



ORIGINAL

Mejoría de la capacidad funcional tras tratamiento con levotiroxina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica e hipotiroidismo subclínico

Jorge Curotto Grasiosi^{a,*}, Bruno Peressotti^a, Rogelio A. Machado^a, Eduardo C. Filipini^a, Adriana Angel^a, Jorge Delgado^a, Gustavo A. Cortez Quiroga^b, Carmen Rus Mansilla^b, María del Mar Martínez Quesada^b, Alejandro Degregorio^a, Diego J. Cordero^a, Marcelo Dak^a, Carlos Izurieta^a y Ricardo J. Esper^a

^a Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Militar Central, Buenos Aires, Argentina

^b Unidad de Cardiología, Hospital Alto Guadalquivir, Andújar (Jaén), España

Recibido el 4 de diciembre de 2012; aceptado el 14 de enero de 2013

Disponible en Internet el 7 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca;
Hipotiroidismo subclínico;
Capacidad funcional

Resumen

Objetivo: Evaluar si el tratamiento con levotiroxina mejora la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica clase funcional I-III de la *New York Heart Association* e hipotiroidismo subclínico.

Métodos: Se incluyeron 163 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica estable y con un mínimo de seguimiento de 6 meses. Se realizó un examen clínico y se solicitaron pruebas de laboratorio que incluyeron hormonas tiroideas, ecocardiograma con doppler, ventriculografía radioisotópica y un estudio Holter. La capacidad funcional se evaluó por medio de una caminata de 6 min. Se detectaron los pacientes con hipotiroidismo subclínico que recibieron tratamiento sustitutivo y, una vez con valores normales de tirotropina (TSH), se les realizó una nueva caminata de 6 min. Se registraron los metros recorridos en cada prueba y se analizó la diferencia de los metros caminados en cada paciente.

Resultados: Observamos una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 13% en pacientes con insuficiencia cardíaca. Mientras se encontraban hipotiroideos, los metros recorridos fueron de 292 ± 63 , y una vez alcanzados valores normales de TSH, de 350 ± 76 . La diferencia en metros fue de 58 ± 11 ($p < 0,011$). Los pacientes con valores normales de TSH no mostraron diferencias significativas entre las 2 pruebas.

Conclusiones: Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica e hipotiroidismo subclínico, una vez eutiroideos, mejoraron de forma significativa su rendimiento físico.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgecurotto@hotmail.com (J. Curotto Grasiosi).

KEYWORDS

Heart failure;
Subclinical
hypothyroidism;
Functional capacity

Improvement in functional capacity after levothyroxine treatment in patients with chronic heart failure and subclinical hypothyroidism

Abstract

Aim: To assess whether levothyroxine treatment improves functional capacity in patients with chronic heart failure (New York Heart Association class I-III) and subclinical hypothyroidism.

Methods: One hundred and sixty-three outpatients with stable chronic heart failure followed up for at least 6 months were enrolled. A physical examination was performed, and laboratory tests including thyroid hormone levels, Doppler echocardiogram, radionuclide ventriculography, and Holter monitoring were requested. Functional capacity was assessed by of the 6-min walk test. Patients with subclinical hypothyroidism were detected and, after undergoing the 56-min walk test, were given replacement therapy. When they reached normal thyrotropin (TSH) levels, the 6-min walk test was performed again. The distance walked in both tests was recorded, and the difference in meters covered by each patient was analyzed.

Results: Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with heart failure was 13%. These patients walked 292 ± 63 m while they were hypothyroid and 350 ± 76 m when TSH levels returned to normal, a difference of 58 ± 11 m ($P < .011$). Patients with normal baseline TSH levels showed no significant difference between the 2 6-min walk tests.

Conclusions: Patients with chronic heart failure and subclinical hypothyroidism significantly improved their physical performance when normal TSH levels were reached.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) es altamente complejo y se inicia con una alteración de la función ventricular, diastólica y/o sistólica, pero posteriormente genera e involucra alteraciones bioquímicas, metabólicas, hormonales y neurohormonales¹. Se reconoce la relación existente entre las hormonas tiroideas, el corazón y el sistema vascular periférico; las hormonas tiroideas tienen acciones relevantes sobre el corazón y la circulación, generan múltiples cambios incluyendo alteraciones hemodinámicas y efectos mediados sobre las células cardíacas a través de la expresión génica²⁻⁴.

El hipotiroidismo subclínico (HS) es una alteración bioquímica frecuente, definida por elevación de la tirotrópina (TSH) con niveles circulantes de hormonas tiroideas normales para el rango de referencia⁵. No existe aún un consenso a nivel internacional para establecer el punto de corte a partir del cual considerar como patológico el valor de TSH. En el registro *National Health and Nutrition Examination Survey III* se evaluó una muestra de individuos aparentemente sanos y eutiroideos, con anticuerpos antitiroideos negativos. En esta población, la mediana de concentración de TSH fue de $1,39 \mu\text{UI/l}$, con un rango de referencia para el 95% de las muestras entre $0,45$ y $4,12 \mu\text{UI/l}$ ⁶. Estos valores se han tomado como referencia para establecer el punto de corte de normalidad de la TSH en un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del HS⁷. Sin embargo, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos ha sugerido como límites de referencia normales los valores que oscilan entre $0,4$ y $2,5 \mu\text{UI/l}$ ⁵, mientras que la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos estableció dichos valores entre $0,3$ y $3,0 \mu\text{UI/l}$ ⁸.

La prevalencia de HS en la población general es del 1 al 11%, alcanzando el 20% en las mujeres mayores de 60 años^{6,9-12}. Aún resta por determinar la relevancia

clínica del HS; estos pacientes presentan un aumento en los niveles de lipoproteína de baja densidad, de prevalencia de afección coronaria y de enfermedad arterial periférica^{13,14}. Las alteraciones tiroideas en la IC se asocian con una peor clase funcional y una función ventricular más deteriorada. Por ello, además de los métodos convencionales, podría ser útil evaluar la función tiroidea, ya sea para la evolución o el pronóstico de los pacientes con IC¹⁵. Por estos motivos, parecería recomendable el uso de tratamiento sustitutivo hormonal en pacientes con HS y, a su vez, la determinación periódica del perfil tiroideo en la IC aportaría valiosa información para su estratificación pronóstica.

Dado que existen controversias sobre qué hacer con este tipo de pacientes en cuanto al tratamiento sustitutivo, el objetivo del presente estudio fue evaluar si en el subgrupo de pacientes con IC e HS la corrección del perfil hormonal se traduce en una mejoría de la capacidad funcional medida a través de una caminata de 6 min.

Material y métodos

Estudio de intervención, prospectivo, abierto y de individuo como propio control, que incluyó a pacientes ambulatorios consecutivos de 2 centros. Después de aceptar su intervención en el estudio y cumplidos los requisitos para estudios clínicos del Departamento de Investigación y Docencia del Hospital Militar Central, que incluyó la firma de un consentimiento informado, se incluyeron los pacientes con IC, quienes debían completar un mínimo de 6 meses de seguimiento, encontrarse estables por lo menos durante un mes y recibir dosis óptimas –o las máximas toleradas– de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II o antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II, betabloqueantes y espironolactona.

Los criterios para ser incluidos en el estudio fueron: edad > 21 años, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo > 55 mm y fracción de eyección < 35%. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con indicación de cirugía por cualquier causa, miocardiopatías de origen valvular e hipertrófica, aquellos bajo tratamiento con amiodarona, los que presentaban arritmia ventricular compleja, los que tenían antecedentes de muerte súbita y/o síncope de probable origen arritmico, los portadores de cardiodesfibrilador implantable, y aquellos con incapacidad motora para realizar la caminata de 6 min.

Se sometió a cada participante a un examen clínico y se le realizó: electrocardiograma, ecocardiograma bidimensional con doppler, ventriculografía radioisotópica, un estudio Holter de 24 h, y a los pacientes con etiología isquémica, un estudio de perfusión miocárdica. Además, se solicitó analítica de sangre que incluyó la determinación de TSH, triyodotironina y tiroxina libre realizada por inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia, siendo los intervalos de referencia para TSH de 0,27-4,2 $\mu\text{UI/l}$, para triyodotironina de 0,8-2,0 ng/ml y para tiroxina libre de 0,7-1,7 ng/dl.

Se definió el HS como la elevación de la TSH en 2 determinaciones consecutivas de laboratorio con valores por encima del percentil 95 según el registro *National Health and Nutrition Examination Survey III* (4,12 $\mu\text{UI/l}$), con niveles circulantes de hormonas tiroideas dentro de los valores normales. La capacidad funcional se evaluó con la prueba de caminata de 6 min. Una vez incluidos se detectó a los pacientes con HS, que fue confirmado con una segunda determinación bioquímica a los 2 meses. Se realizó la primera caminata de 6 min a todos los pacientes. Tras reposo de 15 min, un mismo operador determinó la presión arterial en posición de sedestación con esfigmógrafo calibrado y la frecuencia cardíaca. Posteriormente, se les indicó que caminaran durante 6 min a la mayor velocidad posible en un pasillo de 30 m. Una vez finalizada, se controlaron las mismas variables.

Los pacientes con IC e HS fueron remitidos al Servicio de Endocrinología y evaluados por un endocrinólogo, quien indicó el tratamiento sustitutivo del HS. A los pacientes sin HS se los citó para una segunda caminata de 6 min a los 30 días de la primera, y a los que fueron medicados para su HS se les programó la segunda prueba 30 días después de haberse corroborado que estuvieran con valores de TSH normalizados. Se registraron los metros recorridos en cada una de las pruebas y se analizó la diferencia de los metros caminados en cada paciente. Como medida de seguridad, a todos los participantes del grupo con HS se les solicitó un nuevo Holter de 24 h a los 30 días de estar recibiendo el tratamiento hormonal sustitutivo.

Análisis estadístico

Las variables continuas paramétricas se expresaron como media \pm desviación estándar o como mediana \pm intervalo intercuartílico, y las no paramétricas como razones o porcentajes, según el caso.

Para las variables continuas, tras comprobar la normalidad de las distribuciones muestrales mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y, eventualmente, procurar la normalización mediante las transformaciones correspondientes

(transformación logarítmica), las comparaciones intragrupo se realizaron mediante la prueba t de Student para datos apareados y las comparaciones entre grupos mediante la prueba t de Student para muestras paralelas. En el caso de distribuciones claramente no normales se recurrió a métodos no paramétricos para su análisis estadístico inferencial (test de proporciones).

Se consideró indicativo de significación estadística un valor de p, bilateral, igual o menor de 0,05. De acuerdo con los datos muestrales del laboratorio, el número de pacientes a incluir para detectar una variación con el tratamiento igual o mayor al 20% de los valores de referencia de la caminata, con un error alfa < 0,05 y un poder \geq 90%, se calculó en 20 individuos.

Resultados

La población total del grupo con IC estuvo formada por 163 pacientes y se observó una prevalencia de HS del 13% (IC 95% 7,8-18,2%).

Las características de los subgrupos de IC sin HS (n = 142) y con HS (n = 21) pueden observarse en la [tabla 1](#). Como puede apreciarse en la [tabla 2](#), no hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica ni la presión arterial diastólica entre la primera la y segunda caminata, en ninguno de los 2 grupos. Dichas variables tampoco difirieron de forma significativa entre ambos grupos en cada una de las caminatas. En el grupo con HS se observó un aumento significativo en los metros caminados en la segunda prueba (58 m; $p < 0,011$), mientras que el grupo sin HS experimentó un aumento menor de un tercio, no significativo, en la distancia recorrida (17 m; $p = 0,20$).

La mediana de TSH inicial en el subgrupo con HS (21 pacientes) fue de 6,25 $\mu\text{UI/l}$ (5,12-14,46), y tras el tratamiento con levotiroxina, de 2,53 $\mu\text{UI/l}$ (2,03-3,69) ($p < 0,0001$). La mediana de tiempo que necesitaron los pacientes con HS para normalizar los valores de TSH fue de 36 días (mínimo 28 días, máximo 45 días); en este grupo, la segunda caminata se realizó con una mediana de 43 días (mínimo 35 días, máximo 52 días), la dosis media de levotiroxina utilizada fue de 86,90 \pm 32,22 mcg/día (mediana de 75 mcg/día, rango intercuartílico de 75-100) y no se observaron efectos colaterales de la terapia sustitutiva.

Discusión

Las alteraciones de la función tiroidea son muy frecuentes en los pacientes con IC. El interés por el rol de las hormonas tiroideas en la IC ha aumentado nuevamente en los últimos años debido al conocimiento de sus efectos sobre la contractilidad y relajación del corazón, por hallazgos experimentales que apoyan sólidamente la hipótesis de que las funciones de las hormonas tiroideas son importantes en la preservación de la anatomía y función cardíaca bajo condiciones fisiológicas y de anormalidad, y, por último, a la evidencia de que mínimas alteraciones en la función de las hormonas tiroideas están asociadas a un peor pronóstico evolutivo¹⁶⁻²⁰. Es frecuente ver en la práctica diaria una cantidad importante de pacientes con IC que a su vez presentan HS, por este motivo, la idea de nuestro trabajo fue ver qué sucedía en estos pacientes en relación con la capacidad

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin hipotiroidismo subclínico

	IC con HS (n = 21)	IC sin HS (n = 142)	p
Edad en años (media ± DE)	67 ± 10	66 ± 13	0,680
Varones (%)	81	78	0,651
Antecedentes (%)			
Hipertensión arterial	75	73	0,977
Diabetes mellitus	35	45	0,352
Tabaquismo	0	17	0,046
Extabaquismo	40	37	0,896
Dislipidemia	60	57	0,896
Enfermedad coronaria (%)	48	48	0,970
Clase funcional NYHA (%)			
I	5	20	0,226
II	57	44	
III	38	36	
DDVI (media ± DE)	68 ± 8	64 ± 7	0,083
Fey (media ± DE)	27 ± 11	28 ± 7	0,894
Tratamiento (%)			
Diuréticos	81	78	0,168
IECA	82	73	0,067
ARA-II	10	15	0,165
BB	91	90	0,598
Espironolactona	52	46	0,139

ARA II: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; DDVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; DE: desviación estándar; Fey: fracción de eyección; HS: hipotiroidismo subclínico; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II; NYHA: *New York Heart Association*.

funcional si la alteración bioquímica era corregida, y no se decidió una dosis estándar de levotiroxina ya que el objetivo era el eutiroidismo independientemente de la dosis. Observamos que el tratamiento con levotiroxina en los pacientes con IC e HS aumenta significativamente la capacidad funcional medida en metros a través de una caminata de 6 min al compararlo con un grupo de pacientes con IC sin HS. Si bien es posible esperar una mejoría en el rendimiento cuando una prueba se realiza más de una vez –por la familiarización del paciente con la misma–, como se puede observar en la [tabla 2](#) el aumento en el grupo con IC y sin HS fue

menor de un tercio del experimentado por los pacientes con IC e HS (17 vs. 58 m). La reducción de la resistencia vascular sistémica observada por la administración de hormona tiroidea podría ser útil para poder mejorar la función cardíaca sin generar costo en el consumo de oxígeno, ya que actúa disminuyendo la poscarga por un efecto vasodilatador. Además, esta reducción de la resistencia vascular sistémica disminuye la presión arterial diastólica, aumentando así el volumen minuto. Este incremento del volumen minuto sostiene un aumento del índice metabólico basal y del consumo de oxígeno, el cual incrementa la liberación de este a la

Tabla 2 Características de las variables analizadas en los 2 grupos en ambas caminatas de 6 minutos

	Pacientes con IC sin HS		Pacientes con IC con HS	
	Primera caminata	Segunda caminata	Primera caminata	Segunda caminata
PAS basal (mmHg)	119 ± 18	117 ± 20	108 ± 13	110 ± 11
PAS final (mmHg)	129 ± 21	130 ± 20	120 ± 18	117 ± 14
PAD basal (mmHg)	71 ± 12	73 ± 12	68 ± 10	64 ± 9
PAD final (mmHg)	74 ± 13	76 ± 14	70 ± 10	69 ± 13
FC basal	72 ± 12	72 ± 10	70 ± 13	65 ± 9
FC final	85 ± 14	84 ± 15	83 ± 15	80 ± 9
Metros recorridos	312 ± 69	329 ± 75	292 ± 63	350 ± 76 ^a

FC: frecuencia cardíaca; HS: hipotiroidismo subclínico; IC: insuficiencia cardíaca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

^a No existieron diferencias significativas entre la primera y la segunda caminata entre los grupos en las diferentes variables, excepto para los pacientes con IC e HS, en que la diferencia en metros recorridos fue significativa ($p < 0,011$).

periferia. Estos hallazgos podrían explicarse por la redistribución del flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos a través de la vasodilatación, o por la mejoría del metabolismo muscular por acción local de la T4, la cual estimula la síntesis proteica, las enzimas mitocondriales y el intercambio de fibras rápidas a fibras lentas, situación similar a la que ocurre con el entrenamiento físico^{12,21}.

Varios estudios han investigado el impacto del HS en pacientes con IC. Sin embargo, los resultados muchas veces han sido contradictorios; por ejemplo, Rodondi et al. presentaron un seguimiento a 4 años de pacientes con HS y observaron que a partir del valor de 7 $\mu\text{UI/l}$ hubo un aumento de los eventos asociados con IC comparado con los participantes eutiroides²². Silva-Tinoco et al., en un estudio prospectivo que incluyó pacientes con IC eutiroides que luego desarrollaron HS, observaron un mal pronóstico y un incremento de las hospitalizaciones comparados con los que persistieron eutiroides²³. Por el contrario, Frey et al. recientemente mostraron en una cohorte con seguimiento promedio de 3 años que el HS no implica peor pronóstico evolutivo ni mayor riesgo de mortalidad²⁴.

En relación con el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas en la IC, el tema ha sido evaluado en estudios con reducido tamaño muestral, pero hay un fuerte argumento en favor del tratamiento debido a que los defectos en la expresión genética de los pacientes con IC son similares a los encontrados en los pacientes con hipotiroidismo, siendo estas alteraciones reversibles con el tratamiento sustitutivo^{21,25-29}.

Se ha postulado que las alteraciones tiroideas son un mecanismo de adaptación o de mala adaptación al incremento del catabolismo que existe en los pacientes con IC avanzada, pero se desconoce hasta la actualidad el papel del HS. Independientemente de las consideraciones en cuanto a que pueda ser un mecanismo adaptativo o mal adaptativo o eventualmente una comorbilidad, lo que está claro es que el porcentaje de pacientes con HS no es despreciable, y si bien por definición es una alteración bioquímica asintomática, en la práctica diaria se observa que esto no es así y, según la literatura, entre un 25 y un 50% de los pacientes con HS presentan algún síntoma explicado por este trastorno.

En el presente estudio se observó una prevalencia de HS del 13% (IC 95% 7,8-18,2%), con una mediana de TSH de 6,25 $\mu\text{UI/l}$, en una población mayoritariamente masculina, y si bien es cierto que el método utilizado en el trabajo no es el ideal para evaluar la respuesta al tratamiento con levotiroxina, se observa una mejoría en los metros caminados una vez eutiroides. Observamos que si existe un buen control de los pacientes, el tratamiento sustitutivo no se asocia con efectos colaterales relevantes; además, el mismo se asoció con una mejoría significativa en la capacidad funcional. Por ello, creemos conveniente incorporar la determinación de hormonas tiroideas de forma rutinaria en este grupo de pacientes.

El presente estudio muestra algunas limitaciones. Si bien la muestra es pequeña, el porcentaje de pacientes con HS es acorde con anteriores publicaciones. El diseño del trabajo, al no ser aleatorizado, no es el ideal para evaluar la respuesta al tratamiento. Se decidió llevar a cabo el estudio mediante el diseño de individuo como propio control ya que la realización de este tipo de estudio requiere de una población menor, y como el reclutamiento de pacientes

se realizaría solo en 2 centros y en un plazo estipulado no mayor a 2 años, intuimos que sería el diseño más propicio para concretar los objetivos del estudio. La naturaleza abierta del estudio puede dificultar su conducción, pero son riesgos que hemos debido asumir para aprovechar el relativo número limitado de casos y no privar del tratamiento a algunos enfermos.

La caminata de 6 min es un método controvertido dado que algunos de los trabajos que la han utilizado, así como los resultados de la misma, han sido heterogéneos en cuanto a las características de las poblaciones estudiadas, el tratamiento en curso y la técnica utilizada en la realización de la prueba; a pesar de esto, en la Sección de Insuficiencia Cardíaca de nuestro hospital, la utilizamos desde hace más de 15 años como un método complementario de rutina para pacientes con IC. La caminata de 6 min es un método fácilmente realizable, seguro y de bajo costo. La subjetividad de la prueba se puede minimizar cuando la misma es realizada por el mismo operador y estimulando al paciente mientras la realiza, lo cual la hace bastante confiable; así, numerosos estudios previos y de grandes dimensiones la han utilizado como método para evaluar la capacidad funcional de este tipo de pacientes y, en muchos de ellos, se ha correlacionado mejor que con la ergometría con consumo de oxígeno, respecto de la aparición de eventos futuros³⁰.

Concluimos que los pacientes con IC que presentaban HS, una vez tratados con levotiroxina mejoraron de forma significativa su rendimiento físico medido mediante una caminata de 6 min, lo cual justificaría el cribado rutinario de hormonas tiroideas, especialmente si este grupo de pacientes tratados de forma óptima no mejora su capacidad funcional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente a las Sras. Eleonora Vanasco y Alicia Aubry la corrección del manuscrito.

Bibliografía

1. Piepoli M, Coats AJ. Chronic heart failure: A multisystem syndrome. *Eur Heart J*. 1996;17:1777-8.
2. Franklyn J, Gammage M. Thyroid disease: Effects on cardiovascular function. *Trends Endocrinol Metab*. 1996;7:50-4.
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116:1725-35.
4. Roberts C, Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363:793-803.
5. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al., Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
6. Hollowell J, Staehling W, Flanders WD, Hannon WH, Gunter E, Spencer C, et al. Serum TSH, T4 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.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228–38.
 8. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457–69.
 9. Walsh J, Bremner A, Bulsara M, O'Leary P, Leedman P, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:2467–72.
 10. Hak A, Pols H, Visser T, Drexhage H, Hofman A, Witteman J. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med.* 2000;132:270–8.
 11. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345:260–5.
 12. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526–34.
 13. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol.* 2004;61:232–8.
 14. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico elder health survey. *Thyroid.* 2003;13:595–600.
 15. Kozdag G, Ural D, Vural A, Agacdiken A, Kahraman G, Sahin T, et al. Relation between free triiodothyronine/free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:113–8.
 16. Iacovello M, Guida P, Guastamacchia E, Triggiani V, Forleo C, Catanzaro R, et al. Prognostic role of subclinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2686–92.
 17. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 2004;24:1–13.
 18. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1110–5.
 19. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:421–5.
 20. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12:319–24.
 21. Moruzzi P, Doria E, Agostini G, Capacchione V, Sganzerla P. Usefulness of L-thyroxine to improve cardiac and exercise performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994;73:374–8.
 22. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, Rekeire N, Satterfield S, Harris T, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med.* 2005;165:2460–6.
 23. Silva-Tinoco R, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Orozco-Gutiérrez J, Vázquez-Díaz O, Montaña-Hernández P, et al. Developing thyroid disorders is associated with poor prognosis factors in patient with stable chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;147:e24–5.
 24. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Güder G, et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol.* 2012. pii: S0167-5273(12)01170-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.064. [Epub ahead of print].
 25. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JI, Child JS, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1998;81:443–7.
 26. Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL, Ray PE, Feldman AM. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:5251–5.
 27. Klein I, Danzi S. Thyroid hormone treatment to mend a broken heart. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1172–4.
 28. Moruzzi P, Doria E, Agostini PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med.* 1996;101:461–7.
 29. Malik FS, Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, van Meter CH, et al. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock. *J Card Fail.* 1999;5:31–7.
 30. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Benchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: Comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:247–52.