

## Cartas al Director

### Bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona en la enfermedad de Graves

#### Sr. Director:

El hipertiroidismo es más común en mujeres, con una proporción de 5:1. Su prevalencia alcanza el 5% en mujeres de edad avanzada<sup>1</sup>. La forma más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves. Se trata de una enfermedad autoinmunitaria cuyos anticuerpos pueden ser antiperoxidasa, antitiroglobulina o antirreceptor de tirotropina (TSH), estos últimos son los más específicos.

En la ontogenia, el primordio cardíaco y la glándula tiroidea emigran juntos y mantienen durante toda la vida una estrecha relación fisiológica, de tal forma que los trastornos tiroideos influyen directamente en el sistema cardiovascular. En el miocardio, la triyodotironina (T3) produce efectos inmediatos, no mediados genéticamente, fundamentalmente a través de canales iónicos. Otros son más lentos, por la acción directa de la T3 sobre receptores nucleares, regulando genes positiva o negativamente. El punto final es el incremento del inotropismo y el cronotropismo cardíaco. La T3 también ejerce una acción directa en los vasos arteriales, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas hasta en un 50% por una doble acción, en las células musculares lisas a través de la vía del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), y mediante cambios endoteliales estimulando la óxido nítrico sintetasa. Esta reducción de las resistencias, junto con el incremento del cronotropismo y el inotropismo, favorece un aumento del gasto cardíaco hasta en un 300%. La disminución de las resistencias vasculares periféricas, potenciadas aún más por el aumento de la termogénesis tisular, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona aumentando la reabsorción renal de sodio. Así, junto con el estímulo sobre la eritropoyetina, se incrementa el volumen sanguíneo y la precarga. Unos y otros efectos, a la larga, pueden favorecer la hipertrofia, la fibrosis, la dilatación cardíaca, la inflamación y la disfunción endotelial, y aumentar la rigidez vascular, la aterogénesis la presión de pulso y la presión arterial sistólica hasta en un 30% de los pacientes<sup>2</sup>. Estos cambios estructurales y funcionales podrían contribuir a la aparición de disfunciones valvulares, cardiopatía isquémica, alteraciones de la contractilidad o la relajación y trastornos del ritmo.

En la enfermedad de Graves, los anticuerpos antirreceptor de TSH son la clave fisiopatológica. En algunos estudios se ha monitorizado sus concentraciones en pacientes que alcanzaban el estado eutiroides. En la mayoría de los casos, había una reducción progresiva, pero hasta en el 30% permanecían elevadas<sup>3</sup>. El problema es que continúa habiendo anticuerpos y

receptores para ellos. Esta relación se ha estudiado, sobre todo, en la oftalmopatía tiroidea, presente hasta en el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves. Sin embargo, actualmente se ha descubierto la existencia de receptores para la TSH, tanto cardíacos como vasculares, y, por lo tanto, dianas para los anticuerpos circulantes. Según Davies et al<sup>4</sup>, los receptores de la TSH se encuentran distribuidos en órganos como el corazón, el cerebro, los testículos, el riñón o el tejido adiposo, entre otros. Y el efecto que sobre ellos ejercen los anticuerpos antitiroideos es similar al de la TSH, aunque menos intenso y más prolongado. Recientemente, se ha podido comprobar el efecto vasodilatador, al disminuir las resistencias vasculares periféricas, de la infusión de TSH recombinante humana independientemente de las concentraciones hormonales circulantes, confirmando la existencia de receptores a este nivel<sup>5</sup>.

Por lo tanto, los pacientes que sufren hipertiroidismo secundario a la enfermedad de Graves, tras alcanzar el estado eutiroides, hasta en un 30% pueden mantener concentraciones circulantes elevadas de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, que, a largo plazo, pueden tener efectos cardiovasculares nocivos.

Para tratar de minimizar el problema se pueden plantear dos alternativas: bien antagonizando el efecto de los anticuerpos sobre el receptor, como afirman Neumann et al<sup>6</sup>, o bien interfiriendo sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona.

Esto implica la posibilidad de considerar a la enfermedad de Graves eutiroides, que mantiene anticuerpos circulantes elevados, como un proceso patológico que puede incrementar el riesgo cardiovascular. No obstante, son necesarios nuevos estudios para comprobar el papel beneficioso del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona para reducir los efectos cardiovasculares adversos que podrían derivarse de esta enfermedad.

JOSÉ LUIS CABRERIZO GARCÍA<sup>a</sup>, BEGOÑA ZALBA ETAYO<sup>b</sup> Y JUAN I. PÉREZ CALVO<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. 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;87:489-99.
2. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:513-20.
3. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:69-75.

#### **Cartas al Director**

4. Davies T, Marians R, Latif R. The TSH receptor reveals itself. *J Clin Invest.* 2002;110:161-4.
5. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, D'Anna C, De Sena A, Pirozzi C, et al. Enhancement of vascular endothelial function by recombinant human thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1959-63.
6. Neumann S, Kleinau G, Costanzi S, Moore S, Jiang JK, Raaka BM, et al. A low molecular weight antagonist for the human thyrotropin receptor with therapeutic potential for hyperthyroidism. *Endocrinology.* 2008;149:5945-50.