UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

Facultad de MEDICINA

Hipotiroidismo subclínico y riesgo de eventos coronarios mayores en pacientes de la consulta externa del Hospital Nacional Cayetano Heredia

Subclinical hypothyroidism and risk of major coronary events in outpatients at Hospital Nacional Cayetano Heredia

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA

AUTOR

YASMINE SILVA CAÑAZACA

ASESOR

RAY WILLY TICSE AGUIRRE

LIMA – PERÚ

2026

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

La egresada:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	SILVA CAÑAZACA, YASMINE

Perteneciente al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA,** autor del proyecto de investigación titulado: **Hipotiroidismo subclínico y riesgo de eventos coronarios mayores en pacientes de la consulta externa del Hospital Nacional Cayetano Heredia**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación.**

En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	TICSE AGUIRRE, RAY WILLY	MEDICINA	Asesor

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **24%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: 3688865710; fecha de entrega: **23-10-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lima, 24 de octubre de 2026.



Firma del asesor
N° DNI: 10197656
ORCID: 0000-0002-4568-5723

2. RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado con alteraciones metabólicas y vasculares, tales como hiperlipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión diastólica y aterosclerosis. Sin embargo, su relevancia como predictor cardiovascular es aún controversial.

Objetivo: Evaluar el hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para el desarrollo de eventos coronarios mayores en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH).

Métodos: Se realizará un estudio observacional de tipo analítico, cohorte prospectiva, con una muestra total de 720 pacientes, 360 con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (grupo expuesto) y 360 serán eutiroideos (grupo no expuesto), en pacientes de la consulta externa mayores de 18 años en el HNCH, con seguimiento prospectivo entre 2027 y 2032 para evaluar la ocurrencia de eventos coronarios mayores.

Procedimiento y técnicas: Se realizará una evaluación que incluya características clínicas, epidemiológicas, antropométricas y bioquímicas. Se obtendrán datos a partir de las historias clínicas del paciente y resultados de laboratorio, y se registrarán en una ficha de recolección de datos. El análisis estadístico se realizará con el programa IBM SPSS, calculándose la incidencia acumulada y tasas de incidencia por personas-tiempo de eventos coronarios mayores en los grupos evaluados. La ocurrencia de eventos se evaluará mediante curvas de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. Asimismo, se utilizará regresión de Cox para estimar el Hazard Ratio (HR) crudo y ajustado por edad, sexo, tabaquismo, hipertensión

arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e índice de masa corporal, considerando significativo un valor de $p < 0.05$.

PALABRAS CLAVE: Hipotiroidismo subclínico, evento coronario, enfermedad coronaria.

3. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define por una hormona estimulante de la tiroides (TSH) elevada (≥4.5 mUI/L) con tiroxina libre (T4L) dentro de parámetros normales, y representa una falla tiroidea temprana y leve. Según la TSH, se clasifica en grado 1 (4.5 a 9.9 mUI/L) y grado 2 (≥10 mUI/L) (1). Su prevalencia es de 4.3 % en EE. UU. (2) y puede alcanzar el 20 % según la población estudiada (3).

Las hormonas tiroideas tienen un papel importante en el sistema cardiovascular. Su déficit altera el llenado y la relajación ventricular, aumenta la resistencia vascular sistémica y la rigidez arterial, y reduce la disponibilidad de óxido nítrico, con deterioro de la función endotelial; además, los niveles de TSH aumentan en proporción al colesterol total y al colesterol LDL (4). Así, el metaanálisis de Yao et al. asoció el HSC con mayor grosor y rigidez de la pared arterial, más tejido adiposo epicárdico y menor dilatación mediada por flujo (5), y el de Bernardi et al. mostró mayor rigidez aórtica medida por la velocidad de la onda de pulso (6). Estos hallazgos contribuyen al desarrollo de aterosclerosis y a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Sin embargo, la relación con los eventos clínicos depende del nivel de TSH. En el estudio colaborativo internacional de Rodondi et al., el riesgo de eventos coronarios se incrementó significativamente con TSH de 10 mUI/L o más, y el de mortalidad coronaria desde 7 mUI/L (7).

El efecto del tratamiento tampoco está definido: la levotiroxina se asoció con menos eventos cardiovasculares en menores de 70 años en un estudio observacional (8), pero no los redujo en un análisis combinado de dos ensayos clínicos en adultos mayores (9). La discrepancia sobre el impacto de los distintos niveles de TSH, la edad, el tiempo de seguimiento de los estudios y los factores de riesgo cardiovascular asociados, sumada a la limitada disponibilidad de investigaciones, genera una zona de incertidumbre clínica.

Aunque la asociación entre el HSC y el riesgo cardiovascular está descrita, el aumento de eventos coronarios se ha demostrado con TSH de 10 mUI/L o más, y la mayoría de los estudios se basa en una sola determinación de TSH y en poblaciones no hispanas. Por ello, se busca realizar un estudio de cohorte prospectiva con confirmación diagnóstica seriada que evalúe el riesgo de eventos coronarios mayores en pacientes con HSC. Sus resultados permitirían evaluar si es necesario implementar el tamizaje tiroideo en la evaluación cardiovascular de rutina y apoyarían la toma de decisiones clínicas sobre el seguimiento y el tratamiento de esta población. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿El hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos coronarios mayores en pacientes adultos atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH)?

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si el hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos coronarios mayores en pacientes adultos atendidos en la consulta externa del HNCH entre 2027 y 2032.

Objetivos específicos

1. Comparar las características clínicas, epidemiológicas, antropométricas y bioquímicas basales entre los pacientes con hipotiroidismo subclínico y los pacientes eutiroideos.
2. Estimar y comparar la incidencia acumulada y la tasa de incidencia de eventos coronarios mayores entre los pacientes con hipotiroidismo subclínico y los pacientes eutiroideos.
3. Evaluar la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los eventos coronarios mayores mediante un análisis ajustado por edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e índice de masa corporal.
4. Comparar el riesgo de eventos coronarios mayores entre los pacientes eutiroideos y los pacientes con hipotiroidismo subclínico según el nivel basal de TSH (grado 1: 4.5 a 9.9 mUI/L; grado 2: ≥10 mUI/L).

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

El presente estudio es un estudio de tipo observacional, analítico, longitudinal, de cohorte prospectiva.

b) Población

Pacientes adultos de 18 años o más atendidos en la consulta externa del servicio de cardiología, medicina interna y/o endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2027-2032.

Criterios de inclusión para cohorte expuesta

- Pacientes de 18 años o más.

- Diagnóstico confirmado de hipotiroidismo subclínico: TSH elevada (≥4.5 mUI/L) y T4 libre normal según los rangos de referencia del laboratorio en un primer examen, confirmado con un segundo dosaje a las 8 semanas del primero en un mismo laboratorio hospitalario.
- Historia clínica completa con exámenes de laboratorios (perfil tiroideo, perfil lipídico, glucosa).

Criterios de inclusión para cohorte no expuesta

- Pacientes de 18 años o más.
- Paciente con perfil tiroideo dentro de rangos normales (TSH y T4 libre) según los rangos de referencia del laboratorio en dos evaluaciones separadas por 8 semanas en un mismo laboratorio hospitalario.
- Historia clínica completa con exámenes de laboratorios (perfil tiroideo, perfil lipídico, glucosa).

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo clínico (manifiesto) o tratamiento con levotiroxina.
- Antecedente de enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria, estenosis coronaria ≥50 %, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardiaca descompensada), descartado mediante la revisión de la historia clínica y la entrevista al ingreso.
- Historia clínica sin alguno de los siguientes datos: dos determinaciones de TSH y T4 libre, perfil lipídico, glucosa, presión arterial, peso, talla, y antecedentes de hipertensión, diabetes, dislipidemia y tabaquismo.
- No contar con un número telefónico para el seguimiento.

- Gestación.
- Uso actual o en los últimos 6 meses de amiodarona, litio, antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo), interferón alfa, inhibidores de tirosina cinasa o inhibidores de puntos de control inmunitario, o uso actual de glucocorticoides sistémicos en dosis altas.

c) Muestra

En este estudio, la unidad de análisis es el paciente adulto (de 18 años o más) atendido en la consulta externa en el HNCH durante el periodo 2027-2032.

El tamaño muestral se calculó con la fórmula de Schoenfeld para el modelo de riesgos proporcionales de Cox (10), con un nivel de significancia bilateral de 0.05, una potencia del 80% y una razón de expuestos y no expuestos de 1:1. Se tomó como referencia el estudio de Rodondi et al. (7): para detectar un Hazard Ratio de 1.89, el observado con TSH de 10 a 19.9 mUI/L, se requieren 78 eventos coronarios mayores. Con las tasas de ese estudio (20.3 por 1000 personas-año en los eutiroideos y 38.4 por 1000 personas-año con TSH de 10 a 19.9 mUI/L), la incidencia acumulada esperada a 5 años es de 9.7% y 17.5%, respectivamente, por lo que se necesitan 576 pacientes (288 por grupo). Con una pérdida de seguimiento esperada del 20% en los 5 años, la muestra final es de 360 pacientes por grupo, 720 en total (Anexo 2). Se empleará un muestreo no probabilístico consecutivo, que incluirá a los pacientes que cumplan los criterios de selección hasta completar el tamaño calculado.

d) Definición operacional de variables

La definición operacional de las variables se presenta en el Anexo 1.

e) Procedimientos y técnicas

Previa firma del consentimiento informado, se registrarán los resultados del perfil tiroideo (TSH y T4 libre), la glucosa y el perfil lipídico solicitados en la atención habitual de ambos grupos, que se obtendrán de la página web del laboratorio del hospital. Se clasificará a los pacientes como eutiroideos o con hipotiroidismo subclínico, según los valores de referencia del laboratorio del HNCH: TSH 0.27 a 4.2 mUI/L y T4 libre 0.93 a 1.7 ng/dL. Para el hipotiroidismo subclínico se usará el umbral de TSH ≥4.5 mUI/L, independientemente del rango del laboratorio; los pacientes con TSH mayor de 4.2 y menor de 4.5 mUI/L no se incluirán en ningún grupo. Para el grupo de cohorte expuesta, se seleccionará a aquellos con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo subclínico (TSH ≥4.5 mUI/L con T4 libre normal en 2 muestras separadas por 8 semanas).

El seguimiento lo realizará la investigadora principal, con el mismo procedimiento en ambos grupos: llamadas telefónicas a los 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60 meses, y revisión de la historia clínica en las citas habituales del paciente en la consulta externa. En cada contacto se aplicará un cuestionario sobre hospitalizaciones, atenciones de emergencia y procedimientos cardiacos ocurridos desde el contacto anterior. Ante un posible evento, se obtendrán la epicrisis y los documentos necesarios para su adjudicación.

Desenlace primario. Será el primer evento coronario mayor ocurrido durante el seguimiento, definido por cualquiera de estos tres componentes:

1. Muerte de causa coronaria: muerte atribuida a infarto agudo de miocardio, muerte súbita cardiaca (inesperada, dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas o, si no fue presenciada, en un paciente visto estable en las 24

horas previas) o muerte relacionada con un procedimiento de revascularización coronaria.

2. Infarto agudo de miocardio no fatal: lesión miocárdica aguda, definida como ascenso o descenso de troponina cardiaca I o T con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia específico para el sexo, acompañada de al menos uno de los siguientes: síntomas o signos de isquemia miocárdica aguda; cambios isquémicos nuevos u ondas Q patológicas en el electrocardiograma; evidencia en imagen de una patología coronaria aguda; o pérdida nueva de miocardio viable o trastorno segmentario nuevo de la contractilidad de origen isquémico, según la quinta definición universal de infarto de miocardio (11). Los adjudicadores clasificarán cada infarto como primario, secundario o relacionado con un procedimiento.
3. Hospitalización por angina inestable: dolor torácico isquémico en reposo o progresivo que motiva una hospitalización no programada, sin lesión miocárdica aguda (sin ascenso ni descenso de troponina por encima del percentil 99) (11), y con al menos uno de los siguientes: cambios isquémicos nuevos del segmento ST o de la onda T, isquemia demostrada en una prueba de estrés, o lesión coronaria responsable en la angiografía de esa misma hospitalización (12).

La fecha del evento será la del ingreso hospitalario o, en la muerte extrahospitalaria, la de defunción. Si en una misma hospitalización coinciden dos componentes, se registrará el de mayor gravedad (muerte, luego infarto, luego angina inestable). La angina estable, la revascularización programada, el infarto relacionado con un procedimiento y la estenosis coronaria hallada en estudios electivos no se

considerarán desenlace, porque su diagnóstico depende de cuánto se estudie al paciente.

Adjudicación. Cada posible evento detectado en el seguimiento se documentará con la epicrisis, los electrocardiogramas, los valores de troponina, el informe de cateterismo cuando exista y, si hubo muerte, el certificado de defunción. La investigadora principal retirará de esa documentación los datos personales del paciente, los valores de TSH y T4 libre, el diagnóstico de hipotiroidismo y el uso de levotiroxina. Dos cardiólogos del HNCH que no participan en el reclutamiento ni en el seguimiento, y que desconocen el grupo de cada paciente, clasificarán cada caso de forma independiente como evento confirmado o descartado, indicando su componente. Las discrepancias las resolverá un tercer cardiólogo, y se informará la concordancia entre los dos adjudicadores con el índice kappa de Cohen.

Sesgo de detección. Ambos grupos tendrán el mismo calendario de seguimiento y el mismo cuestionario, y el estudio no solicitará pruebas cardiológicas a ninguno de los dos. Las pruebas hechas por indicación clínica (prueba de esfuerzo, ecocardiograma, angiografía) se registrarán para comparar entre grupos la intensidad de la evaluación cardiológica.

Ambos grupos (cohorte expuesta y no expuesta) deben cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. Asimismo, se recopilará información adicional a partir de la historia clínica, incluyendo antecedentes patológicos, hábitos nocivos, registros de enfermería y resultados de laboratorio. La información será consignada en una ficha de recolección de datos (Anexo 3).

f) Aspectos éticos del estudio

El presente estudio será evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y el HNCH, previo a su ejecución. Las evaluaciones clínicas y bioquímicas necesarias para el estudio serán realizadas previa autorización del participante y mediante un protocolo establecido. Se solicitará el consentimiento informado de los participantes antes de su inclusión en el estudio (Anexo 4). La participación será voluntaria y estos se pueden retirar del estudio en el momento que deseen, sin que ello afecte su atención médica.

Cada participante recibirá un código. Los datos que permiten identificarlo (nombre, DNI, historia clínica y teléfono) se guardarán en una base separada de la base de análisis, que solo contendrá el código. Ambas se almacenarán en una computadora protegida con contraseña, con acceso exclusivo de la investigadora principal y su asesor, y podrán ser solicitadas por el comité de ética si así lo requiriera; las fichas físicas se guardarán bajo llave. Los datos se conservarán 5 años después de terminado el estudio y luego se eliminarán.

g) Plan de análisis

Los datos obtenidos serán registrados en una base de datos de Excel para posteriormente realizar el análisis estadístico. Los datos se analizarán con el programa IBM SPSS Statistics v.29.0.

Se iniciará con el análisis descriptivo, las variables cualitativas se analizarán mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentarán utilizando medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), según la distribución de los datos. Se considerarán intervalos de confianza al 95%.

Se estimarán la incidencia acumulada y la tasa de incidencia por 1000 personas-año de eventos coronarios mayores en los grupos de hipotiroidismo subclínico y eutiroideos. Asimismo, se utilizarán curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank para el análisis de los desenlaces y así comparar la ocurrencia de estos entre ambos grupos.

A su vez, se aplicará el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar el Hazard Ratio (HR) crudo y ajustado, con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

En el análisis multivariado, se ajustará por edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e índice de masa corporal, confusores definidos a partir del conocimiento causal previo y no seleccionados por su significancia estadística. Se considerará significativo un valor de $p < 0.05$. Para comparar el riesgo según el nivel basal de TSH, el estado tiroideo se incluirá en el modelo de Cox en tres categorías: eutiroideo, hipotiroidismo subclínico grado 1 y grado 2.

El supuesto de riesgos proporcionales se evaluará mediante los residuos de Schoenfeld. Los datos faltantes se describirán y, si superan el 5 % en alguna covariable, se manejarán mediante imputación múltiple. El tiempo de seguimiento se medirá desde la inclusión hasta el primer evento coronario mayor; se censurará a los participantes que fallezcan por otra causa, se pierdan durante el seguimiento o completen 60 meses sin evento. El análisis principal se realizará según el grupo de inclusión, aun si el participante inicia levotiroxina durante el seguimiento, y se registrarán las determinaciones de TSH realizadas en la atención habitual durante el seguimiento. Como análisis de sensibilidad, se censurará a los participantes al

iniciar levotiroxina y se reclasificará el estado tiroideo según las TSH de seguimiento.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. JAMA. 2019;322(2):153-60.
2. 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. 2002 Feb;87(2):489-99.
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012;379(9821):1142-54.
4. Biondi B. Trastornos endocrinos y enfermedad cardiovascular. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., editores. Braunwald. Tratado de cardiología. 12a ed. Barcelona: Elsevier; 2024. p. 1791-808.
5. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, et al. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. Sci Rep. 2018;8(1):4579.
6. Bernardi S, Grillo A, Antonello RM, Cola MF, Dobrinja C, Fabris B, et al. Meta-analysis on the association between thyroid hormone disorders and arterial stiffness. J Endocr Soc. 2022;6(4):bvac016.
7. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010;304(12):1365-74.
8. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med. 2012;172(10):811-7.
9. 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 (Lausanne). 2021;12:674841.
10. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics. 1983;39(2):499-503.
11. Mills NL, Newby LK, Zaman S, Almahmeed WA, Bucciarelli-Ducci C, Colvin MM, et al. Fifth universal definition of myocardial infarction (2026). J Am Coll Cardiol. 2026;88(11):1314-68.
12. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. Circulation. 2018;137(9):961-72.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Costos unitarios según la tarifa del Seguro Integral de Salud (SIS) del tarifario institucional del HNCH.

Rubro	Cantidad	Costo unitario	Costo total	Financiamiento
A. Exámenes de laboratorio				
TSH (2 por participante)	1,440	S/ 20.32	S/ 29,260.80	HNCH (SIS), atención de rutina
T4 libre (2 por participante)	1,440	S/ 11.18	S/ 16,099.20	HNCH (SIS), atención de rutina
Perfil lipídico	720	S/ 17.31	S/ 12,463.20	HNCH (SIS), atención de rutina
Glucosa basal	720	S/ 3.81	S/ 2,743.20	HNCH (SIS), atención de rutina
Subtotal A			*S/ 60,566.40*	
B. Adjudicación de eventos				
Adjudicación por 3 cardiólogos	—	—	Ad honorem	—
C. Materiales				
Material de escritorio	—	—	S/ 50.00	Autofinanciado
Impresiones (consentimiento por duplicado y ficha: 6 hojas por participante)	4,320	S/ 0.20	S/ 864.00	Autofinanciado
D. Análisis estadístico				
Software	—	—	S/ 300.00	Autofinanciado
Total			**S/ 61,780.40**	HNCH: S/ 60,566.40 · Investigadora: S/ 1,214.00

Fuente de financiamiento: el perfil tiroideo, el perfil lipídico y la glucosa forman parte de la evaluación habitual de estos pacientes en la consulta externa del HNCH y se solicitan como parte de su atención, con cobertura del SIS. El estudio no generará gastos adicionales al SIS ni al hospital, ya que solo registrará los resultados de los exámenes indicados en la atención de rutina; su costo se consigna en el presupuesto como referencia, según la tarifa SIS del tarifario institucional. Si

alguno de estos exámenes no se solicitara de rutina a un participante, su costo será cubierto por la investigadora principal, al igual que los demás gastos del estudio, sin costo para el participante ni para la universidad.

Cronograma

Actividades	Mar - May 2026	Oct 2026	Nov-Dic 2026	Ene-Mar 2027	Abr-Dic 2027	2028 - 2032	2033
1. Planteamiento del problema, marco teórico y metodología	X						
2. Recursos y cronograma	X						
3. Levantamiento de observaciones de Posgrado		X					
4. Aprobación de Posgrado			X				
5. Presentación al Comité de Ética y autorización del HNCH				X			
6. Revisión e inclusión de pacientes					X		
7. Seguimiento prospectivo de la cohorte y registro de eventos coronarios mayores					X	X	
8. Análisis estadístico							X
9. Redacción de informe final, sustentación y publicación							X

8. ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE REGISTRO
Hipotiroidismo subclínico	TSH ≥4.5 mUI/L y T4 libre dentro del rango normal del laboratorio en ambas determinaciones, separadas por 2 meses	Cualitativa dicotómica	Nominal	No / Sí
Evento coronario mayor	Primer evento durante el seguimiento: muerte coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal u hospitalización por angina inestable, según los criterios de Procedimientos y técnicas, adjudicado por cardiólogos cegados al estado tiroideo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (muerte coronaria / infarto no fatal / hospitalización por angina inestable) / No
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Razón	Edad en años
Sexo	Sexo biológico	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino / Femenino
Índice de masa corporal (IMC)	Peso/talla² (kg/m²)	Cuantitativa continua	Razón	En kg/m²
Índice de masa corporal (IMC)	Peso/talla² (kg/m²)	Cualitativa politómica	Ordinal	Bajo peso: <18.5 kg/m² / Normal: 18.5-24.9 kg/m² / Sobrepeso: 25-29.9 kg/m² / Obesidad grado I: 30-34.9 kg/m² / Obesidad grado II: 35-39.9 kg/m² / Obesidad grado III: ≥40 kg/m²
TSH	Valoración del estado funcional tiroideo, en base a producción por parte de la hipófisis	Cuantitativa continua	Razón	En mUI/L

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE REGISTRO
TSH	Valoración del estado funcional tiroideo, en base a producción por parte de la hipófisis	Cualitativa	Ordinal	Eutiroideo: 0.27-4.2 mUI/L / Hipotiroidismo subclínico grado 1: 4.5-9.9 mUI/L / Hipotiroidismo subclínico grado 2: ≥10 mUI/L
T4L	Valoración del estado funcional tiroideo, en base a producción por parte de la glándula tiroidea	Cuantitativa continua	Razón	Valor en ng/dL
Hipertensión arterial	Diagnóstico registrado en la historia clínica o uso de tratamiento antihipertensivo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí / No
Diabetes mellitus	Diagnóstico registrado en la historia clínica o uso de tratamiento para la diabetes	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí / No
Dislipidemia	Diagnóstico registrado en la historia clínica o uso de tratamiento hipolipemiante	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí / No
Tabaquismo	Fumador actual: fuma o dejó de fumar hace menos de 12 meses. Exfumador: dejó de fumar hace 12 meses o más. Nunca fumador: no ha fumado de forma regular en su vida	Cualitativa politómica	Nominal	Fumador actual / Exfumador / Nunca fumador

Anexo 2. Cálculo del tamaño muestral

Fórmula de Schoenfeld para el modelo de riesgos proporcionales de Cox (10), con grupos de igual tamaño.

Paso	Cálculo	Resultado
1. Parámetros	α bilateral 0.05 (z = 1.96); potencia 80% (z = 0.84); razón 1:1; Hazard Ratio a detectar 1.89 (Rodondi et al., TSH de 10 a 19.9 mUI/L)	—
2. Eventos necesarios	$D = 4 \times (1.96 + 0.84)^2 / (\ln 1.89)^2 = 31.36 / 0.405$	77.4 → 78 eventos
3. Incidencia acumulada a 5 años	$1 - e^{-(\text{tasa} \times 5)}$, con 20.3 por 1000 personas-año en eutiroideos y 38.4 por 1000 personas-año en hipotiroidismo subclínico	9.7% y 17.5% (promedio 13.56%)
4. Pacientes necesarios	78 / 0.1356	576 (288 por grupo)
5. Ajuste por 20% de pérdidas	288 / (1 − 0.20)	360 por grupo; 720 en total

Anexo 3. Ficha de recolección de datos

I. DATOS GENERALES Y FILIACIÓN

- Código de identificación del paciente: _____
- N.° de historia clínica: _____
- Fecha de enrolamiento (basal): DD / MM / AAAA
- Edad: _____ años
- Sexo:
- Teléfono de contacto: _____

II. EVALUACIÓN Y CONFIRMACIÓN TIROIDEA (EXPOSICIÓN)

(Requiere confirmación a los 2 meses, previa a la inclusión)

Parámetro tiroideo	Dosaje 1 (basal)	Dosaje 2 (a los 2 meses)
Fecha de toma de muestra		
TSH (mUI/L)	_____	_____
T4 libre (ng/dL)	_____	_____

Clasificación de la exposición:

- ( ) No expuesto (eutiroideo): TSH y T4 libre dentro del rango de referencia.
- ( ) Expuesto 1 (HSC grado 1): TSH 4.5 a 9.9 mUI/L con T4 libre normal en ambos dosajes.
- ( ) Expuesto 2 (HSC grado 2): TSH ≥10 mUI/L con T4 libre normal en ambos dosajes.

III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE CONFUSIÓN (BASAL)

1. Antecedentes y comorbilidades:
    - Hipertensión arterial: ( ) Sí | ( ) No
    - Diabetes mellitus tipo 2: ( ) Sí | ( ) No

- Dislipidemia: ( ) Sí | ( ) No
- Tabaquismo: ( ) Nunca fumador | ( ) Exfumador | ( ) Fumador actual

2. Antropometría y signos vitales:
   - Peso: _____ kg | Talla: _____ m | IMC: _____ kg/m²
   - Presión arterial sistólica: ____ mmHg | Presión arterial diastólica: ____ mmHg
3. Perfil bioquímico basal:
   - Glucosa en ayunas: _____ mg/dL
   - Colesterol total: _____ mg/dL | Triglicéridos: _____ mg/dL
   - Colesterol HDL: _____ mg/dL | Colesterol LDL: _____ mg/dL

IV. SEGUIMIENTO Y REGISTRO DE EVENTOS

Control	Fecha	Estado del paciente	Evento registrado	Inicio de levotiroxina	TSH de seguimiento	Prueba cardiológica por indicación clínica
Año 1	__/__/____	( ) Vivo ( ) Fallecido	( ) Ninguno ( ) Evento coronario mayor ( ) Fallecimiento por otra causa	( ) No ( ) Sí, fecha: ____	Valor: ____ Fecha: ____	( ) No ( ) Sí, tipo: ____
Año 2	__/__/____	( ) Vivo ( ) Fallecido	( ) Ninguno ( ) Evento coronario mayor ( ) Fallecimiento por otra causa	( ) No ( ) Sí, fecha: ____	Valor: ____ Fecha: ____	( ) No ( ) Sí, tipo: ____
Año 3	__/__/____	( ) Vivo ( ) Fallecido	( ) Ninguno ( ) Evento coronario mayor ( ) Fallecimiento por otra causa	( ) No ( ) Sí, fecha: ____	Valor: ____ Fecha: ____	( ) No ( ) Sí, tipo: ____

Control	Fecha	Estado del paciente	Evento registrado	Inicio de levotiroxina	TSH de seguimiento	Prueba cardiológica por indicación clínica
Año 4	__/__/____	( ) Vivo ( ) Fallecido	( ) Ninguno ( ) Evento coronario mayor ( ) Fallecimiento por otra causa	( ) No ( ) Sí, fecha: _____	Valor: _____ Fecha: _____	( ) No ( ) Sí, tipo: _____
Año 5	__/__/____	( ) Vivo ( ) Fallecido	( ) Ninguno ( ) Evento coronario mayor ( ) Fallecimiento por otra causa	( ) No ( ) Sí, fecha: _____	Valor: _____ Fecha: _____	( ) No ( ) Sí, tipo: _____

V. DETALLE DE EVENTOS

1. Evento coronario mayor: ( ) Sí | ( ) No
   - Fecha de ocurrencia: DD / MM / AAAA
   - Componente: ( ) Muerte coronaria ( ) Infarto agudo de miocardio no fatal ( ) Hospitalización por angina inestable
2. Mortalidad: ( ) Sí | ( ) No
   - Fecha de fallecimiento: DD / MM / AAAA
   - Causa de muerte: ( ) Coronaria ( ) Otra cardiovascular ( ) No cardiovascular ( ) Desconocida

Nombre del evaluador / recolector: _____

Firma: _____

Anexo 4. Consentimiento informado

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA | Facultad de MEDICINA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio: Hipotiroidismo subclínico y riesgo de eventos coronarios mayores en pacientes de la consulta externa del Hospital Nacional Cayetano Heredia

Investigadora principal: Yasmine Silva Cañazaca, médico residente de Endocrinología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Teléfono: [redacted].

Asesor: Ray Willy Ticse Aguirre.

Sede: Hospital Nacional Cayetano Heredia

Propósito del estudio. Se le invita a participar voluntariamente en un estudio de investigación, donde se evaluará si las personas con hipotiroidismo subclínico presentan un mayor riesgo de desarrollar eventos coronarios mayores (infarto, angina inestable o muerte de origen coronario) en comparación con personas con función tiroidea normal. Participarán aproximadamente 720 personas y su participación durará 5 años.

Procedimientos. Si acepta participar, se registrarán los resultados de sus exámenes de función tiroidea (TSH y T4L) en dos oportunidades separadas por 8 semanas, y de glucosa, colesterol y triglicéridos, solicitados en su atención habitual; si alguno de ellos no forma parte de su atención, se le tomará la muestra sin costo para usted. Asimismo, se recogerá información relacionada con su estado de salud, antecedentes médicos y características clínicas y antropométricas. De acuerdo con los resultados de su perfil tiroideo, usted será incluido en uno de dos grupos: personas con hipotiroidismo subclínico o personas con función tiroidea normal. Posteriormente, se le llamará por teléfono cada 6 meses durante 5 años para preguntarle si ha tenido hospitalizaciones, atenciones de emergencia o procedimientos del corazón; cada llamada durará unos 10 minutos y usted puede negarse a responder cualquier pregunta. Además, se revisará su historia clínica en sus citas habituales. No se modificará el tratamiento médico indicado por su médico tratante.

Riesgos e incomodidades. Los riesgos posibles están asociados a la toma de muestras de sangre, como dolor o molestia transitoria en el sitio de punción, aparición de hematoma, sangrado leve, mareo o, excepcionalmente, infección.

Beneficios. Su participación no le brinda un beneficio directo, salvo conocer los resultados de sus exámenes de tiroides y algunos parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular. La información obtenida contribuirá a conocer mejor la relación entre el hipotiroidismo subclínico y las enfermedades coronarias.

Costos y compensación. La participación no tiene ningún costo para usted: los exámenes forman parte de su atención habitual y, si alguno no lo fuera, su costo lo cubrirá la investigadora principal. Tampoco recibirá pago alguno por participar.

Acceso a su historia clínica. Al firmar este documento, usted autoriza a la investigadora principal a revisar su historia clínica para obtener sus antecedentes, sus resultados de laboratorio y, si ocurriera, la información de un evento del corazón. Solo la investigadora principal y su asesor tendrán acceso a sus datos personales; los cardiólogos que revisen un posible evento recibirán la información sin sus datos personales.

Confidencialidad. Se le asignará un código y su nombre no aparecerá en la base de datos ni en ninguna publicación. Los datos que permiten identificarlo se guardarán por separado, en una computadora protegida con contraseña, y se eliminarán a los 5 años de terminado el estudio. Los resultados se presentarán siempre de forma agrupada.

Participación voluntaria y derecho a retirarse. La participación es voluntaria. Puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello afecte su atención médica ni le genere sanción o pérdida de beneficios.

A quién contactar. Ante cualquier duda sobre el estudio puede comunicarse con la investigadora principal al [teléfono] o al correo [correo]. Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante de la investigación, puede llamar al Presidente del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 319-0000 (anexo 201355).

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE

He leído o me han explicado la información contenida en este documento. He tenido la oportunidad de realizar preguntas y estas han sido respondidas satisfactoriamente. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin que esto afecte mi atención médica. Acepto voluntariamente participar en este estudio de investigación y recibiré una copia firmada de este documento.

Nombre del participante: _____ Firma: _____

Fecha: ___/___/_____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Confirmo que he explicado al participante la naturaleza, objetivos, procedimientos, beneficios, riesgos y condiciones de participación en el estudio, y que he respondido las preguntas que realizó.

Nombre del investigador: _____ Firma: _____

Fecha: ___/___/_____