

## Hipertiroidismo subclínico exógeno: efecto en el sistema cardiovascular

### EXOGENOUS SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM: EFFECT ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

KAROL FEDERICO MORENO<sup>a</sup>, MARIELA PAOLI DE VALERI<sup>a</sup>, RODOLFO ODREMAN<sup>b</sup>, TULIO NÚÑEZ<sup>b</sup> Y GABRIELA ARATA-BELLABARBA<sup>c</sup>

**Objective:** To evaluate the effects of exogenous subclinical hyperthyroidism on left ventricular structure and function.

**Material and method:** Twenty-three patients of both sexes, aged 27 to 70 years, with a diagnosis of exogenous subclinical hyperthyroidism (serum thyroid-stimulating hormone [TSH]  $\leq$  0.4 mU/ml and normal free thyroxine [FT4]) were evaluated. The patients had been taking levothyroxine in suppressive doses for an average of 6.7 years (1 to 35 years). Twenty euthyroid individuals matched for age, sex and body mass index were selected as controls. A medical history was obtained and symptoms of thyrotoxicosis were quantified in all subjects. To evaluate left ventricular structure and function, as well as atrial conduction time, a two-dimensional echocardiogram and pulsed echo and tissue echo Doppler with electrocardiography monitoring were performed. The index of hemodynamic compensation of the left ventricular mass was calculated.

**Results:** Hyperthyroid symptom scores were significantly higher in patients than in controls ( $p = 0.0001$ ). A positive correlation was found between hyperthyroidism scores and FT4 ( $p = 0.005$ ) and ejection fraction ( $p = 0.04$ ) and a negative correlation was found with TSH levels ( $p = 0.03$ ). End-diastolic volume, stroke volume, cardiac output and stroke work were significantly higher in patients with SH ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.02$ ,  $p = 0.05$  and  $p = 0.01$ , respectively). A positive correlation was found between fractional shortening and FT4 level ( $p = 0.022$ ) and levothyroxine dose ( $p = 0.016$ ) and between stroke work and FT4 level ( $p = 0.034$ ). Left ventricular mass, diastolic function and atrial conduction time were similar in patients and controls.

**Conclusions:** Our study suggests that patients with exogenous subclinical hyperthyroidism have hemodynamic changes resulting from adaptation to the biological effects of levothyroxine on the cardiovascular system. However, structural changes are not produced.

*Key words:* Subclinical hyperthyroidism. Levothyroxine therapy. Cardiac structure and function.

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

<sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

<sup>c</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

**Objetivo:** Evaluar los efectos del hipertiroidismo subclínico exógeno en la estructura y la función del ventrículo izquierdo.

**Material y método:** Se estudió a 23 pacientes, de ambos sexos, de entre 27 y 70 años, con diagnóstico de hipertiroidismo subclínico exógeno (tirotropina [TSH] sérica,  $\leq$  0,4 mU/ml, y tiroxina libre [T4I], normal) que habían recibido tratamiento con levotiroxina, a dosis supresora, durante un promedio de 6,7 (1-35) años. Se seleccionó a 20 sujetos con función tiroidea normal, ajustados por edad, sexo e índice de masa corporal, como controles. Se les realizó historia clínica y se cuantificaron las manifestaciones de hipertiroidismo. La estructura y la función del ventrículo izquierdo, así como el tiempo de conducción auricular, se evaluaron mediante un ecocardiograma bidimensional, un eco-Doppler pulsado y tisular con registro electrocardiográfico. Se calculó el índice de compensación hemodinámica de la masa del ventrículo izquierdo.

**Resultados:** La puntuación de las manifestaciones de hipertiroidismo fue significativamente mayor ( $p = 0,0001$ ) en los pacientes que en los controles. Se obtuvo una correlación positiva de la puntuación de hipertiroidismo con la T4I ( $p = 0,005$ ) y la fracción de eyección ( $p = 0,04$ ) y una correlación negativa con las concentraciones de TSH ( $p = 0,03$ ). El volumen diastólico final, el volumen latido, el gasto cardíaco y el trabajo latido fueron significativamente más altos en los pacientes con hipertiroidismo subclínico ( $p = 0,04$ ;  $p = 0,02$ ;  $p = 0,05$ , y  $p = 0,01$ , respectivamente). Hubo una correlación positiva del acortamiento fraccional con la concentración de T4I ( $p = 0,022$ ) y la dosis de levotiroxina ( $p = 0,016$ ) y del trabajo latido con la concentración de T4I ( $p = 0,034$ ). La masa del ventrículo izquierdo, la función diastólica y el tiempo de conducción auricular no fueron diferentes de los controles.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que en pacientes con hipertiroidismo subclínico exógeno se producen cambios hemodinámicos adaptativos al efecto biológico de la levotiroxina en el sistema cardiovascular, sin llegar a producirse cambios estructurales.

*Palabras clave:* Hipertiroidismo subclínico. Terapia supresora con levotiroxina. Estructura y función cardíaca.

Este estudio recibió financiamiento del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de Los Andes, código: M-796-04-07-EM y ADG-M-10.

Correspondencia: Dra. M. Paoli de Valeri.  
Urb. La Mara, Avda. 3, # 122. Mérida. Venezuela.  
Correo electrónico: paolimariela@hotmail.com

Manuscrito recibido el 2-1-2008 y aceptado para su publicación el 10-3-2008.

## INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas tienen efectos importantes en la fisiología del corazón y el sistema circulatorio<sup>1-10</sup>. El hipertiroidismo subclínico (HS) es considerado un estado de tirotoxicosis tisular leve y se ha comunicado su relación con cambios cardiovasculares, como aumento de la frecuencia cardíaca e incremento de la masa del ventrículo izquierdo<sup>11</sup>, tono simpático aumentado y parasimpático disminuido<sup>4</sup>, alteración de las variables de función diastólica<sup>12</sup> y una mayor frecuencia de fibrilación auricular (FA)<sup>13-15</sup>. Parle et al<sup>16</sup> lograron establecer una relación directa entre concentraciones bajas de tirotropina (TSH) y una alta mortalidad en personas mayores, principalmente por causa cardiovascular, mientras que Cappola et al<sup>13</sup> hallaron una asociación de HS con fibrilación auricular, pero no con otras anomalías cardíacas ni con mortalidad.

En el HS endógeno, la anomalía bioquímica persistente y la edad, usualmente avanzada de estos pacientes, los hace más propensos al riesgo de enfermedad cardíaca isquémica o estructural<sup>7</sup>; sin embargo, estos hallazgos no han sido consistentes en todas las investigaciones. En el HS exógeno, Shapiro et al<sup>17</sup> comunicaron un aumento leve del índice de la masa ventricular izquierda, sin anomalías sistólicas o diastólicas asociadas. Bengel et al<sup>6</sup> no observaron alteraciones en la presión arterial, el volumen latido y la masa ventricular, pero describieron un metabolismo oxidativo cardíaco significativamente alto motivado por un incremento en el consumo de oxígeno.

En este trabajo se estudió el efecto del HS exógeno en la morfología y la función del ventrículo izquierdo (VI) y la conducción cardíaca, en comparación con un grupo control, ya que las alteraciones comunicadas en el HS constituyen factores de riesgo independientes de morbimortalidad cardiovascular<sup>8,16,18</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Sujetos

Se seleccionó a 23 pacientes de las consultas de endocrinología y medicina nuclear del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) con diagnóstico de HS exógeno, quienes estaban recibiendo tratamiento con levotiroxina a dosis supresora durante un promedio de 6,7 años, con unos límites de 1-35 años. Para el diagnóstico de HS se consideró una concentración de TSH sérica menor de 0,4 mU/ml y de tiroxina libre (T4l) dentro del límite normal; ellos conformaron el grupo de estudio. La edad promedio fue de 47,7 años, con un límite de 27-70 años; había 20 mujeres y 3 varones; 17 pacientes recibían terapia supresora por antecedente de carcinoma de tiroides y 6 por bocio multinodular. Se escogió a 20 sujetos ajustados para edad, sexo (18 mujeres y 2 varones) e índice de masa corporal (IMC) al grupo de estudio, con función tiroidea normal, y formaron el grupo control.

Se excluyó a los sujetos con procesos patológicos o que recibían tratamientos que pudieran afectar a la función y/o

la morfología cardíaca. Este protocolo fue autorizado por el comité de ética de la institución y los sujetos seleccionados aceptaron participar.

### Protocolo

La evaluación clínica incluyó un interrogatorio sobre edad, sexo, dosis y tiempo de levotiroxina y datos básicos del examen físico, como peso, talla, IMC, presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC). Además, se determinaron las concentraciones séricas de T4l y TSH al ingresar en el estudio. Para evaluar las manifestaciones de hipertiroidismo se aplicó la escala descrita por Klein et al<sup>19</sup>. Para la evaluación de la masa y la función cardíaca, así como del tiempo de conducción auricular, se realizó ecocardiograma con registro electrocardiográfico. Además, se calculó el índice de compensación hemodinámica de la masa del ventrículo izquierdo (ICHMVI) como marcador de alteración estructural mínima del ventrículo izquierdo.

### Métodos

La cuantificación de T4l y TSH se realizó por quimioluminiscencia, IMMULITE®, por duplicado, con ensayos de tercera generación (sensibilidad de TSH, 0,002 mU/ml). Los límites de referencia para T4l fueron 0,7-2,0 ng/dl y para TSH, 0,3-4,5 mU/ml. El coeficiente de variación interanálisis e intraanálisis para la TSH fue del 6 y el 5,4% y para la T4l del 4,1 y el 3%, respectivamente. La evaluación cardiovascular fue realizada por un cardiólogo del Servicio de Cardiología del IAHULA, que utilizó un ecocardiógrafo Hewlett Packard SONOS 2000. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo se llevó a cabo esta exploración, tanto en modo M (un solo plano) como bidimensional (MM-2D), además se realizó un estudio Doppler de flujos mitral, tisular y de tiempo de conducción auricular. Las variables evaluadas fueron: el índice de masa cardíaca del ventrículo izquierdo (IMVI), determinado por los diámetros diastólico (DDVI) y sistólico del ventrículo (DSVI), el espesor del septum interventricular y de la pared posterior (PP), la función sistólica ventricular determinada por el acortamiento fraccional y la fracción de eyección sistólica, para lo cual se determinaron los volúmenes diastólico (VDF) y sistólico final (VSF). El IMVI fue calculado utilizando la fórmula de Devereux et al<sup>20</sup>, y para la determinación de los diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo se utilizaron los lineamientos recomendados por la American Society of Echocardiography<sup>21</sup>. Además, se realizó el cálculo de las variables hemodinámicas, volumen latido (VDF-VSF) e índice cardíaco (gasto cardíaco/superficie corporal). Valores de la masa ventricular izquierda (MVI) que superan el valor máximo esperado para la carga de trabajo del ventrículo izquierdo, para el sexo y el tamaño corporal de un paciente en particular, indican daño de órgano blanco y predicen eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, aun cuando los valores de MVI no llegan a sobrepasar los valores de corte aceptados para denotar hipertrofia ventricular izquierda. A esta condición se la ha denominado masa inapropiadamente alta del VI<sup>22</sup>. Para el cálculo del ICHMVI como marcador de alteración estructural mínima, se procedió a estimar la masa ideal (esperada) para la carga de trabajo, el sexo y el tamaño corporal de los sujetos incluidos en el estudio mediante la ecuación:

MVI esperada = 55,37 + (6,63 × estatura<sup>2,7</sup>) + (0,64 × trabajo latido del VI) - (18,1 × sexo), donde trabajo latido

del VI es presión arterial sistólica  $\times$  volumen latido  $\times$  0,0144, y sexo es, si femenino = 1, si masculino = 2.

$$\text{ICHMVI} = (\text{masa observada} / \text{masa esperada}) \times 100.$$

El límite normal del ICHMVI es del 73 al 128% y valores mayores indican masa inapropiadamente alta<sup>22</sup>.

Se realizó exploración con Doppler pulsado para la evaluación del flujo mitral, mediante la determinación de la velocidad de las ondas E y A del llenado transmitral, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y el tiempo de desaceleración de la onda E, que permitieron evaluar la función diastólica de ambos ventrículos. Para detectar alteraciones estructurales precoces del miocardio se realizó el Doppler pulsado tisular que consta de 3 ondas: onda Ea, que refleja la relajación precoz; onda Aa, que refleja la relajación tardía, y la Sa, que refleja el movimiento apical del anillo mitral durante la sístole. El tiempo de conducción auricular se determinó utilizando simultáneamente el registro electrocardiográfico y el registro de Doppler pulsado de la válvula mitral, que se midió desde el comienzo de la onda P del electrocardiograma (ECG) hasta el comienzo de la onda A del Doppler mitral. El tiempo de conducción auricular fue corregido para el intervalo R-R del paciente con la fórmula:  $P\text{-Ac} = P\text{-A}(800) / R\text{-R}$ , donde P-A es el tiempo (ms) desde la onda P del ECG hasta la onda A del Doppler mitral; 800 es una constante; R-R es el tiempo (ms) de una onda R a la siguiente onda R del ECG<sup>23</sup>.

### Análisis estadístico

Los resultados se presentan en promedio  $\pm$  desviación estándar. La inferencia estadística se calculó aplicando el test de la t de Student, el coeficiente de correlación de Pearson y el test de Fisher cuando fue necesario. Se consideró como significativa una probabilidad menor de 0,05.

## RESULTADOS

Entre los pacientes con HS exógeno y los controles eutiroides no hubo diferencias significativas en lo referente a edad, peso, talla, IMC, superficie corporal, pulso y PA. En los pacientes con HS, la concentración promedio de TSH fue de  $0,1 \pm 0,0 \mu\text{U/ml}$ , mientras que en el grupo control fue mayor, de  $1,7 \pm 1,30 \mu\text{U/ml}$  ( $p < 0,0001$ ), y la concentración de T4l, aun dentro del límite normal, fue significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) en los pacientes con HS que en los controles (tabla 1).

La puntuación final de la evaluación de las manifestaciones de hipertiroidismo fue significativamente mayor en los pacientes que en los controles ( $p = 0,0001$ ), así como los síntomas de hiperactividad ( $p = 0,001$ ) y diarrea ( $p = 0,03$ ). Las otras variables evaluadas, aunque no fueron diferentes estadísticamente, presentaron una clara tendencia a valores mayores en los pacientes con HS que en los controles (tabla 2).

Incluidos pacientes y controles, se observó una correlación significativa y positiva de la puntuación de síntomas de hipertiroidismo con la T4l ( $r = 0,460$ ;  $p = 0,002$ ) y la fracción de eyección ( $r = 0,293$ ;  $p = 0,05$ ) y una correlación negativa con las concentraciones de TSH ( $r = -0,332$ ;  $p = 0,03$ ) (fig. 1).

**TABLA 1. Variables clínicas y pruebas de función tiroidea en los controles y los pacientes con hipertiroidismo subclínico**

Variable	Controles (n = 20)	Pacientes (n = 23)
Edad (años)	47,2 $\pm$ 10,5	47,7 $\pm$ 10,9
Peso (kg)	65,9 $\pm$ 12,3	65,8 $\pm$ 12,9
Talla (cm)	157,9 $\pm$ 9,3	156,0 $\pm$ 8,4
IMC	26,5 $\pm$ 4,6	26,9 $\pm$ 4,5
Superficie corporal (m2)	1,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2
Pulso (lat/min)	75,6 $\pm$ 4,4	74,4 $\pm$ 6,6
PA sistólica (mmHg)	115 $\pm$ 6,8	120,4 $\pm$ 12,9
PA diastólica (mmHg)	77,5 $\pm$ 4,4	79,9 $\pm$ 10,8
TSH (mU/ml)	1,7 $\pm$ 1,3	0,1 $\pm$ 0,0*
T4l (ng/dl)	1,16 $\pm$ 0,24	1,91 $\pm$ 0,14*

Los datos muestran el promedio  $\pm$  desviación estándar. \* $p < 0,0001$ . IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; TSH: tirotrópica; T4l: tiroxina libre.

**TABLA 2. Puntuación de manifestaciones de hipertiroidismo en los controles y los pacientes con hipertiroidismo subclínico**

Variables	Controles (n = 20)	Pacientes (n = 23)
Nerviosismo	1,1 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,7
Sudoración	0,4 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 0,9
Tolerancia al calor	0,4 $\pm$ 0,7	0,4 $\pm$ 0,6
Hiperactividad	0,1 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,8 <sup>a</sup>
Temblor	0,2 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,7
Debilidad	0,4 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,8
Precordio hiperdinámico	0,0 $\pm$ 0,0	0,04 $\pm$ 0,2
Diarrea	0,2 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,6 <sup>b</sup>
Apetito	0,1 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 1,0
Grado de incapacitación	0,2 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,7
Total	2,9 $\pm$ 1,6	6,0 $\pm$ 3,1 <sup>a</sup>

Los datos muestran el promedio  $\pm$  desviación estándar. <sup>a</sup> $p < 0,0001$ . <sup>b</sup> $p < 0,05$ .

Como límite superior de lo normal, para la puntuación de manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, se consideró el promedio obtenido en los controles, más 2 desviaciones estándar; la cifra obtenida fue 6,1, valor muy similar al obtenido por Klein et al<sup>19</sup> en sujetos eutiroides. En 9 (39%) de los 23 pacientes con HS, se obtuvieron puntuaciones superiores a 6,1 y, al comparar las variables antropométricas y clínicas de este grupo con los controles, no se observaron diferencias en las variables antropométricas, pero la PA, tanto sistólica como diastólica, fue significativamente más alta (tabla 3).

En la tabla 4 se presentan las variables evaluadas por eco-Doppler. El IMVI, el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, el acortamiento fraccional (AF), la fracción de eyección, el volumen sistólico final y el porcentaje de masa ideal del VI fueron mayores en los pacientes que en los controles, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El DSVI, el espesor del septum interventricular y el espesor de la pared posterior no mostraron diferencia alguna entre los grupos. El VDF estuvo significativamente aumentado en los pacientes ( $66,4 \pm 11,4$  frente a

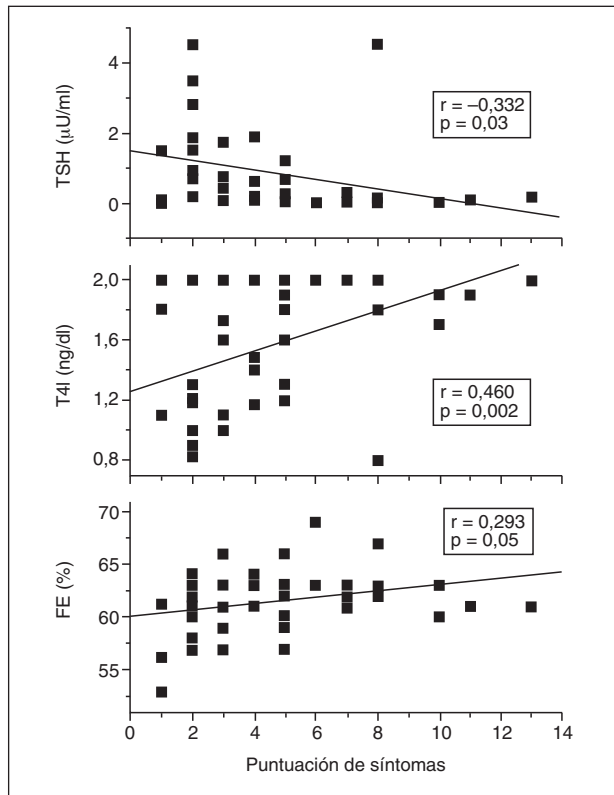


Fig 1. Correlaciones entre la puntuación de síntomas y la tirotrópina (TSH), las concentraciones de tiroxina libre (T4l) y la fracción de eyección (FE).

59,5 ± 10,0; p = 0,04), así como el volumen latido (VL; 41,4 ± 7,5 frente a 36,3 ± 6,1; p = 0,02), el gasto cardíaco (GC; 3.073,8 ± 561,9 frente a 2.749,3 ± 505,7; p = 0,05) y el trabajo latido (71,69 ± 14,82 frente a 60,35 ± 12,17; p = 0,01). El ICHMVI no fue diferente entre los grupos; sin embargo, se observó una mayor proporción, no significativa, de masa inapropiada del VI en pacientes con HS en comparación con controles (el 26,1 [n = 6] frente al 10% [n = 2]; test de Fisher, p = 0,16). Dado que el límite de duración del tratamiento fue amplio, se realizó la comparación de todas las variables estudiadas y se clasificó a los pacientes según el tiempo de tratamiento: 5 años o menos (13 pacientes) y más de 5 años (10 pacientes); los resultados no mostraron diferencias significativas entre ellos. Un paciente tuvo un seguimiento de 35 años, en todos los demás éste fue de menos de 15 años.

Se obtuvo una correlación positiva y significativa del trabajo latido y del AF con las concentraciones séricas de T4l (r = 0,314; p = 0,04, y r = 0,324; p = 0,03, respectivamente) (fig. 2).

La evaluación de la función diastólica por eco-Doppler pulsado y por eco-Doppler tisular no mostró diferencias significativas entre los grupos. La evaluación del tiempo de conducción auricular tampoco mostró diferencias significativas entre los grupos.

**TABLA 3. Variables antropométricas y clínicas en sujetos con puntuación mayor de 6,1 en la escala de manifestaciones de hipertiroidismo**

Variables	Controles (n = 20)	Pacientes (n = 9)
Edad (años)	47,2 ± 10,5	53,1 ± 11,1
IMC	26,5 ± 4,6	26,8 ± 3,1
Superficie corporal (m2)	1,7 ± 0,2	1,6 ± 1,1
Pulso (lat/min)	75,6 ± 4,4	75,8 ± 4,2
PA sistólica (mmHg)	115 ± 6,9	127,8 ± 12 <sup>a</sup>
PA diastólica (mmHg)	77,5 ± 4,4	84,4 ± 7,3 <sup>b</sup>

IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial. Los datos muestran el promedio ± desviación estándar. <sup>a</sup>p = 0,001. <sup>b</sup>p = 0,04.

**TABLA 4. Variables del eco-Doppler y el índice de compensación hemodinámica de la masa del ventrículo izquierdo en los controles y los pacientes con hipertiroidismo subclínico**

Variables	Controles (n = 20)	Pacientes (n = 23)
IMVI (g/m2)	65,8 ± 12,3	69,1 ± 12,1
DDVI (cm)	4,1 ± 0,5	4,3 ± 0,4
DSVI (cm)	2,7 ± 0,4	2,7 ± 0,4
Septum interventricular (cm)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Espesor de pared posterior (cm)	0,8 ± 0,09	0,8 ± 0,1
Acortamiento fraccional (%)	34,1 ± 5,6	37 ± 7,6
Fracción de eyección (%)	60,7 ± 3,0	61,9 ± 3,3
Volumen diastólico final (ml)	59,5 ± 10,0	66,4 ± 11,4 <sup>a</sup>
Volumen sistólico final (ml)	23,2 ± 4,6	25,0 ± 5,0
Volumen latido (ml)	36,3 ± 6,1	41,4 ± 7,5 <sup>a</sup>
Gasto cardíaco	2749,3 ± 505,7	3073,8 ± 561,9 <sup>a</sup>
Índice cardíaco (lat/min)	1,6 ± 0,3	1,9 ± 0,3
Trabajo latido (g/m)	60,35 ± 12,17	71,69 ± 14,82 <sup>b</sup>
ICHMVI	111,63 ± 21,86	113,54 ± 29,64

Los datos muestran el promedio ± desviación estándar.

<sup>a</sup>p < 0,05.

<sup>b</sup>p < 0,01.

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; ICHMVI: índice de compensación hemodinámica de la masa del ventrículo izquierdo; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con HS presentan una serie de síntomas típicos del hipertiroidismo clínico que pueden alterar su calidad de vida<sup>16,24,25</sup>. El 39% de nuestros pacientes presentaron síntomas típicos del verdadero hipertiroidismo, similar a lo informado por otros autores<sup>16,24</sup>. Por el contrario, Biondi et al<sup>11</sup> no han encontrado estas manifestaciones. Esta aparente controversia indica que cada paciente con HS tiene una sensibilidad particular ante el estado de tirotoxicosis tisular leve. Una evidencia de lo anterior es el hecho de que el grupo de pacientes con HS tuvo una frecuencia cardíaca y una PA promedio similares al grupo control; sin embargo, en el 39% de los pacientes con puntuación de manifestaciones de hipertiroidismo mayor de 6,1, la PA fue significativamente más alta que en los controles. Además, se comprobó una correlación positiva entre la puntuación de síntomas y las

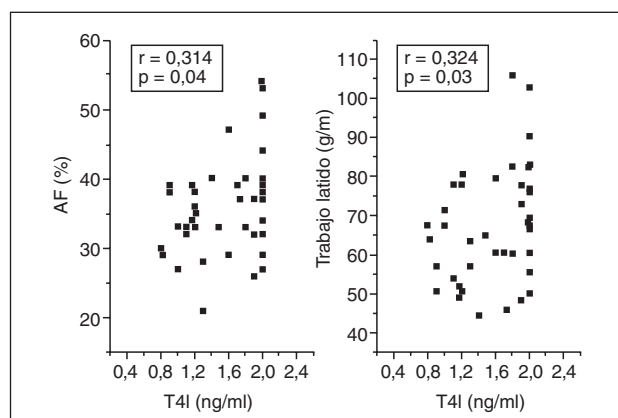


Fig 2. Correlaciones de la concentración de tiroxina libre (T4l) con el trabajo latido y el acortamiento fraccional (AF).

concentraciones de T4l y negativa con las concentraciones de TSH, lo que indica que a mayor intensidad del HS se presentan más manifestaciones clínicas.

La evaluación de la función y la morfología estructural del ventrículo izquierdo en pacientes con HS es controvertida; Biondi et al<sup>11</sup>, en pacientes con HS endógeno, y Gullu et al<sup>26</sup>, en pacientes con HS exógeno, comunicaron un incremento marcado en la masa del ventrículo izquierdo, así como un incremento significativo en el acortamiento fraccional. Por el contrario, otros autores no han comunicado diferencias en estas variables, tanto en HS endógeno<sup>4,6</sup> como exógeno<sup>16</sup>. En nuestro estudio, no se observaron cambios estructurales del VI, pero las variables hemodinámicas de su función, representadas por el VL, el GC, el VDF y el trabajo latido, presentaron una elevación significativa. Dado que hubo un mayor trabajo latido del VI, así como correlaciones significativas del acortamiento fraccional y el trabajo latido con la concentración de T4l, y de la fracción de eyección con la puntuación de síntomas de hiperfunción, se puede apuntar a que en estos pacientes hay un perfil hemodinámico de alta precarga, inducido por la levotiroxina, probablemente por su efecto vasodilatador periférico que aumenta el retorno venoso. Estos resultados indican que en pacientes con HS exógeno se pueden presentar cambios adaptativos al efecto biológico cardiovascular de la hormona tiroidea. Estos datos no permiten determinar si con el tiempo se producirían cambios deletéreos para el sistema cardiovascular.

Algunos autores han publicado alteraciones cardiovasculares principalmente en los pacientes que tienen manifestaciones adrenérgicas evidentes. Así, Fazio et al<sup>24</sup>, en 1995, demostraron mayor aumento de la masa del ventrículo izquierdo, así como mayor disfunción diastólica en un subgrupo de pacientes con HS exógeno, que tenían, además, una puntuación alta de manifestaciones adrenérgicas; se debe señalar que el uso de bloqueadores beta en estos pacientes indujo una regresión significativa de la hipertrofia cardíaca y una mejoría de la disfunción diastólica. Similar respuesta al

tratamiento con bisoprolol habían comunicado previamente Biondi et al<sup>27</sup> en 1994, en 11 pacientes con marcada sintomatología de actividad adrenérgica que recibían tratamiento supresor con levotiroxina. En este sentido, en nuestro estudio se evaluó a un subgrupo de pacientes con puntuación de manifestaciones de hiperfunción tiroidea elevada (más de 2 desviaciones estándar sobre el promedio del control), y se encontró una elevación significativa de la PA sistólica y diastólica en comparación con los controles. Además, se observó una correlación positiva significativa entre esta puntuación y la fracción de eyección. Estos hallazgos apoyan la observación de que se encuentran mayores alteraciones cardiovasculares en pacientes con evidentes manifestaciones clínicas de hiperfunción tiroidea.

La evaluación de la función diastólica en los sujetos con HS también es controvertida. Como ya se ha señalado, Fazio et al<sup>24</sup> encontraron que las alteraciones fueron más acentuadas en los pacientes con evidente actividad adrenérgica, mientras que Shapiro et al<sup>17</sup> no encontraron alteraciones en su estudio. En nuestros pacientes no se observaron alteraciones de la función diastólica. Las velocidades investigadas con el eco-Doppler tisular no mostraron diferencias con respecto a los controles, en contraposición a los hallazgos de Smit et al<sup>12</sup>, quienes recientemente informaron de alteraciones de éstas en pacientes con HS exógeno, las cuales mejoraron con el eutiroidismo.

Las arritmias auriculares y en especial la FA son una complicación bien conocida del hipertiroidismo manifiesto<sup>28</sup>, y son un factor de riesgo independiente de morbilidad de causa cardiovascular<sup>17</sup>. Precisar si en el HS hay un riesgo incrementado de aparición de arritmias auriculares continúa siendo controvertido. Auer et al<sup>14</sup>, en el año 2001, concluyeron que la frecuencia de FA fue del 13,2% en los pacientes con hipertiroidismo manifiesto, del 12,7% con HS y del 2,3% en el grupo normal, con un riesgo 5 veces mayor en el hipertiroidismo, tanto manifiesto como subclínico. De igual manera, Sawin et al<sup>15</sup> habían comunicado previamente un riesgo 3 veces mayor de FA en un grupo de personas mayores de 60 años con HS evaluadas durante 10 años. Por el contrario, en otros estudios, con un menor número de pacientes y de menor edad ( $40 \pm 10$  años), no se encontró esta alteración<sup>11,16</sup>. La FA es particularmente frecuente en personas mayores y en aquellas que tienen una enfermedad cardíaca subyacente, situaciones en las que un HS puede empeorar la función cardíaca<sup>14,15</sup>. En nuestro estudio participaron sujetos relativamente jóvenes ( $47,7 \pm 10,9$  años) y se observó que el tiempo de conducción auricular, determinado por Doppler, que podría ser un parámetro de alteración inicial que informa sobre la posible predisposición a presentar arritmias auriculares, no fue diferente de los controles.

Nuestros resultados indican que en pacientes con HS exógeno se producen cambios hemodinámicos adaptativos al efecto biológico de la levotiroxina, sin llegar a producirse cambios estructurales. Estos efec-

tos se relacionan directamente con la concentración de T4I y con las manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, por lo que es recomendable que se evalúe individualmente a los pacientes que deban recibir terapia supresora con levotiroxina, para lograr obtener la supresión deseada de TSH con la menor dosis posible de levotiroxina, sin aumentos importantes de la T4I.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kinugawa K, Yonekua K, Ribeiro R, Eto Y, Aoyagi T, Baxter J, et al. Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2001;89:591-8.
- Sussman M. When the thyroid speaks, the heart listens. *Circ Res*. 2001;89:557-9.
- Bachman E, Hampton T, Dhillon H, Amende I, Wang J, Morgan J, et al. The metabolic and cardiovascular effects of hyperthyroidism are largely independent of b-adrenergic stimulation. *Endocrinology*. 2004;145:2767-74.
- Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario M, Nuzzo V, Marcano F, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:691-6.
- Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:968-74.
- Bengel F, Lehnert J, Ibrahim T, Klein C, Bülow H, Nekolia S, et al. Cardiac oxidative metabolism, function, and metabolic performance in mild hyperthyroidism: a noninvasive study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Thyroid*. 2003;13:471-7.
- Toft A. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345:512-6.
- Osman F, Gammage M, Sheppard M, Franklyn J. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: The hidden menace? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:963-7.
- Schmidt B, Martin N, Georgens A, Tillmann H, Feuring M, Christ M, et al. Nongenomic cardiovascular effects of triiodothyronine in euthyroid male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1681-6.
- Cooper D. Hypothyroidism. *Lancet*. 2003;362:459-68.
- Biondi B, Palmieri E, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4701-5.
- Smit J, Eustatia-Rutten C, Corssmit E, Pereira A, Frölich M, Bleeker G, et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6041-7.
- Cappola A, Fried L, Arnold A, Danese M, Kuller L, Burke G, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295:1033-41.
- Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2001;142:838-42.
- Sawin C, Geller A, Wolf P, Belanger A, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331:1249-52.
- Parle J, Maisonneuve P, Sheppard M, Boyle P, Franklyn J. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10 year cohort study. *Lancet*. 2001;358:861-5.
- Shapiro LE, Sievert R, Ong L, Ocampo L, Chance RA, Lee M, et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2592-5.
- Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561-6.
- Klein I, Trzepacz P, Roberts M, Levey G. Symptom rating scale for assessing hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 1988;148:387-90.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613-8.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography, Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67.
- Mureddu GF, Pisanis F, Palmieri V, Celentano A, Contaldo F, De Simone G. Appropriate or inappropriate left ventricular mass in the presence or absence of prognostically adverse left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2001;19:1113-9.
- Fuenmayor AJ, Ramirez L, Fuenmayor AM. Validation of inter-atrial conduction time measurement by means of echo-Doppler. *Arch Cardiol Mex*. 2002;72:125-8.
- Fazio S, Biondi B, Carella C. Diastolic dysfunction in patients on thyroid stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect betablockade. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2222-6.
- Mercuro G, Panzuto M, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, et al. Cardiac function, physical exercise capacity and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:159-64.
- Gullu S, Altuntas F, Dincer I, Erol C, Kamel N. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of b blockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:655-61.
- Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4224-8.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;334:501-8.