

# Enfermedades tiroideas y su impacto cardiovascular

Prof. Dr. Jorge A. Jara Yorg\*, Dr. Mark Anthony Jara\*\*,  
Dra. Jessica María Jara Ruiz\*\*, Dr. Elías Daniel Jara Ruiz\*\*,  
Dra. Cecilia Arévalos Canela\*\*



Jorge Jara Yorg

\* Profesor Asistente, Médico Clínico-Endocrinólogo,  
Facultad de Ciencias Médicas, UNA,  
Director Médico de CEDIN SRL. Asunción, Paraguay.

\*\* MD, Clínico-Endocrinólogo, Hospital Jackson Memorial, Miami, USA

\*\*\* Endocrinología Pediátrica, Hospital de Clínicas, Curitiba, Paraná, Brasil.

\*\*\*\* Médico Interno, Hospital de Clínicas, UNA, Paraguay.

\*\*\*\*\* Médico Interno, Hospital de Clínicas, UNA, Paraguay.

**Resumen:** Las hormonas Tiroideas tienen un papel significativo en la homeostasis cardiovascular y en la hemodinamia, pudiendo inducir cambios en el gasto cardíaco, la resistencia vascular, la contractibilidad, la presión arterial y los disturbios del ritmo.

En el presente artículo se describen los cambios a nivel cardiovascular inducidos por las hormonas T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> y las alteraciones observadas en el hipertiroidismo e hipotiroidismo, tanto en sus formas subclínicas como en la enfermedad clínicamente manifiesta.

**Abstract:** Thyroid hormones have an important role in cardiovascular homeostasis and hemodynamics. They may induce changes in cardiac output, vascular resistance, contractility, blood pressure and rhythm disturbances.

This article describes the cardiovascular changes induced by T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> hormones and the alterations observed in hyperthyroidism and hypothyroidism, both in its subclinical forms and in clinical disease.

**Palabras clave:** disfunción tiroidea, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hemodinamia y tiroides.

**Key words:** thyroid dysfunction, hypothyroidism, hyperthyroidism, hemodynamics and thyroid.

## Introducción

La hormona tiroidea juega un papel preponderante en el desarrollo de muchos órganos, tejidos y de numerosas funciones en el adulto. La T<sub>4</sub> y la T<sub>3</sub> tienen acciones sobre la **hemodinamia y sobre el sistema cardiovascular**, el cual es afectado por ellas. Los signos y síntomas cardiovasculares que acompañan al hiper e hipotiroidismo son importantes y clínicamente relevantes y pueden consistir en cambios en el *rendimiento cardíaco, la contractilidad cardíaca, la presión sanguínea, la resistencia vascular y trastornos del ritmo*.

Existe evidencia clínica y experimental que la **triiodotironina** juega el papel principal en modular la frecuencia y la contractilidad cardíacas, como también la resistencia periférica arterial. Actúa sobre el sistema cardiovascular aumentando la termogénesis del tejido,

lo que aumenta el consumo de oxígeno y la contractibilidad del miocardio, aumentando el inotropismo y el cronotropismo. Actúa además disminuyendo la resistencia vascular sistémica por dilatación de las arteriolas del sistema vascular periférico por acción directa de sobre el músculo liso de las arteriolas, produciendo relajación de circulación periférica. Al disminuir la resistencia vascular, el volumen efectivo del llenado arterial renal disminuye. Por lo tanto, la renina es liberada y el eje angiotensina – aldosterona actúa aumentando el plasma sanguíneo, que a su vez tiene relación directa con el volumen sanguíneo que es aumentado. Por ende, aumenta también el volumen cardíaco.

Las hormonas tiroideas producen también aumento del volumen sanguíneo estimulando la eritropoyesis. La conversión de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> no ocurre a nivel de miocitos. Una vez en la célula, la T<sub>3</sub> entra al núcleo y allí se une a receptores nucleares que tienen como blanco los genes uniéndose a la DNA para la síntesis proteica.

E-mail: [jorgeantoniojara@yahoo.com](mailto:jorgeantoniojara@yahoo.com)

Las dos miosinas de cadena pesada, son proteínas de miofibrillas que hacen el filamento grueso del aparato contráctil de los miocitos cardíacos. En los humanos las miosinas de cadena pesada son predominantes y la función cardíaca de los pacientes con enfermedades tiroideas está marcadamente alterada, los cambios en la expresión de la cadena pesada son probablemente de insuficiente magnitud para contabilizar los cambios funcionales.

La producción del retículo sarcoplásmico de las proteínas, el calcio activado ATPasa (Ca<sup>2+</sup>-ATPasa) es regulado por la triyodotironina que actúa a través de cambios en la transcripción de genes.

El **aumento de la frecuencia cardíaca, el aumento de la presión del pulso y del volumen cardíaco** en los pacientes con hipertiroidismo demuestra un estado de hiperactividad adrenérgica<sup>(21)</sup> a pesar de la concentración sérica baja o normal de catecolaminas<sup>(22)</sup>.

La precarga es la fuerza hemodinámica ejercida en la pared ventricular durante el llenado y por lo tanto corresponde al final de la fase diastólica de tensión de la pared conocida como tensión *sensu strictu*. Contribuye grandemente a la determinación del volumen del final de la diástole y modula la función miocárdica (gobierna la extensión y velocidad de acortamiento de la pared), por lo tanto la precarga cumple un rol mayor en la regulación del volumen cardíaco por el mecanismo de Frank – Starling<sup>(23)</sup>. Existe un creciente número de enfermedades cardíacas en las cuales el metabolismo de la hormona tiroidea (T3) en suero disminuye a las 48 horas después de un infarto agudo de miocardio<sup>(24)</sup> o dentro de las 6 – 24 horas después de la cirugía cardíaca que requiere un bypass cardiopulmonar en adultos y niños<sup>(25)</sup>.

## Hipotiroidismo

El manejo adecuado de las enfermedades crónicas es una prioridad en los sistemas sanitarios de todo el mundo, debido a su importante repercusión económica y porque estas enfermedades son la principal causa de muerte y discapacidad general<sup>(47)</sup>.

Los cambios hemodinámicos son acompañados por escasos signos y síntomas<sup>(48)</sup> y son totalmente opuestos a los observados en el hipertiroidismo. Los signos más frecuentes son **bradicardia sinusal, hipertensión leve o moderada, colesterol elevado, derrame pericárdico y mixedema** en pacientes con hipotiroidismo de larga duración.

El **gasto cardíaco bajo** es causado tanto por la bradicardia, como por la disminución de la contractilidad<sup>(49)</sup>. La resistencia vascular sistémica puede estar aumentada hasta en un 50 %<sup>(50)</sup>, el llenado diastólico y el tiempo

de relajación diastólico son bajos<sup>(51)</sup>, sin embargo, la insuficiencia cardíaca es rara porque el volumen cardíaco no es suficiente para la demanda de oxígeno requerido<sup>(52)</sup>.

El hipotiroidismo prolonga el intervalo QT<sup>(53)</sup>, lo cual predispone a la irritabilidad ventricular. Los hallazgos son una alteración de la función ventricular diastólica en reposo y durante la actividad física<sup>(54)</sup>. Una función diastólica alterada disminuye la precarga cardíaca, disminuyendo el volumen sanguíneo, aumentando la postcarga cardíaca, y reduciendo el cronotropismo. La respuesta cronotrópica fisiológica y la tensión normal del músculo cardíaco durante la fase diastólica dependen de una adecuada T3, su expresión en las células del corazón y su influencia estimulando la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y Ca<sup>2+</sup>-ATPasa en el retículo endoplásmico<sup>(55)</sup> y funciones inotrópicas. Con la terapia con Levotiroxina revierten todos los trastornos y cambios cardíacos que ocurren debidos al hipotiroidismo<sup>(56)</sup>.

Los pacientes jóvenes sin trastornos cardíacos pueden ser tratados con la dosis requerida de Levotiroxina al inicio de su afección, pero los ancianos bajo sospecha de enfermedad isquémica deben ser tratados con el 25 % de la dosis total requerida al inicio y con ajustes de la misma a intervalos de 6 – 8 semanas<sup>(57)</sup>.

### Hipotiroidismo subclínico

Al menos el 7 % al 10 % de las mujeres ancianas tienen hipotiroidismo subclínico, caracterizado por elevación de la TSH en el suero, pero con concentraciones normales de las hormonas tiroideas (T3 y T4)<sup>(58)</sup>. Esta condición causa cambios cardiovasculares menos marcados que los que ocurren en el hipotiroidismo bien evidente<sup>(59)</sup>. En un estudio holandés con 1.149 mujeres post – menopáusicas con hipotiroidismo subclínico, se observó una alta frecuencia de calcificaciones en la aorta y de infartos de miocardio<sup>(60)</sup>.

Una de las causas del hipotiroidismo subclínico es la enfermedad de Hashimoto y está asociada a un trastorno autoinmune tiroideo. En el hipotiroidismo subclínico la hormona estimulante de la tiroides (TSH) está elevada por encima de 4.5 µU/ml y por debajo de 10 µU/ml, con una tiroxina libre normal (FT4). El paciente presenta pocos síntomas de hipotiroidismo o no los presenta<sup>(26)</sup>.

Entre el 8 y el 18% de los adultos mayores de 65 años tienen características bioquímicas de Hipotiroidismo subclínico encontrándose una prevalencia más elevada entre las mujeres<sup>(27)</sup> y puede alcanzar niveles tan altos como el 20% en mujeres mayores de 60 años, lo que se asocia con una mayor mortalidad por enfermedad coronaria (HR). Cuando los valores séricos de la TSH están por encima de 4.50 µU/ml con valores hormo-

### Porcentaje de riesgo atribuible a la población para hipotiroidismo subclínico y factores clásicos de riesgo cardiovascular asociados a la incidencia de infarto de miocardio en mujeres en el estudio de Rotterdam. \*\*

Factores de Riesgo	Edad Ajustada Riesgo relativo*	Riesgo Atribuible	Población
Hipertiroidismo Subclínico	2.5	60	14%
Hipercolesterolemia	2.4	58	18%
Hipertensión	1.6	38	14%
Tabaquismo	2.0/1.2†	50/17‡	15%
Diabetes Mellitus	2.4	58	14%

Determinado usando el análisis de regresión de peligro proporcional de Cox.

† Edad ajustada al riesgo relativo y al porcentaje de riesgo relativo corriente comparado a personas que nunca fumaron.

‡ Edad ajustada al riesgo relativo y al porcentaje de riesgo atribuible para el pasado comparado con gente que nunca fumo.

**Modificado de:** A. Elisabeth Hak, MD, MSc; Huibert A.P. Pols, MD, PhD; Theo J. Visser, MD, PhD; Hemmo A. Drexhage, MD, PhD; Albert Hofman, MD, PhD; and Jacqueline C.M. Witteman, PhD. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study, 5 February 2000, *Annals of Internal Medicine*, Volume 132, Number 4

Tabla 1

nales de T4 y T3 normales se considera hipotiroidismo subclínico<sup>(28)</sup>.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico está entre 4 a 8,5 %. Las personas con Hipotiroidismo subclínico no tienen los síntomas de los que presentan hipotiroidismo manifiesto; sin embargo, a menudo se observan síntomas inespecíficos como cansancio, sequedad de la piel, sensación de frío, ojos hinchados, estreñimiento y problemas cognitivos<sup>(29)</sup> y los síntomas musculares como calambres, debilidad y mialgia son más comunes<sup>(30)</sup>. El hipotiroidismo subclínico puede causar anemia en un bajo número de pacientes<sup>(31)</sup>.

Las recomendaciones son discordantes, pero la mayoría de las guías recomiendan que la función tiroidea debe ser controlada en aquellas personas en riesgo de hipotiroidismo, en las personas mayores de 60 años y aquellas con insuficiencia cardíaca y falla cardíaca conocida. Hay evidencia actual sobre la asociación entre la disfunción tiroidea y las enfermedades cardiovasculares, así como sobre la conveniencia de la detección y tratamiento de la disfunción subclínica de la tiroides<sup>(32)</sup>.

En ausencia de grandes ensayos controlados aleatorios, la mejor evidencia sugiere que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico debe iniciarse con valores de TSH ≥ 10 mIU / L. Los riesgos de la asociación entre hipotiroidismo subclínico y otros factores de riesgo cardiovascular han sido estudiados y están explicados en la Tabla 1.

El hipotiroidismo subclínico se asocia con un mayor riesgo de episodios de insuficiencia cardíaca congestiva y la mortalidad es mayor en aquellos con niveles de TSH más altos, particularmente con concentración de TSH de 10 mUI/L o mayor<sup>(33)</sup>. Las asociaciones de hipotiroi-

dismo subclínico con enfermedad coronaria no mortal y eventos fatales han sido descritas<sup>(34)</sup>.

## Hipertiroidismo

Las consecuencias hemodinámicas de la hormona tiroidea excesiva derivan de su efecto directo en el corazón y en la vasculatura, por lo tanto, varios parámetros generales experimentan un aumento: **frecuencia cardíaca, volumen sanguíneo, ventrículo izquierdo (LV), volumen sistólico, fracción de eyección y gasto cardíaco**<sup>(61)</sup>.

En el hipertiroidismo la **vasodilatación basal** marcada se explica en gran parte por la producción excesiva de norepinefrina endotelial.<sup>(62)</sup> La reactividad vascular se exagera debido a la mayor sensibilidad del componente endotelial<sup>(63)</sup> y la respuesta vasoconstrictora a la norepinefrina es potenciada<sup>(64)</sup>.

El hipertiroidismo es una condición con **producción endógena excesiva de hormonas por hipersecreción glandular tiroidea**. La tirotoxicosis representa el exceso de hormona tiroidea circulante por un tratamiento con levotiroxina o exógena y ambos estados están asociados a **taquicardia, palpitaciones, intolerancia al ejercicio, disnea, presión del pulso aumentada y a veces fibrilación auricular**. La contractilidad cardíaca se eleva y la frecuencia cardíaca en reposo y el gasto cardíaco aumentan de un 50% a un 300% respecto a individuos normales, dando como resultado la combinación de aumento de la frecuencia cardíaca, contractilidad, fracción de eyección y volumen de una disminución de la resistencia vascular sistémica<sup>(65)</sup>. Este perfil vascular anormal se corrige cuando se restaura el eutiroidismo mediante terapia médica.



Los datos demuestran que el endotelio vascular es un objetivo específico de la hormona tiroidea<sup>(66)</sup>. Estos efectos conducen a hipertensión diastólica en ≈30% de los pacientes y la terapia de reemplazo hormonal de la tiroides restaura la vaso relajación endotelial y la presión sanguínea a la normalidad en la mayoría de los casos<sup>(67)</sup>.

### Hipertiroidismo subclínico

Cuando la TSH está disminuida por debajo de los valores normales, (0.4 μU/ml) pero los niveles séricos de T4 y T3 están dentro de límites normales, se considera hipertiroidismo subclínico, cuya prevalencia es del 2 %<sup>(35)</sup>. Hay evidencia de que el hipertiroidismo subclínico con TSH por debajo de 0.1 μU/ml puede progresar a un hipertiroidismo pleno con fibrilación auricular, disfunción cardíaca y densidad ósea disminuida.

La etiología de esta enfermedad correspondería en la mayoría de los casos a un estadio inicial de la enfermedad de Graves, en otros a un bocio multinodular hiperfuncionante (tóxico), nódulos autónomos funcionantes o al exceso de Levotiroxina sódica exógena<sup>(36,37)</sup>. Otras causas serían un flujo sérico bajo de TSH sérica, embarazo, o medicación como *dopamina*, *glucocorticoides* o *dobutamina*<sup>(38-40)</sup>.

Se han reportado alteraciones hemodinámicas en algunos pacientes con hipertiroidismo subclínico<sup>(41,42)</sup>. Las alteraciones incluyen aumento de la frecuencia cardíaca y de la masa muscular del ventrículo izquierdo que mejoran con el tratamiento con un antagonista del receptor beta adrenérgico mientras la respuesta inotrópica positiva persiste. Los pacientes con hipertiroidismo subclínico tienen alto riesgo de tener **fibrilación auricular**<sup>(43)</sup>. Estos hallazgos avalan lo observado en pacientes ancianos que tienen escasos síntomas de hipertiroidismo, pero presentan trastornos del ritmo cardíaco o taquicardia inexplicable. La tirotrópina sérica debe ser medida en pacientes ancianos que presenten hipertensión sistólica, antecedentes de angina, fibrilación auricular o exacerbación de la enfermedad isquémica miocárdica<sup>(44)</sup>.

Varias manifestaciones de hipertiroidismo se asemejan a las del exceso de catecolaminas por lo tanto, el número de receptores β-adrenérgicos aumenta en la tirotoxicosis<sup>(45)</sup>. Estas manifestaciones son mejoradas por los bloqueantes β-adrenérgicos. Sin embargo, los datos obtenidos en el hipertiroidismo experimental inducido por la administración de hormona tiroidea a voluntarios sanos indican que la sensibilidad a la epinefrina no se altera por hormona tiroidea y en el hipertiroidismo experimental en babuinos la sensibilidad del corazón a la estimulación adrenérgica es normal<sup>(46)</sup>.

### Inducción de disfunción tiroidea por amiodarona

La amiodarona es un antiarrítmico rico en yodo, derivado benzofuránico, que ha sido probado con éxito en la terapia de las arritmias auriculares y ventriculares. Inhibe la conversión de tiroxina a triyodotironina en la mayoría de los tejidos y quizás en todos ellos<sup>(68)</sup>. Causa cambios en el nivel sérico hormonal de la función tiroidea (*a menudo aumenta el nivel sérico de T4 y rT3, disminuyendo la concentración de T3 sérica*).

Al contrario del hipotiroidismo inducido por la amiodarona, que es más común en las regiones con suficiencia de yodo, la tirotoxicosis inducida por esta misma droga representa un desorden a menudo resistente a la tiamida<sup>(69,70)</sup>. Debido a su alto contenido en yodo (*cada 200 mg de amiodarona contienen 75 mg de yodo*) puede inhibir la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas.

En los EEUU produce hipotiroidismo en el 5 – 25 % de los pacientes<sup>(71)</sup> e hipertiroidismo en el 2 – 10 %<sup>(72)</sup>. Existen dos tipos de hipertiroidismo inducidos por la amiodarona; tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 es causado por el exceso de yodo en pacientes con bocio multinodular previo y que viven en regiones con bajo contenido de yodo en la sal. El tipo 2 se asocia al exceso de yodo que aparece en una glándula tiroides aparentemente normal y es causado por un proceso inflamatorio glandular que libera T3 y T4 de la glándula al torrente sanguíneo, probablemente en respuesta a la citosina – interleukina – 6<sup>(73)</sup>. Este tipo de tirotoxicosis a menudo presenta una respuesta favorable del paciente al tratamiento con glucocorticoides, no requiriendo una terapia adicional una vez recuperado el eutiroidismo. La tiroidectomía en este caso tiene un gran riesgo, y el tratamiento con ácido yopanoico rápidamente restaura la FT3 a niveles normales<sup>(74)</sup>.

Los pacientes con hipertiroidismo tipo 1 tienen captación de Iodo 131 elevadas o normales y pueden ser tratados con Iodo 131 o con drogas antitiroideas. Los pacientes con hipertiroidismo tipo 2 no tienen un gran agrandamiento glandular como el tipo 1 y presentan una captación baja de I31. La terapia de estos pacientes es con prednisona V/O 30 – 40 mg por día<sup>(75)</sup>.

En los pacientes con función tiroidea normal tratados con amiodarona, la concentración sérica de T3 puede caer entre el 20 – 25 % manteniéndose en niveles bajos<sup>(76)</sup>.

El 14 – 18 % de los pacientes tratados con amiodarona presenta una disfunción que puede ser una tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) o un hipotiroidismo inducido por amiodarona (HIA). Ambos se pueden desarrollar en glándulas tiroideas aparentemente normales o en glándulas con enfermedad tiroidea clínicamente silente. La tiroiditis de Hashimoto pre – existente es un

### Hormonas tiroideas y sus acciones

La triyodotironina (T3) y la tetrayodotironina (T4) requieren para ser sintetizadas del yodo, el cual en el individuo adulto es aproximadamente 20 - 50 mg, estando el 70 - 80 % del mismo está en la glándula tiroides (*hasta 1.000 veces más que en el plasma*). Por su ingesta en cantidades muy pequeñas 100 - 200 μcg/día, es un micronutriente. Su absorción es como ión yoduro y la concentración del mismo en el plasma es de 4 - 8 μcg/dl unido a proteínas, con retención de 1/3 por la glándula tiroides y los 2/3 restantes son excretados por la orina.

El yodo es esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas constituyendo el 66% del peso de la T4, la cual contiene cuatro átomos de yodo. En la T3 con tres átomos de yodo, el yodo corresponde al 58%. Normalmente, cerca de 90 μg (~120 nmol) de T4 y 6,5 μg (~10 nmol) de T3 son secretados diariamente por la glándula tiroides. El transporte de yodo dentro de la glándula demanda diariamente entre 60 a 80 μg (~550 nmol) para mantener la producción normal diaria de hormonas.

La glándula tiroides requiere la acumulación de yodo en la misma para la síntesis hormonal, la cual es facilitada por un eficiente sistema de concentración y conservación del mismo de la glándula, ya que a veces el yodo no se encuentra en cantidades suficientes en las fuentes del medio ambiente. Entre 5.000 y 10.000 μg de yodo hormonal es almacenado dentro de la tiroides.<sup>(5)</sup> Esta cantidad constituye una reserva de protección para los periodos de deficiencia en la dieta.

El aclaramiento sanguíneo del yodo circulante se realiza principalmente por los riñones (80%) y por las tiroides (20%). Su excreción por vía renal varía con la carga filtrada y refleja el 97 % de la ingestión en la dieta, solamente el 3% se pierde por las heces<sup>(6)</sup>.

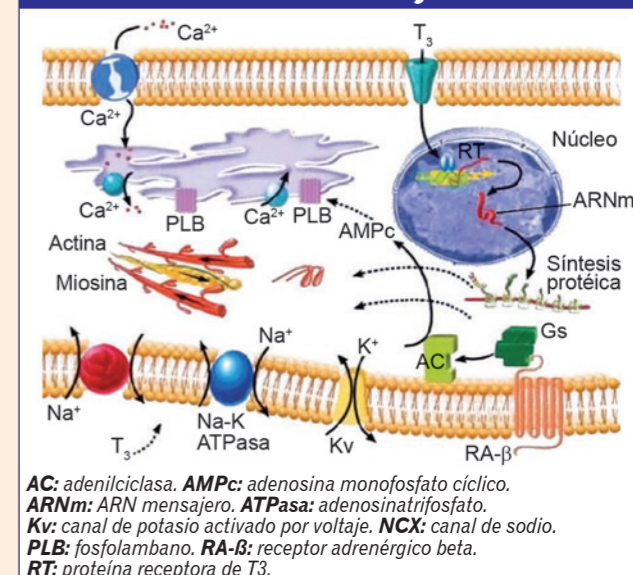
La T4 o tiroxina (3, 5, 3', 5') - tetrayodotironina, actúa por 6 - 9 días y su fracción libre (activa) es el 0.03%. La (rT3) (3, 3', 5' - triyodotironina) o T3 inversa, y la T3 (3, 5, 3' - triyodotironina) duran en sangre 24 a 36 horas, y esta última es 8 a 10 veces más potente que la T4 y su fracción libre (activa) es 0.2 % que proviene de la transformación a nivel hepático de la T4. Mas del 80% de la hormona T3 biológicamente activa deriva de la transformación periférica de la hormona T4 secretada por la glándula tiroides<sup>(7)</sup>.

Existe evidencia clínica y experimental que la T3 juega un papel principal en modular la frecuencia y la contractilidad cardíaca como también la resistencia periférica arterial. Es nuestra intención poner en relieve la acción de las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular, con un mayor énfasis en la fisiopatología y mecanismo de acción hormonal sobre el corazón.

Muchos de los efectos de la hormona tiroidea son mediados por una familia de proteínas receptoras de alta - afinidad, dichos receptores son llamados TRs. Tres TRs funcionales, TR - beta 1, TR - beta 2, y TR - alfa 1, se encuentran en código en dos genes de los mamíferos. El gen TR - alfa 1, codifica proteínas que no se unen a la hormona tiroidea y cuya función es inhibir la acción de los otros TRs<sup>(8)</sup>. Los TRs son miembros de una gran familia de receptores nucleares (NRs) para moléculas de señalización lipofílicas que incluyen hormonas esteroideas, derivados vitamínicos tales como del ácido retinoico, la vitamina D3, el ácido graso, metabolitos del colesterol y xenobióticos<sup>(9)</sup>.

factor de riesgo confirmado para la aparición de HIA. La patogénesis del HIA guarda relación con una falla de escape del efecto agudo de Wolf – Chaikoff debido a defectos en la hormogénesis tiroidea y en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos para desarrollar tiroiditis de Hashimoto. El TIA está relacionado al exceso de síntesis de hormona inducido por el yodo (tipo 1 o TIA), o por una tiroiditis destructiva relacionada a la amiodarona (tipo 2 o HIA), pero formas mixtas frecuentemente existen.

### Esquema: cascada de señalización de la hormona tiroidea (tejido muscular)



AC: adenilciclasa. AMPc: adenosina monofosfato cíclico. ARNm: ARN mensajero. ATPasa: adenosinatrifosfato. Kv: canal de potasio activado por voltaje. NCX: canal de sodio. PLB: fosfolambano. RA-β: receptor adrenérgico beta. RT: proteína receptora de T3.

Disponible en: <https://biowiki.wikispaces.com/Efecto+de+las+hormonas+tiroideas+sobre+la+expresion+de+enzimas+glicolicas+y+lipoicas>



realizada en caso de resistencia al tratamiento médico pero con riesgos quirúrgicos más elevados.

## El síndrome del enfermo eutiroides

El síndrome llamado "Síndrome de la T3 baja" o "síndrome del enfermo eutiroides" es la reflexión de las pruebas alteradas de la función tiroidea en condiciones clínicas caracterizadas por niveles de T3 bajos, niveles de T4 bajos a normal y niveles de rT3 elevados.

Tales cambios son frecuentes en pacientes hospitalizados y críticos. Sin embargo, también se han descrito en individuos con insuficiencia cardíaca grave, y se pueden considerar un signo de gravedad y mal pronóstico, ya que un bajo valor libre T3 (FT3) y un alto rT3 nivel están asociados con la mala función del ventrículo izquierdo. La prevalencia de este síndrome oscila entre el 18 y el

23% en los pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva<sup>(77,78)</sup>.

Ha sido descrito en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>(79,80)</sup> y falla cardíaca<sup>(81)</sup> en adultos y niños después de un bypass cardiopulmonar<sup>(82)</sup> un patrón típico de metabolismo alterado de la hormona tiroidea, caracterizado por niveles bajos circulantes de T3. El mecanismo fisiopatológico principal de la T3 baja circulante es la actividad reducida de la 5<sub>α</sub>-monodeiodinasa responsable de convertir la T4 en T3 en los tejidos periféricos<sup>(83,84)</sup>.

El síndrome de T3 baja ha sido interpretado comúnmente por la comunidad médica como síndrome del enfermo eutiroides, que es interpretado como una adaptación compensatoria y por lo tanto una respuesta benéfica que disminuye el consumo de energía del paciente<sup>(85)</sup>. Esta interpretación, sin embargo, ha sido cuestionada recientemente, a pesar de los datos clínicos

que avalan el beneficio logrado a los pacientes tratados con hormona tiroidea sintética<sup>(86)</sup>.

Ningún estudio ha documentado una relación directa entre el estado de T3 bajo y el pronóstico pobre de evolución de pacientes cardíacos. Para evaluar prospectivamente el impacto de la T3 baja circulante en el pronóstico de pacientes con enfermedad cardíaca, en enero de 1999 fueron estudiadas las hormonas tiroideas de 573 pacientes italianos<sup>(87)</sup>, quienes demostraron la asociación entre T3 baja y mortalidad más elevada en pacientes cardíacos hospitalizados. El 30 % de los mismos presentó el síndrome de T3 baja, lo cual demuestra la importancia de esta variable predictiva de mortalidad en forma independiente en pacientes con pobre pronóstico, que podría representar un factor determinante implicado directamente en la evolución de los pacientes internados con enfermedad cardíaca.

## Conclusiones

Las hormonas tiroideas tienen un papel significativo en la homeostasis cardiovascular y en la hemodinamia.

La regulación cardíaca del gasto cardíaco, la resistencia vascular, la contractibilidad, la presión arterial y los disturbios del ritmo pueden sufrir cambios por las hormonas tiroideas.

El hipertiroidismo produce aumento del ritmo cardíaco, la presión arterial el volumen de sangre, la fracción de eyección, el volumen sistólico y el gasto cardíaco.

El hipotiroidismo está asociado con disminución del gasto cardíaco, de la contractibilidad y aumento de la resistencia vascular sistémica.

**Recibido:** 04/06/2017  
**Aprobado:** 28/07/2017

## Bibliografía

- Circulation October 9, 2007, Volume 116, Issue 15 Thyroid Disease and the Heart, Irwin Klein, Sara Danzi.
- Graves RJ. Newly Observed affection of the thyroid gland in females. Lond Med Surg J 1835; 7:517.
- Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. Am J Med 1990; 88:631-637.
- Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. Am J Med. 1990; 88:626-630.
- Marine D. Quantitative studies on the in vivo absorption of iodine by dog's thyroid glands. J Biol Chem. 1915; 22:547.
- Forth E; Burguer AG. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology abduction. Ann Rev Nutr 1989; 9:201.
- Pilo A, Iervasi G, Vitek F, et al. Thyroidal and peripheral production of 3, 5, 3'-triiodothyronine in humans by multicompartimental analysis. Am J Physiol. 1990; 258: E715-E726.
- Gauthier, K., Chassande, O., Plateroti, M., Roux, J.P., Legrand, C., Pain, B., Rousset, B., Weiss, R., Trouillas, J., & Samarut, J. EMBO J. 1999; 18: 623-63.
- Hsu, J.-H. & Brent, G. A. Trends Endocrinol. Metab 1998; 9: 1031-12.
- Forrest, D., Erway, L.C., Ng, L., Altschuler, R., & Curran, T. Nat. Genet 1996; 13, 354-357.
- Shibusawa, N. et al. Thyroid hormone action in the absence of thyroid hormone receptor DNA-binding in vivo. J. Clin. Invest. 2003; 112: 588-597.
- Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. J Clin Invest. 2005; 115: 2524-2533.
- CrossRefPubMed 4. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocrine Rev. 2002; 23: 38-89. CrossRefPubMed.
- Shibusawa, N. et al. Thyroid hormone action in the absence of thyroid hormone receptor DNA-binding in vivo. J. Clin. Invest. 2003; 112: 588-597.
- Sasaki, S. et al. Ligand-induced recruitment of a histone deacetylase in the negative-feedback regulation of thyrotropin beta gene. EMBO J. 1990; 18:5389-5398.
- Shibusawa, N. et al. Thyroid hormone action in the absence of thyroid hormone receptor DNA-binding in vivo. J. Clin. Invest. 2003; 112: 588-597.
- Claza, L., Forest, D., Vennström, B., & Hökfelt, T. Neuroscience 2000; 101:10011012.
- Gloss, B., Trost, S., Bluhm, W., Swanson, E., Clark, R., Winkfein, R., Janzen, K., Giles, W., Chassande, O., Samarut, J., & Dillmann, W. Endocrinology 2001; 142, 5445-50.
- Gauthier, K., Plateroti, M., Harvey, C. B., Williams, G. R., Weiss, R. E., Refetoff, S., Willott, J. F., Sundin, V., Roux, J. P., Malaval, L., et al. Mol. Cell. Biol. 2001; 21: 4748-4760.
- Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. Anesth Analg 1997; 85: 734-738.
- Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effect of thyroid hormone on vascular smooth muscle. Thyroid 1996; 6:505-512.
- Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary artery bypass surgery. N Engl J Med 1995; 333:1522-1527.
- Resnick LM, Laragh JH. Plasma Renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. Life Sci 1982; 30:585-586.
- Franklyn JA, Gammage MD, Raymsden DB, Sheppard MC. Thyroid status in patients after acute myocardial infarction. Clin Sci 1984; 67:585-590.
- Holland FW, Brown PS, Weintraub BD, et al. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". Ann Thorac Surg. 1991; 52:46-50.
- Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. Am J Med. 1996; 100(2):217-23.
- Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. Swiss Med Wkly. 2014; 144:w14058.
- 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; 291:228-238.
- Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016; 7(1):12-23.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 3: Cd003419.
- Bremner AP, Feddema P, Joske DJ, Leedman PJ, O'Leary PC, Olynyk JK, et al. Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76(2):304-11.
- Circulation October 9, 2007, Volume 116, Issue 15 Thyroid Disease and the Heart, Irwin Klein, Sara Danzi.
- Rodondi et al JAMA. 2010 September 22; 304(12): 1365-1374. doi:10.1001/jama.2010.1361.
- 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.
- George R, Wilson, R, Wit Curry J. R., University of Florida Health Science Center, Jacksonville, Florida. Subclinical Thyroid disease, Volume 72, Number 8, American Family Physician, October 15, 2005.
- Chiovato L, Barbesino G, Pinchera A. Graves Disease. In: Degroot LJ, Jamenson JL, Burguer H, eds. Endocrinology. 4th ed. Philadelphia, Saunders 2001.
- Helfand M. Screening for Subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004; 140:128-141.
- 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: 228-238.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening of thyroid disease: recommendation statement. Ann Intern Med 2004; 140: 125-127.

## Bibliografía

- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the UK. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 34: 77-83.
- Padayatty S. Concerning minimal cardiac effects in asymptomatic thyrotoxic patients treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2607-2608.
- Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, 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: 159-164.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78:1028-1033.
- Nordyke RA, Gilbert F Jr, Harada ASM. Graves disease: influence of age on clinical findings. Arch Intern Med 1988; 148:626-631.
- Liggett SB, Shah SD, Cryer PE. Increased fat and skeletal muscle beta-adrenergic receptors but unaltered metabolic and hemodynamic sensitivity to epinephrine in vivo experimental human thyrotoxicosis. J Clin Invest. 1989; 83: 803-809.
- Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. Circulation. 1997; 96: 592-598.
- Buja A, Giuliana Solinas G, Visca M, Federico B, Gini R, Baldo V, et al. Int J Environ Res Public Health. 2016; 13: 238. doi:10.3390/ijerph13020238.
- Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 777-782.
- Weishammer S, Keck FS, Waitzinger J, et al. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. Can J Physiol Pharmacol 1989; 67:1007-1010.
- Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca2+ transport and myocardial relaxations. Circ Res 1994; 75:245-251.
- U.S. Preventive Service Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. Ann Intern Med 2004; 140:125-127.
- Ladenson PW, Sherman I, Baughman RL, Ray PE, Feldman AM. Reversible alteration in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89:5251-5255.
- Ojamaa K, Sabet A, Kenessy A, Shenoy R, Klein I. Regulations on rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid on chamber specific. Endocrinology 1990; 140: 3170-3176.
- Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. Heart Fail Rev. 2016. doi:10.1007/s10741-016-9553-8.
- Stănescu C, Branidou K, Ranetti EA. Heart failure and dilated cardiomyopathy associated with severe longstanding untreated hypothyroidism. Rom J Intern Med. 2007; 45(1):77-83.
- Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. Am J Med. 2014; 127(8):691-8.
- Ladenson PW, Sherman SI, Baughman RL, 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.
- Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism: response to gradual thyroxine replacement. N Engl J Med 1997; 296:1-6.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. J Endocrinol Metab 1994; 78:1028-1033.
- Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. QJM 1985; 224:857-65.
- Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 777-782.
- Schmidt-Ott UM, Ascheim DD. Thyroid hormone and heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2006; 3(3):114-9. 33. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Curr Probl Cardiol. 2016; 41(2):65-92.
- Polikar R, Burger AG, Scherrer Urs, et al. The thyroid and the heart. Circulation. 1993; 87: 1435-1441. Abstract/FREE Full Text.
- Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 78: 1026-1027. CrossRefPubMed.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the heart. Am J Med. 1996; 101: 459-460. CrossRefPubMed.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001; 344:501-509.
- Biondi B, Palmieri EA, 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; 87:968-974.
- Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, Fazio S, Sacca L. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. Circulation. 2001; 104: 3076-3080. Abstract/FREE Full Text.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. Md State Med J. 1965; 14:61-5.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med 1997; 126:63-67.

La bibliografía completa puede ser consultada en [www.tenedenciasenmedicina.com](http://www.tenedenciasenmedicina.com)