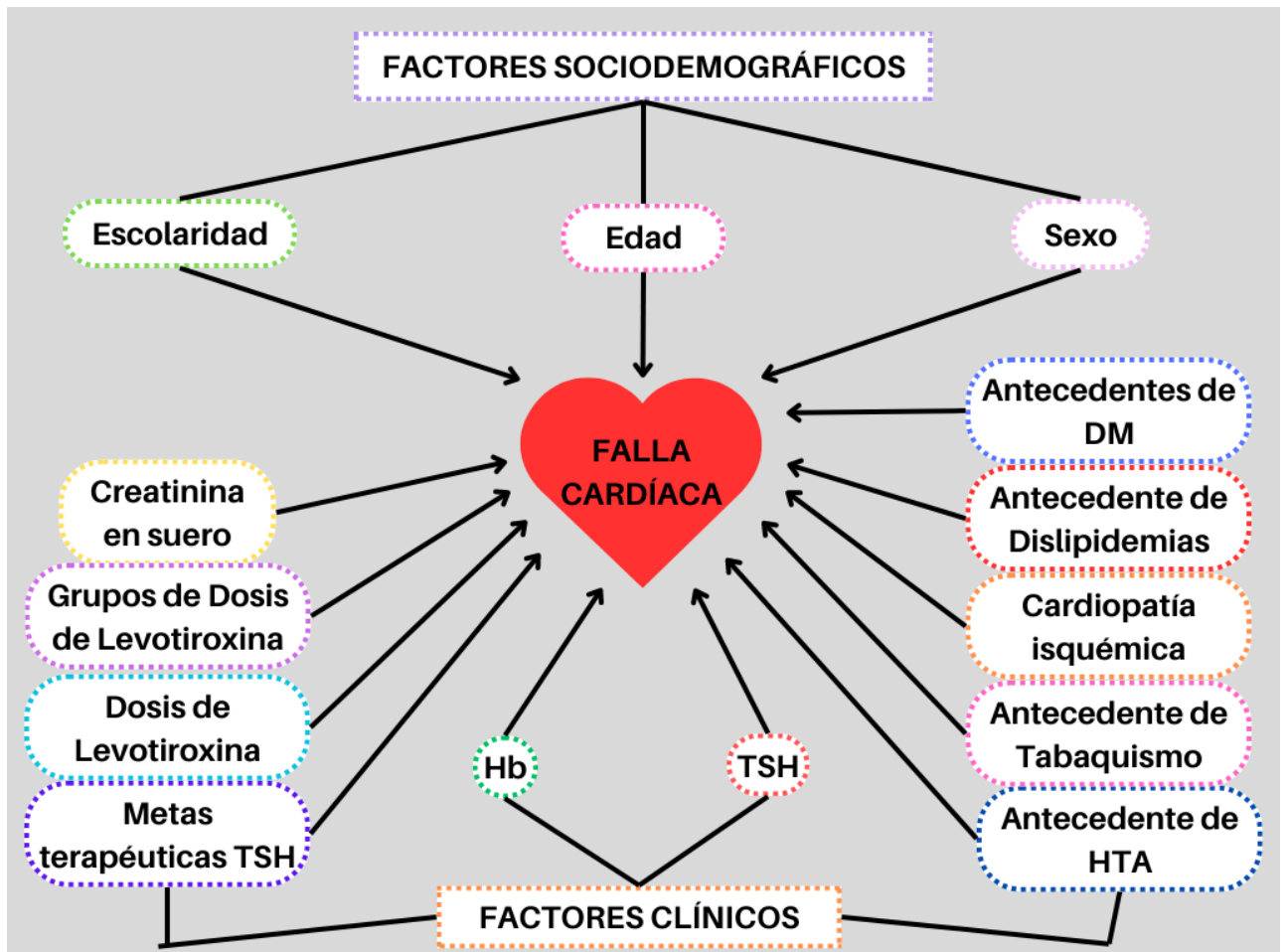
Nº	Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida	Categoría de las variables
1	TSH	Hormona estimulante de la tiroides	Cuantitativa	Razón	mUI/L	TSH_1: 0.5 a 8.0 mUI/L TSH_2: 0.5 a 8.0 mUI/L
2	Metas terapéuticas de TSH	Meta estricta y meta fisiológica	Cualitativa	Nominal	TSH	Estricta = Entre 0.5 a 4.0 niveles de TSH Laxa = Entre 4.1 a 8.0 niveles de TSH
3	Falla cardíaca	Diagnóstico realizado por	Cualitativa	Nominal	N/A	0 = No 1 = Si

		un médico internista y/o cardiólogo durante el tiempo de seguimiento del estudio				
4	Antecedente de hipertensión arterial	Diagnóstico de hipertensión arterial previo al ingreso	Cualitativa	Nominal	N/A	0= No 1= Si
5	Antecedente de enfermedad renal crónica	Diagnóstico de enfermedad renal crónica no terminal previo al ingreso	Cualitativa	Nominal	N/A	0 = No 1 = Si
6	Antecedente de diabetes mellitus	Diagnóstico de diabetes mellitus antes de ingresar al estudio	Cualitativa	Nominal	N/A	0= No 1= Si
7	Antecedente de dislipidemias	Diagnóstico antiguo de dislipidemias previo al ingreso	Cualitativa	Ordinal	N/A	0 = No 1 = Si
8	Antecedente de tabaquismo	Diagnóstico de tabaquismo antes de ingresar al estudio y durante el estudio	Cualitativa	Nominal	N/A	0= No 1= Si
9	Cardiopatía isquémica de novo	Caso nuevo de cardiopatía isquémica diagnosticado durante el seguimiento del estudio por un médico	Cualitativa	Nominal	N/A	0 = No 1 = Si
10	Dosis de Levotiroxina	Hormona tiroxina sintética en forma de molécula bioquímica (medicamento)	Cuantitativa	Razón	mcg	100 a 1925 mcg/semana

11	Hemoglobina	Proteína encargada de transportar el oxígeno en la sangre	Cuantitativa	Razón	g/dL	3 g/dL a 19 g/dL
12	Creatinina en suero	Producto de desecho generado por los músculos y filtrada en la sangre por los riñones	Cuantitativa	Razón	mg/dL	0.5 mg/dL a 5.0 mg/dL
13	Grupo Dosis de Levotiroxina	Hormona tiroxina sintética en molécula bioquímica (medicamento) que según su cantidad predeterminada separada en dos grupos	Cualitativa	Nominal	N/A	Menor o igual a 700 mcg semanales Mayor o igual a 700 mcg semanales

Entre las variables consideradas confusoras son: Hipertensión arterial, infarto agudo al miocardio, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, dislipidemias, tabaquismo.

5.4.4 Diagrama de variables



5.5 Recolección de información

5.5.1 Fuentes de información

La fuente de información es secundaria, pues, se obtiene a partir de los datos disponibles en las historias clínicas de enero del año 2017 a diciembre del año 2022 de la base de datos del Hospital Alma Máter de Antioquia sede ambulatoria de la Ciudad de Medellín. La historia clínica tiene la ventaja de tener un bajo costo y las desventajas de no saber cuál es la calidad del dato, no poder manipular las variables y el lugar donde se obtienen los datos no siempre los entregan de forma rápida.

5.5.2 Técnicas de recolección de información

Es la encuesta cuantitativa, dado que la información de los datos obtenidos provienen de la objetividad y no desde la subjetividad de los participantes y/o investigadores, es un conjunto predeterminado de preguntas que recopila información directamente de la población de estudio a fin de obtener los datos estadísticos objetivos de las variables sobre conceptos o diagnósticos médicos, valores numéricos de los paraclínicos, etc., entre los distintos instrumentos que

contiene, el elegido por este estudio es el formulario, puesto que es objetivo, con validez de constructo porque los resultados de sus mediciones confirman la estructura encontrada en la revisión teórica de la literatura, es confiable, porque tiene la capacidad de obtener las mediciones que corresponden a la realidad que se desea conocer.

5.5.3 Instrumentos de recolección de información

Se elabora un formulario (96) en Microsoft forms con el título “formulario de investigación cuantitativa”, descripción “formulario para la recolección de información del estudio de cohortes retrospectivas paralelas en personas mayores hipotiroideas tratadas con levotiroxina en el Hospital Alma Máter de Antioquia sede ambulatoria prado de la Ciudad de Medellín”, con fondo de color verde claro, tipo de fuente de letra Arial, tamaño 12, color del texto negro, excepto la letra del título que su texto es de color blanco, difuminadas, sobre una base color verde con figuras geométricas, contiene 12 preguntas dicotómicas con nivel de medición nominal, 2 preguntas politómicas con nivel de medición ordinal, 11 preguntas cuantitativas con nivel de medición de razón y de intervalo las cuales están precodificadas bajo el paradigma positivista, el contexto en el que se administra es por medio de la observación, con una prueba piloto exitosa puede ser aplicado a la población de estudio, los datos obtenidos de las variables se descargan en una base de datos exclusiva de los investigadores, se codifican, se revisan y se corrigen posibles errores de codificación para luego analizar los datos usando los análisis bioestadísticos correspondientes, se adjunta este instrumento en el Anexo 10.1

5.5.4 Procedimientos de recolección de información

Se diligencia una carta al Comité Técnico de Investigación del Hospital Alma Máter de Antioquia (HAMA) y al representante legal del Hospital y otra carta dirigida a la coordinación de consulta externa y hospitalización de medicina interna, solicitando sus permisos para realizar el proyecto en la institución, se realiza un anteproyecto del estudio y se envía al Hospital y a la Universidad CES, quienes aprobaron en el año 2022 el inicio del proyecto, luego, la Universidad CES asigna al director de investigación del proyecto, y hace envío del aval expedito al Hospital solicitando permiso para que sus estudiantes e investigadores principales del proyecto puedan acceder a la información de la base de datos, luego de varias observaciones al anteproyecto por parte del Hospital y de las asesorías con el director de investigación, el Comité Técnico de Investigación del Hospital decide aprobar por completo el anteproyecto y entregar la base de datos a los investigadores principales, los investigadores reciben en la base de datos una población total de (N) 3139 historias clínicas de pacientes que tienen un registro de clasificación internacional de enfermedades 10ª edición (CIE-10) E039 (hipotiroidismo, no especificado) y/o E038 (otros hipotiroidismos especificados), filtran la base de datos por los criterios de

inclusión del estudio quedando 1.890 historias clínicas descartadas, 1249 historias clínicas elegibles (n) y seleccionadas para revisión con éstas, crean una base de datos exclusiva de los investigadores, excluyeron 1.003 historias clínicas, de ellas, 857 fueron excluidas por no tener datos insuficientes, 62 por hipotiroidismo subclínico al ingreso, 56 por falla cardíaca al ingreso o previo al diagnóstico de hipotiroidismo, 17 por antecedente de arritmia cardíaca previo al diagnóstico de hipotiroidismo, 6 por tener neoplasia maligna de la glándula tiroidea previo al ingreso, 3 por antecedente de valvulopatía previo al diagnóstico de hipotiroidismo, 1 por tiroidea de hashimoto en fase hipertiroidea, enfermedad renal crónica terminal previo al diagnóstico de hipotiroidismo, ninguna historia clínica tuvo antecedente de cardiopatía congénita previo al diagnóstico de hipotiroidismo, hipotiroidismo central, uso de tratamientos alternativos ni uso de Liotironina sola o combinada o uso de amiodarona, quedando así (N) 246 historias clínicas seleccionadas de forma definitiva para ingresar al estudio, se dividió 123 para la cohorte estricta y 123 para la cohorte laxa posterior a ello se procedió a realizar el análisis estadístico de los datos.

5.6 Control de errores y sesgos

- **Sesgo de confusión**

Para controlarlo, se usa el análisis bioestadístico de los datos, un análisis bivariado para identificar las variables confusoras y un análisis multivariado para controlarlas de forma definitiva a través de una regresión logística (86).

- **Sesgo de selección**

La selección puede controlarse, ya que, los médicos especialistas (internistas y cardiólogos) del hospital están en constante actualización médica, aplicaron los criterios diagnósticos basados en las guías de práctica clínica de falla cardíaca vigentes en los años del estudio (2016, 2021, 2022).

- **Sesgo de pérdida en el seguimiento**

Para controlarlo o mitigarlo se realizan cohortes dinámicas con el fin de lograr que las pérdidas sean menores al 5% para así no invalidar los resultados y con los análisis estadísticos de los datos.

- **Sesgo de mala clasificación**

Para controlarlo, se describe muy bien al inicio del estudio la frecuencia e intensidad de las exposiciones de cada individuo para garantizar la comparabilidad entre las cohortes. Aunque, es una limitación del estudio el no poder controlar los cambios que se presenten en las exposiciones como la adherencia y tolerancia farmacológica y las mediciones de seguimiento estrictas del hipotiroidismo con TSH.

- **Sesgo de fuente secundaria**

Para controlar este sesgo, se tomó como criterio de exclusión para ingresar al estudio, los datos insuficientes o errados registrados en las historias clínicas, con el fin de tener una información veraz, además, la autoridad de esta fuente es confiable, ya que, fue entregada por el comité técnico de investigación del Hospital y su gerente de sistemas de información.

- **Sesgo de vigilancia**

Controlar este sesgo no fue posible, ya que, la atención fue retrospectiva, los médicos consideraron por guías de práctica clínica que lo ideal es llevar a los pacientes a una meta de TSH terapéutica estricta, especialmente en aquellos que son más sintomáticos y/o que tienen más comorbilidades que aumenten el riesgo de aparición de otras, lo que generó que en las historias clínicas de los pacientes que ingresaron a la cohorte estricta tuvieran más visitas médicas y más seguimientos con mediciones de TSH en el tiempo hasta llegar y mantenerse en la meta.

5.7 Técnicas de procesamiento y análisis de datos

5.7.1 Técnicas de procesamiento

El anteproyecto y el proyecto se estructura de forma escrita en Microsoft Word y se sustenta de forma oral en Microsoft PowerPoint, se obtiene la base de datos en Microsoft Excel por parte del Hospital, se filtra por criterios de inclusión la población y se crea una base de datos única y exclusiva de los investigadores en Microsoft Excel donde se revisa cada historia clínica elegible, se recolectaron los datos, se evaluó la calidad de los datos, luego, se exportó la base de datos definitiva a el software estadístico gratuito JAMOVI donde se obtuvieron tablas y un gráfico representativo del análisis, se realizaron los resultados estadísticos y las interpretaciones por cada objetivo específico, incluyendo análisis univariado, bivariado y multivariado eligiendo como modelo estadístico una regresión logística binomial y como medida de efecto las OR por el evento en la exposición tener una prevalencia menor del 10 al 20%, se controlaron los sesgos, se describieron las limitaciones, la discusión los resultados principales y las conclusiones.

5.7.2 Análisis de los datos

En el análisis univariado, se calcularon distribuciones de frecuencias para describir las variables cualitativas; medidas descriptivas, para representar las variables cuantitativas, como medida de tendencia central se eligió la mediana y como medida de dispersión el rango intercuartílico, ya que, al aplicar la prueba de normalidad Shapiro-Wilk arrojó una distribución no normal.

En el análisis bivariado, se utilizó el riesgo relativo (RR) para comparar la incidencia de falla cardíaca entre ambas cohortes; la prueba chi cuadrado (X²)

para representar las variables cualitativas dicotómicas y la prueba U de Mann Withney para representar las variables cuantitativas.

En el análisis multivariado, se utilizó como medida de efecto indirecta del RR, los odds ratio (OR), pues la prevalencia e incidencia de falla cardíaca en hipotiroidismo es menor del 10 al 20%, esto con el fin de evaluar la fuerza de asociación entre la incidencia de falla cardíaca y las diferentes metas terapéuticas de TSH controlado por los factores sociodemográficos y clínicos.

El modelo estadístico que se utilizó fue la regresión logística binomial en el cual se ingresó las variables independientes que en el análisis bivariado tuvieron un valor $p < 0,05$ controlando la confusión y buscando interacciones, y aquellas con relevancia clínica y epidemiológica, excluyendo aquellas que tuvieron colinealidad alta y moderada según el factor de inflación de la varianza (VIF), se utilizó además el coeficiente de determinación de Nagelkerke para evaluar el ajuste del modelo.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, puesto que la técnica de investigación es observacional por medio de revisión de historias clínicas, se realizó un censo total de la población, se protege y se respeta la privacidad del individuo, su dignidad, bienestar y derechos, para cumplir con ello, se creó una base de datos a la que sólo accedieron los investigadores, una vez recibida la base de datos se le asignó un código a la historia clínica del participante y se eliminaron los datos de identificación personal, los investigadores fueron los únicos que conocieron los datos de identificación personal de los individuos para evaluar las historias clínicas donde se requiera completar la información faltante de la base de datos; se seleccionaron de forma justa y equitativa, aunque se reconoce que no hay participación de la sociedad comunitaria en el planeamiento, conducción y control de la investigación si hay participación de la comunidad científica quienes se encargaron de revisar de forma independiente los protocolos de investigación, libres de presiones académicas, políticas y sociales que afecten sus decisiones y de asegurar que los resultados sean integrados al sistema de salud de la comunidad; los resultados promoverán la salud futura de la comunidad y fuera de ella lo que le da valor social al estudio; la metodología se basó en un paradigma positivista apropiado para responder a la pregunta de investigación lo que le da validez científica al estudio (89).

El proyecto se ejecutó al obtener la aprobación por la comunidad científica, es decir, el Comité de Ética de Investigación de la Universidad CES y el Comité Técnico de Investigación del Hospital Alma Máter de Antioquia, de acuerdo con los Artículos 5, 6, 7, 8 y 11 de la Resolución 8430 de 1993 (90).

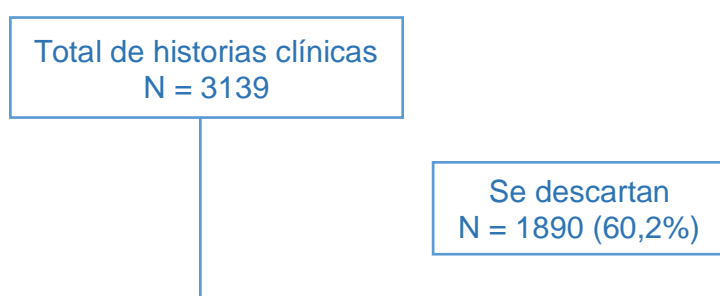
El Hospital Alma Máter de Antioquia garantiza el principio ético de justicia al brindar un trato justo y equitativo en la atención médica a sus pacientes, al ofrecerles servicio e información acordes a su enfermedad y a todo lo que hay alrededor de esta (91); el principio ético de beneficencia y no maleficencia lo

garantizaron los médicos que de forma retrospectiva explicaron a sus pacientes durante la consulta médica los beneficios que puede traerles pero también los efectos adversos que puede ocasionar el consumo del tratamiento médico con Levotiroxina (92), donde les hicieron la claridad a los pacientes, que en la evidencia clínica disponible sobre su enfermedad el beneficio es mayor que el posible riesgo (efectos adversos) y que de no ser así no se sugeriría dicho tratamiento, respetando la decisión del paciente frente a iniciar o no el tratamiento farmacológico lo cual quedó diligenciado en la historia clínica por parte de los médicos (93); se garantizó el principio ético del respeto por la autonomía, puesto que, este estudio es retrospectivo y ningún paciente tenía conocimiento de que se realizaría este proyecto, sólo asistieron a las consultas médicas dadas las enfermedades de base que padecen (94). Los individuos no recibieron incentivos ni tampoco asumieron costos por la participación de sus datos, además, se permitió que participaran en otro estudio mientras sus datos fueron utilizados en éste (95).

7. RESULTADOS

7.1 Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de personas mayores de 65 a 90 años con antecedente de hipotiroidismo tratados con levotiroxina que han alcanzado una meta terapéutica de TSH entre 0.5 a 8.0 mUI/l en el Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

En la figura 1, se describe el flujograma de la cohorte, siendo así, la población total de (N) 3139 historias clínicas de pacientes que tienen un registro de clasificación internacional de enfermedades 10ª edición (CIE-10) E039 (hipotiroidismo, no especificado) y/o E038 (otros hipotiroidismos especificados), éstas fueron filtradas por los criterios de inclusión del estudio quedando 1.890 historias clínicas descartadas y 1249 historias clínicas elegibles (N) seleccionadas para revisión, de las cuales, se excluyeron 1.003 historias clínicas por los motivos expuestos en la figura 1.1., las 246 (N) historias restantes fueron elegidas para ser incluidas en el estudio, considerándose así, como las historias finales equivalentes a la muestra definitiva y representativa de la población, dividiéndose en 123 para la cohorte paralela estricta y 123 para la cohorte paralela laxa.



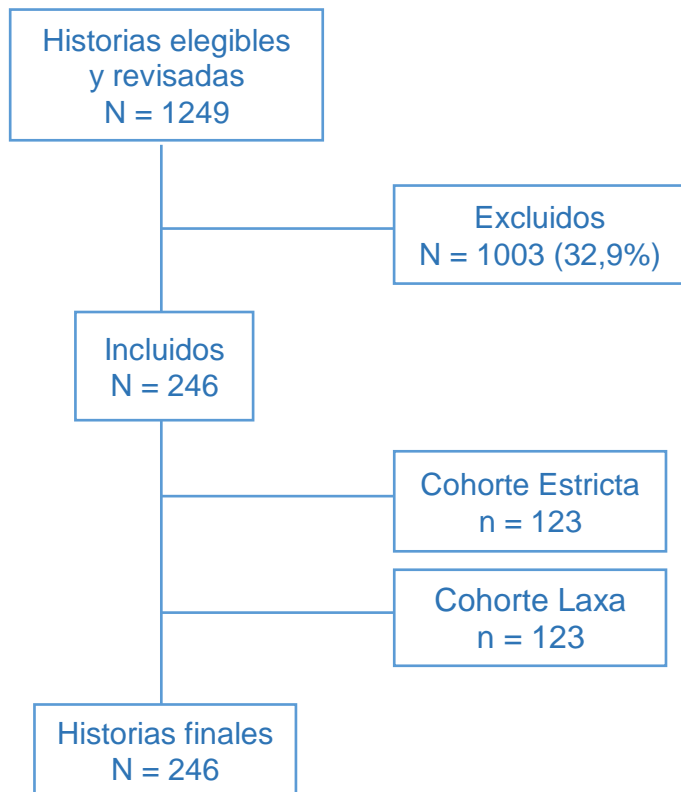


Figura 1. Flujograma de la cohorte

Motivos de exclusión	N	%
Datos insuficientes y/o erróneos registrados en las historias clínicas	857	28,11
Hipotiroidismo subclínico	62	2,033
Falla cardíaca previo al diagnóstico de hipotiroidismo primario	56	1,836
Arritmia cardíaca previo al diagnóstico de hipotiroidismo primario	17	0,557
Neoplasia maligna de la glándula tiroides previo al ingreso	6	0,196
Valvulopatía previo al diagnóstico de hipotiroidismo primario	3	0,098
Tiroiditis de hashimoto en fase hipertiroidea	1	0,032
Enfermedad renal crónica terminal previo al diagnóstico de hipotiroidismo primario	1	0,032
Cardiopatía congénita previo al diagnóstico de hipotiroidismo primario. Hipotiroidismo central. Uso de amiodarona, tratamientos alternativos, liotironina sódica o combinada.	0	0
Total	1003	32,9

Figura 1.1. Flujograma 1 - Motivos de exclusión de la cohorte

En la cohorte estricta, el 76.4% de los individuos eran de sexo femenino, el 72.3% tuvieron una educación media, el 94.3% consumieron una dosis de Levotiroxina menor o igual a 700 mcg semanales; el 52.0% ingresó en el año 2018, el 71.5% tenían antecedente de hipertensión arterial y el 72.4% antecedente de dislipidemia, mientras que el 83.7% ingresaron sin enfermedad renal crónica, el 69.9% sin diabetes mellitus y el 77.2% sin antecedente de tabaquismo; durante el seguimiento, el 5.7% de los individuos desarrollaron cardiopatía isquémica de novo.

Sólo la variable grupo dosis de levotiroxina mostró diferencias estadísticas significativas ($p: 0.027$), las otras características no mostraron diferencias significativas.

En la cohorte laxa, el 69.1% de las personas eran de sexo femenino, el 74.8% tuvieron una educación media, el 91.1% consumieron una dosis de Levotiroxina menor o igual a 700 mcg semanales; el 32.5% ingresó en el año 2018, el 73.2% tenían antecedente de hipertensión arterial y el 69.1% antecedente de dislipidemia, mientras que el 82.9% ingresaron sin enfermedad renal crónica, el 73.2% sin diabetes mellitus y el 80.5% sin antecedente de tabaquismo; durante el seguimiento, el 5.7% de los individuos desarrollaron cardiopatía isquémica de novo (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de frecuencias en la cohorte escrita y laxa según características sociodemográficas y clínicas en personas mayores de 65 a 90 años hipotiroideas con diferentes metas terapéuticas de TSH en el Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017 – 2022

Variables	Cohorte Estricta n = 123 (%)	Cohorte Laxa n = 123 (%)	Valor p
Sexo			
Femenino	94 (76.4%)	85 (69.1%)	0.197
Masculino	29 (23.6%)	38 (30.9%)	
Escolaridad			
Educación media	89 (72.3%)	92 (74.8%)	0.886
Educación superior	34 (27.7%)	31 (25.2%)	
Grupos Dosis de Levotiroxina			
Menor o igual a 700 mcg semanales	118 (94.3%)	112 (91.1%)	0.027
Mayor o igual a 701 mcg semanales	5 (5.7%)	11 (8.9%)	
Antecedente de Hipertensión Arterial			
No	35 (28.5%)	33 (26.8%)	0.776
Si	88 (71.5%)	90 (73.2%)	
Antecedente de Enfermedad Renal Crónica			
No	103 (83.7%)	102 (82.9%)	0.887
Si	20 (16.3%)	21 (17.1%)	
Antecedente de Diabetes Mellitus			
No	86 (69.9%)	90 (73.2%)	0.572
Si	37 (30.1%)	33 (26.8%)	
Antecedente de Dislipidemia			
No	34 (27.6%)	38 (30.9%)	0.575
Si	89 (72.4%)	85 (69.1%)	
Antecedente de Tabaquismo			
No	95 (77.2%)	99 (80.5%)	0.532
Si	28 (22.8%)	24 (19.5%)	
Cardiopatía isquémica de novo			
No	116 (94.3%)	119 (96.7%)	0.355
Si	7 (5.7%)	4 (3.3%)	

Se realizó una prueba de normalidad Shapiro-Wilk para las variables cuantitativas donde se observó que todas tienen distribución no normal ($p < 0,05$), así, el 50% de los pacientes tenían 75 años de edad o más (Me: 75) con un rango intercuartílico de 11.0 (IQR: 11.0), el 25% tuvieron 70 años o menos y el 75% tuvieron 81 años o más; el 50% del total de los individuos tuvieron una primera medición de TSH (TSH_1) en un valor de 4.06 mUI/L o menos (Me: 4.06) y un rango intercuartílico de 3.15 (IQR: 3.15), el 25% tuvieron un valor de TSH de 2.19 mUI/L o menos y el 75% un valor de 5.33 mUI/L o más; el 50% de la población de estudio tuvieron una segunda medición de TSH (TSH_2) en un valor de 4.00 mUI/L o menos (Me: 4.00) con un rango intercuartílico de 3.30 (IQR: 3.30), es decir, el 25% tuvieron un valor de TSH de 2.25 mUI/L o menos y el 75% un valor de 5.55 mUI/L o más; el 50% de las personas consumieron una dosis de

levotiroxina de 400 mcg/semana o menos (Me: 400) con un rango intercuartílico de 175 (IQR: 175), así, el 25% consumieron una dosis semanal de 350 mcg o menos y el 75% una dosis semanal de 525 mcg o más; el 50% de los pacientes tuvieron un valor de hemoglobina de 13.0 g/dL o menos (Me: 13.0) con un rango intercuartílico de 2.00 (IQR: 2.00) el 25% tuvieron un valor de 12.00 g/dL o menos y el 75% un valor de 14.0 g/dL o más; el 50% de los individuos tuvieron un valor de creatinina en suero de 0.860 mg/dL o menos (Me: 0.860) y un rango intercuartílico de 0.290 (IQR: 0.290), así, el 25% presentaron un valor menor de 0.710 mg/dL o menos y el 75% un valor mayor de 1.01 o más (Tabla 2).

Tabla 2. Medidas de las características sociales y clínicas de las personas mayores de 65 a 90 años hipotiroideas con diferentes metas terapéuticas de TSH en el Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017 - 2022.

Medidas descriptivas	Edad	TSH_1	TSH_2	Dosis de LT4	Hb	Cr
Mediana	75.0	4.06	4.00	400	13.0	0.860
IQR	11.0	3.15	3.30	175	2.00	0.290
W de Shapiro Wilk	0.954	0.937	0.968	0.841	0.948	0.715
Valor p Shapiro Wilk	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

IQR: rango intercuartílico. Hb: Hemoglobina. Cr: Creatinina en suero. LT4: Levotiroxina. TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

7.2. Identificar la incidencia de falla cardíaca en la población de estudio según las diferentes metas terapéuticas de TSH, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

Por cada 100 adultos mayores con hipotiroidismo entre 65 a 90 años aparecieron 17 casos nuevos de falla cardíaca en la cohorte estricta. La probabilidad de que la falla cardíaca se presente como caso nuevo en los individuos que pertenecen a la cohorte estricta es de 17%.

$$\text{Proporción de incidencia en la Cohorte Estricta} = \frac{21}{123} = 0,17$$

Por cada 100 adultos mayores con hipotiroidismo entre 65 a 90 años aparecieron 10 casos nuevos de falla cardíaca en la cohorte laxa. La probabilidad de que la falla cardíaca se presente como caso nuevo en los individuos que pertenecen a la cohorte laxa es de 10 %.

$$\text{Proporción de incidencia en la Cohorte Laxa} = \frac{13}{123} = 0,10$$

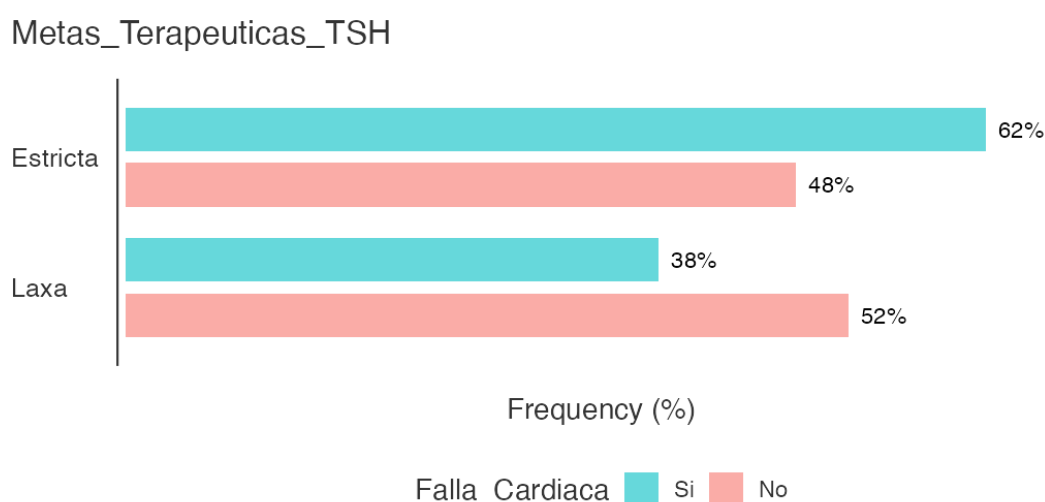
7.3. Comparar la incidencia de falla cardíaca en la población de estudio según las diferentes metas terapéuticas de TSH, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

N = 246	Falla cardíaca		Total
	SI (n=34)	NO (n=212)	
Cohorte Estricta	21 (a)	102 (b)	123
Cohorte Laxa	13 (c)	110 (d)	123
Total	34	212	246

En la población que recibió la intervención estricta, se evidenció que el 17% desarrolló falla cardíaca mientras que en la cohorte laxa esta probabilidad se ubicó en un 10%. Dado que, cohortes son comparables, la cohorte estricta tenía un 70% más probabilidad de falla cardíaca que la cohorte laxa (RR 1.7) (IC 95 0,848 - 3,08). Por cada caso nuevo de falla cardíaca que aparece entre los individuos de la cohorte laxa, surgen 1,7 casos entre la cohorte estricta.

$$Riesgo\ Relativo\ (RR) = \frac{0,17}{0,10} = 1,7$$

Gráfico 1. Distribución de frecuencia relativa de la Falla cardíaca según las diferentes cohortes



7.4. Comparar la incidencia de falla cardíaca en la población de estudio según las diferentes características clínicas y sociodemográficas, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

En el análisis bivariado, se realizó un estadístico de prueba chi cuadrado (χ^2) para las variables cualitativas dicotómicas, donde se observó que los pacientes de sexo masculino tuvieron 0,11 veces más riesgo (RR crudo 1.11) de desarrollar falla cardíaca en comparación con los individuos de sexo femenino (IC 95 0,563 - 2,20), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p: 0,759); los individuos que tuvieron una educación media presentaron 1,17 veces más riesgo (RR crudo 2,17) de desarrollar falla cardíaca que los individuos que tuvieron una educación superior (IC 95 0,877 - 5,38), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p: 0.077); los pacientes que alcanzaron una meta terapéutica estricta de TSH tuvieron 0,62 veces más riesgo (RR crudo 0.351) de enfermar por falla cardíaca comparado con los pacientes que alcanzaron una meta terapéutica laxa de TSH (IC 95 0.848 - 3.08), no se encontraron diferencias estadísticas significativas (p: 0.139); las personas que recibieron una dosis de levotiroxina mayor o igual a 701 mcg semanales presentaron 65% menos riesgo de desarrollar falla cardíaca comparado con los que recibieron una dosis menor o igual a 700 mcg semanales (RR crudo 0.351) (IC 95 0.150 – 0.822), se encontraron diferencias estadísticas significativas (p: 0.027); la población que ingresó al estudio con antecedente de hipertensión arterial tuvieron 0,47 veces más riesgo (RR crudo 1,47) de desarrollar falla cardíaca que los individuos que ingresaron al estudio sin la enfermedad (IC 95 0,673 - 3,22), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p:0,322); los adultos mayores que ingresaron al estudio con antecedente de enfermedad renal crónica tuvieron 0,53 veces más riesgo (RR crudo 1,53) de desarrollar falla cardíaca que los pacientes que ingresaron sin este antecedente (IC 95 0,747 - 3,14), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p:0.253); los pacientes que ingresaron al estudio con antecedente de diabetes mellitus tuvieron 0.05 veces más riesgo (RR crudo 1,05) de desarrollar falla cardíaca que los individuos que ingresaron sin esta patología (IC 95 0,529 - 2,08), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p:0.894); los individuos que ingresaron al estudio con antecedente de dislipidemias tuvieron 0,34 veces más riesgo (RR crudo 1.34) de desarrollar falla cardíaca que los pacientes que ingresaron sin el antecedente (IC 95 0,640 - 2,83), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p:0,428); los adultos mayores que ingresaron al estudio con antecedente de tabaquismo tuvieron 1,03 veces más riesgo (RR crudo 2,03) de desarrollar falla cardíaca que los pacientes que ingresaron sin el antecedente (IC 95 1,08 - 3,83), se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p:0,029); las personas que desarrollaron cardiopatía isquémica durante el seguimiento tuvieron 4,54

veces más riesgo (RR 5,54) de desarrollar falla cardíaca que los pacientes que ingresaron sin esta entidad (IC 95 0,640 - 2,83), se observaron diferencias estadísticamente significativas (p: <0,001) (Tabla 3).

Tabla 3. Medidas de distribución de las variables cualitativas dicotómicas con medida de efecto RR crudo para comparar la incidencia de falla cardíaca en la población de estudio según las diferentes metas terapéuticas de TSH, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

Variables	Falla Cardíaca				RR crudo	IC		Valor p
	Si (n = 34)		No (n = 212)			LI	LS	
	n	%	n	%				
Sexo								
Masculino	10	14.9	57	85.1	1.11	0.563	2.20	0.759
Femenino	24	13.4	155	86.6				
Escolaridad								
Educación media	29	16.2	150	83.8	2.17	0.877	5.38	0.077
Educación superior	5	7.5	62	92.5				
Metas terapéuticas de TSH (cohortes)								
Estricta	21	17.1	102	82.9	1.62	0.848	3.08	0.139
Laxa	13	10.6	110	89.4				
Grupos Dosis de Levotiroxina								
Menor o igual a 700 mcg semanales	30	12.8	205	87.2	0.351	0.150	0.822	0.027
Mayor o igual a 701 mcg semanales	4	40.0	7	60.0				
Antecedente de HTA								
Si	27	15.2	151	84.8	1.47	0.673	3.22	0.322
No	7	10.3	61	89.7				
Antecedente de ERC								
Si	8	19.5	33	80.5	1.53	0.747	3.14	0.253
No	26	12.7	178	87.3				
Antecedente de DM								
Si	10	14.3	60	85.7	1.05	0.529	2.08	0.894
No	24	13.6	152	86.4				
Antecedente de Dislipidemia								
Si	26	14.9	148	85.1	1.34	0.640	2.83	0.428
No	8	11.1	64	88.9				
Antecedente de tabaquismo								
Si	12	23.1	40	76.9	2.03	1.08	3.83	0.029
No	22	11.3	172	88.7				

Cardiopatía isquémica de novo								
Si	7	63.6	4	36.4	5.54	3.13	9.80	<0.001
No	27	11.5	208	88.5				

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza. LI: Límite inferior. LS: Límite superior. n: muestra poblacional. DM: Diabetes mellitus. ERC: Enfermedad renal crónica. HTA: Hipertensión arterial.

Se realizó el estadístico prueba U de Mann Whitney para las variables cuantitativas donde se observó que la edad mediana (Me: 80) (IQR: 11.0) de los pacientes que desarrollaron falla cardíaca es mayor comparada con la edad mediana (Me: 75) (IQR 11.0) de los que no la desarrollaron, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (p: 0.007); la mediana (Me: 3.35) (IQR 3.04) de la primera medición de TSH (TSH_1) en los pacientes que desarrollaron falla cardíaca es menor comparada con la mediana (Me: 4.10) (IQR 3.19) del grupo que no desarrolló el evento, observándose que no hay diferencias estadísticamente significativas (p: 0.335); la mediana (Me: 3.40) (IQR 2.88) de la segunda medición de TSH (TSH_2) de los individuos que desarrollaron falla cardíaca fue menor comparada con la mediana (Me: 4.00) (IQR 3.29) de los que no desarrollaron el desenlace, observándose que no hay diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (p:0.561); la mediana de la dosis semanal de levotiroxina (Me: 350) (IQR: 250) en el grupo que desarrolló falla cardíaca fue menor al compararla con el grupo que no desarrolló el evento (Me: 400) (IQR: 175) no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p: 0.920); la mediana (Me: 13.0) (IQR: 2.0) del valor de hemoglobina de los pacientes que desarrollaron falla cardíaca fue igual en comparación con la mediana (Me: 13.0) (IQR: 2.00) de los pacientes que no la desarrollaron, encontrando que no hay diferencias estadísticamente significativas (p:0.799); el valor de la mediana (Me: 0.895) (IQR: 2.00) creatinina en suero de la población que desarrolló falla cardíaca es mayor en comparación con la mediana (Me: 0.860) (IQR: 0.290) del grupo que no desarrollo el desenlace, observándose que no hay diferencias estadísticamente significativas (p:0.380) (Tabla 4).

Tabla 4. Medidas de distribución de las variables cuantitativas para comparar la incidencia de falla cardíaca en la población de estudio según las diferentes metas terapéuticas de TSH, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

Variables	Falla Cardíaca				Valor p U Mann Whitney
	Si (n = 34)		No (n = 232)		
	Me	IQR	Me	IQR	
Edad	80.0	10.8	75.0	11.0	0.003
TSH_1	3.35	3.04	4.10	3.19	0.335
TSH_2	3.40	2.88	4.00	3.29	0.561
Dosis de	350	250	400	175	0.920

Levotiroxina					
Hemoglobina	13.0	2.0	13.0	2.00	0.799
Creatinina	0.895	0.200	0.860	0.290	0.380

IQR: Rango intercuartílico.. Me: Mediana.

7.5. Establecer el efecto de las metas terapéuticas de TSH sobre el desarrollo de falla cardíaca ajustado por características clínicas y sociodemográficas, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

Para el análisis multivariado, se realizó una regresión logística binomial múltiple, utilizando como medida de efecto la *odds ratio* (OR) ajustada. Las covariables: tabaquismo, cardiopatía isquémica y edad ingresan por tener diferencias estadísticamente significativas en el modelo bivariado. La variable independiente principal: Metas terapéuticas de TSH, y las covariables: sexo y dosis de levotiroxina ingresan por su relevancia epidemiológica y clínica justificadas en el marco teórico y el estado del arte. Se aplica el supuesto de colinealidad observándose valores normales de tolerancia sin multicolinealidad, lo que comprueba que las variables no aportan información redundante o similar (Tabla 5).

Tabla 5. Comprobación de supuestos. Estadísticas de colinealidad del modelo regresión logística binomial múltiple para las variables cuantitativas. Asociación de los factores clínicos y sociodemográficos sobre el desarrollo de falla cardíaca, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

Estadísticas de colinealidad		
Variables	VIF	Tolerancia
Metas terapéuticas TSH	1.01	0.987
Tabaquismo	1.03	0.975
Cardiopatía isquémica	1.04	0.964
Edad	1.08	0.923
Dosis de Levotiroxina	1.06	0.947
Sexo	1.05	0.953

VIF: Factor de inflación de la varianza

Los individuos que alcanzaron metas terapéuticas estrictas de TSH presentaron 0.77 veces más riesgo de desarrollar falla cardíaca en comparación con los que alcanzaron metas terapéuticas laxas (OR ajustado 1.77) (IC 95 0.790 – 3.950) sin diferencias estadísticas significativas (p: 0.165), independiente del antecedente de tabaquismo, la edad, el sexo, la cardiopatía isquémica de novo durante el seguimiento y la dosis de Levotiroxina, que se comportaron como variables de confusión con respecto a la variable independiente principal, puesto que, redujeron un 22,07% el efecto final de la variable independiente.

Las personas con antecedente de tabaquismo tuvieron 1,17 veces (OR ajustado 2.17) (IC 95 0.941 – 5.278) más riesgo de desarrollar falla cardíaca en

comparación con aquellos que no fumaron (p: 0.078) sin alcanzar diferencias estadísticas significativas; los pacientes que presentaron cardiopatía isquémica de novo durante el seguimiento tuvieron 12,11 veces más riesgo (OR ajustado 13.11) (IC 95 3.567 – 55.660) de desarrollar falla cardíaca en comparación con aquellos que no presentaron esta entidad (p: < 0.001) con diferencias estadísticamente significativas; la edad (OR ajustado 1.08) (IC 95 1.023 – 1.1450) se comportó como un factor de riesgo para el desarrollo de falla cardíaca, con diferencias estadísticas significativas (p: 0.006); la dosis de levotiroxina (OR ajustado 1.00) (IC 95 1.000 – 1.145) se comportó como un factor de riesgo para el desarrollo de falla cardíaca, sin encontrar diferencias estadísticas significativas (p: 0.154) (Tabla 6). Este modelo estadístico explica el 21,1% de la varianza (σ^2) de la variable dependiente (Y) según el coeficiente de determinación de Nagelkerke (R^2_N : 0.2107) (tabla 7).

Tabla 6. Coeficientes de regresión. Coeficientes del modelo de regresión logística binomial múltiple. Asociación de los factores clínicos y sociodemográficos sobre el desarrollo de falla cardíaca. Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

Coeficientes del Modelo – Falla Cardíaca							
Predictor	E	EE	Z	Valor p	OR ajustado	IC 95%	
						LI	LS
Constante	- 9.61810	2.4653	- 3.901	<0.001	6.655	5.307	0.00834
Metas Terapéuticas de TSH: Estricta - Laxa	0.56941	0.4105	1.39	0.165	1.77	0.790	3.9508
Tabaquismo: Si - No	0.77312	0.4383	1.76	0.078	2.17	0.918	5.1152
Cardiopatía isquémica: Si - No	2.57329	0.6870	3.75	<0.001	13.11	3.567	55.66099
Edad	0.07917	0.0287	2.76	0.006	1.08	1.023	1.1450
Dosis de Levotiroxina	0.00115	8.1004	1.42	0.154	1.00	1.000	1.0027

E: Estimador. EE: Estimadores. Z: desviación tipificada. p: valor p. TSH: Hormona estimulante de la tiroides. IC: Intervalo de confianza. LI: Límite inferior. LS: Límite superior. Nota: los estimadores representan el log odds de “Falla_Cardíaca = Si” vs “Falla_Cardíaca = No”

Tabla 7. Medidas de ajuste de los supuestos. Coeficiente de determinación del modelo regresión logística binomial múltiple para las variables cuantitativas. Asociación de los factores clínicos y sociodemográficos sobre el desarrollo de falla cardíaca. Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022.

Modelo	Desviación	AIC	R^2_N
1	160	180	0.2107

AIC: Criterio de información de Akaike. R^2_N : Coeficiente de determinación de Nagelkerke.

8. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la incidencia de falla cardíaca fue mayor en pacientes que alcanzaron metas terapéuticas estrictas de TSH con respecto a las metas laxas, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p: 0.165$) se rechaza la hipótesis alterna y se acepta nula; estos hallazgos hacen una novedad y aporte a la evidencia clínica con respecto a la conclusión del estudio publicado por Salman Razvi et al (26) donde los pacientes de 80 o más años con hipotiroidismo subclínico que recibieron LT4 durante 24 semanas no demostraron impactos adversos en los desenlaces cardiovasculares al alcanzar una meta terapéutica de TSH 4.01 a 8.0 mUI/L, aunque contrasta con los resultados del estudio publicado por Mooijaart et al (30), donde los pacientes con hipotiroidismo subclínico que tenían TSH mayores o iguales a 7 mUI/L eran quienes tenían con mayor frecuencia el desenlace; es posible que el hipotiroidismo manifiesto y tratado sea biológicamente diferente a la forma subclínica, lo que sugiere la importancia de tener metas de TSH ajustadas a la edad, por otro lado, en quienes tenían TSH entre 4.5 y 6.9 no hubo mayor incidencia de falla cardíaca (30), siendo este resultado similar a lo encontrado.

Las características de los pacientes de este estudio son similares a lo reportado en la literatura; en el estudio de Rodondi et al de 2005 (47) donde se evaluó el riesgo de desarrollar falla cardíaca en pacientes con hipotiroidismo subclínico el promedio de la edad estuvo en 74 años comparada con 75 años en este trabajo. Sin embargo, no se consideró a la edad como una variable relevante para el cálculo de medidas de desarrollo de riesgo (47), a diferencia de este estudio donde la edad representó un factor que pesaba en la estimación del riesgo de falla cardíaca y que era estadísticamente significativo, lo cual tiene plausibilidad biológica.

En este trabajo se interpretaron pacientes con antecedente y consumo actual de cigarrillo en el mismo grupo, mientras que en el estudio de Rodondi se utilizó la variable estado de cigarrillos dicotomizada como previos y actuales consumidores además de aquellos que nunca lo usaron (36, 47). En la cohorte de hipotiroidismo subclínico (47) se describió que el consumo actual de cigarrillo era un factor de riesgo de falla cardíaca con HR 2.01 (IC 95 % 1.22-3.22) que es similar a los resultados de este estudio (RR 2.17) (IC 1.918 – 5.115), lo anterior puede ser explicado por los efectos aterogénicos e inflamatorios sobre el endotelio vascular y el músculo cardíaco (55, 56).

La frecuencia de cardiopatía isquémica al finalizar el seguimiento luego de 17 meses en el trabajo de Mooijaart et al (30) estaba alrededor del 6.3 %, lo que contrasta con los resultados anotados con un valor de 11.5 % en el grupo de pacientes que desarrollaron falla cardíaca; en el primero esta condición no se

asoció con el uso de levotiroxina comparado con placebo, mientras que en este estudio la presencia de este antecedente tuvo un RR 5.54 lo que es más similar a lo reportado por Rodondi et al (47) donde se describió el HR fue 2.84 con una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollo de falla cardíaca.

Hasta dónde se tiene conocimiento de la literatura científica, este es el primer trabajo en evaluar la incidencia de falla cardíaca en pacientes tratados para hipotiroidismo manifiesto según diferentes metas. La evidencia acerca de la incidencia de eventos cardiovasculares es escasa en poblaciones de pacientes con hipotiroidismo manifiesto, siendo necesario comparar con estudios que evaluaron pacientes con hipotiroidismo subclínico (30,47). En el estudio de Rodondi y colaboradores (36) se aleatorizaron pacientes con hipotiroidismo subclínico con tratamiento farmacológico a diferentes metas de TSH que fueron similares a las cohortes de este estudio, no fue posible identificar una diferencia significativa entre las incidencias de eventos cardiovasculares entre ambos grupos (36). Estos resultados sugieren que es posible que no hayan diferencias relevantes desde los desenlaces cardiovasculares entre metas terapéuticas diferentes de TSH. Los resultados publicados por Zijlstra y colaboradores en pacientes con hipotiroidismo subclínico (96) mostraron que el tratamiento con levotiroxina no modificó el riesgo de desarrollar falla cardíaca comparándolo con placebo independientemente de la historia cardiovascular ni de la edad (96). Con respecto a hipotiroidismo manifiesto, solo se encontró que en el estudio realizado por Razvi y colaboradores (26), no hubo diferencias en las escalas de calidad de vida, síntomas y de manera secundaria, con desenlaces cardiovasculares entre pacientes hipotiroideos aleatorizados a metas de TSH estrictas o fisiológicas versus metas ajustadas por la edad o laxas, aunque el seguimiento no fue tan largo como en este trabajo ni tampoco la incidencia de dichos eventos era el objetivo principal (26).

Otras fuentes de información también parecen sugerir que el riesgo de eventos cardiovasculares y posiblemente falla cardíaca no es diferente en el espectro del hipotiroidismo manifiesto, por lo que el riesgo de desarrollar el evento no tendría relación con los valores de TSH (52,65,96). En una revisión sistemática de la literatura publicada por Tsai y colaboradores (52), se encontró que el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular era significativo con hipotiroidismo clínico independiente de los valores de TSH a los que eran llevados los pacientes; sin embargo, este dato no fue aportado específicamente y se tomó a dichos pacientes como un grupo homogéneo. Por otra parte, la dosis de levotiroxina no se identificó como factor de riesgo para falla cardíaca, ya que, en lo publicado por Yang y colaboradores (65) la dosis fue similar en pacientes que sufrían de la enfermedad comparado con aquellos que no. De todo lo anterior podríamos afirmar que es posible que la incidencia de falla cardíaca es casi similar en los

dos grupos de este estudio debido a la edad avanzada y a la cardiopatía isquémica de novo más que por la meta terapéutica.

Para futuros estudios en este campo, se recomienda realizarlos con un diseño prospectivo, pues, de esta manera se podrán obtener datos muy relevantes con mayor precisión como los momentos de diagnóstico e inicio de tratamiento del hipotiroidismo, así como la adherencia y tolerancia a este. De la misma manera se recomienda un tamaño de muestra mayor al de este estudio, puesto que, si hay diferencias significativas entre grupos estas sean posibles de detectar. Sería interesante analizar en un posible estudio los efectos de modificar las dosis de pacientes en meta estricta a meta laxa sobre riesgo de desarrollar desenlaces cardiovasculares y calidad de vida.

8.1. Limitaciones

Aunque la potencia de este estudio fue considerable, si la muestra hubiera sido mayor, tal vez, las probabilidades de detectar diferencias significativas entre los grupos se incrementaría; el tiempo de seguimiento debería ser más largo para encontrar el desarrollo del desenlace en más pacientes, pues, la falla cardíaca podría requerir más meses o años para manifestarse.

No se contó con una herramienta que pudiera garantizar la continuidad de la misma dosis de levotiroxina por más de seis meses antes del seguimiento, sin embargo, esto puede deberse a que no se encontraron estudios que hicieran referencia a hipotiroidismo tratado y desarrollo de desenlaces cardiovasculares. En cuanto al instrumento de recolección de la información (Anexo 10.1), no se utilizó, pues, no se encuentran respuestas diligenciadas en las historias clínicas para las preguntas del punto 19, 21 y 22, al ser variables con datos perdidos tan altos se excluyeron de la base de datos, por lo que fue más fácil recolectar el dato directamente de la historia clínica y crear manualmente la base de datos exclusiva de los investigadores en Microsoft Excel, sin embargo, los investigadores principales se aseguraron de que el diagnóstico de falla cardíaca en quienes lo desarrollaron se presentará posterior al diagnóstico de hipotiroidismo tal cual como está descrito en los criterios de exclusión.

9. CONCLUSIONES

En pacientes ancianos con hipotiroidismo el tratamiento con levotiroxina, llevados a metas estrictas vs laxas de TSH, no tuvieron diferencias significativas en el desarrollo de falla cardíaca, aunque pareciera ser que en metas estrictas pudiera darse más este desenlace.

La edad se comportó como un factor de riesgo para el desarrollo de falla cardíaca con diferencias estadísticamente significativas independiente de las metas terapéuticas de TSH.

La historia de tabaquismo y la presencia de cardiopatía isquémica aumentaron también el riesgo de desarrollo de falla cardíaca comportándose como variables confusoras, posiblemente compartiendo mecanismos biológicos similares sobre el músculo cardíaco.

Se necesitan más estudios para definir las asociaciones de las metas terapéuticas de hipotiroidismo en adultos mayores con el desarrollo de falla cardíaca para confirmar los datos descritos en este estudio.

REFERENCIAS

1. Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med.* enero de 2019;39(1):3-14.
2. Chaker L, Cappola AR, Mooijaart SP, Peeters RP. Clinical aspects of thyroid function during ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* septiembre de 2018;6(9):733-42.
3. Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, Calabrese AM, Polini A, Okoye C, et al. Overt and Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: When to Treat? *Front Endocrinol [Internet].* 2019 [citado 18 de septiembre de 2022];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00177>
4. Biondi B, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism in older individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol.* febrero de 2022;10(2):129-41.
5. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am.* marzo de 2012;96(2):203-21.
6. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet Lond Engl.* 23 de septiembre de 2017;390(10101):1550-62.
7. Kim MI. Hypothyroidism in Older Adults. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editores. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279005/>
8. Unnikrishnan AG, Kalra S, Sahay RK, Bantwal G, John M, Tewari N. Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian J Endocrinol Metab.* julio de 2013;17(4):647-52.
9. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* agosto de 1985;145(8):1386-8.
10. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2002;87(2):489-99.
11. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2007;92(12):4575-82.
12. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 9 de julio de 2019;322(2):153-60.
13. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, Roalfe AK, Hobbs FDR, Clark P, et al. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2006;91(12):4809-16.
14. Levothyroxine Therapy in Elderly Patients With Hypothyroidism - PMC [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006441/>
15. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2009;94(4):1342-5.

16. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. mayo de 2018;14(5):301-16.
17. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2012;7:97-111.
18. Hepp Z, Lage MJ, Espaillet R, Gossain VV. The association between adherence to levothyroxine and economic and clinical outcomes in patients with hypothyroidism in the US. *J Med Econ*. septiembre de 2018;21(9):912-9.
19. Kocelak P, Mossakowska M, Puzianowska-Kuźnicka M, Sworczak K, Wyszomirski A, Handzlik G, et al. Prevalence and risk factors of untreated thyroid dysfunctions in the older Caucasian adults: Results of PolSenior 2 survey. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272045.
20. Ministerio de Salud Colombia M. Análisis de Situación de Salud (ASIS) [Internet]. 2021 [citado 17 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/analisis-situacion-salud-colombia-2021.pdf>
21. Diab N, Daya NR, Juraschek SP, Martin SS, McEvoy JW, Schultheiß UT, et al. Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. *Sci Rep*. 11 de septiembre de 2019;9:13156.
22. Hepp Z, Lage MJ, Espaillet R, Gossain VV. The direct and indirect economic burden of hypothyroidism in the United States: a retrospective claims database study. *J Med Econ*. diciembre de 2021;24(1):440-6.
23. Pattern of medication adherence and its determinants among the patients with hypothyroidism | International Journal of Current Research [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.journalcra.com/article/pattern-medication-adherence-and-its-determinants-among-patients-hypothyroidism>
24. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 1 de diciembre de 2014;24(12):1670-751.
25. Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc*. agosto de 2015;63(8):1663-73.
26. Razvi S, Ryan V, Ingoe L, Pearce SH, Wilkes S. Age-Related Serum Thyroid-Stimulating Hormone Reference Range in Older Patients Treated with Levothyroxine: A Randomized Controlled Feasibility Trial (SORTED 1). *Eur Thyroid J*. enero de 2020;9(1):40-8.
27. Barrera CAB, Fernández JMM, Baena RMG, Gómez MLC. Valores de pruebas tiroideas (TSH y T4 libre) en una población adulta de la ciudad de Medellín, Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2015;2(4):20-4.
28. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 14 de mayo de 2019;365:l2006.
29. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2.
30. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *JAMA*. 26 de noviembre de 2019;322(20):1977-86.

31. Hendricks B. Clinical and demographic factors associated with stimulant use disorder in a rural heart failure population [Internet]. 2021 [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://clinicalkey.cesproxy.elogim.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S037687162100555X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
32. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.
33. DANE D. Boletín técnico Gran Encuesta Integrada de Hogares (GEIH)- Fuerza laboral y educación [Internet]. 2017 [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/especiales/educacion/Bol_edu_2017.pdf
34. Jonklaas J. Optimal Thyroid Hormone Replacement. *Endocr Rev*. 9 de marzo de 2022;43(2):366-404.
35. GREGORY AB. Hipotiroidismo y tiroiditis. 2021. 10 de noviembre de 2021;(13):35.
36. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 29 de junio de 2017;376(26):2534-44.
37. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA*. 19 de octubre de 2005;294(15):1944-56.
38. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352-80.
39. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primer*. 19 de mayo de 2022;8(1):30.
40. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *N Engl J Med*. 23 de diciembre de 1971;285(26):1441-6.
41. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 5 de marzo de 2019;73(8):935-44.
42. Senior Sánchez Juan Manuel, Muñoz Ortiz Edison CISG. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardiaca en población mayor de 18 años, clasificación B, C y D [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. 2016 [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://181.48.57.101/carpetas/Formatos%20y%20Docs/7.%20INTERNACION/4.GUIAS/RESOLUCION%20365/FALLA%20CARDIACA/GPC%20Falla%20Cardiaca%20Profesionales%20No%2053.pdf>
43. Sherif F. Nagueh, Chair, MD, FASE AS Co Chair, MD, PhD. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the

- American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Internet]. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. 2016 [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: https://asecho.org/wp-content/uploads/2016/03/2016_LVDiastolicFunction.pdf
44. Duntas LH, Yen PM. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine*. 1 de octubre de 2019;66(1):63-9.
 45. Francois J, Al-Sadawi M, Casillas J, Botti E, Soni L, Ponse D, et al. Hypothyroidism and Heart Failure: Epidemiology, Pathogenetic Mechanisms & Therapeutic Rationale. *Int J Clin Res Trials*. 2020;5(1):146.
 46. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):55-9.
 47. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med*. 28 de noviembre de 2005;165(21):2460-6.
 48. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. diciembre de 2014;26(6):296-309.
 49. Gong IY, Atzema CL, Lega IC, Austin PC, Na Y, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of atrial fibrillation: A nested case-control study. *Am Heart J*. febrero de 2021;232:47-56.
 50. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med*. septiembre de 1997;12(9):544-50.
 51. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, et al. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med*. octubre de 2016;129(10):1082-92.
 52. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, Lin SM, Chang RHE, Kao SL, et al. Association of Hypothyroidism and Mortality in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de junio de 2020;105(6):dgz186.
 53. Kim M. Severe Hypothyroidism in the Elderly. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278988/>
 54. Pranata R, Yonas E, Chintya V, Alkatiri AA, Budi Siswanto B. Clinical significance of bendopnea in heart failure—Systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 1 de mayo de 2019;71(3):277-83.
 55. Butrous H, Hummel SL. Heart Failure in Older Adults. *Can J Cardiol*. septiembre de 2016;32(9):1140-7.
 56. Bader F, Atallah B, Brennan LF, Rimawi RH, Khalil ME. Heart failure in the elderly: ten peculiar management considerations. *Heart Fail Rev*. marzo de 2017;22(2):219-28.
 57. Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, Wilczyńska-Golonka M, Dębicka-Dąbrowska D, Nessler J. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem. *Folia Med Cracov*. 2018;58(4):47-56.
 58. Abd El-Aziz TA. A-wave acceleration: a new Doppler echocardiographic index for evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in elderly patients. *Angiology*. septiembre de 2008;59(4):435-41.

59. Ueda R, Yokouchi M, Suzuki T, Otomo E, Katagiri T. Prognostic value of high plasma brain natriuretic peptide concentrations in very elderly persons. *Am J Med.* marzo de 2003;114(4):266-70.
60. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 18 de julio de 2002;347(3):161-7.
61. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Med Kaunas Lith.* 19 de enero de 2020;56(1):E40.
62. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* septiembre de 2019;36(Suppl 2):47-58.
63. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment: A Prospective, Randomized, Double-blind Trial. *Arch Intern Med.* 8 de agosto de 2005;165(15):1714-20.
64. Prasch F, Wogritsch S, Hurlt I, Holm C, Najemnik C, Dudczak R. Severe short-term hypothyroidism is not associated with an increased incidence of myocardial ischemia as assessed by thallium-201 stress/rest myocardial scintigraphy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* febrero de 1999;9(2):155-8.
65. Yang T, Ruegger M, Colavecchia AC, Sadhu A, Patham B, Tatara A. Comparison of Levothyroxine Dosing in Patients with and without Heart Failure. *Endocr Res.* febrero de 2020;45(1):50-7.
66. Akirov A, Gimbel H, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Elevated TSH in adults treated for hypothyroidism is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol.* 1 de enero de 2017;176(1):57-66.
67. Winther KH, Cramon P, Watt T, Bjorner JB, Ekholm O, Feldt-Rasmussen U, et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PloS One.* 2016;11(6):e0156925.
68. Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Wall JR, Eastman CJ, Leeder SR, et al. Five-year incidence and progression of thyroid dysfunction in an older population. *Intern Med J.* septiembre de 2010;40(9):642-9.
69. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study | Cardiology | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [citado 2 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://jamanetwork-com.udea.lookproxy.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415184>
70. Flatau E, Trougouboff P, Kaufman N, Reichman N, Luboshitzky R. Prevalence of hypothyroidism and diabetes mellitus in elderly kibbutz members. *Eur J Epidemiol.* enero de 2000;16(1):43-6.
71. Lage MJ, Espaillat R, Vora J, Hepp Z. Hypothyroidism Treatment Among Older Adults: Evidence from a Claims Database. *Adv Ther.* mayo de 2020;37(5):2275-87.
72. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas.* 1 de septiembre de 2011;70(1):5-9.
73. Chaves W, Amador D, Tovar H, Chaves W, Amador D, Tovar H. Prevalencia de la disfunción tiroidea en la población adulta mayor de consulta externa. *Acta Medica Colomb.* marzo de 2018;43(1):24-30.

74. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica*. enero de 2011;27(1):155-61.
75. Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): metodología y datos preliminares | *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. [citado 2 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.rccardiologia.com/frame_esp.php?id=52
76. MINISTERIO DS. RESOLUCIÓN NÚMERO 3384 DE 2000 (Diciembre 29) [Internet]. 2000. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%93N%203384%20DE%202000.pdf
77. Hernández Sampieri R. *Metodología de la investigación*. 6ta ed. México D.F.: McGrawHill Education/Interamericana Editores;
78. Yang L. Paradigmatic Compatibility Matters: A Critical Review of Qualitative-Quantitative Debate in Mixed Methods Research [Internet]. 2022 [citado 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/21582440221079922>
79. Chiharu M. Diseño de cohorte. 21 Diciembre 2018. diciembre de 2018;368(368):8.
80. Klebanoff MA, Snowden JM. Historical (retrospective) cohort studies and other epidemiologic study designs in perinatal research. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de noviembre de 2018;219(5):447-50.
82. Manterola MD PhD C. Methodology of study designs most frequently used in clinical research. 15 11 2018. 2019;36(49):14.
83. Schoenbach VJ. Diseños de estudio analíticos [Internet]. 1999 [citado 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.epidemiolog.net/es/endesarrollo/DisenosDeEstudioAnaliticos.pdf>
85. Elangovan N, Sundaravel E. Method of preparing a document for survey instrument validation by experts. *MethodsX*. 1 de enero de 2021;8:101326.
86. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Pública México*. septiembre de 2000;42:438-46.
87. Mahmoud F. Fathalla MMFF. *Guía Práctica de Investigación en Salud*. Washington, D.C. 20037, E.U.A.: Organización Panamericana de la Salud; 2008. (Eastern Mediterranean).
88. Asociación Médica Mundial W. WMA - The World Medical Association- Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
89. REV MED HONDUR RMH. PRINCIPIOS DE LA ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN Y SU APLICACIÓN [Internet]. 01/12 [citado 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2012/pdf/Vol80-2-2012-9.pdf>
90. Ministerio de Salud Colombia. RESOLUCIÓN NÚMERO 8430 DE 1993 [Internet]. Octubre 4 [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
91. Agazzi E. A systemic approach to bioethics [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: https://clinicalkey.cesproxy.elogim.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S2395938X19300385.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

92. Orozco Pérez A. Prospective analysis of biomedical research from a bioethical approach [Internet]. 2017 [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: https://clinicalkey.cesproxy.elogim.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S2395938X17300086.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
93. Consejo de Organizaciones, Internacionales de las Ciencias Médicas, Organización mundial de la salud C. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [Internet]. 2016 [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
94. Dahl Rendtorff J. Update of European bioethics: basic ethical principles in European bioethics and biolaw [Internet]. 2015 [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: https://clinicalkey.cesproxy.elogim.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S2395938X15000236.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
95. Blanco Restrepo JH. Epidemiología básica y principios de investigación Tomo III [Internet]. Andrea Restrepo Castaño, MD. Vol. III. Colombia: Fondo Editorial CIB; 2017. 367 p. Disponible en: www.fondoeditorialcib.com
96. Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, Du Puy RS, Poortvliet RKE, Kearney PM, et al. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Front Endocrinol* [Internet]. 2021 [citado 10 de junio de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.674841>

ANEXOS

10.1. Instrumento de recolección de la información

Formulario de investigación cuantitativa

Formulario para la recolección de información del estudio de cohortes retrospectivas paralelas en personas mayores hipotiroideas tratadas con levotiroxina en el Hospital Alma Máter de Antioquia sede ambulatoria prado de la Ciudad de Medellín

Formulario de investigación cuantitativa

1. ¿Cuál es la cédula del paciente?

Escriba su respuesta

2. ¿Qué edad tiene el paciente?

Escriba su respuesta

3. ¿Cuál es el sexo?

Femenino

Masculino

4. ¿Cuál es la escolaridad?

- Analfabeta
- Primaria
- Secundaria
- Técnica
- Tecnología
- Universitario

5. ¿Reside en un hogar geriátrico?

- Si
- No

6. ¿Cuál es el último valor de TSH del paciente al ingresar al estudio?

Escriba su respuesta

7. ¿Cuál es el penúltimo valor de TSH del paciente al ingresar al estudio?

Escriba su respuesta

8. ¿Durante el seguimiento fue diagnosticado con falla cardíaca por un médico especialista?

- Si
- No

9. Al ingresar al estudio, ¿tiene antecedente personal patológico de hipertensión arterial (HTA)?

- Si
- No

10. Al ingresar al estudio, ¿tiene antecedente personal patológico de enfermedad renal crónica (ERC)?

- Si
- No

11. Al ingresar al estudio, ¿tiene antecedente personal patológico de diabetes mellitus (DM)?

Si

No

12. Al ingresar al estudio, ¿tiene antecedente personal patológico de Dislipidemias?

Si

No

13. Al ingresar al estudio, ¿tiene antecedente personal patológico de Tabaquismo?

Si

No

14. Al ingresar al estudio, ¿tiene antecedente personal patológico de Valvulopatía?

Si

No

15. Al ingresar al estudio, ¿tiene antecedente personal patológico de infarto agudo al miocardio (HTA)?

Si

No

16. Al ingresar al estudio, ¿el paciente sufre de alguna otra comorbilidad no mencionada?

Si

No

17. Al ingresar al estudio, ¿Cuál es la dosis de Levotiroxina que consume el paciente en el día?

Escriba su respuesta

18. Al ingresar al estudio, ¿Con qué frecuencia en la semana consume la dosis/día de Levotiroxina?

Escriba su respuesta

19. ¿En qué fecha le diagnosticaron hipotiroidismo?

Escriba su respuesta

20. ¿Desde que fecha inicio el consumo de Levotiroxina?

Escriba su respuesta

21. ¿Cuál es la adherencia farmacológica del paciente al ingresar al estudio?

- Buena (no suspende ninguna dosis)
- Regular (unos días a la semana consume el medicamento y otros días no)
- Mala (unos meses consume el medicamento y otros meses no)

22. Al ingresar al estudio, ¿Hay intolerancia farmacológica a la Levotiroxina reportada por el paciente?, o ¿nunca presentó ninguna?

Escriba su respuesta

23. Al ingresar al estudio, ¿Cuál es el nivel de Hemoglobina en sangre?

Escriba su respuesta

24. Al ingresar al estudio, ¿Cuál es el nivel de Creatinina en suero?

Escriba su respuesta

25. Al ingresar al estudio, ¿Cuál es el nivel de Péptido Natriurético tipo B (BNP) en sangre?

Escriba su respuesta

10.2 Análisis de los datos con medida de efecto OR crudo

Los pacientes que desarrollaron falla cardíaca tuvieron 1.13 veces (OR crudo 1.13) (IC 95: 0.510 – 2.52) de probabilidad de pertenecer al sexo masculino (FR 14.9%) comparado con las personas que no desarrollaron falla cardíaca, no se encontraron diferencias estadísticas significativas (p: 0.759); El grupo que desarrolló falla cardíaca tuvo 2.40 (OR crudo 2.40) (IC 95: 0.887 - 6.48) de probabilidad de haber cursado una educación media (FR 16.2%) comparado con los individuos que no desarrollaron falla cardíaca, no se encontraron diferencias estadísticas significativas (p: 0.077); los individuos que desarrollaron falla cardíaca tuvieron 1.74 veces (OR crudo 1.74) (IC 95: 0.829 – 3.66) de probabilidad de cumplir una meta terapéutica estricta de TSH (FR 17.1%) comparado con las personas que no desarrollaron falla cardíaca, sin diferencias estadísticas significativas (p: 0.139); las personas que recibieron una dosis de levotiroxina mayor o igual a 700 mcg semanales (FR 40.0%) presentaron 65 % menos probabilidad (RR crudo 0.351) (IC 95 0.150 – 0.822) de desarrollar falla cardíaca comparado con los que recibieron una dosis menor o igual a 700 mcg semanales, se encontraron diferencias estadísticas significativas (p: 0.027); los adultos mayores que presentaron eventos nuevos de falla cardíaca tuvieron 1.56 veces (OR crudo 1.56) (IC 95: 0.644 – 3.77) de probabilidad de haber ingresado al estudio con antecedente de hipertensión arterial (FR 15.2%) comparado con las personas que no desarrollaron falla cardíaca, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p: 0.322); las personas que desarrollaron durante el seguimiento casos nuevos de falla cardíaca tuvieron 1.66 veces (OR crudo 1.66) (IC 95: 0.692 – 3.98) de probabilidad de haber ingresado al estudio con antecedente de enfermedad renal crónica (FR 19.5%) comparado con las personas que no desarrollaron falla cardíaca, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p: 0.251); los adultos mayores que desarrollaron falla cardíaca tuvieron 1.06 veces (OR crudo 1.06) (IC 95: 0.476 – 2.34) de probabilidad de ingresar al estudio con antecedente de diabetes mellitus (FR 14.3%) comparado con las personas que no desarrollaron falla cardíaca, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p: 0.894); la población que presentó falla cardíaca tuvo 1.41 veces (OR crudo 1.41) (IC 95: 0.604 - 3.27) de probabilidad de ingresar al estudio con antecedente de dislipidemias (FR: 11.1%) comparado con las personas que no desarrollaron falla cardíaca, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p: 0.428); los pacientes que presentaron falla cardíaca de novo tuvieron 2.35 veces (OR crudo 2.35) (IC 95: 1.07 – 5.13) de probabilidad de haber ingresado al estudio con antecedente de tabaquismo (FR 23.1%) comparado con el grupo que no desarrolló falla cardíaca, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p: 0.029); los pacientes que desarrollaron falla cardíaca tuvieron 13.5 veces (OR crudo 13.5) (IC 95: 3.70 – 49.1) de probabilidad de haber ingresado al estudio con antecedente de cardiopatía isquémica (FR 63.6%) comparado con las personas

que no desarrollaron falla cardíaca, se encontraron diferencias estadísticas significativas ($p < 0.001$). (Tabla 8).

Tabla 8. Medidas de distribución de las variables cualitativas dicotómicas con medida de efecto OR crudo para comparar la incidencia de falla cardíaca en la población de estudio según las diferentes metas terapéuticas de TSH, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, 2017-2022

Variables	Falla Cardíaca				OR crudo	IC		Valor p
	Si (n = 34)		No (n = 232)			LI	LS	
	n	%	n	%				
Sexo								
Masculino	10	14.9	57	85.1	1.13	0.510	2.52	0.759
Femenino	24	13.4	155	86.6				
Escolaridad								
Educación media	29	16.2	150	83.8	2.40	0.887	6.48	0.077
Educación superior	5	7.5	62	92.5				
Metas terapéuticas de TSH (cohortes)								
Estricta	21	17.1	102	82.9	1.74	0.829	3.66	0.139
Laxa	13	10.6	110	89.4				
Grupos Dosis de Levotiroxina								
Menor o igual a 700 mcg semanales	30	12.8	205	87.2	0.256	0.070	0.927	0.227
Mayor o igual a 701 mcg semanales	4	40.0	7	60.0				
Antecedente de HTA								
Si	27	15.2	151	84.8	1.56	0.644	3.77	0.322
No	7	10.3	61	89.7				
Antecedente de ERC								
Si	8	19.5	33	80.5	1.66	0.692	3.98	0.253
No	26	12.7	178	87.3				
Antecedente de DM								
Si	10	14.3	60	85.7	1.06	0.476	2.34	0.894
No	24	13.6	152	86.4				
Antecedente de Dislipidemia								
Si	26	14.9	148	85.1	1.41	0.604	3.27	0.428
No	8	11.1	64	88.9				
Antecedente de tabaquismo								
Si	12	23.1	40	76.9	2.35	1.07	5.13	0.029
No	22	11.3	172	88.7				
Cardiopatía isquémica de novo								
Si	7	63.6	4	36.4	13.5	3.70	49.1	<0.001

No	27	11.5	208	88.5				
----	----	------	-----	------	--	--	--	--

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza. LI: Límite inferior. LS: Límite superior. n: muestra poblacional. DM: Diabetes mellitus. ERC: Enfermedad renal crónica. HTA: Hipertensión arterial.