



UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD  
CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TEMA:

ES EL HIPOTIROIDISMO CONSIDERADO EN LA ACTUALIDAD COMO UN MARCADOR  
DE RIESGO DE PRESENTAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

TRABAJO PRÁCTICO DEL EXAMEN COMPLEXIVO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR:

ARAUZ GONZALEZ TIFFANY SORAYA

MACHALA - EL ORO

## **CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR**

Yo, ARAUZ GONZALEZ TIFFANY SORAYA, con C.I. 0706379476, estudiante de la carrera de CIENCIAS MÉDICAS de la UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, en calidad de Autor del siguiente trabajo de titulación ES EL HIPOTIROIDISMO CONSIDERADO EN LA ACTUALIDAD COMO UN MARCADOR DE RIESGO DE PRESENTAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

- Declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional. En consecuencia, asumo la responsabilidad de la originalidad del mismo y el cuidado al remitirme a las fuentes bibliográficas respectivas para fundamentar el contenido expuesto, asumiendo la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera EXCLUSIVA.
- Cedo a la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA de forma NO EXCLUSIVA con referencia a la obra en formato digital los derechos de:
  - a. Incorporar la mencionada obra al repositorio digital institucional para su democratización a nivel mundial, respetando lo establecido por la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), la Ley de Propiedad Intelectual del Estado Ecuatoriano y el Reglamento Institucional.
  - b. Adecuarla a cualquier formato o tecnología de uso en internet, así como incorporar cualquier sistema de seguridad para documentos electrónicos, correspondiéndome como Autor(a) la responsabilidad de velar por dichas adaptaciones con la finalidad de que no se desnaturalice el contenido o sentido de la misma.

Machala, 16 de diciembre de 2015

---

ARAUZ GONZALEZ TIFFANY SORAYA

C.I. 0706379476



**UTMACH**

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD UNIDAD DE  
MATRICULACIÓN, MOVILIDAD Y GRADUACIÓN  
DOCUMENTO DE ENTREGA-RECEPCIÓN DE LA PARTE PRÁCTICA DEL EXAMEN  
COMPLEXIVO PROCESO: PT-030615**

Comité evaluador designado mediante Resolución N° Oficio 652-CD-FCQS-UTMACH de fecha 02/10/2015

Apellidos y nombres del estudiante: ARAUZ GONZALEZ TIFFANY SORAYA		
Título del reactivo práctico: ES EL HIPOTIROIDISMO CONSIDERADO EN LA ACTUALIDAD COMO UN MARCADOR DE RIESGO DE PRESENTAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.		
Carrera de: CIENCIAS MÉDICAS		
Fecha y hora de sustentación: 05 DE OCTUBRE DE 2015 17:00		
Integrantes del Comité evaluador		
Especialista	Firma	Fecha y hora de recepción
0701066391 -CARRION CASTILLO RODRIGO MOISES		
0907400410 -ARREAGA SALAZAR CARLOS JULIO		
0908686207 -AGUILERA LOPEZ GERARDO DE LA		

---

ARAUZ GONZALEZ TIFFANY SORAYA  
C.I. 0706379476

Para uso exclusivo de la UMMOG	
Fecha de recepción:	
Hora de recepción:	
Persona que recibe:	
Firma de quien recibe:	

Nota Importante: Original para UMMOG-UACQS

Machala, 5 de Octubre del 2015

## **CERTIFICAMOS**

Que la señorita “**Tiffany Soraya Arauz Gonzalez**”, es autora del presente trabajo de titulación: **ES EL HIPOTIROIDISMO CONSIDERADO EN LA ACTUALIDAD COMO UN MARCADOR DE RIESGO DE PRESENTAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**, la cual fue revisada y corregida, por lo que se autorizó la impresión, reproducción y presentación a los tribunales correspondientes.

---

**Dr. CARRION CASTILLO RODRIGO**

**C.I. 0701066391**

---

**Dr. ARREAGA SALAZAR CARLOS**

**C.I. 0907400410**

---

**Dr. AGUILERA LOPEZ GERARDO**

**C.I. 0908686207**

## **CESIÓN DE DERECHOS DE AUTORÍA**

Yo, **Tiffany Soraya Arauz Gonzalez** , con C.I. **0706379476** egresada de la carrera de Ciencias Médicas de la Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud, de la Universidad Técnica de Machala, responsable del siguiente trabajo de titulación:

**ES EL HIPOTIROIDISMO CONSIDERADO EN LA ACTUALIDAD COMO UN MARCADOR DE RIESGO DE PRESENTAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.**

Certifico que los resultados y conclusiones del presente trabajo pertenecen exclusivamente a mi autoría, una vez que ha sido aprobado por mi tribunal de sustentación autorizando su presentación.

Deslindo a la Universidad Técnica de Machala de cualquier delito de plagio y cedo mi derecho de Autor a la Universidad Técnica de Machala para que ella proceda a darle el uso que sea conveniente.

Agradezco vuestra gentil atención

---

**Tiffany Soraya Arauz Gonzalez**  
**C.I.: 0706379476**  
**Correo: Britany\_bella17.3000@yahoo.com**

## **CERTIFICACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Tiffany Soraya Arauz Gonzalez**, autora del siguiente trabajo de titulación: **ES EL HIPOTIROIDISMO CONSIDERADO EN LA ACTUALIDAD COMO UN MARCADOR DE RIESGO DE PRESENTAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**. Declaro que la investigación, ideas, conceptos, procedimientos y resultados obtenidos en el siguiente trabajo son de mi absoluta responsabilidad.

---

**Tiffany Soraya Arauz Gonzalez**  
C.I.: 0706379476

## **DEDICATORIA**

En primera instancia a Dios, por permitirme llegar a este momento. Por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más, A mi padre por ser la persona que me ha acompañado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida, a mis seres queridos quienes han velado por mí durante este arduo camino para convertirme en una profesional. A mi madre quien con sus consejos ha sabido guiarme para culminar mi carrera profesional. A mis docentes que fueron parte importante de mi formación y a todas y cada una de las personas que contribuyeron en mi estudio.

**TIFFANY ARAUZ GONZALEZ**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por proteger me durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

Agradezco también la confianza y el apoyo brindado por parte de mi padre, que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me ha demostrado su amor, corrigiendo mis faltas, celebrando mis triunfos, y siempre lo he sentido presente en mi vida. Y sé que está orgulloso de la persona en la cual me he convertido.

**TIFFANY ARAUZ GONZALEZ**



## **RESUMEN**

La función de las hormonas tiroideas es fundamental a nivel cardiovascular ya que poseen acciones genómicas y no genómicas actuando a nivel del cardiomiocito y del musculo liso vascular : 1)disminución de la resistencia periférica, 2)aumento del retorno venoso, 3) aumento de la contractilidad cardiaca inotrópico y cronotrópico positivo siendo indispensable su función a nivel cardiovascular por lo tanto su ausencia o disminución tiene efectos directos a nivel cardiovascular convirtiéndose en marcador de enfermedad cardiovascular, además se ha descrito que en el hipotiroidismo existe disfunción diastólica, hipertensión arterial, dislipidemia, aumento de PCR, disminución de óxido nítrico, aumento de homocisteina y alteraciones de la coagulación condiciones que llevan a un daño endotelial y aumento de riesgo cardiovascular, por lo cual es de vital importancia tratar el hipotiroidismo para revertir y evitar los daños causados.

## **ABSTRACT**

The role of thyroid hormones is essential to cardiovascular level as they have genomic and non-genomic actions acting at the level of the cardiomyocyte and vascular smooth muscle : 1 ) decrease in peripheral resistance , 2 ) increase in venous return , 3 ) increased inotropic positive chronotropic cardiac contractility and cardiovascular function level therefore being essential absence or decrease has direct cardiovascular effects becoming marker of cardiovascular disease , also described in hypothyroidism there diastolic dysfunction , hypertension, dyslipidemia , PCR increased , decreased nitric oxide , increased homocysteine and coagulation disorders conditions that lead to endothelial damage and increased cardiovascular risk, which is vital to treat hypothyroidism reverse and prevent damage.

## **INTRODUCCIÓN**

La población actual de pacientes en la práctica cardiológica tiene las características de ser una población de edad avanzada en la cual la prevalencia de comorbilidades es mayor, lo cual enfrenta al cardiólogo clínico a la necesidad de conocer y manejar múltiples enfermedades sistémicas con potencial repercusión cardiovasculares, a veces como primera manifestación.

El rol de las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular es crucial. La ausencia de las mismas desencadena una caída del volumen minuto debido a una falta de acción directa sobre el miocardio y sobre la vasculatura. El hipotiroidismo a su vez se halla asociado con aterosclerosis. Esto se podría explicar por la presencia, en pacientes hipotiroideos, de dislipidemia e hipertensión así como por la de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular tales como elevación de los niveles séricos de PCR y homocisteína, alteraciones de la coagulación, disfunción endotelial. La forma más prevalente de hipotiroidismo sin embargo no es la clínica sino la subclínica

## **HIPOTIROIDISMO**

La disfunción tiroidea es frecuente. El hipotiroidismo afecta a un 4.6% de la población (manifiesto 0.3% y subclínico 4.3%). La prevalencia de esta entidad aumenta con la edad. Los datos del Framingham Heart Study han determinado cierto grado de hipotiroidismo, indicado por una cifra de TSH sérica elevada (>5 mU/l), en el 10.3% de los pacientes de más de 60 años de edad, con mayor incidencia en el sexo femenino (13.6%) que en los varones (5.7%)

Los pacientes con hipotiroidismo pueden presentar fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, estreñimiento, hipertensión diastólica leve, “estrechamiento” de la presión del pulso y bradicardia.

El hipotiroidismo manifiesto se caracteriza por elevación de la TSH sérica y disminución de los valores de hormona tiroidea en sangre periférica. Su etiología incluye el fallo autoinmunitario de la glándula tiroidea, el fallo iatrogénico (yodo radiactivo, radioterapia de haz externo) o la tiroidectomía.

El tratamiento consiste en la terapia sustitutiva de tiroxina T4.

El hipotiroidismo subclínico se define por una TSH sérica elevada con valores de hormona tiroidea libre periférica normales. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico suelen estar asintomáticos u oligosintomáticos. Las recomendaciones de un panel de consenso indican la instauración de la terapia sustitutiva de hormona tiroidea en los pacientes con valores de TSH sérica >10 mUI/l y proponen que se considere la posible conveniencia de la terapia sustitutiva en los pacientes con síntomas y una TSH sérica de 4.5-10 mUI/l, un riesgo cardiovascular basal elevado y/o autoinmunidad tiroidea

La ecocardiografía es una técnica no invasiva considerada de primera línea para evaluar los pacientes con miocardiopatía hipotiroidea.

Con hipotiroidismo manifiesto hasta el 25% de los pacientes presentan derrames pericárdicos, y es probable que se deban a aumento de la permeabilidad capilar, aumento del volumen de distribución de la albúmina y deterioro del drenaje linfático. Estos derrames pericárdicos se acumulan lentamente y rara vez tienen trascendencia hemodinámica, aunque se han descrito casos poco comunes de taponamiento cardiaco

## **INFLUENCIA FISIOPATOLOGICA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR**

Para interpretar la importancia de la acción de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular se deben recordar los mecanismos de acción de la T3 en la célula cardiaca a estos se les conoce como efectos genómicos y no genómicos.

Se le denomina **efectos genómico** a la capacidad de la T3 ejerce su acción fundamentalmente uniéndose a su receptor nuclear (TR). Los TR para T3 reconocen secuencias específicas reguladoras en los genes diana, denominadas elementos de respuesta a T3(TRE). La actividad de los receptores se modula por la unión del ligando. En ausencia del ligando (T3), los receptores poseen una intensa actividad represora de la expresión génica. La unión de la hormona al receptor por una parte anula dicha represión y por otra aumenta la transcripción del gen diana. Hay dos isoformas,  $\alpha$  y  $\beta$  del receptor. TR $\alpha$ 1 es el receptor más abundante en el corazón. A nivel del cardiomiocito,

Entre los genes regulados en forma positiva se encuentran el de la cadena pesada de la  $\alpha$ miosina ( $\alpha$ MHC), una importante proteína miofibrilar, y el de la ATPasa  $\text{Ca}^{++}$  dependiente del retículo sarcoplasmático (SERCA2), proteína encargada de incorporar calcio al retículo sarcoplasmático desde el citoplasma ocasionando aceleramiento de la diástole. Por otro lado, la cadena pesada de la  $\beta$ miosina ( $\beta$ MHC) y el fosfolambán son regulados negativamente. Todas estas acciones a nivel del corazón resultan en un aumento de la contractilidad.

En el sistema cardiovascular, las hormonas tiroideas, que actúan sobre

$\text{TR}\alpha$  1, disminuyen la resistencia vascular, incrementan la frecuencia y la contractilidad cardíacas, ejerciendo una acción global positiva sobre la función cardíaca.

En cuanto a la **acción no genómica o extranuclear** de la T3 corresponde número de efectos rápidos en lapsos de minutos en el citosol y en la membrana plasmática y parecen ser independientes del receptor de hormonas tiroideas. Así, entre estas acciones de las hormonas tiroideas se puede mencionar la regulación del transporte transmembrana de Na, K, Ca y glucosa; el tráfico de proteínas intracelulares de manera que estos eventos, no completamente dilucidados aun, de efectos rápidos y cambios electrofisiológicos predominan en el sistema cardiovascular.

Ambos tipos de acción, tanto genómica como no genómica, además de suceder en el cardiomiocito, también tienen lugar en las células del músculo liso vascular.

Las modificaciones hemodinámicas resultantes de la exposición a hormonas tiroideas incluyen:

- 1) disminución de la resistencia periférica,
- 2) aumento del retorno venoso
- 3) aumento de la contractilidad cardíaca.

A consecuencia de estos cambios se observa un aumento del volumen sistólico que, junto con el efecto crono trópico característico de las hormonas tiroideas, determinan un mayor volumen minuto

## **DISFUNCION DIASTOLICA EN EL HIPOTIROIDISMO:**

Los hallazgos del examen físico más comunes son la bradicardia y una leve elevación de la tensión arterial con una presión de pulso baja. La presentación más habitual es con hipertensión, fundamentalmente diastólica, intolerancia al ejercicio y en un 30% de los casos con alteraciones del electrocardiograma (ECG). Si bien puede haber derrame pericárdico, en general no se asocia con taponamiento cardíaco.

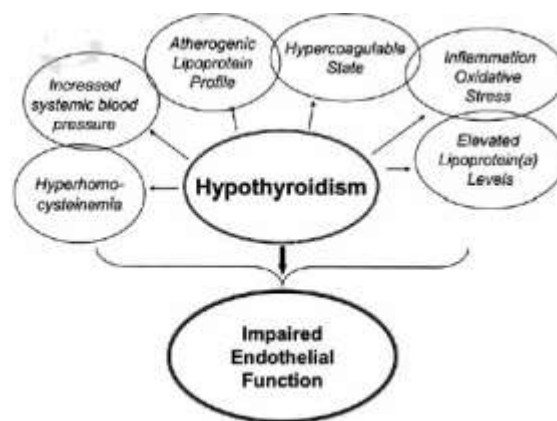
En el paciente hipotiroideo secundariamente a la disminución hormonal existe falla de las acciones genómicas y no genómicas en el cardiomiocito lo que conlleva a disminución de la contractibilidad cardíaca y aumento de la resistencia vascular periférica que se encuentra acompañado de una menor relajación del ventrículo izquierdo influyen el aumento de la postcarga ( aumento de la presión en la pared ventricular) estos son los principales factores que explicarían la disfunción diastólica del hipotiroidismo. Esta alteración de la función diastólica puede estar presente tanto en el hipotiroidismo manifiesto como en el subclínico pero se ha demostrado una menor capacidad aeróbica y tolerancia al ejercicio en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Se ha descrito en varios estudios el estado reversible de las alteraciones cardíacas en el hipotiroideo con la terapia de remplazo con levotiroxina

La diferencia de medias ponderada entre hipotiroideos subclínicos y eutiroideo para presión sistólica fue de 1,89 mm/Hg y de 0,75 mm/Hg para presión diastólica (Cai et al.2011)

### La disfunción endotelial y el hipotiroidismo: una condición multifactorial

El hipotiroidismo desencadena una respuesta endotelial anormal producida por: vasoconstricción, la acumulación de células inflamatorias, migración de células del músculo liso, aumento de la producción de citoquinas



Possible mechanisms involved in the development of endothelium dysfunction of hypothyroid patients.

**Fig1. Mecanismos de daño endotelial**

## POSIBLE PATOGENICIDAD DE LA HIPERTENSION ARTERIAL EN EL HIPOTIROIDISMO:

Se ha propuesto al hipotiroidismo como causa secundaria de hipertensión arterial y otros han encontrado disminución de la presión arterial al reemplazar el déficit de la hormona tiroidea, en presencia de un paciente con hipertensión es recomendable ordenar test la de hormona tiroidea ligada y libre junto a la TSH plasmáticas para descartar la presencia de hipotiroidismo.



Fig2 Relación hipotiroidismo e Hipertensión arterial.

Es importante señalar también que en algunos estudios no se ha encontrado relación entre hipotiroidismo e hipertensión arterial. Pero un estudio japonés descrito por Saito y col. ha hallado correlación inversa entre la concentración de tiroxina (T4) y triydotironina (T3) con la presión arterial en mujeres hipotiroideas mayores de 50 años, lo cual podría significar que el hipotiroidismo puede ser una comorbilidad de la hipertensión en la menopausia o posiblemente un factor etiológico de la misma. En la mujer fértil, en quienes la hipertensión es menos frecuente que en el hombre, no hay estudios de esta correlación.

Aparentemente, el hipotiroidismo favorece el endurecimiento de las arterias y el aumento de la presión sistólica, en estos pacientes, la terapia de reemplazo con hormona tiroidea reduce la presión arterial. El mecanismo por el cual ocurre este fenómeno parece relacionarse con la reducción de la presión arterial central. Adicionalmente, esta terapia de reemplazo durante un año reduce el espesor de la capa intima media de la carótida, reduce el colesterol LDL y mejora la proporción colesterol total/colesterol HDL.

Por otra parte, el hipotiroidismo se asocia con deterioro de la función renal, ya que se reduce el aclaramiento de agua libre y disminuye la tasa de filtración glomerular, lo cual se relaciona con la reducción del gasto cardíaco. Esto conduce a hiponatremia de dilución y la imposibilidad de excretar el exceso de agua durante el hipotiroidismo. El aclaramiento de creatinina en el paciente hipotiroideo es bajo, pero este valor no es confiable porque la

producción de creatinina está reducida en caso de déficit de hormona tiroidea y todos estos cambios son revertidos con la administración de la hormona.

Una debilidad del papel patogénico del hipotiroidismo en la hipertensión es que en los pacientes con este déficit hormonal la actividad de renina en plasma es mínima y se piensa que esto es debido a la falta de estimulación adrenérgica en receptores beta <sup>1</sup>renales conexos con la liberación de renina. Obviamente, al haber menor actividad de renina, la síntesis de angiotensina II, un potentísimo vasoconstrictor, debe estar reducida y esto es contradictorio con presión arterial elevada. No obstante otros mecanismos vasoconstrictores podrían estar en juego, como el aumento en la densidad y número de receptores adrenérgicos alfa, los cuales son vasoconstrictores. La actividad de los barorreceptores disminuye en los hipotiroideos y la reducción de frecuencia cardíaca que debe acompañar el aumento de presión arterial no ocurre. <sup>7</sup>Otro factor contribuyente es el aumento de vasopresina que se observa en el hipotiroidismo, lo cual contribuye al aumento del volumen extracelular.

En los hipotiroideos ocurre disfunción endotelial y el mecanismo vasodilatador del óxido nítrico se reduce, favoreciendo el aumento de presión arterial. El reemplazo hormonal con T3 restaura la función del óxido nítrico.

## **DISLIPIDEMIA EN EL HIPOTIROIDISMO**

El hipotiroidismo es la segunda enfermedad endocrinológica, *después* de la diabetes como causa *de* dislipidemia. El hipotiroidismo manifiesto se asocia a aterosclerosis acelerada y enfermedad coronaria, que pueden ser atribuibles a la hipertensión diastólica, el deterioro de la función endotelial y la hipercolesterolemia.

El metabolismo lipídico está alterado en el hipotiroidismo, y según El estudio Third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) aproximadamente un 90% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto presentan unas concentraciones elevadas de colesterol total y Cldl.



En el hipotiroidismo ocurre un enlentecimiento y disminución del metabolismo corporal. El apetito e ingestión de alimento disminuyen, pero hay aumento de peso por retención de agua y sal y acumulación de grasa.

Existe un incremento gradual en las concentraciones en ayuno de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, conforme la función tiroidea declina.

Existen algunos mecanismos a través de los cuales se explican las alteraciones en los lípidos:

1.- La síntesis de lípidos está disminuida; sin embargo, el número de receptores para LDL, expresados en fibroblastos, hígado y otros tejidos, disminuye, lo que lleva a la acumulación de LDL-C en el plasma.

2.- También decrece la actividad de la lipoprotein lipasa, que se encarga de disminuir las concentraciones de triglicéridos a través de la hidrólisis en lipoproteínas ricas en triglicéridos, y también facilita el paso de colesterol de esas lipoproteínas a la HDL-C. Y, finalmente, disminuye la expresión de receptores "scavenger" para la HDL-C.

En el hipotiroidismo también se observa un estado de resistencia a la insulina con disminución en la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. En un estudio en el que se utilizaron monocitos de pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico se observó disminución y deterioro en la expresión de receptores GLUT-4 en respuesta a la estimulación con insulina.

El aumento de las LDL en sangre provoca un aumento del colesterol y eleva considerablemente el riesgo de aterosclerosis.

A diferencia de las LDL, las HDL intervienen en el transporte inverso del colesterol desde los tejidos y las paredes arteriales hasta el hígado, donde se excreta por la bilis al intestino, que constituye una vía de eliminación del exceso del colesterol en el organismo. Esto explica parte del efecto beneficioso de estas lipoproteínas; por eso el colesterol, unido a las HDL, se le llama "colesterol bueno" y el unido a las LDL "colesterol malo".

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) facilita la remoción del CE desde las HDL y, por tanto, reduce los niveles de HDL. Esto contribuye al transporte de

lípidos a sus lugares de destino cuando el metabolismo lipídico es normal. Cuando hay un retraso del aclaramiento de las VLDL, la permanencia prolongada de estas partículas en el plasma favorece el intercambio, lo que tiene varias consecuencias adversas: las LDL se enriquecen en TG, lo que las convierte en un buen sustrato para la lipasa hepática (LH), que hidroliza los TG, y forma LDL densas y pequeñas; estas LDL penetran fácilmente en la pared arterial y son muy susceptibles a la oxidación; las HDL pierden colesterol y adquieren TG, que son hidrolizados por la lipasa hepática (LH) , y las VLDL enriquecidas en colesterol por este aumento del intercambio lipídico también son aterogénicas, ya que no se captan por los receptores hepáticos y sí por los macrófagos de la pared arterial. Estas alteraciones justifican la aterogenicidad de la hipertrigliceridemia (es decir, su influencia sobre la aterosclerosis), por lo que debe tratarse como la hipercolesterolemia para reducir el riesgo cardiovascular.

### **PROTEINA C REACTIVA Y EL ESTRESS OXIDATIVO**

La creciente evidencia apoya la hipótesis de que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio, y el nivel de PCR se ha sugerido como un fuerte predictor de riesgo cardiovascular. Además estudios recientes sugieren que la PCR, además de ser un marcador de la inflamación también puede contribuir directamente a la disfunción endotelial, y a la reducción de la producción de óxido nítrico.

Recientemente se ha propuesto como un marcador de aterogénesis y como un predictor para el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos a futuro. La PCR se une a lipoproteínas alteradas y facilita su remoción por los fagocitos, además de activar parcialmente el sistema del complemento. Los niveles elevados de PCR pueden producir efectos directos sobre las células vasculares, incluyendo inducción de citocinas y factores protrombóticos. Aunque inicialmente se había señalado una fuerte asociación entre los niveles de PCR y eventos cardiovasculares futuros, un meta-análisis reciente y varios estudios prospectivos han mostrado que esta asociación, si bien existe, pudiera ser más débil que lo descrito inicialmente. La terapia con estatinas en pacientes con enfermedad arterial coronaria ha mostrado reducir los desenlaces cardiovasculares adversos en asociación con una reducción de los niveles séricos de PCR, independientemente de su efecto sobre el perfil de lípidos.

## **HIPERHOMOCISTEINEMIA EN EL HIPOTIROIDISMO**

Existe una gran diversidad de trabajos de investigación que muestran el grado de asociación entre la hiperhomocisteinemia y el daño vascular. En un estudio comparativo entre pacientes con enfermedad vascular oclusiva y sujetos normales se, encontró hiperhomocisteinemia en 42% de pacientes con enfermedad cerebrovascular, 28% de pacientes con enfermedad arterial periférica y en 30% de pacientes con enfermedad coronaria. No hubo elevación de Homocisteína en ningún sujeto normal.

La homocisteína en el plasma se oxida (formando homocistina, homocisteína tiolactona y otros compuestos) y en este proceso se forman peróxido de hidrógeno y radicales libres como el hidroxilo y el anión superóxido, que son muy reactivos y producen lesión endotelial. El endotelio dañado a su vez hace que quede expuesta la matriz subendotelial, con lo que se estimula la agregación plaquetaria.

Por otra parte, cuando la concentración de homocisteína está aumentada, se favorece la formación de una forma muy reactiva, la homocisteína tiolactona, que produce en el hígado agregados con las LDL. Estos agregados presentan una mayor afinidad por la fibrina que las LDL y van a la sangre donde son captados por los macrófagos de la pared arterial que los degradan, liberando lípidos y colesterol que se depositan en las placas de ateroma. La homocisteína tiolactona también altera el metabolismo de las células endoteliales, favoreciendo la formación de más radicales libres y produciendo más daño endotelial. Otras alteraciones que se producen son: disminución de la producción de óxido nítrico.

## **HIPERCOAGUBILIDAD EN EL HIPOTIROIDISMO**

De acuerdo con la literatura reciente, la mayoría de las anomalías de coagulación asociadas con la disfunción de la tiroides son las consecuencias de los efectos directos de las hormonas tiroideas en la síntesis de diversos parámetros hemostáticos. La Autoinmunidad tiroidea también puede modificar los procesos de la hemostasia secundaria. El perfil hemostático en el hipotiroidismo depende de la gravedad de la enfermedad. Ambos estados de hipercoagulabilidad y hipocoagulable incluyendo el aumento de la actividad fibrinolítica se han reportado en el hipotiroidismo.

En conclusión, se necesitan más estudios clínicos prospectivos adecuados de alta calidad, incluyendo un seguimiento de los pacientes para explicar el grado y tipo anomalías de coagulación en pacientes con enfermedades de la tiroides.

**CONCLUSIÓN:** El riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo está relacionado con un mayor riesgo de anomalías cardiovasculares funcionales y a un mayor riesgo de aterosclerosis. El patrón de anomalías cardiovasculares es similar en hipotiroidismo subclínico y abierta, lo que sugiere que un menor grado de deficiencia de la hormona tiroidea también puede afectar el sistema cardiovascular. Pacientes con hipotiroidismo, incluso aquellos con hipotiroidismo subclínico, han deteriorado la función endotelial, la función normal / deprimida sistólica, diastólica ventricular izquierda disfunción en reposo, y disfunción sistólica y diastólica en el esfuerzo, lo que podría resultar en la capacidad de ejercicio físico. También hay una tendencia a aumentar la presión arterial diastólica como resultado de aumento de la resistencia vascular sistémica. Todas estas anomalías retroceden con terapia de reemplazo de L-T4. Un aumento del riesgo para la aterosclerosis es apoyada por estudios de autopsia y epidemiológicos en pacientes con deficiencia de la hormona tiroidea. Los factores de riesgo "tradicionales" son la hipertensión en conjunto con un perfil lipídico aterogénico; esta última se observa más a menudo en pacientes con TSH > 10 mU / L. Más recientemente, la proteína C-reactiva, la homocisteína, el aumento de la rigidez arterial, disfunción endotelial, y los parámetros de coagulación alterados han sido reconocidos como factores de riesgo para la aterosclerosis en pacientes con deficiencia de la hormona tiroidea.

**Recomendaciones:** El Framingham Heart Study ha descrito una frecuencia elevada de hipotiroidismo subclínico en pacientes mayores de 60 años de edad predominando el sexo femenino al masculino una relación 2 a 1; la American Heart Association en un estudio randomizado ha evidenciado la presencia de riesgo elevado de enfermedad coronaria en pacientes de sexo femenino postmenopáusicas con diagnóstico tardío de hipotiroidismo motivo por el cual se recomienda realizar test de TSH y T3 y T4 a este tipo de pacientes para que exista un diagnóstico precoz del hipotiroidismo subclínico el cual se encuentra íntimamente relacionado con un aumento de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes condición reversible con la terapia hormonal sustitutiva con levotiroxina.

John Patricio Orellana Preciado <jporellana@utmachala.edu.ec>

Para britany\_bella17.3000@yahoo.com

nov 11 a las 2:45 PM

----- Mensaje reenviado -----

De: <[report@analysis.arkund.com](mailto:report@analysis.arkund.com)>

Fecha: 11 de noviembre de 2015, 14:41

Asunto: [Urkund] 7% de similitud - [britany\\_bella17.3000@yahoo.com](mailto:britany_bella17.3000@yahoo.com)

Para: [jporellana@utmachala.edu.ec](mailto:jporellana@utmachala.edu.ec)

Documento(s) entregado(s) por: [britany\\_bella17.3000@yahoo.com](mailto:britany_bella17.3000@yahoo.com)

Documento(s) recibido(s) el: 11/11/2015 20:28:00

Informe generado el 11/11/2015 20:41:28 por el servicio de análisis documental de  
Urkund.

Mensaje del depositante:

.....  
John Patricio Orellana

.....  
Tiffany Arauz Gonzalez

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. Pub med Minerva Endocrinol. [Internet].2013 [citado4Oct2015];29(3):139-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282446>.
- 2.- DE PEDRO, S et al . Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Scielo Rev. argent. endocrinol. metab., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. [Internet].2012 [citado4Oct2015]; 49, n. 4. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_isoref&pid=S185130342012000400003&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_isoref&pid=S185130342012000400003&lng=es&tlng=es).
- 3.- Soo S. Rhee y Elizabeth N. Pearce. Sistema endocrino y corazón: una revisión. Rev Esp Cardiol. [Internet].2011 [citado4Oct2015];64(3):220–231. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/sistema-endocrino-corazon-una-revision/articulo/90000665/>.
- 4.- De Pedro S, Benozzi S, Becerra H, Bonacorsi SM, Jouffré G, Kriplianski, et al. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Scielo Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. [Internet].2012 [citado4Oct2015]; Vol 49, Nº 4. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v49n4/v49n4a03.pdf>.
- 5.- Angela Dardano and Fabio Monzani. Hypothyroidism and Endothelial Function: A Marker of Early Atherosclerosis?. Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery. [Internet].2011 [citado4Oct2015]; 2,79-96. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/233495562\\_Hypothyroidism\\_and\\_Endothelial\\_Function\\_A\\_Marker\\_of\\_Early\\_Atherosclerosis](http://www.researchgate.net/publication/233495562_Hypothyroidism_and_Endothelial_Function_A_Marker_of_Early_Atherosclerosis).
- 6.- Gustavo Gómez, Rosa Ruiz Betanzos, Valentín Sánchez Pedraza, Antonio Segovia, Carmen Mendoza, Sara Arellano. Hipotiroidismo. Med Int Mex [Internet].2010 [citado4Oct2015]; 26(5):462-471. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2010/mim105g.pdf>.

7.- Chiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. Pub med Vascul Pharmacol. [Internet].2010 [citado4Oct2015]; 52(3-4):151-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19808101>.

8.- Helio Vannucchi. Hiper-homocisteinemia y riesgo cardiometabólico. Scielo Arq Bras Endocrinol Metab. [Internet].2010 [citado4Oct2015];53/5. Disponible en:<http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n5/07.pdf>.

9.- Gustavo Gómez, Rosa Ruiz Betanzos, Valentín Sánchez Pedraza, Antonio Segovia, Carmen Mendoza, Sara Arellano. Hipotiroidismo. Med Int Mex [Internet].2010 [citado4Oct2015]; 26(5):462-471. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2010/mim105g.pdf>.

10.- Dres. Gerdes A, Lervasi G. Analizan el papel de las hormonas tiroideas en el corazón sano y enfermo. Intramed [Internet].2010[citado4Oct2015]; 122385-393. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=69915>.

11.- GABRIELA BRENTA. Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular. Rev Fed Arg Cardiol. [Internet].2006 [citado4Oct2015]; 35: 164-175. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/1/revista/06v35n3/revision/revis01/brenta.PDf>.

12.- Luis Morales Pérez, Eliezer San Román García, Eddy Morales Solano. Miocardiopatía hipotiroidea. Rev Fed Arg Cardiol. 2012; [Internet].2012 [citado4Oct2015];41(4) : 300-3. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/1/revista/12v41n4/imagenes/imag01/morales.pdf>.

13.- Dra. Brandan, Nora C. Bqca. Llanos, Isabel Cristina Horak, Francisco A. Tannuri, Hugo O. Rodríguez, Andrea N. Hormonas tiroideas. Universidad Nacional del Nordeste. Rev Fed Arg Cardiol. 2012; [Internet].2012 [citado4Oct2015];41(4) : 300-3. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014%281%29.pdf>.

14.- DR. JESUS ROCCA NACION. Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Año 2013. Disponible en: <http://www.endocrinoperu.org/pdf/MANUAL%20DIAGNOSTICO%20Y%20TRATAMIENTO%20%20DEL%20HIPOTIROIDISMO>

**ANEXOS**



## Imágenes

# Miocardopatía hipotiroidea

## *Hypothyroid cardiomyopathy*

Luis Morales Pérez, Eliezer San Román García,  
Eddy Morales Solano

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de julio de 2012  
Aceptado después de revisión el 1 de agosto de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión Online: [www.fac.org.ar/revista](http://www.fac.org.ar/revista)

La disfunción tiroidea es frecuente. El hipotiroidismo afecta a un 4.6% de la población (manifiesto 0.3% y subclínico 4.3%). La prevalencia de esta entidad aumenta con la edad<sup>1</sup>. Los datos del Framingham Heart Study han determinado cierto grado de hipotiroidismo, indicado por una cifra de TSH sérica elevada (>5 mU/l), en el 10.3% de los pacientes de más de 60 años de edad,

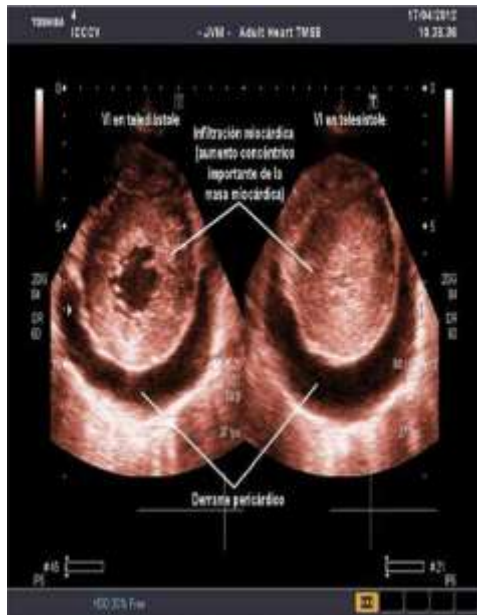
Autor para correspondencia: **Dr. Luis Miguel Morales Pérez**. Departamento de Terapia Intensiva Cardioquirúrgica. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 N° 702. El Vedado. 10400 La Habana. Cuba. e-mail: [luis.morales@infomed.sld.cu](mailto:luis.morales@infomed.sld.cu)

con mayor incidencia en el sexo femenino (13.6%) que en los varones (5.7%)<sup>2</sup>.

Los pacientes con hipotiroidismo pueden presentar fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, estreñimiento, hipertensión diastólica leve, “estrechamiento” de la presión del pulso y bradicardia. El hipotiroidismo manifiesto se caracteriza por elevación de la TSH sérica y disminución de los valores de hormona tiroidea en sangre periférica. Su etiología incluye el fallo autoinmunitario de la glándula tiroidea, el fallo iatrogénico (yodo radiactivo, radioterapia de haz externo) o la tiroidectomía. El tratamiento consiste en la terapia sustitutiva de tiroxina (T4). El hipotiroidismo subclínico se define por una TSH sérica elevada con valores de hormona tiroidea libre periférica normales. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico suelen estar asintomáticos u oligosintomáticos. Las recomendaciones de un panel de consenso indican la instauración de la terapia sustitutiva de hormona tiroidea en los pacientes con valores de TSH sérica >10 mU/l y proponen que se considere la posible conveniencia de la terapia sustitutiva en los pacientes con síntomas y una TSH sérica de 4.5-10 mU/l, un riesgo cardiovascular basal elevado y/o autoinmunidad tiroidea<sup>3</sup>. La ecocardiografía es una técnica no invasiva considerada de primera línea para evaluar los pacientes con miocardopatía hipotiroidea. Esta entidad, poco frecuente<sup>4</sup>, presenta disfunción diastólica ventricular izquierda en reposo y disfunción tanto sistólica como diastólica con el ejercicio, asociado a la relajación miocárdica más lenta y al deterioro del llenado ventricular temprano. Algunos pacientes presentan mayor rigidez miocárdica que puede conducir a insuficiencia cardíaca diastólica. Con hipotiroidismo manifiesto hasta el 25% de los pacientes presentan derrames pericárdicos, y es probable que se deban a aumento de la permeabilidad capilar, aumento del volumen de distribución de la albúmina y deterioro del drenaje linfático. Estos derrames pericárdicos se acumulan lentamente y rara vez tienen trascendencia hemodinámica, aunque se han descrito casos poco comunes de taponamiento cardíaco<sup>5</sup>. Se presenta el caso de una mujer de raza negra de 54 años de edad con el antecedente patológico familiar de hipotiroidismo complicado con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo), antecedentes personales de fatiga, mar-

**FIGURA 1.**

Ecocardiograma transtorácico. Vista eje largo paraesternal. Aumento concéntrico importante de la masa miocárdica del **VI** de aspecto infiltrativo y derrame pericárdico moderado anterior al **VD** y posteroinferior al **VI**. **VD**: Ventrículo derecho, **VI**: ventrículo izquierdo, **TIV**: tabique interventricular, **PPVI**: pared posteroinferior del ventrículo izquierdo.



**FIGURA 2.**

Ecocardiograma transtorácico. Vista eje corto paraesternal. Aumento concéntrico importante de la masa miocárdica del **VI** de aspecto infiltrativo y derrame pericárdico. Se observa el **VI** en telediástole y telesístole. **VI**: ventrículo izquierdo.

cado aumento del peso corporal (>30 kg), intolerancia al frío, estreñimiento, hipertensión arterial, anemia y dislipidemia que no responde al tratamiento hipolipemiente.

Ingresa a la unidad de cuidados intensivos cardioquirúrgicos por un cuadro de insuficiencia cardíaca aguda con signos de bajo gasto cardíaco, constatándose al examen físico pulso radial regular, de poca amplitud, retardado, con importante bradicardia (42 lpm). En los exámenes de química sanguínea se obtuvo una cifra de TSH sérica de 15.4 mU/l. Se realizó un ecocardiograma transtorácico que constata un ventrículo izquierdo (VI) con importante incremento concéntrico de la masa miocárdica (aspecto infiltrativo), con función sistólica global conservada y moderado derrame pericárdico (según los criterios de Weitzman para su cuantificación) anterior al ventrículo derecho de 4mm y posteroinferior al ventrículo izquierdo de 9 mm. (**Figura 1**) En una vista de eje corto (**Figura 2**) se observa el aspecto infiltrativo del miocardio en telediástole y telesístole con dificultad para evaluar el volumen telesistólico debido al aumento exagerado de la masa ventricular. Según el consenso de la Asociación Americana del Corazón (AHA) del 2006 sobre miocardiopatías<sup>6</sup>, el caso presentado reúne los criterios clínicos de una miocardiopatía hipotiroidea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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: 489-499.
2. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency and the Framingham Study. *Arch Intern Med* **1985**; 145: 1386-1388.
3. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* **2005**; 90: 581-585.
4. Felices Nieto A, Quero Cuevas J, González Barrero A, et al. Hipertrofia septal asimétrica reversible asociada a «hipotiroidismo subclínico». *Rev Esp Cardiol* **2004**; 57: 792-795.
5. Wang JL, Hsieh MH, Lee CH, et al. Hypothyroid cardiac tamponade: clinical features, electrocardiography, pericardial fluid and management. *Am J Med Sci* **2010**; 340: 276-281.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* **2006**; 113: 1807-1816.

## ORIGINAL RESEARCH



## Hypothyroidism Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Women

Jaskanwal D. Sara, MBChB; Ming Zhang, MD; Hossein Gharib, MD; Lilach O. Lerman, MD, PhD; Amir Lerman, MD

**Background**—Hypothyroidism is associated with an increased risk of coronary artery disease, beyond that which can be explained by its association with conventional cardiovascular risk factors. Coronary endothelial dysfunction precedes atherosclerosis, has been linked to adverse cardiovascular events, and may account for some of the increased risk in patients with hypothyroidism. The aim of this study was to determine whether there is an association between epicardial and microvascular coronary endothelial dysfunction and hypothyroidism.

**Methods and Results**—In 1388 patients (mean age 50.5 [12.3] years, 34% male) presenting with stable chest pain to Mayo Clinic, Rochester, MN for diagnostic coronary angiography, and who were found to have nonobstructive coronary artery disease (<40 % stenosis), we invasively assessed coronary artery endothelial-dependent microvascular and epicardial function by evaluating changes in coronary blood flow (% D CBF Ach) and diameter (% D CAD Ach), respectively, in response to intracoronary infusions of acetylcholine. Patients were divided into 2 groups: hypothyroidism, defined as a documented history of hypothyroidism or a thyroid-stimulating hormone (TSH) >10.0 mU/mL, n=188, and euthyroidism, defined as an absence of a history of hypothyroidism in the clinical record and/or  $0.3 < \text{TSH} \leq 10.0$  mU/mL, n=1200. Subjects with a history of hypothyroidism had a significantly lower % D CBF Ach (48.26 [80.66] versus 64.58 [128.30]) compared to patients with euthyroidism, while the % D CAD Ach did not vary significantly between groups. After adjusting for covariates, females with hypothyroidism still had a significantly lower % D CBF Ach (estimated difference in % D CBF Ach [SE]: 16.79 [8.18]).

**Conclusions**—Hypothyroidism in women is associated with microvascular endothelial dysfunction, even after adjusting for confounders, and may explain some of the increased risk of cardiovascular disease in these patients. (J Am Heart Assoc. 2015;4: e002225 doi: 10.1161/JAHA.115.002225)

**Key Words:** atherosclerosis • cardiovascular • coronary artery disease • endothelial dysfunction • hypothyroidism

- nonobstructive coronary artery disease

Overall, hypothyroidism is associated with accelerated atherosclerosis in patients with hypothyroidism, even after adjusting for the presence of conventional cardiovascular risk factors, implying

disease (CAD).<sup>1,3</sup> While some of these effects can be explained by a higher prevalence of hypertension and dyslipidemia in patients with hypothyroidism,<sup>4-7</sup> not all individuals with hypothyroidism have abnormal blood pressure or lipid profiles.<sup>8</sup> In addition, studies have shown an increased risk of all-cause mortality<sup>9</sup> and cardiovascular events<sup>10</sup> in

cating other factors in their elevated risk.

Endothelial dysfunction is characterized by an imbalance between vasodilator and vasoconstrictor activity in response to endothelial-dependent vasodilating agents such as acetylcholine.<sup>11-14</sup> Coronary endothelial dysfunction may affect microvascular or epicardial vessels: Microvascular endothelial dysfunction can be identified as an attenuated increase or a decrease in coronary blood flow (CBF)<sup>15-19</sup> while epicardial

From the Divisions of Cardiovascular Diseases (J.D.S., M.Z., A.L.), Endocrinology and Metabolic Disease (H.G.), and Nephrology and Hypertension (L.O.L.), Mayo Clinic, Rochester, MN.

Correspondence to: Amir Lerman, MD, Division of Cardiovascular Diseases and Department of Internal Medicine, Mayo College of Medicine, 200 First St SW, Rochester, MN 55905. E-mail: lerman.amir@mayo.edu Received May 25, 2015; accepted July 2, 2015.

© 2015 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley Blackwell. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

endothelial dysfunction can be identified as coronary artery vasoconstriction<sup>13,18,20,21</sup> in response to intracoronary infusions of acetylcholine. Endothelial dysfunction has been shown to represent an early stage of atherosclerosis<sup>22,23</sup> and is associated with coronary plaque progression<sup>24</sup> and the presence of necrotic plaque,<sup>25</sup> which is particularly vulnerable to rupture. Endothelial dysfunction is also independently associated with an increased risk of adverse cardiovascular events.<sup>26,27</sup> Moreover, endothelial dysfunction has been associated with local macrophages and microchannels in

early atherosclerosis<sup>28</sup> as well as elevated local coronary<sup>29</sup> and systemic<sup>30</sup> levels of lipoprotein-associated phospholipase A2, features consistent with inflammation. As hypothyroidism is also believed to arise from inflammatory processes,<sup>31</sup> concomitant coronary endothelial dysfunction could account for

some of the increased risk observed in hypothyroid patients.

Previous studies that evaluated the prevalence of endothelial dysfunction in patients with hypothyroidism have been limited by a small sample size<sup>32-38</sup> and the use of noninvasive techniques to

assess endothelial dysfunction in the brachial artery<sup>32,33,35-40</sup> or in the left anterior descending coronary artery,<sup>34</sup> which are less direct than invasive methods. The aim of this study was to determine whether microvascular and epicardial endothelial dysfunction identified invasively are associated with hypothyroidism in a large cohort of patients presenting with nonobstructive CAD.

## Methods

The following protocol was approved by the Mayo Clinic Institutional Review Board, and all patients provided written informed consent. Patients presenting with chest pain were referred by their physicians for diagnostic coronary angiography. Invasive endothelial functional testing was then undertaken in all patients with the exception of those with obstructive CAD (>40% diameter stenosis of any coronary artery determined at angiography); uncontrolled hypertension; left ventricular ejection fraction <50% or left ventricular hypertrophy determined on echocardiography or acute coronary syndrome.<sup>21,41</sup>

## Assessment of Coronary Endothelial Function

Consecutive patients presented to the cardiac catheterization laboratory in the fasting state and all cardiovascular medications, including nitrates and calcium channel blockers, had been discontinued for at least 48 hours. Routine diagnostic coronary angiography was performed on all patients using standard clinical protocols. Angiograms were reviewed prior to the infusion of any pharmacological agent. In cases where the severity of stenosis was uncertain, online quantitative coronary angiography was used. Patients then underwent evaluation of coronary endothelial-dependent epicardial and microvascular function as previously described.<sup>18,20,21,41</sup> In brief, following intravenous administration of 5000 to 7000 U of heparin, a Doppler guidewire (FloWire, Volcano Inc) 0.014 inches in diameter within a 3-F Slip-Cath Infusion

Catheter (Cook Medical) was positioned into the midportion of the left anterior descending coronary artery, 2 to 3 mm distal to the tip of the infusion catheter. Acetylcholine was infused into the left anterior descending coronary artery at concentrations of  $10^6$ ,  $10^5$ , and  $10^4$  mol/L (to achieve estimated coronary bed concentrations of  $10^8$ ,  $10^7$ , and  $10^6$  mol/L, respectively) for 3 minutes at each concentration to assess coronary endothelial function.<sup>18,20,21,41</sup> Infusions were performed using a Harvard pump to maintain infusion rates of <1% of the estimated CBF. Doppler measurements of mean peak velocity were performed after each infusion followed by repeat coronary angiography. Coronary artery diameter was measured at baseline and after the infusion with acetylcholine by an independent investigator blinded to Doppler velocity data using a previously described computer-based image analysis system.<sup>42,43</sup> The percentage change in coronary artery diameter in response to intracoronary acetylcholine compared to baseline (% D CAD Ach) was then calculated as an index of epicardial endothelial function. CBF was also calculated using the following, as previously described<sup>18,20</sup>:  $CBF = p(\text{mean peak velocity}/2)(\text{coronary artery diameter}/2)^2$ . The average maximal percentage increase in CBF in response to acetylcholine compared to CBF at baseline (% D CBF Ach) was calculated as an index of microvascular endothelial function. For quality control, all measurements were performed in the segment 5 mm distal to the tip of the Doppler guidewire and following each infusion, the diameter was measured in the same segment of the vessel.<sup>18,20,21,41</sup>

## Hypothyroidism Status

Patients who had undergone endothelial functional assessment were retrospectively divided into 2 groups: hypothyroidism, defined as a history of hypothyroidism documented in the patient's medical record or a thyroid-stimulating hormone (TSH) >10.0 mU/mL within 1 month of the patient's endothelial functional assessment, and euthyroidism, defined as  $0.3 < TSH \leq 10.0$  mU/mL within 1 month of the index procedure and/or no documented history of



hypothyroidism in the medical record. Patients with a TSH <0.3 mU/mL or a documented history of hyperthyroidism were excluded from all analyses. All medical records were reviewed by a single investigator (J.S.) blinded to endothelial function data. After initial screening of medical records, patients categorized as hypothyroid had their clinical record reviewed again by a Consultant Endocrinologist (H.G.) to confirm the history of hypothyroidism, and in cases of discrepancy, the Consultant's decision was accepted.

Patients in the hypothyroidism group had their medical record evaluated further to determine whether they were prescribed thyroid replacement therapy (TRT) at the time of the procedure. As part of a subanalysis, patients from the hypothyroidism group who took TRT and had a TSH level documented within 1 month of the index procedure were divided according to whether they had adequate replacement on TRT, defined as

0.3 mU/mL < TSH ≤ 10.0 mU/mL versus inadequate replacement on TRT, defined as TSH > 10.0 mU/mL.<sup>44</sup>

In a separate final analysis, only patients with a TSH documented within 1 month of the index procedure were included, and patients were divided according to their TSH value only, regardless of past medical history, as follows: euthyroidism, 0.3 mU/mL < TSH ≤ 4.5 mU/mL; subclinical hypothyroidism (SCH), 4.5 mU/mL < TSH ≤ 10.0 mU/mL; and hypothyroidism, TSH > 10.0 mU/mL.<sup>44</sup>

### Other Patient Information

Data were collected on conventional cardiovascular risk factors including age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, and body mass index (BMI). Hypertension was defined as a history of hypertension treated with antihypertensives; diabetes was defined as a history of diabetes treated with medication or insulin; and hyperlipidemia was defined as a history of total cholesterol levels of >240 mg/dL or treatment with lipid-lowering therapy. Information was also collected on a previous history of myocardial infarction (defined as a history of previous myocardial

infarction documented in the patients' clinical record or on patient self-report); other vasospasm disorders (defined as a history of Raynaud's phenomenon or migraine headaches documented in the patients' clinical record or on self-report); and other vascular diseases (defined as a history of peripheral vascular disease, stroke, or transient ischemic attack documented in the patient's clinical record or on self-report). Blood samples for routine clinical laboratory tests (complete blood count, glucose, creatinine, and lipid profile) were drawn in all patients in the fasting state 48 hours before the procedure.

### Statistical Analysis

Continuous variables are presented as a mean (SD) where data are normally distributed and as a median (quartile 1, quartile 3) for skewed data. Categorical variables are presented as frequencies (percentages). Differences between groups were analyzed using Student t test, Wilcoxon rank sign test, or Kruskal–Wallis test as appropriate for continuous variables. Correlation was assessed using Spearman's correlation coefficient. Linear regression models were analyzed to estimate the partial association between hypothyroidism and adequate replacement on TRT with % D CAD Ach and % D CBF Ach. Risk factors from Table 1 known to be associated with hypothyroidism and coronary endothelial dysfunction were included, and no risk factor considered for the model had >10% missing data. P-values of <0.05 were accepted as significant. All statistical analyses were performed using JMP 9 software (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

### Results

Between January 1, 1993 and December 31, 2012, a total of 1591 endothelial functional assessment procedures were performed on 1552 consecutive unique patients. Of these, 1498 granted use of their records for research purposes in keeping with Minnesota statute. For each patient, only the first study date available was examined. Of these, 1439 had measurements available for both % D CBF Ach and % D CAD Ach. Thirty-six patients were excluded due to

insufficient documentation in their medical record, and 15 were excluded due to a past medical history of hyperthyroidism or a TSH  $<0.3$  mU/mL within 1 month of the index procedure, leaving 1388 patients in this study (Figure 1).

### Baseline Characteristics

One hundred eighty-eight (13.5%) patients had a history of hypothyroidism or a TSH  $>10.0$  mU/mL, and 1200 were euthyroid. Table 1 summarizes their baseline characteristics. The hypothyroid group was significantly older; had a higher proportion of females; a higher BMI; a higher proportion of diabetics; and a higher frequency of a history of vascular disease compared with the euthyroid group. Other risk factors were not significantly different between groups. Patients with hypothyroidism also had a significantly higher total cholesterol and higher high-density lipoprotein-cholesterol (HDL) compared to the euthyroid group, while other blood laboratory results did not vary significantly between groups. A greater proportion of the hypothyroid group took lipid-lowering therapy and among females, a higher proportion of the hypothyroid group took estrogen replacement therapy compared to the euthyroid group. One hundred eighty-four patients (98%) of the hypothyroid group took TRT.

### Clinical History of Hypothyroidism and Coronary Endothelial Function

Among all patients, the hypothyroid group had a significantly lower % D CBF Ach (mean [SD] %: 48.26 [80.66] versus 64.58 [128.30],  $P<0.05$ ) compared to the euthyroid group (Figure 2A) while the % D CAD Ach did not vary significantly between groups (mean [SD] %: 11.91 [19.92] versus 13.94 [22.46],  $P=0.20$ ) (Figure 2B). However, in a multivariate analysis adjusting for diabetes, hypertension, age, BMI, and total and HDL cholesterol, hypothyroidism was not significantly associated with the % D CBF Ach or % D CAD Ach in all patients (Figure 3A and 3 B ).



Among males, there was no significant difference in the % D CBF Ach or % D CAD Ach in the univariate

and HDL cholesterol, and the use of estrogen replacement therapy, hypothyroidism remained

**Table 1.** Summary of Baseline Characteristics for Patients With Hypothyroidism and Euthyroidism

Clinical Variable	Hypothyroid, N=188	Euthyroid, N=1200	P Value
Age, y (SD)	55.73 (11.25)	49.64 (12.29)	<0.001*
Female, n (%)	166 (88.30)	742 (61.94)	<0.001*
BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	30.15 (6.17)	28.74 (6.17)	0.004*
Hypertension, n (%)	89 (47.59)	513 (42.82)	0.42
Diabetes mellitus, n (%)	28 (14.89)	98 (8.16)	0.007*
Hyperlipidemia, n (%)	116 (61.70)	646 (53.88)	0.13
History of MI, n (%)	32 (17.02)	177 (14.76)	0.69
History of vascular disease, n (%)	17 (9.04)	87 (7.25)	0.01*
Smoking status, n (%)			0.13
Never smoked	104 (55.32)	605 (50.37)	
Former smoker	70 (37.23)	433 (36.05)	
Current smoker	13 (6.91)	152 (12.66)	
Total cholesterol, mg/dL (SD)	195.24 (52.03)	185.66 (42.27)	0.02*
HDL-C, mg/dL (SD)	57.55 (18.56)	53.11 (17.23)	0.003*
LDL-C, mg/dL (SD)	107.91 (42.06)	105.99 (36.27)	0.57
Triglycerides, mg/dL (SD)	142.44 (88.40)	132.51 (92.07)	0.17
Creatinine, mg/dL (SD)	0.99 (0.44)	0.99 (0.68)	0.99
Glucose, mg/dL (SD)	101.04 (24.51)	99.76 (25.29)	0.52
Aspirin, n (%)	95 (50.53)	578 (48.17)	0.55
ACE inhibitor, n (%)	29 (15.43)	171 (14.25)	0.67
β-Blocker, n (%)	63 (33.51)	335 (27.92)	0.11
Calcium channel blocker, n (%)	58 (31.02)	418 (34.83)	0.50
Lipid-lowering therapy, n (%)	83 (44.15)	422 (35.17)	0.02*
Nitrates, n (%)	65 (34.57)	431 (35.92)	0.72
Thyroid replacement therapy, n (%)	184 (97.87)	0 (0.00)	<0.001*
Estrogen replacement therapy (in females only), n (%)	54 (32.53)	164 (22.10)	<0.001*
Corticosteroids, n (%)	21 (11.17)	81 (6.75)	0.09

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; BMI, body mass index; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction.

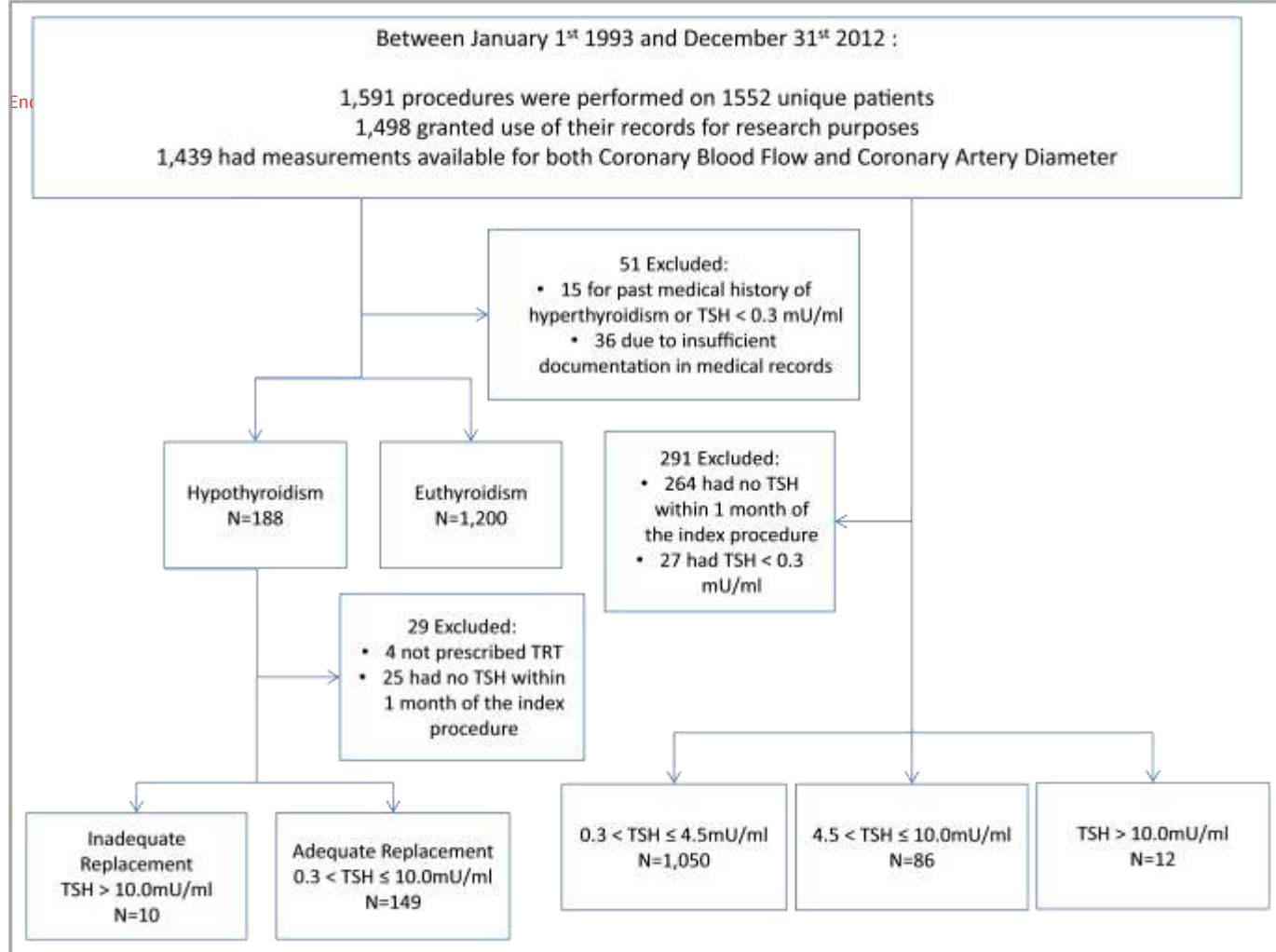
analysis (Figure 2A and 2B) or after adjusting for potential confounders (Figure 3A and 3B). However, among

females, the hypothyroid group had a significantly lower % D CBF Ach (mean [SD] %: 46.34 [79.85] versus 65.28 [101.89],  $P<0.05$ ) compared to the euthyroid group (Figure 2A), but the % D CAD Ach did not vary significantly between groups (Figure 2B). When adjusting for diabetes, hypertension, age, BMI, total

significantly associated with % D CBF Ach (estimate [SE] %: 16.79 [8.18],  $P<0.05$ ) (Figure 3A) but not % D CAD Ach (Figure 3B), implying that females with hypothyroidism had worse microvascular endothelial function compared to females with euthyroidism, even after adjusting for covariates.

### Adequate Replacement on TRT and Coronary Endothelial Function

Of the 188 patients with a history of hypothyroidism or TSH  $>10$  mU/L, 184 were prescribed TRT at the time of



**Figure 1.** Flow diagram demonstrating patient enrollment and study protocol. TRT indicates thyroid replacement therapy; TSH, thyroid-stimulating hormone. Twenty-five of these patients did not have a TSH level documented within 1 month of the index procedure and were excluded, leaving 159 patients for this subanalysis (Figure 1). One hundred forty-nine patients (94%) with hypothyroidism had adequate replacement on TRT, defined as  $0.3 < \text{TSH} \leq 10.0$  mU/mL, and 10 had inadequate replacement ( $\text{TSH} > 10.0$  mU/mL).<sup>44</sup> There were no significant differences in the % D CAD Ach and % D CBF Ach between groups (Table 2). In a multivariate analysis adjusting for age, sex, diabetes, hypertension, BMI, and total and HDL cholesterol, adequate replacement on TRT was not significantly associated with the % D CAD Ach or % D CBF Ach (Table 3).

### Thyroid-stimulating hormone as a Biomarker of Coronary Endothelial Function

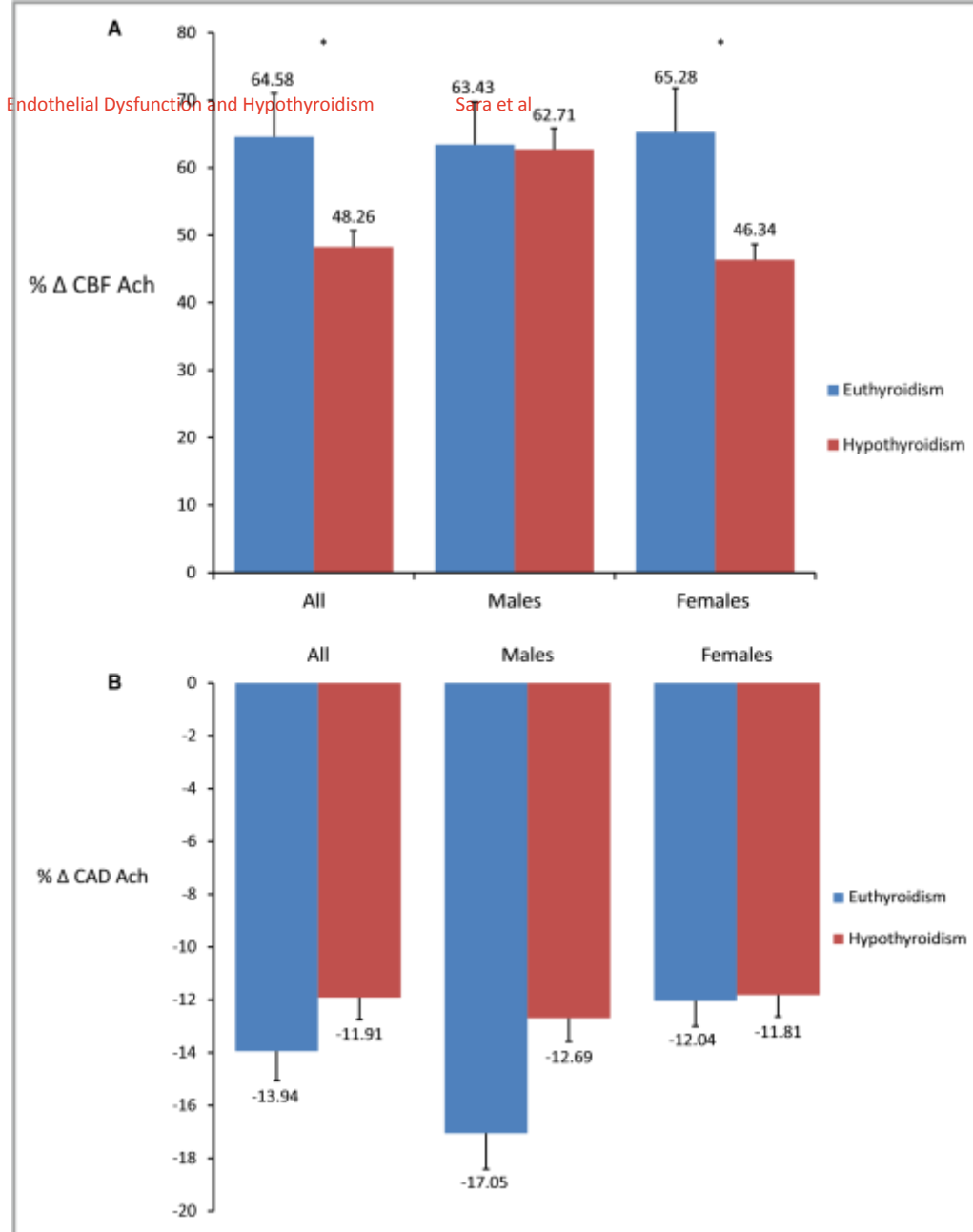
Among the 1439 patients with measurements available for both % D CBF Ach and % D CAD Ach, 1175 had TSH levels documented within 1 month of the index procedure, of which 27 were excluded due to a  $\text{TSH} < 0.3$  mU/mL, leaving 1148 patients for this analysis (Figure 1). TSH did not correlate significantly with either the % D CAD Ach ( $r=0.028$ , 95% CI 0.030 to 0.086) or the % D CBF Ach ( $r=0.011$ , 95% CI 0.047 to 0.069). Patients were divided into 3 groups according to their TSH level: euthyroid,  $0.3 < \text{TSH} \leq 4.5$  mU/mL,  $n=1050$ ; SCH,  $4.5 < \text{TSH} \leq 10.0$  mU/mL,  $n=86$  and hypothyroid,  $\text{TSH} > 10$  mU/mL,  $n=12$ . There were no significant differences in the % D CBF Ach or the % D CAD Ach (Table 4). After adjusting for age, sex, diabetes, hypertension, BMI, and total and HDL cholesterol, neither hypothyroidism nor SCH were significantly

associated with % D CBF Ach or % D CAD Ach (data not shown).

## Discussion

### Hypothyroidism Is Associated With Endothelial Dysfunction in Women

In the current study, we show that while the % D CAD Ach ( an index of epicardial endothelial function) was not significantly different between patients with and without hypothyroidism, the % D CBF Ach (an index for microvascular endothelial function) was lower in patients with hypothyroidism, and remained lower in females after stratifying by sex. In fact, the % D CBF Ach in all patients and among females was <50%, a

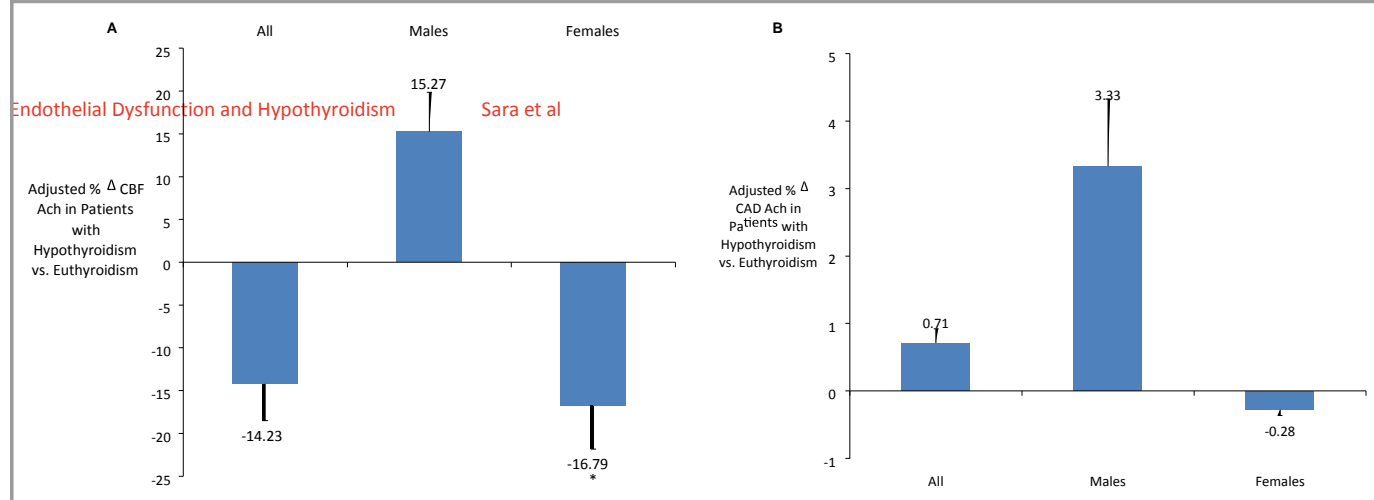


**Figure 2.** A, Average maximum percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine between hypothyroid and euthyroid patients. \*Signifies  $P < 0.05$ ; T-bars represent standard errors. The percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine, as a metric of microvascular endothelial function, was significantly lower in patients with hypothyroidism compared to euthyroidism among all patients and females. B, Average maximum percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine between hypothyroid and euthyroid patients. \*Signifies  $P < 0.05$ ; T-bars represent standard errors. The percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine, as a metric of epicardial endothelial function, was similar between patients with hypothyroidism and euthyroidism among all patients and after stratifying by sex. % D CAD Ach indicates percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine; % D CBF Ach, percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine.

previously used threshold to identify microvascular endothelial dysfunction.<sup>21,41,45</sup> While some of this may be explained by the concurrent association between hypothyroidism and endothelial dysfunction with conventional cardiovascular risk factors, females with

hypothyroidism still had an impaired % D CBF Ach after adjusting for these variables. Thus, the current

study suggests an independent link between hypothyroidism and the regulation of endothelial function.



**Figure 3.** A, Multivariable adjusted average maximum-percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine in patients with hypothyroidism compared to euthyroidism. \*Signifies  $P < 0.05$ ; T-bars represent standard errors. In males, estimates were adjusted for age, hypertension, diabetes mellitus, body mass index, and total and high-density lipoprotein-cholesterol. In females, estimates were adjusted for age, hypertension, diabetes mellitus, body mass index, and total and high-density lipoprotein-cholesterol and the use of estrogen replacement therapy. Females with hypothyroidism had a significantly lower percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine, a metric of microvascular endothelial function, compared to patients with euthyroidism even after adjusting for potential confounders. B, Multivariable adjusted average maximum-percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine in patients with hypothyroidism compared to euthyroidism. T-bars represent standard errors. In males, estimates were adjusted for age, hypertension, diabetes mellitus, body mass index, and total and high-density lipoprotein-cholesterol. In females, estimates were adjusted for age, hypertension, diabetes mellitus, body mass index, and total and high-density lipoprotein-cholesterol and the use of estrogen replacement therapy. Patients with hypothyroidism had a similar percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine, a metric of epicardial endothelial function, compared to patients with euthyroidism, even after stratifying by sex and adjusting for potential confounders. % D CAD Ach indicates percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine; % D CBF Ach, percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine.

By showing that hypothyroidism is associated with coronary endothelial dysfunction, our findings are consistent with the results of previous studies (Table 5) in which microvascular endothelial function was evaluated in the brachial artery using noninvasive measurements of forearm blood flow.<sup>36,38</sup> However, the current study did not show a significant difference in epicardial (macrovascular) endothelial function between patients with hypothyroidism and euthyroidism. While some studies evaluating macrovascular endothelial function in the brachial artery showed that patients with hypothyroidism had lower flow-mediated dilatation compared to those with euthyroidism,<sup>32,33,37</sup> this remains controversial as other studies have failed to show a difference between groups.<sup>35</sup> The current study extends the observations of

these previous studies into the coronary circulation and sheds new light onto the potential association between hypothyroidism and endothelial function by using invasive techniques to directly quantify % D CBF Ach and % D CAD Ach in, to our knowledge, the largest published cohort of hypothyroid patients evaluated for endothelial dysfunction. Moreover, dissociation between epicardial and microvascular endothelial function has been previously identified.<sup>46</sup> For example, smokers without evidence of significant CAD have abnormal epicardial endothelial function and preserved microvascular endothelial function.<sup>47</sup> Thus, there may be a different susceptibility of the microvascular and epicardial circulation to the effects of risk factors. Evidently, hypothyroidism preferentially affects the microvascular system, although it

**Table 2.** Average Maximum % D CAD Ach and % D CBF Ach

Adequate Versus Inadequate Replacement

### in Hypothyroid Patients Taking Thyroid Replacement Therapy With **Table 3**. Multivariate Analysis of the

All Subjects	Adequate Replacement N=149	Inadequate Replacement N=10	P Value
% D CAD Ach	8.58 ( 22.47, 0.24)	9.76 ( 20.71, 1.58)	0.88
% D CBF Ach	29.61 ( 11.74, 106.92)	7.27 ( 24.56, 178.59)	0.60

% D CAD Ach indicates percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine; % D CBF Ach, percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine.

All Subjects*	% D CAD Ach	P Value	% D CBF Ach	P Value
Inadequate vs adequate replacement on TRT (SD)	1.02 (3.48)	0.77	6.31 (15.72)	0.69

### Association Between Adequate Replacement on TRT and Average Maximum % D CAD Ach and % D CBF in Subjects With Hypothyroidism

% D CAD Ach indicates percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine; % D CBF Ach, percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine; TRT, thyroid replacement therapy.

\*Adjusted for age, sex, body mass index, hypertension, diabetes mellitus, and total and high-density lipoprotein-cholesterol.

might subsequently progress to impair epicardial function. As to why various risk factors and specifically hypothyroidism have a predilection for the microvascular system compared to the epicardial system needs to be clarified.

After adjusting for confounders, we showed that hypothyroidism was associated with microvascular endothelial dysfunction in females. Indeed, women receiving treatment for hypothyroidism require higher doses of TRT in pregnancy<sup>48</sup> and during exogenous estrogen therapy.<sup>49</sup> Estrogen is believed to increase concentrations of thyroid-binding globulin, which binds thyroxine and in turn reduces levels of free thyroxine, limiting its effects on tissues. In contrast, androgens such as testosterone reduce the synthesis of thyroid-binding globulin, resulting in transiently increased levels of free thyroxine. Interestingly, androgen administration in hypothyroid women was shown to cause clinical manifestations of hyperthyroidism.<sup>50</sup> Thus, baseline differences in hormone profile and the subsequent transient effects on free thyroxine levels may render females more vulnerable to the effects of thyroid status. This is further supported by the results of a community health survey in which serum TSH levels correlated with serum total cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol, and triglycerides levels more strongly in females compared with males.<sup>51</sup>

### Clinical Profile of Hypothyroidism

Hypothyroidism is associated with accelerated atherosclerosis and an increased risk of CAD.<sup>1-3</sup> A significant proportion of this can be explained by the independent association between hypothyroidism and conventional cardiovascular risk factors.<sup>4-7,52-54</sup> Our findings support these associations, as hypothyroid patients in this study were significantly older, had a higher BMI, a higher prevalence of diabetes, and a higher total cholesterol level compared to the euthyroid group. Nevertheless, not all individuals with hypothyroidism have conventional risk factors,<sup>8</sup> suggesting that other factors may be implicated in their increased risk. This is further supported by studies that have shown an increased risk of all-cause mortality<sup>9</sup> and cardiovascular events<sup>10</sup> in hypothyroid patients, even after adjusting for conventional risk factors. Coronary endothelial dysfunction may account for some of the increased risk in hypothyroid patients as it is an independent risk factor for atherosclerosis and cardiovascular events.<sup>26, 27</sup>

The precise mechanisms by which hypothyroidism affects endothelial function are not entirely clear. Isoforms of the thyroid hormone receptor have been identified in human aortic vascular smooth muscle cells,<sup>55</sup> suggesting that thyroid hormone may act directly on the vascular bed and influence vasomotion. Other studies have correlated hypothyroidism with the



presence of anti-endothelial cell antibodies,<sup>56</sup> which may be related to its autoimmune etiology in many patients. Endothelial dysfunction has also been linked to elevated local coronary<sup>29</sup> and systemic<sup>30</sup> levels of biomarkers such as lipoprotein-lipase A2 as well as the

local presence of macrophages and microchannels, features consistent with inflammation.<sup>28</sup> Previous studies have also shown that hypothyroidism is also associated with low-grade systemic inflammation, which may act as the potential trigger leading

	TSH 0.3 to 4.5 mU/mL N=1050	TSH 4.5 to 10 mU/mL N=86	TSH >10 mU/mL N=12	P Value
TSH, mU/mL	1.80 (1.20, 2.70)	5.75 (5.00, 6.80)	17.05 (12.75, 24.63)	<0.001*
% D CAD Ach	10.58 ( 25.42, 0.00)	7.70 ( 22.19, 00)	6.15 ( 16.16, 1.67)	0.26
% D CBF Ach	40.28 ( 7.45, 100.41)	68.52 (6.28, 121.98)	22.19 ( 21.84, 189.20)	0.16

Values in parenthesis are quartiles 1 and quartiles 3; median (Q1,Q3).

**Table 4.** Average Maximum % D CAD Ach and Average Maximum % D CBF Ach Between Subjects Divided According to Serum TSH

Levels

% D CAD Ach indicates percentage change in coronary artery diameter in response to acetylcholine; % D CBF Ach, percentage change in coronary blood flow in response to acetylcholine; TSH, thyroid-stimulating hormone.

\*signifies P<0.05

**Table 5.** Summary of Previous Studies Evaluating the Relationship Between Hypothyroidism and Endothelial

Study	Study Design	Sample Size	Investigating Technique	Conclusion
Lekakis et al <sup>32</sup>	Cross-sectional	35 (mean age 51.0 y, 94% female)	FMD of brachial artery using arm cuff and USS	FMD is lower in patients with hypothyroidism
Papaioannou et al <sup>33</sup>	Prospective	8 (mean age 48.9 y, 38% female)	FMD of brachial artery using arm cuff and USS	TRT improves FMD in patients with hypothyroidism
Biondi et al <sup>34</sup>	Cross-sectional	35 (mean age 34.8 y, 100% female)	CFR of LAD using transthoracic echo	CFR is lower in patients with SCH
Cabral et al <sup>35</sup>	Cross-sectional	42 (mean age 42.4 y, 100% female)	FMD of brachial artery using arm cuff and USS	FMD is <i>not</i> lower in patients with hypothyroidism
Dagre et al <sup>36</sup>	Cross-sectional	96 (mean age 42.0 y, 100% female)	FMD of brachial artery using arm cuff and USS	FBF is lower in patients with hypothyroidism At least 3 mo of well-controlled hypothyroidism on TRT improves FBF
Shavdatuashvili <sup>37</sup>	Cross-sectional	70 (age unknown, 100% female)	FMD of brachial artery using arm cuff and USS	FMD is lower in patients with hypothyroidism
Erbil et al <sup>38</sup>	Prospective	44 (mean age 46.9 y, 91% female)	FMD of brachial artery using arm cuff and USS	FMD is lower in patients with hypothyroidism FMD improves after 6 mo of TRT in patients with hypothyroidism
Razvi et al <sup>39</sup>	Prospective	100 (mean age 53.8 y, 81% female)	FMD of brachial artery using arm cuff and USS	At least 12 wks of TRT improves FMD in patients with SCH
Taddei et al <sup>40</sup>	Cross-sectional	42 (demographics not stated)	FMD of brachial artery using acetylcholine infusion and USS	FBF is lower in patients with hypothyroidism At least 6 mo of TRT improves FBF in patients with hypothyroidism

CFR indicates coronary flow reserve, FBF, forearm blood flow; FMD, forearm-mediated dilatation; LAD, Left Anterior Descending coronary artery; SCH, subclinical hypothyroidism; TRT, thyroid replacement therapy; USS, ultrasound scan.

Dysfunction

thyroid replacement therapy; USS, ultrasound scan.

to endothelial dysfunction.<sup>57</sup> However, the precise mechanisms involved require clarification.

## Treating Hypothyroidism

In the current study, we did not observe that adequate replacement with TRT in hypothyroid patients was associated with better epicardial or microvascular endothelial function, even after adjusting for potential confounders. Other studies have shown an improvement in noninvasively measured flow-mediated dilatation in hypothyroid patients treated with thyroxine.<sup>33,39,40</sup> In 2 of these studies, the sample size was very small (14 and 8 patients, respectively) while in the third, the observed difference in flow-mediated dilatation of 1.7 % may not be clinically relevant. In an additional study, flow-mediated dilatation did not improve in hypothyroid patients until at least 6 months of treatment with TRT.<sup>38</sup> Thus, the duration of treatment with TRT may be important, and while using TRT in hypothyroidism has been shown to result in favorable changes to cardiovascular risk factors,<sup>58</sup> its precise role in modifying endothelial dysfunction requires further study. Thus, the current study supports the need for developing novel treatments for endothelial dysfunction directed at specific therapeutic targets.

## Thyroid-stimulating hormone as a Biomarker

The current study demonstrated that TSH levels drawn within 1 month of the index procedure did not correlate significantly with the % D CBF Ach or the % D CAD Ach. In addition, when using TSH alone to categorize patients as euthyroid, SCH, or hypothyroid, no significant differences were observed in endothelial function in either microvascular or epicardial vessels. This may be a reflection of the fact that SCH has often not been shown to be a clinically important risk factor for cardiovascular disease.<sup>59, 60</sup> Nevertheless, the current study does not support the use of TSH as a biomarker to identify patients likely to have coronary endothelial dysfunction. This is in keeping with the consensus opinion that the routine screening of asymptomatic adults for thyroid dysfunction using TSH as a means of risk preventative health care is not recommended.<sup>60</sup>

## Study Limitations

This study is limited by its retrospective and cross-sectional design. We were therefore unable to establish a causal relationship between hypothyroidism and endothelial dysfunction. Second, we did not prospectively follow patients with epicardial or microvascular coronary endothelial dysfunction for clinical events and so cannot comment on the clinical significance of these abnormalities. Third, we did not follow hypothyroid patients taking TRT to ascertain temporal changes in % D CBF Ach or % D CAD Ach. Fourth, some of our analyses may be limited by a small sample size. For example, the lack of finding a significant adjusted association between hypothyroidism and coronary endothelial dysfunction in the subset of men may be due to the small number of men with hypothyroidism included in the study. Similarly, the small number of hypothyroid patients with inadequate replacement on thyroid replacement therapy, as well as the small number of patients with TSH 4.5 to 10.0 mU/mL and TSH >10.0 mU/mL, may limit each of these analyses. Lastly, the current study is based on patients who were referred for coronary angiography to a tertiary referral center by an independent cardiologist and so constitute a unique population.

## Conclusions

Hypothyroidism in women referred for coronary angiography is associated with microvascular endothelial dysfunction, even after adjusting for potential confounders, and may explain some of the increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease in these patients. Adequate replacement with TRT in patients with hypothyroidism is not associated with better endothelial function, underscoring the need to develop novel therapies targeted at endothelial dysfunction.

## Sources of Funding



This work was supported by the National Institute of Health (NIH Grants HL-92954 and AG-31750) and the Mayo Foundation.

## Disclosures

None.

## References

- Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet*. 1967;2:800–802.
- Steinberg AD. Myxedema and coronary artery disease—a comparative autopsy study. *Ann Intern Med*. 1968;68:338–344.
- Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2003;26:569–573.
- Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev*. 1985;6:432–440.
- Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen TT, Munoz ML, Pena H, Morillas C, Lorente D, Lluch I, Molina E. Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein(a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:837–841.
- O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:17–20.
- Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:379–386.
- Streeten DH, Anderson GH Jr, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension*. 1988;11:78–83.
- McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*. 2011;21:837–843.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gusssekloo J. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365–1374.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168–175.
- Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:833–843.
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948–954.
- Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. 1990;81:491–497.
- Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet*. 1991;338:1546–1550.
- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1993;91:29–37.
- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1993;328:1659–1664.
- Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation*. 1997;96:3390–3395.
- Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation*. 1992;86:1864–1871.
- Hasdai D, Cannan CR, Mathew V, Holmes DR Jr, Lerman A. Evaluation of patients with minimally obstructive coronary artery disease and angina. *Int J Cardiol*. 1996;53:203–208.
- Hasdai D, Holmes DR Jr, Higano ST, Burnett JC Jr, Lerman A. Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:1133–1140.
- Heistad DD, Armstrong ML, Marcus ML, Piegors DJ, Mark AL. Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. *Circ Res*. 1984;54:711–718.
- Lopez JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD. Effect of early and advanced atherosclerosis on vascular responses to serotonin, thromboxane A2, and ADP. *Circulation*. 1989;79:698–705.
- Yoon MH, Reriani M, Mario G, Rihal C, Gulati R, Lennon R, Tilford JM, Lerman LO, Lerman A. Long-term endothelin receptor antagonism attenuates coronary plaque progression in patients with early atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2013;168:1316–1321.
- Lavi S, Bae JH, Rihal CS, Prasad A, Barsness GW, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Lerman A. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques. *Heart*. 2009;95:1525–1530.
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111:363–368.
- Reriani MK, Flammer AJ, Jama A, Lerman LO, Lerman A. Novel functional risk factors for the prediction of cardiovascular events in vulnerable patients following acute coronary syndrome. *Circ J*. 2012;76:778–783.

28. Choi BJ, Matsuo Y, Aoki T, Kwon TG, Prasad A, Gulati R, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with inflammation and vasa vasorum proliferation in patients with early atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2473–2477.
29. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, Prasad A, Mathew V, Lerman LO, Lerman A. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2007;115:2715–2721.
30. Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, Barsness GW, Pumper G, Hartman SJ, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:106–111.
31. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646–2655.
32. Lekakis J, Papamichael A, Alevizaki M, Piperings G, Marafelia P, Mantzos J, Stamatielopoulou S, Koutras DA. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid.* 1997;7: 411–414.
33. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism.* 2004;53:278–279.
34. Biondi B, Galderisi M, Pagano L, Sidiropoulos M, Pulcrano M, D’Errico A, Ippolito S, Rossi A, de Divitiis O, Lombardi G. Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:323–329.
35. Cabral MD, Teixeira PF, Silva NA, Morais FF, Soares DV, Salles E, Henriques JM, Leite SP, Montenegro CA, Vaisman M. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:426–432.
36. Dagre AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ, Papamichael CM, Alevizaki M. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol.* 2007;114:332–338.
37. Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Georgian Med News.* 2005;129:57–60.
38. Erbil Y, Ozbey N, Giris M, Salmaslioglu A, Ozarmagan S, Tezelman S. Effects of thyroxine replacement on lipid profile and endothelial function after thyroidectomy. *Br J Surg.* 2007;94:1485–1490.
39. Razvi S, Ingole L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1715–1723.
40. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3731–3737.
41. Widmer RJ, Flammer AJ, Herrmann J, Rodriguez-Porcel M, Wan J, Cohen P, Lerman LO, Lerman A. Circulating humanin levels are associated with preserved coronary endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304:H393–H397.
42. Bell MR, Britson PJ, Chu A, Holmes DR Jr, Bresnahan JF, Schwartz RS. Validation of a new UNIX-based quantitative coronary angiographic system for the measurement of coronary artery lesions. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997;40:66–74.
43. Bove AA, Holmes DR Jr, Owen RM, Bresnahan JF, Reeder GS, Smith HC, Vlietstra RE. Estimation of the effects of angioplasty on coronary stenosis using quantitative video angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1985;11:5–16.
44. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295:1033–1041.
45. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, Samuels B, Kar S, Anderson RD, Azarbal B, Petersen J, Sharaf B, Handberg E, Shufelt C, Kothawade K, Sopko G, Lerman A, Shaw L, Kelsey SF, Pepine CJ, Merz CN. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (women’s ischemia syndrome evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:646–653.
46. Sattler KJ, Galili O, Rodriguez-Porcel M, Krier JD, Lerman LO, Lerman A. Dietary reversal of experimental hypercholesterolemia improves endothelial dysfunction of epicardial arteries but not of small coronary vessels in pigs. *Atherosclerosis.* 2006;188:301–308.
47. Lavi S, Prasad A, Yang EH, Mathew V, Simari RD, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115:2621–2627.
48. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1990;323:91–96.
49. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1743–1749.
50. Arafah BM. Decreased levothyroxine requirement in women with hypothyroidism during androgen therapy for breast cancer. *Ann Intern Med.* 1994;121:247–251.
51. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:670–675.
52. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1130–1139.
53. Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20:455–459.
54. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4019–4024.
55. Mizuma H, Murakami M, Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells: expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circ Res.* 2001;88:313–318.
56. Wangel AG, Kontiainen S, Melamies L, Weber T. Hypothyroidism and antiendothelial cell antibodies. *APMIS.* 1993;101:91–94.
57. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto’s thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:5076–5082.
58. Scherer T, Wolf P, Winhofer Y, Duan H, Einwallner E, Gessl A, Luger A, Trattnig S, Hoffmann M, Niessner A, Baumgartner-Parzer S, Krssak M, Krebs M. Levothyroxine replacement in hypothyroid humans reduces myocardial lipid load and improves cardiac function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E2341–E2346.
59. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4591–4599.
60. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:581–585 ; discussion 586–587.



**Hypothyroidism Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Women**

Jaskanwal D. Sara, Ming Zhang, Hossein Gharib, Lilach O. Lerman and Amir Lerman

*J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002225 ; originally published July 29, 2015;

doi: 10.1161/JAHA.115.002225

The *Journal of the American Heart Association* is published by the American Heart Association, 7272

Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Online ISSN: 2047-9980

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://jaha.ahajournals.org/content/4/8/e002225>

Subscriptions, Permissions, and Reprints: The *Journal of the American Heart Association* is an online only Open Access publication. Visit the Journal at <http://jaha.ahajournals.org> for more information.

---

**trabajo original**

---

# Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico

## Cardiovascular risk Factors in Patients with Subclinical Hypothyroidism

De Pedro S; Benozzi S\*; Becerra H; Bonacorsi SM; Jouffré G; Kriplianski, E; Marzialetti M; Sola MO; Flores C

Sector de Endocrinología. HIG José Penna.

\*Universidad Nacional del Sur, Argentina

---

### reSumen

**Introducción:** Existen discrepancias importantes en los datos epidemiológicos acerca del riesgo cardiovascular (RCV) en hipotiroidismo subclínico (HS).

**Objetivos:** Estudiar la asociación entre distintos parámetros clínicos y bioquímicos indicadores de RCV con la presencia de HS.

**Material y Métodos:** Estudio casos-contrroles con criterio de evaluación observacional, epidemiológico, sin intervención. Se definió como HS a los pacientes que presentaron un valor de la hormona estimulante de tiroides (TSH) mayor de 4 uUI /mL con niveles de tiroxina libre (T4L) en el rango de referencia. Se consignó edad y sexo de los individuos, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura (CC) y la tensión arterial. Se realizaron hemograma, recuento de plaquetas, colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL), colesterol LDL (C-LDL), triglicéridos (TG), glucemia, insulinemia, TSH, T4L, anticuerpos antitiroperoxidasa (aTPO).

**Resultados:** Se estudiaron 78 pacientes [48 pacientes control (C) y 30 con HS]. La edad de los C fue de  $38 \pm 12$  años y  $38 \pm 13$  años para HS, el IMC fue de  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> para C y  $30 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup> para HS, la CC  $103 \pm 16$  cm para C y  $102 \pm 17$  cm para HS. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas de TA ( $p = 0,426$ ); HOMA ( $p = 0,211$ ), ni del nivel de las variables lipídicas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas de leucocitos ( $p = 0,009$ ) y plaquetas ( $p = 0,044$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con HS se observó un recuento de leucocitos y plaquetas más elevado que en los controles. Los niveles de CT, C-LDL, C no-HDL y TG fueron ligeramente superiores en los pacientes con HS respecto de los C, si bien no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. **rev argent endocrinol metab 49:183-190, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

**Palabras clave:** hipotiroidismo subclínico, riesgo cardiovascular

### abStraCt

**Introduction:** there are significant discrepancies in epidemiological data about cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism (SH).

**Objective:** to study the association between clinical and biochemical indicators of cardiovascular risk factors with the presence of HS.

**Material and Methods:** case-control study with observational endpoint, epidemiological, non-interventional. SH was defined as patients presenting with a serum thyrotropin-stimulating hormone (TSH) value greater than 4 uIU / mL with free thyroxine (FT4) levels in the reference range. Age, gender, weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC) and blood pressure were recorded. Blood count, total cholesterol (TC), HDL

Recibido: 04-06-2012 Aceptado: 20-07-2012

**Correspondencia:** Silvina De Pedro Tel.: 0291-154074065 - 0291-4593600 int.308  
silvina\_dp@yahoo.com.ar

cholesterol (HDL-C), LDL cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), glucose, insulin, TSH, FT4 were measured.

**Results:** we studied 78 patients [48 controls (C) and 30 with SH]. The age of C was  $38 \pm 12$  years and  $38 \pm 13$  years for SH, BMI was  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> for C and  $30 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup> for SH, WC was  $103 \pm 16$  cm for C and  $102 \pm 17$  cm for SH. There were no statistically significant differences in BP ( $p = 0.426$ ), HOMA: C 1.76, SH 1.27 ( $p = 0.211$ ) and lipid levels. Statistically significant differences were observed in leukocytes ( $p = 0.009$ ) and platelets ( $p = 0.044$ ).

**Conclusions:** Patients with SH have leukocyte and platelet counts higher than controls. Patients with SH were found to have higher levels of TC, LDL-C, non-HDL C and TG, although there were not statistically significant differences.  
**rev argent endocrinol metab 49:183-190, 2012** No financial conflicts of interest exist.

**Key words:** subclinical hypothyroidism, cardiovascular risk

---

## introDuCCIón

El hipotiroidismo subclínico (HS) está definido por niveles de tiroxina libre (T4L) y triiodotironina libre (T3L) en suero dentro de sus respectivos rangos de referencia en presencia de niveles anormales de hormona estimulante de tiroides (TSH)<sup>(1,2)</sup>.

El HS es un trastorno común. Su amplio rango de prevalencia (4-10 %) podría deberse a los valores de corte de TSH utilizados para definir HS y las diferencias en edad, sexo e ingesta de yodo en la dieta en las poblaciones estudiadas. La positividad de los anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) no solo confirma la etiología autoinmune sino que también predice un mayor riesgo de progresión al hipotiroidismo franco.

El sistema cardiovascular es uno de los principales blancos de la acción de las hormonas tiroideas<sup>(3,4)</sup>.

Los datos de estudios caso-control y transversales son polémicos con respecto a la asociación entre HS y la enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>(5,6)</sup>. El HS se ha asociado con enfermedad coronaria

(EC) en hombres y mujeres mayores (edad media  $75 \pm 9$  años)<sup>(6)</sup>.

Estudios epidemiológicos y de autopsia han demostrado que los pacientes con deficiencia de la hormona tiroidea, tienen un mayor riesgo de aterosclerosis que puede ser explicado en parte, por la hipercolesterolemia, y el notable incremento de LDL típicos de esta condición<sup>(7,8)</sup>.

Los estudios epidemiológicos no son concluyentes respecto del efecto de una leve disminución en los niveles séricos de la hormona tiroidea sobre la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media en pacientes con HS<sup>(8-15)</sup>.

La relación entre HS y los lípidos del suero es controversial<sup>(16-20)</sup>, como también lo es su asociación con insulina e insulinoresistencia (IR)<sup>(21,22)</sup>.

Puesto que la asociación entre HS y los factores de riesgo cardiovascular (RCV) presenta importantes discrepancias en los datos epidemiológicos, este grupo de trabajo se planteó como objetivo estudiar la asociación entre distintos parámetros clínicos y bioquímicos indicadores de RCV con la presencia de HS.

## material y mÉtoDoS

El presente es un estudio casos-controles con criterio de evaluación observacional, epidemiológico, sin intervención.

En el trabajo se incluyeron 78 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 65 años que concurrieron al HIG Penna procedentes de la ciudad de Bahía Blanca y localidades ubicadas en su zona de influencia.

Para su estudio la población se dividió en dos subpoblaciones: casos y controles, que fueron definidas de la siguiente forma:

Casos (HS): pacientes que concurrieron a la Sala de Endocrinología y Unidad de Medicina Nuclear con diagnóstico de HS ( $n = 30$ ). Controles (C): individuos que concurrieron al Servicio de Hemoterapia en calidad de donantes de sangre considerados sanos ( $n = 48$ ).

Criterios de exclusión: fumadores, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, diabetes mellitus, embarazo, desórdenes hipotalámohipofisarios, insuficiencia renal, depresión mayor, enfermedad bipolar, dislipidemia, diagnóstico previo de síndrome metabólico. Pacientes tratados con medicación que interfiera con los niveles de las hormonas tiroideas; agentes hipolipemiantes, insulinosensibilizadores y antihipertensivos.

De cada individuo se consignó edad y sexo. Se les midió la presión arterial (mmHg), peso, altura, circunferencia de cintura (cm) (CC), índice de masa corporal (IMC)<sup>(23,24)</sup>. Los análisis de laboratorio solicitados fueron hemograma, CT, C-HDL, C-LDL, TG, glucemia, insulinemia, TSH, T4L y aTPO.

Las determinaciones de TSH, T4L, aTPO e insulina se realizaron empleando métodos de quimioluminiscencia (INMULITE 2000) CT, glucosa y TG fueron medidos en suero utilizando equipos enzimáticos colorimétricos comerciales. Colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se evaluó por el método directo y C-LDL se determinó empleando la fórmula de Friedewald.

Estos datos permitieron calcular colesterol noHDL (C no-HDL) y los índices de riesgo aterogénico CT/C-HDL y C-LDL/C-HDL<sup>(25,26)</sup>.

El hemograma se efectuó en un contador Cell-Dyn Ruby



Para estimar la insulinoresistencia (IR) se calculó el índice: homeostasis model assessment (HOMA) cuya fórmula es: insulina en ayuno x glucosa en ayuno / 22,5<sup>(27)</sup>.

Fueron diagnosticados con HS los pacientes que presentaron un valor de TSH mayor de 4 UI / mL con niveles de T4L (0,8-1,8 ng/ dL) dentro del rango de referencia.

Para el diagnóstico de síndrome metabólico se aplicaron los criterios de la Asociación Americana del Corazón (AHA)<sup>(28)</sup> (Tabla I).

El trabajo contó con la aprobación del comité de ética de la institución en la que se llevó a cabo el mismo. Los sujetos firmaron el formulario de consentimiento informado proporcionado por el profesional responsable del estudio.

El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando un programa SPSS 14.0

**tabla i.** Definición de síndrome metabólico según la Asociación Americana del Corazón.

Factor de riesgo	Nivel definitorio
<b>obesidad abdominal</b> (circunferencia de cintura)	
Hombres	>102 cm
Mujeres	> 88 cm
<b>triglicéridos</b>	≥ 150 mg/dL o tratamiento con drogas para TG elevados
<b>C-HDL</b>	
Hombres	< 40 mg/dL
Mujeres	< 50 mg/dL
	o tratamiento con drogas para C-HDL reducido
<b>Presión arterial</b>	≥ 130 / ≥ 85 mmHg o tratamiento con drogas para hipertensión
<b>glucosa en ayunas</b>	≥ 100 mg/dL o tratamiento con drogas para glucemia elevada
La presencia de 3 o más de estos 5 factores de riesgo es diagnóstico de SM	

La normalidad de las variables fue testada empleando los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En el análisis descriptivo de variables paramétricas se utilizó el valor de la media y el DE, y en el caso de variables con distribución no paramétrica se empleó el valor de la mediana y rangos intercuartílicos. Para el análisis de las variables paramétricas se usó el análisis de varianza. En caso de variables no paramétricas se aplicó la prueba de Mann-Wihtney para testear la igualdad de distribución de las variables en los grupos estudiados. Se desarrolló un modelo de regresión multivariado para establecer la relación entre el HS y los factores de riesgo estudiados. Las diferencias se consideraron significativas con un *p* menor a 5 %<sup>(29-31)</sup>.

## reSultaDoS

La relación hombre: mujer fue de 1:1 en los C y de 1:3 en los HS. En la tabla II se muestra que



no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los datos de edad, IMC y CC entre las poblaciones de C e HS. Los valores de TSH y T4L de ambas poblaciones se muestran en la Tabla III, allí se observa un claro incremento en la mediana de los niveles de TSH en los HS respecto de los C (5,60 vs. 1,69 mUI/L). Si bien, las medianas de los valores de T4L en ambas poblaciones se encuentran dentro de los niveles considerados normales, este parámetro tuvo niveles significativamente más bajos en los HS respecto de los C (1 ,01 vs. 1,16 ng/dL respectivamente ).

En la comparación de valores de aTPO se observaron diferencias estadísticamente significativas entre HS y controles (rango promedio HS: 46, C: 35 ;  $p = 0,031$ ).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la TA ni en los niveles de las variables lipídicas analizadas entre los C y HS (Tabla IV y V), aunque los niveles de CT, C-LDL, C no-HDL y TG fueron ligeramente superiores en los HS.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los recuentos de leucocitos ( $p = 0,009$ ) y plaquetas ( $p = 0,044$ ) (Tabla VI) (Figuras 1 y 2).

**tabla ii.** Comparación de las variables edad, índice de masa corporal y circunferencia de cintura entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroides subclínicos	<i>p</i>
Edad (años)	38 ± 12	38 ± 13	0,929
Imc (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 6	30 ± 7	0,869
Cc (cm)	103 ± 16	102 ± 17	0,917

IMC: índice de masa corporal

CC: circunferencia de cintura

Los datos se muestran como valores medios ± desvío estándar

**tabla iii.** Comparación de TSH y T4L entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroides subclínicos	<i>p</i>
TSH (mUI/mL)	1,69 ( 0,62-3,43)	5,60 ( 4,03-9,56)	0,000
T4L (ng/dL)	1,16 ( 0,87-1,9)	1,01 ( 0,79-1,65)	0,026

TSH: hormona sérica tirotrófina estimulante

T4L: tiroxina libre

Los datos se muestran como mediana y valor mínimo -máximo **tabla iv.** Comparación de presión sistólica y

diastólica entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroides subclínicos	<i>p</i>
Presión Sistólica ( mmHg )	122 ± 16	116 ± 13	0,054
Presión Diastólica (mmHg)	76 ± 10	74 ± 10	0,338

Los datos se muestran como valores medios ± desvío estándar

El análisis de regresión multivariable determinó que el sexo femenino y el recuento de leucocitos fueron las variables que se asociaron con la presencia de HS, luego de ajustar por edad, IMC, TG, insulinemia, recuento de plaquetas (OR: 0,34 IC

95 %:0,126 - 0,581 *p* = 0,03 y OR: 0,24 IC

95 %:0,00-0,00 *p* = 0,27 respectivamente)

**tabla V.** Comparación de parámetros bioquímicos entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroides subclínicos	<i>p</i>
----------	-----------	--------------------------	----------

CT (g/L)	1,90 ± 0,38	1,96 ± 0,45	0,541
C-LDL (g/L)	1,04 ± 0,32	1,11 ± 0,32	0,338
C-HDL (g/L)	0,44 ± 0,11	0,45 ± 0,10	0,523
TG (g/L)*	0,96 (0,5-3,01)	0,98 (0,35-4,25)	0,450
C no-HDL (g/L)	1,46 ± 1,1	1,50 ± 0,43	0,643
CT/ C-HDL	4,5 ± 1,1	4,5 ± 1,2	0,801
Glucemia (g/L)	0,97 ± 0,22	0,94 ± 0,23	0,576
Insulinemia ( mc/mL )*	7,74 (1,02- 52,35)	5,60 (2,0-26,8)	0,396
IR-HOMA*	1,8 (0,0-11,6)	1,3 (3,9-9,1)	0,432

CT: colesterol total

TG: triglicéridos

IR: insulinorresistencia

Los datos se muestran como valores medios ± desvío estándar

\*Los datos se muestran como mediana y valor mínimo -máximo

**tabla Vi.** Comparación de parámetros hematológicos entre individuos controles y pacientes con hipotiroidismo subclínico

Variable	Controles	Hipotiroides subclínicos	<i>p</i>
Hematocrito (%)	39 ± 4	40 ± 4	0,363
Hemoglobina ( g/dL )	13,0 ± 1,5	13,2 ± 1,6	0,500
Leucocitos (por mm <sup>3</sup> )	6800 ± 1700	8000 ± 2200	0,009
Plaquetas (por mm <sup>3</sup> )	250000 ± 67000	280000 ± 59000	0,044

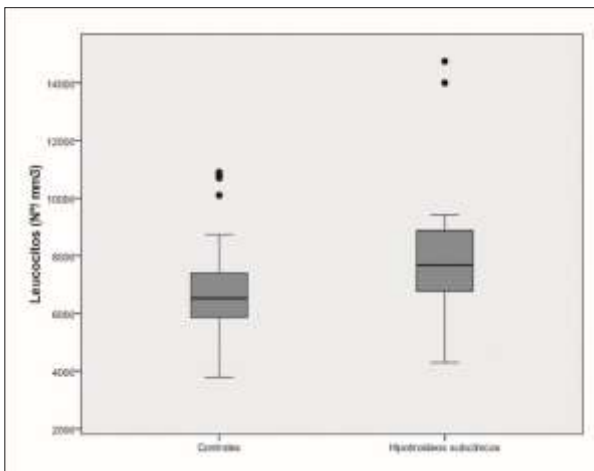
Los datos se muestran como valores medios ± desvío estándar

## DiSCuSiÓN

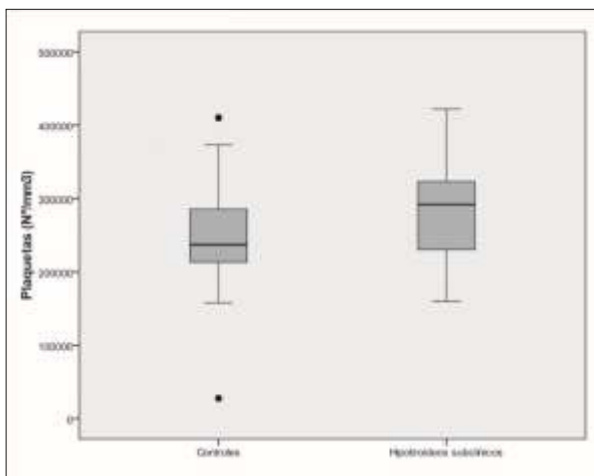
La incidencia de la enfermedad tiroidea subclínica es notablemente mayor que la disfunción franca<sup>(32)</sup>. Afecta al 10 % de la población<sup>(17,33)</sup>.

La relación entre el HS y el aumento del RCV es contraversial<sup>(12)</sup>.

En este trabajo se detectó un elevado IMC tanto en HS como C, la diferencia estadísticamente positiva en los aTPO de pacientes con HS versus C, sugiere que los valores elevados de TSH se relacionan con tiroiditis.



**Figura 1.** Número de leucocitos en controles e hipotiroides subclínicos



**Figura 2.** Número de plaquetas en controles e hipotiroides subclínicos

Pesí y col. hallaron que el IMC fue superior en los pacientes con HS respecto de los controles al analizar una población que incluyó 30 pacientes con HS y 20 controles<sup>(12)</sup>.

El análisis estadístico de la presión arterial, sistólica y diastólica, no arrojó diferencias significativas entre los grupos estudiados. El aumento en la presión arterial media se ha observado en algunos estudios de pacientes normotensos con HS en comparación con sujetos eutiroideos<sup>(10,11)</sup> pero no en todos<sup>(13,14)</sup>.

En el presente estudio se observó que los HS tenían niveles superiores de CT, C-LDL, TG y C noHDL, aunque las diferencias no fueron significativas. En coincidencia, Luboshitzky y col. refieren que los valores medios de CT, C-HDL, C-LDL, TG, CT / HDL-C, y LDL-C/HDL-C no fueron diferentes en los pacientes con HS en comparación con los controles<sup>(34)</sup>. Tampoco en la Encuesta de Whickham, HS se relacionó con la hiperlipidemia<sup>(35)</sup>. En un estudio realizado en 37 sujetos con HS, no hubo aparente relación entre las concentraciones séricas de TSH que van desde 4,0 hasta 49,0 mU/mL y las concentraciones de C-LDL<sup>(32)</sup>. En la encuesta de Salud de Nuevo México, no hubo diferencias en el CT, C-HDL y TG entre los pacientes con un nivel de TSH sérica inferior a 4,6 mUI /L y aquellos con un nivel de TSH sérica entre 4,7 y 10 mUI/L<sup>(36)</sup>. Sin embargo, otros estudios no son coincidentes con estos hallazgos. En varios estudios transversales, el HS se encontró que se asocia con un aumento variable de CT, C-LDL<sup>(37-41)</sup>, y disminución de los niveles séricos de C-HDL<sup>(34,42-47)</sup>.

En el estudio NHANES III, la media de los niveles de CT fueron más altos en las personas con HS que en los controles eutiroideos y no hubo diferencias en C-LDL o C-HDL<sup>(48)</sup>. Sin embargo, al ajustar por edad, raza, sexo y el uso de fármacos hipolipemiantes, HS no se encontró relacionado con el aumento de los niveles de CT<sup>(48)</sup>. Los niveles de C-LDL y C-HDL fueron mayores entre las mujeres con TSH sérica superiores a 10 mUI /L que en las mujeres eutiroideas, aunque la diferencia no fue significativa<sup>(49)</sup>. En el estudio Busselton, el CT sérico fue significativamente mayor en los sujetos con HS que en sujetos eutiroideos, pero la diferencia fue poco significativa después de ajustar por edad y sexo<sup>(50)</sup>. En un estudio danés, el HS se asoció con una mayor concentración de TG<sup>(18)</sup>. En un estudio previo Müller y col. hallaron una tendencia al incremento en los niveles de TG en pacientes HS aunque las diferencias no fueron significativas<sup>(51)</sup>. El trabajo de Pesié y col. halló niveles elevados de CT y TG en el grupo de HS<sup>(12)</sup>. Canturk y col., al analizar una población que incluyó 35 HS y 30 controles, hallaron que el CT fue significativamente mayor en pacientes con HS en comparación con el de los controles pero el aumento de C-LDL no fue significativo<sup>(52)</sup>.

El estudio de factores de riesgo de ECV en pacientes con HS realizado por Toruner demostró que CT, C-LDL y los TG fueron mayores en pacientes con HS respecto de los controles, aunque no se observaron diferencias significativas en el C-HDL<sup>(22)</sup>.

En el Estudio de Rotterdam, el CT fue menor en las mujeres con HS que en las mujeres eutiroideas<sup>(52)</sup>. Datos similares se obtuvieron en el estudio de Nagasaki<sup>(49)</sup>.

Varios autores observaron que el patrón de lípidos fue más anormal en individuos fumadores<sup>(51,53,54)</sup>. Cabe recordar que en este estudio el tabaquismo fue un criterio de exclusión. Por otra parte, en un grupo de sujetos eutiroideos saludables, Bakker y sus colegas encontraron una relación fuerte y positiva entre la TSH y C- LDL en sujetos IR, pero no en los sujetos sensibles a la insulina<sup>(54)</sup>. En este trabajo no se hallaron valores en el parámetro IR- HOMA que sugieran la presencia de resistencia a la insulina IR en los grupos estudiados.

En conclusión, existen resultados contradictorios sobre el patrón de lípidos en HS. Ésto podría reflejar las diferencias en la población estudiada (por ejemplo, la causa del HS, la duración de la disfunción tiroidea, los niveles de TSH), así como las diferencias en edad, género y etnia de los sujetos estudiados<sup>(56)</sup>. Además, el hábito de fumar y la IR pueden jugar un papel en la mediación del efecto del hipotiroidismo leve sobre el perfil lipídico<sup>(51,54,55)</sup>.

Los datos de insulinemia e IR-HOMA hallados en el presente trabajo no presentaron diferencias significativas entre los controles y HS. Al Sayed evidenciaron altas concentraciones de insulina en los pacientes HS pero no se hallaron diferencias significativas al evaluar la IR. Tampoco hallaron diferencias Toruner y col. en los valores de IR al comparar las poblaciones de HS con los controles<sup>(21)</sup>. En cambio, Tuzcu y col.<sup>(56)</sup> y Dessein<sup>(22)</sup> y col. observaron IR en pacientes con HS.

En cuanto a los parámetros hematológicos que se analizaron en este estudio, se observó que los pacientes con HS presentaron recuentos mayores de leucocitos y plaquetas respecto de los controles. En la revisión bibliográfica no surgieron datos que permitan confrontar los resultados hallados con los de otros autores. Si bien, se han reportado alteraciones en los parámetros de coagulación en pacientes con HS (Factor VII, VIII, vFW, fibrinógeno), los autores coinciden en que este aspecto requiere futuros estudios. TemelkovaKurktschiev y col.<sup>(57)</sup> observaron correlación estadísticamente significativa entre los niveles de leucocitos y los niveles de presión arterial, IMC, CC, TG, C-HDL, IR-HOMA, fibrinógeno, microalbuminuria, glucemia en ayunas y posprandial. Este estudio apoya la hipótesis de que el proceso inflamatorio puede contribuir en la aterosclerosis carotídea y femoral.

Por lo expuesto, este grupo de trabajo considera que hacen falta más estudios para definir si la diferencia hallada en los recuentos de leucocitos y plaquetas podría ser responsable de un mayor riesgo de aterosclerosis en los pacientes con HS.

Como se observa, existen grandes discrepancias en los datos epidemiológicos sobre RCV en HS. Ésto puede atribuirse a diferencias en las poblaciones estudiada en términos de edad, sexo, raza / etnia, estilo de vida, el rango de TSH que define HS, los métodos de evaluación de las enfermedades cardiovasculares, las diferencias en los ajustes por los factores de riesgo conocidos de ECV y la duración del seguimiento.

Tatjana Traub-Weidinger y col. en un estudio que incluyó 10 pacientes controles y 10 con HS por Tiroiditis de Hashimoto demostró la presencia de reactividad microvascular coronaria anormal con reversión parcial tras 6 meses de tratamiento. Estos hallazgos fueron independientes del nivel basal

de colesterol y postratamiento de los pacientes<sup>(58)</sup> y apoyan el potencial beneficio de la terapia de reemplazo hormonal con el objetivo de mejorar la morbilidad cardiovascular asociada a HS autoinmune<sup>(59)</sup>.

La consecuencia práctica de esta compleja realidad es la probabilidad existente de tratar de forma inadecuada a pacientes con HS, que en algunos casos pueden ser sobretratados, mientras que en otros puede que no se les proporcione la hormona que necesitan.

## **bibliografía**

1. **Cooper DS.** Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 345:260-265, 2001
2. **Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW.** When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:399-415, 2000
3. **Klein I, Ojamaa K.** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501-509, 2001
4. **Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B.** Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 59:31-50, 2004
5. **Pérez A, Cubero JM, Sucunza N, Ortega E, Arcelús R, Rodríguez-Espinosa J, OrdoñezLlanos J, Blanco-Vaca F.** Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism* 53:1512-1515, 2004
6. **Mya MM, Aronow WS.** Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57: 658-659, 2002
7. **Becker C.** Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev* 6:432- 440, 1985
8. **Cappola AR, Ladenson PW.** Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2438-44, 2003
9. **Biondi B, Klein I.** Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24:1-13, 2004
10. **Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sakka L.** Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2064-2067, 1999
11. **Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehesen J.** Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:319-324, 2002
12. **Pesić M, Antić S, Kocić R, Radojković D, Radenković S.** Cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism. *Vojnosanit Pregl* 64 (11):749-52, 2007
13. **Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E.** Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1110-1115, 2001
14. **Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, Palagi C, Caraccio N, Grazia Delle Donne M, Nardi C, Dardano A, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A.** Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 155(1):3-9, 2006
15. **Biondi B and Cooper DS.** The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 29(1):76-131, 2008
16. **Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP, Wiersinga WM.** Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 154:633-637, 2006
17. **Duntas LH.** Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 12: 287-293, 2002
18. **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 (Oxf)* 61:232-238, 2004
19. **Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH.** The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 50:217- 220, 1999
20. **Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA.** Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol* 7:495-508, 1977
21. **Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M.** Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther* 25(5):430-7, 2008
22. **Dessein P, Joffe B, Stanwix A.** Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Thyroid* 14:443-446, 2004
23. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser.** 894:i- xii.1-253, 2000

24. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 6 (2):51S-209S, 1998
25. **Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard J, Hunninghake DB, Illingworth DR, Luepker RV, McBride P, McKenney JM, Pharm D, Pasternak RC, Stone NJ, Van Horn L, Brewer HB, Cleeman JI, Ernst ND, Gordon D, Levy D, Rifkind B, Rossouw JE, Savage P, Haffner SM, Orloff DG, Proschan M A, Sanford J, Schwartz JS, Sempos C, Shero ST, Murray EZ.** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 16; 285(19):2486-, 2001
26. **Castelli W.P.** Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J of Medicine* 76:4-9, 1984
27. **Matthews D.R., Hosker J.P., Rodenski A.S., Navior B.A., Treacher D.F.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 28:412-419, 1985
28. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa.** Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752, 2005
29. **Dawson-Saunders B, Trapp RG.** Bioestadística médica. 2º edición. Ediciones El Manual Moderno, SA de CV, México DF pag 34-38, 1997
30. **Snedecor GW.** Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology, fifth edition. The Iowa State University Press, Ames, U.S.A. pag 534, 1962
31. **Steel RGD, Torrie JH.** Comparaciones múltiples. En: Bioestadística: principios y procedimientos. Segunda edición. Editorial McGraw-Hill. México. pag 166-187, 1985
32. **Galofre JC, Garcia-Mayor RV, Fluiters E, Fernandez-Calvet L, Rego A, Paramo C, et al.** Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 6:49-54, 1994
33. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge FT, Young ET.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 43:55-68, 1995
34. **Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L.** Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 12(5):421-5, 2002
35. **Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl.** Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 10:981-984, 2000
36. **Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, Koehler KM, Garry PJ.** Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 47:703-709, 1999
37. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526-534, 2000
38. **Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB.** LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28(2):157-63, 1988
39. **Bauer DC, Ettinger B, Browner WS.** Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 104:546-551, 1998
40. **Moura Souza A, Sichieri R.** Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 165(1):11-5, 2011
41. **Chapidze G, Enquobahrie D, Kapanadze S, Dolidze N, Soh J, Williams M.** Thyroid function status and plasma lipids among cardiology patients in Georgia. (148-149):20-5, 2007
42. **Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P, Nilsson-Ehle P.** Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol* 104: 50-56, 1983
43. **Pirich C, Mullner M, Sinzinger H.** Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 53:623-629, 2000
44. **Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD** 1992 Spect Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:421-425, 2002
45. **Al Sayed A., Al Ali N., Bo Abbas Y, Alfadhli E.** Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocrine Journal* 53 (5): 653-657, 2006
46. **Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP.** Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:519-523, 1990



47. **Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E.** Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2099-2106, 2004
48. **Hueston WJ, Pearson WS.** Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2:351-355, 2004
49. **Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K.** Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3365-3370, 2004
50. **Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V.** Thyroid dysfunction and serum lipids: a communitybased study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(6):670-5, 2005
51. **Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ.** Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 333:964-969, 1995.
52. **Canturk Z, Cetinarlan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M.** Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12:1003-1007, 2002
53. **Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA.** Circulating levels of oxidized low density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 12:1003-1007, 2002
54. **Bakker SJ, Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO.** The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1206-1211, 2001
55. **Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM.** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270-278, 2000
56. **Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Gunes K et al.** Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C - reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 52: 89-94, 2005
57. **Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M.** Leucocytes count and fibrinogen levels are associated with carotid and femoral intima-media thickness. XII International Symposium on Atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 56(2):277-83, 2002
58. **Traub-Weidinger T, Graf S , Beheshti , Ofluoglu S, Zettinig G, Khorsand A, Nekolla S, Kletter K, Dudeczak R , Pirich C.** Coronary Vasoreactivity in Subjects with Thyroid Autoimmunity and Subclinical Hypothyroidism Before and After Supplementation with Thyroxine. *Thyroid* 22(3):245-51, 2012.
59. **Danzi S, Klein I.** Sub clinical hypothyroidism and the heart: the beat goes on. *Thyroid* 22(3):235-37, 2012



# Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo



DR. JESUS ROCCA NACION  
EDITOR CIENTÍFICO

# MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL HIPOTIROIDISMO

Dra. Gabriela Brenta

## INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas regulan el funcionamiento de la mayoría de los órganos y sistemas del cuerpo. Sin embargo, la acción que ejercen sobre el sistema cardiovascular es tan marcada que frecuentemente se traduce en la expresión de cuadros clínicos que pueden complicar la estabilidad clínica de los pacientes. Un ejemplo de esto se observa en pacientes que presentan fibrilación auricular, y que luego de ser estudiados se descubren hipertiroideos. Otro ejemplo son los pacientes con enfermedad coronaria en quienes el hipotiroidismo no corregido complica aún más el panorama de factores de riesgo cardiovascular a tratar.

En este capítulo se explicará cómo las hormonas tiroideas regulan al sistema cardiovascular y cuáles son las consecuencias del hipotiroidismo tanto clínico como subclínico, así como su abordaje terapéutico. Se hará también una mención de situaciones de hipotiroidismo en el contexto del uso de amiodarona, un antiarrítmico muy comúnmente usado, y de pacientes con insuficiencia cardíaca.

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDAS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Para entender cuál es la acción de las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular se deben conocer sus mecanismos celulares. La T3 ejerce su acción fundamentalmente uniéndose a su receptor nuclear (TR). Esto, que se conoce como efecto genómico, resulta en la transcripción o en la inhibición de la transcripción de un determinado gen. Hay dos isoformas,  $\alpha$  y  $\beta$  del receptor. TR $\alpha$ 1 es el receptor más abundante en el corazón. A nivel del cardiomiocito, T3 tiene un efecto genómico sobre TR $\alpha$ 1 que se caracteriza por el aumento o disminución de la transcripción de genes que codifican para proteínas estructurales y regulatorias. Entre los genes regulados en forma positiva se encuentran el de la cadena pesada de la  $\alpha$ miosina ( $\alpha$ MHC), una importante proteína miofibrilar, y el de la ATPasa Ca<sup>++</sup> dependiente del retículo sarcoplasmático (SERCA2), proteína encargada de incorporar calcio al retículo sarcoplasmático desde el citoplasma acelerando la diástole. Por otro lado, la cadena pesada de la  $\beta$ miosina ( $\beta$ MHC) y el fosfolambán son regulados negativamente. Todas estas acciones a nivel del corazón resultan en un aumento de la contractilidad.

También existen efectos de las hormonas tiroideas denominados no genómicos o extranucleares que se desencadenan en un lapso de minutos. Están dados por la modificación de canales iónicos (sodio, potasio y calcio) y por la activación de vías de transducción de señales. Estas, a su vez, activan cascadas de quinasas que en última instancia impactan sobre la función de factores de transcripción nucleares.

Ambos tipos de acción, tanto genómica como no genómica, además de suceder en el cardiomiocito, también tienen lugar en las células del músculo liso vascular.

Las modificaciones hemodinámicas resultantes de la exposición a hormonas tiroideas incluyen: 1) disminución de la resistencia periférica, 2) aumento del retorno venoso y 3) aumento de la contractilidad cardíaca. A consecuencia de estos cambios se observa un aumento del volumen sistólico que, junto con el efecto cronotrópico característico de las hormonas tiroideas, determinan un mayor volumen minuto<sup>1</sup> (Brenta 2006).

## **RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A HIPOTIROIDISMO**

### **FRANCO**

Debido a lo explicado anteriormente, no es difícil entender que en el hipotiroidismo franco la ausencia de hormonas tiroideas se manifiesta con un cuadro de contractilidad cardíaca disminuida y resistencia periférica aumentada, que también va en detrimento del funcionamiento cardíaco. A esto se sumaría un cuadro de aterosclerosis difusa, tal como ha sido objetivado en las arterias de pacientes hipotiroideos sujetos a autopsia, que explicaría la mayor proporción de eventos cardíacos en pacientes hipotiroideos comparados con sujetos eutiroideos (Brenta 2006).

Las manifestaciones cardiovasculares en el paciente hipotiroideo franco pueden abarcar desde una leve disnea de esfuerzo hasta, aunque infrecuentemente, signos claros de insuficiencia cardíaca. Si bien existe una disminución del volumen minuto, éste se ve compensado por un menor consumo de oxígeno periférico. Esto explica por qué rara vez los pacientes sin cardiopatía preexistente, entran en falla de bomba. Los hallazgos del examen físico más comunes son la bradicardia y una leve elevación de la tensión arterial con una presión de pulso pinzada. La presentación más habitual es con hipertensión, fundamentalmente diastólica, intolerancia al ejercicio y en un 30% de los casos con alteraciones del electrocardiograma (ECG). Si bien puede haber derrame pericárdico, en general no se asocia con taponamiento cardíaco (Brenta 2006).

En el hipotiroidismo franco la menor relajación del ventrículo izquierdo y el aumento de la postcarga, determinado por el aumento de la resistencia vascular periférica, son los principales factores que explicarían la disfunción diastólica del hipotiroidismo (Fig.11.1). Las alteraciones cardíacas suscitadas por el déficit de hormonas tiroideas pueden ser revertidas con el reemplazo con levotiroxina (Brenta 2006).

---

<sup>1</sup> Se define volumen minuto, o gasto cardíaco, como la cantidad de sangre bombeada cada minuto por cada ventrículo.

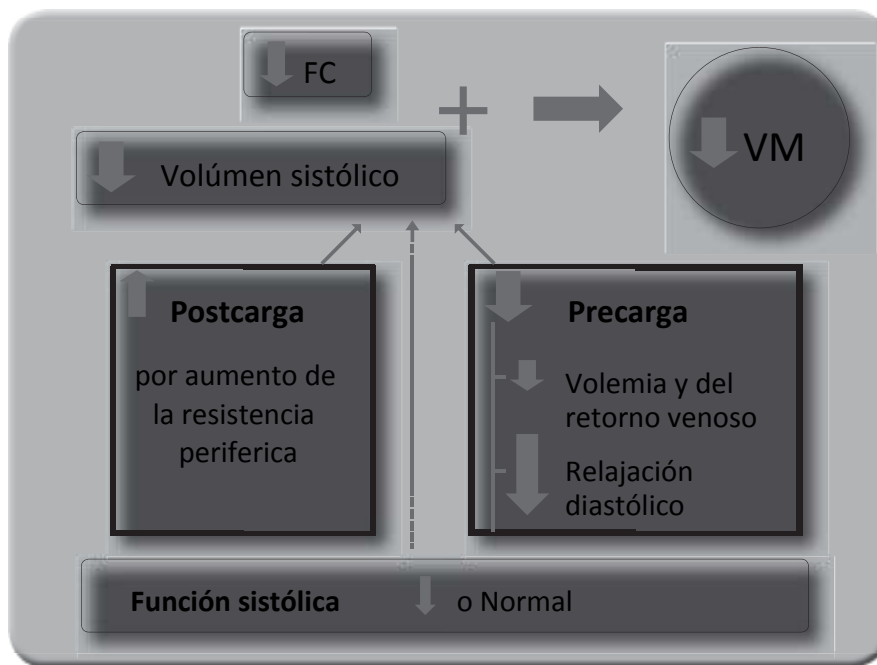


Fig. 11.1. Alteraciones cardiovasculares en el hipotiroidismo (VM: volumen minuto, FC: Frecuencia cardíaca)

## RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

En hipotiroidismo subclínico también existe una menor contractilidad cardíaca fundamentalmente a expensas de una alteración de la función diastólica, observada tanto en reposo como frente al ejercicio, que se recupera luego del tratamiento con levotiroxina (Brenta et al. 2003). Además, se ha demostrado una menor capacidad aeróbica y tolerancia al ejercicio en pacientes con hipotiroidismo subclínico (Brenta 2006).

También se ha reportado disfunción endotelial, aumento de la resistencia periférica y mayor rigidez arterial, así como alteraciones lipídicas cuanti y cualitativas, alteraciones de la coagulación e insulinoresistencia (Brenta 2006, Brenta et al. 2007).

Justamente, en referencia a hipertensión arterial, recientemente se ha comunicado el resultado de un metaanálisis de siete estudios transversales en donde se muestra que el hipotiroidismo subclínico se hallaría asociado a niveles aumentados de tensión arterial. La diferencia de medias ponderada entre hipotiroideos subclínicos y eutiroideo para presión sistólica fue de 1,89 mm/Hg y de 0,75 mm/Hg para presión diastólica (Cai et al. 2011).

La asociación entre hipotiroidismo subclínico y mayor riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad, ha sido registrada con predominio en sujetos menores de 65 años y en pacientes con comorbilidades<sup>2</sup>. En un metaanálisis de diez estudios longitudinales, que excluyó pacientes con enfermedad cardiovascular

<sup>2</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la comorbilidad como la coexistencia de dos o más enfermedades en una misma persona.

ateroesclerótica al inicio, se mostró un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 1,2 vinculado a hipotiroidismo subclínico (Ochs et al. 2008). En los estudios seleccionados de acuerdo a una edad menor a 65 años, el riesgo era mayor, de 1,51 comparado con 1,05 en los mayores de 65 años. Otro metaanálisis que incluyó más de 2.500 participantes con hipotiroidismo subclínico mostró un *odds ratio* (razón de posibilidades) en pacientes menores de 65 años de 1,57 para incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de 1,37 para mortalidad de origen cardiovascular (Razvi et al. 2008).

Pareciera, entonces, que la edad es un factor influyente para que se manifieste o no el riesgo asociado a hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, otros estudios no han demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular vinculado a hipotiroidismo subclínico sea dependiente de la edad. De hecho, los resultados de un robusto metaanálisis en 55.287 individuos incluidos en once estudios de cohorte prospectivos señalan que el riesgo de eventos y mortalidad cardiovascular se hallaría aumentada en hipotiroideos subclínicos independientemente de la edad de los sujetos (Rodondi et al. 2010). Si bien el riesgo estaría claramente aumentado con TSH >10 mUI/L, ya con más de 7 mUI/L se observa un aumento de mortalidad de origen cardiovascular. Curiosamente, en este metaanálisis se demostró que la edad avanzada no juega un rol protector.

El hipotiroidismo subclínico también se ha visto asociado a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Rodondi y colaboradores estudiaron 2.730 sujetos entre 70-79 años y notaron mayor tasa de eventos vinculados a insuficiencia cardíaca a partir de niveles de TSH mayores a 7 mUI/L (Rodondi et al. 2008). Recientemente, en un análisis de datos individuales que incluyó a seis cohortes prospectivas con más de 2.000 pacientes, se demostró un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes de hasta 80 años de edad (Gencer et al. 2012).

## **HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD O RIESGO CARDIOVASCULAR PREEXISTENTE**

Si bien el hipotiroidismo puede ser un factor desencadenante de enfermedad cardiovascular, cabe preguntarse cuáles serían las consecuencias del hipotiroidismo subclínico en un paciente que ya presenta de antemano una enfermedad cardiovascular. Entre los estudios que involucran pacientes con enfermedad cardiovascular figura el de Iervasi y colaboradores, en donde se incluyeron 3.121 pacientes cardiopatas. Los resultados arrojados mostraron que el hipotiroidismo leve estaría relacionado con mayor riesgo de muerte particularmente en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular de origen coronario (Iervasi et al. 2007). Recientemente, en otro estudio realizado en una población caracterizada por un mayor riesgo de enfermedad coronaria, también se ha confirmado mayor mortalidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico (Mcquade et al. 2011). Se trata del estudio PreCIS, en el que se analizó la asociación entre hipotiroidismo y cardiopatía y se observó un exceso de mortalidad ya a partir de valores de TSH mayores a 6 mUI/L tanto en mujeres como varones menores de 65 años.

En el estudio PROSPER, que incluyó sólo a pacientes mayores de 70 años con algún tipo de enfermedad cardiovascular preexistente o factor de riesgo cardiovascular conocido, aquellos con hipotiroidismo subclínico persistente con TSH >10 mUI/L (n: 38), tuvieron un incremento en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, comparado con los controles eutiroideos con un *hazard ratio* ajustado por edad y sexo de 3,01 (IC 95%, 1,12 - 8,11) (Nanchen et al. 2012).

## TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

Todos los cambios a nivel del sistema cardiovascular ocasionados por la falta de hormonas tiroideas pueden ser revertidos reemplazando con dosis fisiológicas de hormona tiroidea. Esta dosis debería ser calculada *a priori* sobre la base del peso, la edad, el sexo y las enfermedades concomitantes presentes en el paciente hipotiroideo. En hipotiroidismo severo se calcula una dosis final de alrededor de 1,6 - 1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y en el subclínico se debe emplear dosis más bajas de alrededor de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de L-T4. Lógicamente no se debe iniciar el tratamiento con dosis plena sino con dosis parciales a fin de evaluar la tolerancia al mismo. El aumento de la dosis es progresivo y debe ser más lento en pacientes añosos o con algún tipo de cardiopatía. En general, se recomienda que la terapia en ancianos y cardiopatas se inicie con 12,5 o 25  $\mu\text{g}$  diarios de levotiroxina y se incremente a razón de 25  $\mu\text{g}$  cada 4 a 6 semanas. En pacientes mayores, incluso es recomendable que los valores finales de TSH estén cercanos al límite superior del rango normal de TSH.

En caso de angina inestable detectada previo al tratamiento con L-T4 (levotiroxina), se recomienda tratar primero la cardiopatía isquémica. En determinadas ocasiones se plantea la posibilidad de tener que intervenir quirúrgicamente a un paciente en estado de hipotiroidismo. Si bien hay que tener en cuenta algunas posibles complicaciones perioperatorias que incluyen hipotensión, depresión respiratoria, infecciones, hipomotilidad gastrointestinal y alteraciones del sistema nervioso, la cirugía no estaría contraindicada teniendo los recaudos necesarios (Feldt-Rasmussen 2007).

Con respecto al beneficio de revertir al hipotiroidismo subclínico con levotiroxina, no hay estudios a gran escala. Sin embargo, en un reciente análisis de una base de datos del Reino Unido destinado a evaluar el impacto del tratamiento con levotiroxina en eventos cardíacos tanto fatales como no fatales, los resultados parecerían sugerir un beneficio (Razvi et al. 2012). En este estudio realizado en 3.000 individuos con TSH entre 5,01 y 10 mUI/L entre 40 y 70 años de edad se observó, luego de 8 años de seguimiento, una reducción en el riesgo de eventos vinculados a enfermedad coronaria solo en aquellos que recibieron tratamiento con levotiroxina.

Otra evidencia indirecta del beneficio del tratamiento se obtuvo luego de re-analizar los datos del estudio de Whickham (Razvi et al. 2010). Luego de 20 años de seguimiento la frecuencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la mortalidad asociada a la misma en los pacientes con hipotiroidismo subclínico entre 6 y 15 mUI/L de TSH fue mayor que en los eutiroideos, independientemente de la edad. Esta asociación, sin embargo, no lograba apreciarse si en el cálculo estadístico se incluía el tratamiento con levotiroxina, demostrando que el mismo tendría una gran influencia sobre la prevención de dichos eventos.

## HIPOTIROIDISMO Y AMIODARONA

La amiodarona es una droga rica en yodo (75 mg de yodo en 200 mg de amiodarona) que posee una estructura similar a la T3 y por ende se puede unir al receptor nuclear compitiendo con la hormona tiroidea. De hecho, muchos genes regulados positivamente por T3 (como por ejemplo la cadena pesada de miosina alfa), son inhibidos en su transcripción por amiodarona. Este mecanismo, junto con un bloqueo de la entrada de las hormonas tiroideas a las células, explicarían algunos de los efectos simil-hipotiroidismo a nivel cardíaco del antiarrítmico.

Luego del iniciar la ingesta de la droga, suceden cambios en el perfil hormonal tiroideo que incluyen un aumento transitorio de TSH que suele normalizar luego de los primeros 3 meses, cuando los niveles de T4 libre aumentan. Estos últimos, en cambio, permanecen aumentados y los de T3 permanecen disminuidos, lo cual se explicaría debido a la inhibición de la monodeyodinasas hepáticas tipo 1 que interviene en el pasaje de T4 a T3. Dichas anomalías del laboratorio no se hallarían relacionadas con una verdadera disfunción tiroidea. En áreas yodo-suficientes, sin embargo, existe el riesgo de que se desencadene un verdadero hipotiroidismo inducido por amiodarona hasta en 20% de los casos. La gran carga de yodo de la molécula de

amiodarona, junto con una deficiencia por parte de la glándula de escapar al efecto de bloqueo por yodo (efecto Wolff-Chaikoff), explicarían este fenómeno. Tanto la tiroiditis crónica autoinmune como el sexo femenino son factores que predisponen al hipotiroidismo inducido por amiodarona. Generalmente, si se suspende la amiodarona en los pacientes sin tiroiditis crónica, el hipotiroidismo remite. En pacientes medicados con amiodarona es recomendable hacer una determinación basal de TSH, T4 libre, T3 y ATPO (anticuerpos antitiroperoxidasa) para evaluar función tiroidea y luego monitorizar cada 6 meses con TSH, T4 libre y T3 (Bogazzi et al. 2012).

En cuanto al tratamiento del hipotiroidismo inducido por amiodarona, a diferencia del hipertiroidismo, no es necesario suspender la droga. A pesar de no existir estudios controlados sobre tratamiento, dado que el hipotiroidismo podría agravar la insuficiencia cardíaca preexistente por la que se indicó la amiodarona, basta acompañar el tratamiento con reemplazo tiroideo con levotiroxina. Es necesario, sin embargo, evitar que la TSH esté baja e intentar mantenerla dentro del tercio superior del rango normal para edad del paciente.

## **INSUFICIENCIA CARDÍACA E HIPOTIROIDISMO**

En la insuficiencia cardíaca, el miocardio presenta cambios en la expresión de sus genes similares a los descritos en el corazón hipotiroideo, por lo que si además se agrega un hipotiroidismo verdadero, se puede complicar aún más la evolución de la enfermedad cardíaca de base.

En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada existe una disminución de la T3 que se halla relacionada con un estado de mayor deterioro clínico. La alteración del metabolismo tiroideo fundamentalmente estaría explicada a partir de un menor pasaje de T4 a T3 por afectación de la actividad de las monodeyodinasas. Dicho fenómeno, conocido como síndrome de T3 baja, aparece también en otras enfermedades críticas. El tratamiento con T3 no estaría indicado ya que podría considerarse como un estado compensatorio a fin de ahorrar energía en una situación extrema. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca el síndrome de T3 bajo es un claro indicador de mal pronóstico (Brenta et al. 2011) y existe cierta evidencia de que la corrección con T3 podría ser beneficiosa (Pingitore et al. 2008).

## **CONCLUSIONES**

El déficit de acción de las hormonas tiroideas sobre el miocardio y la vasculatura produce modificaciones hemodinámicas y de la contractilidad miocárdica que se traducen en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. A su vez, factores proaterogénicos, desde los más tradicionales como la hipertensión arterial y la dislipidemia, hasta los que han sido descritos recientemente como la disfunción endotelial, la elevación de la homocisteína, proteína C reactiva, insulino resistencia y modificaciones de la coagulabilidad, etc., también han sido vinculados al hipotiroidismo.

En el hipotiroidismo subclínico, si bien con una expresión más atenuada, también se han observado muchos de los hallazgos mencionados para hipotiroidismo severo. De esta forma, la presencia de disfunción diastólica en etapas tempranas de hipotiroidismo, tanto en reposo como frente al ejercicio y con recuperación luego del tratamiento con L-T4 (levotiroxina), representaría uno de los rasgos salientes del déficit moderado de hormonas tiroideas.

Se ha comprobado que el reemplazo con L-T4 (levotiroxina) en pacientes hipotiroideos revierte muchos de los cambios observados a nivel cardiovascular. Cuando se trata de un paciente aioso o portador de una cardiopatía preexistente con hipotiroidismo, el reemplazo tiroideo requiere de mucha cautela.

## BIBLIOGRAFÍA

BOGAZZI, Fausto, Luca TOMISTI, Luigi BARTALENA, Fabrizio AGHINI-LOMBARDI y Enio MARTINO

2012 "Amiodarone and the thyroid: a 2012 update". *Journal of Endocrinological Investigation* 35 (3): 340-348.

BRENTA, Gabriela

2006 "Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular". *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 35 (3): 164-175. Buenos Aires.

BRENTA, Gabriela, Gabriela BERG, Pablo ARIAS, Valeria ZAGO, Marta SCHNITMAN, Maria Luz MUZZIO, Isaac SINAY y Laura SCHREIER

2007 "Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in sub-clinical hypothyroidism: response to L-T<sub>4</sub> treatment". *Thyroid* 17 (5): 453-460.

BRENTA, Gabriela, Luis Alberto MUTTI, Marta SCHNITMAN, Osvaldo FRETES, Alberto PERRONE y María Luisa MATUTE

2003 "Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy". *American Journal of Cardiology* 91 (11): 1327-1330.

BRENTA, Gabriela, Jorge THIERER, Marcela SUTTON, Adriana ACOSTA, Nora VAINSTEIN, Fernando BRITES, Laura BOERO, Leonardo GÓMEZ ROSSO y Stefan ANKER 2011 "Low plasma triiodothyronine levels in heart failure are associated with a reduced anabolic state and membrane damage". *European Journal of Endocrinology* 164 (6): 937-942.

CAI, Yunfei, Yongkui REN y Jingpu SHI

2011 "Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data". *Hypertension Research* 34 (10): 1098-1105.

FELDT-RASMUSSEN, Ulla

2007 "Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease". *Thyroid* 17 (7): 619-624.

GENCER, Baris, Tinh-Hai COLLET, Vanessa VIRGINI, Douglas C. BAUER, Jacobijn GUSSEKLOO, Anne R. CAPPOLA, David NANCHEN, Wendy P. J. den ELZEN, Philippe BALMER, Robert N. LUBEN, Massimo IACOVIELLO, Vincenzo TRIGGIANI, Jacques

CORNUZ, Anne B. NEWMAN, Kay-Tee KHAW, J. Wouter JUKEMA, Rudi G. J. WESTENDORP, Eric VITTINGHOFF, Drahomir AUJESKY, Nicolas RODONDI; for the Thyroid Studies Collaboration

2012 "Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts". *Circulation* 126 (9): 1040-1049.



IERVASI, Giorgio, Sabrina MOLINARO, Patrizia LANDI, Maria Chiara TADDEI, Elena GALLI, Fabio MARIANI, Antonio L'ABBATE y Alessandro PINGITORE

2007 "Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients". *Archives of Internal Medicine* 167 (14): 1526-1532.

MCQUADE, Christine, Mario SKUGOR, Danielle M. BRENNAN, Brian HOAR, Cindy STEVENSON y Byron J. HOOGWERF

2011 "Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study". *Thyroid* 21 (8): 837-843.

NANCHEN, David, Jacobijn GUSSEKLOO, Rudi G. J. WESTENDORP, David J. STOTT,

# HORMONAS TIROIDEAS



*Universidad Nacional del Nordeste*

*Facultad de Medicina*

*Cátedra de Bioquímica*

2014

**Dra. Brandan, Nora C.**

Profesora titular. Cátedra de Bioquímica.  
Facultad de Medicina. UNNE.

**Bqca. Llanos, Isabel Cristina**

Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de  
Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

**Horak, Francisco A.**

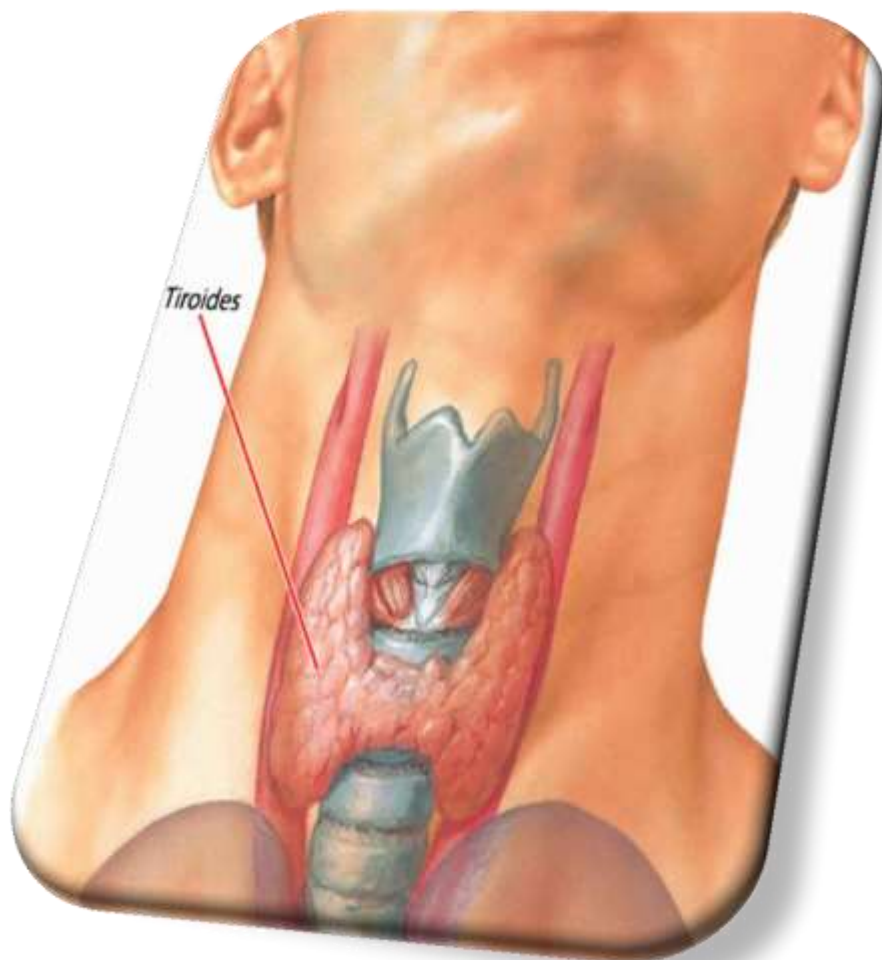
Ayudante Alumno Adscripto. Cátedra de  
Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

**Tannuri, Hugo O.**

Ayudante Alumno Adscripto. Cátedra de  
Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

**Rodríguez, Andrea N.**

Médica Residente Colaboradora.  
Servicio de Anatomía Patológica. CEMIC.



Las hormonas tiroideas desempeñan un papel fundamental en el crecimiento somático y regulan numerosos procesos metabólicos. La síntesis de hormonas tiroideas requiere una glándula tiroidea desarrollada normalmente, un aporte nutricional de yodo adecuado y una serie de reacciones bioquímicas secuenciales complejas, procesos controlados por el sistema regulador hipotálamo-hipofisario y por la propia autorregulación tiroidea. Las numerosas funciones ejercidas por las hormonas tiroideas en prácticamente todos los tejidos del organismo se producen a través de su interacción con diferentes receptores, proteínas correguladoras y otras proteínas asociadas a receptores nucleares.

## ACCIONES BIOLÓGICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas ejercen acciones en casi todos los tejidos y sistemas, y esa misma diversidad dificulta la descripción de la totalidad de efectos conocidos de estas hormonas. Poseen funciones morfogénicas e intervienen de forma decisiva en el crecimiento y la diferenciación tisular, regulando numerosos procesos metabólicos tales como el consumo de oxígeno, la termogénesis, y la mineralización ósea. Igualmente, regulan procesos tanto anabólicos como catabólicos de carbohidratos, lípidos y proteínas. Durante el desarrollo, están implicadas en la maduración del sistema nervioso central, de los huesos y del intestino. En el sujeto adulto contribuyen al mantenimiento de todos los tejidos, especialmente el hígado, el sistema nervioso y el corazón.

En los últimos años, se han registrado los mayores avances en el conocimiento de las acciones de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo del cerebro humano. Las hormonas tiroideas aparecen implicadas de forma directa en la proliferación, migración, arborización y expresión de marcadores fenotípicos específicos de las neuronas. También ejercen otros efectos indirectos por parte de los astrocitos. Por último, las hormonas tiroideas promueven otros procesos involucrados en el desarrollo cerebral, tales como la génesis de sinapsis, el reciclado de receptores y de vesículas simpáticas y la recaptación de neurotransmisores. La intervención de las hormonas tiroideas en todos estos procesos explica los déficits intelectuales y motores irreversibles que se producen como consecuencia de su deficiencia durante las diferentes fases del desarrollo prenatal.

## MECANISMOS DE ACCIÓN GENÓMICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas ejercen sus acciones mediante la interacción con proteínas nucleares específicas que constituyen los **Receptores de hormonas tiroideas (TR)**.

Los TR son miembros de una gran familia de factores de transcripción dependientes de ligandos que incluye a los receptores para esteroides (estrógenos, andrógenos y corticoides), hormonas tiroideas, retinoides y vitamina D.

Los TR para T3 reconocen secuencias específicas reguladoras en los genes diana, denominadas **elementos de respuesta a T3 (TRE)**. La actividad de los receptores se modula por la unión del ligando. En ausencia del ligando (T3), los receptores poseen una intensa actividad represora de la expresión génica. La unión de la hormona al receptor por una parte anula dicha represión y por otra aumenta la transcripción del gen diana.

Dos genes, denominados **alfa y beta -c- erb A**, codifican las distintas isoformas conocidas de TR: TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 y TR $\beta$ 3. La T3 se une con casi igual afinidad a cada uno de estos receptores, aunque su unión es 50 veces mayor que la de la T4. **Por ello se considera la T3 como forma hormonalmente activa a nivel del receptor nuclear.** Los TR para T3 ejercen sus acciones transcripcionales mediante un grupo de **proteínas correguladoras**. Estas proteínas se han clasificado en correpresoras y coactivadoras, según medien en los efectos de activación o de represión génica de los receptores.

Entre las proteínas correpresoras se incluyen la **nuclear corepressor (N-cor)** y el **silencing mediator for retinoic and thyroid receptor (SMTR)** y entre las coactivadoras se incluyen el **steroid receptor coactivador-1 (SCR-1)** y la **CREB protein (CBP)**.

Por último, se han descrito unas proteínas asociadas a receptores nucleares entre las que se destacan las denominadas **thyroid receptor associated proteins (TRAP)** que controlarían la respuesta génica a las hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas ejercen distintas acciones según los diferentes tipos de TR con los que interactúan. Los distintos efectos según la interacción entre hormona tiroidea y receptores TR $\alpha$  o TR $\beta$  alcanzan su máxima expresión en los procesos de desarrollo cerebral, donde las hormonas tiroideas regulan, mediante las distintas interacciones, la expresión de diferentes genes en varias regiones del cerebro.

Las isoformas de TR $\alpha$  se expresan prácticamente en casi todos los tejidos; han sido particularmente estudiados en los huesos, el hígado, el corazón y la grasa (además de en el cerebro y la hipófisis).

En el sistema cardiovascular, las hormonas tiroideas, que actúan sobre TR $\alpha$  1, disminuyen la resistencia vascular, incrementan la frecuencia y la contractilidad cardíacas, ejerciendo una acción global positiva sobre la función cardíaca. El análisis de expresión de ARNm de cada isoforma revela que en el músculo cardíaco, el esquelético y en la grasa parda predominan los TR $\alpha$ 1, mientras que los TR $\beta$ 1 representan la isoforma más abundante en el hígado, los riñones y el cerebro. Los TR $\beta$ 2 predominan en la hipófisis adulta y en áreas del hipotálamo durante el desarrollo.

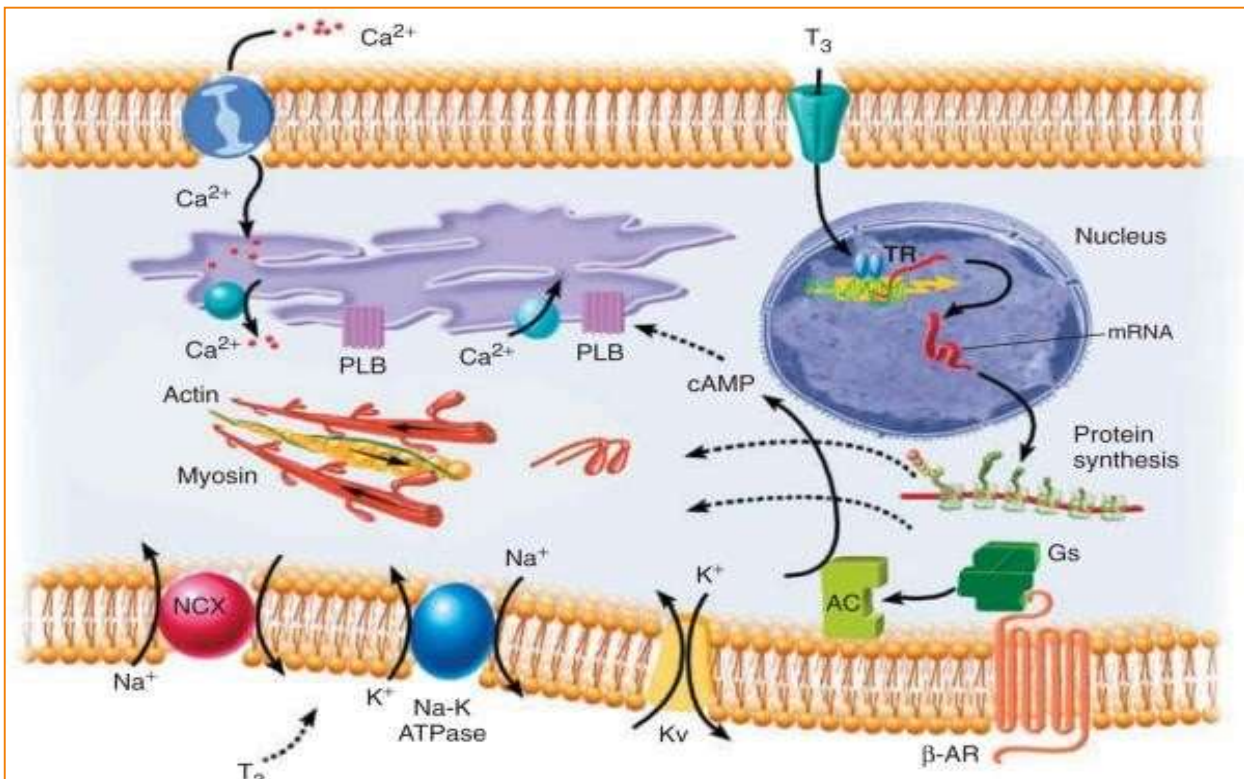
### **MECANISMOS DE ACCIÓN NO GENÓMICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

Además del clásico modo de acción nuclear de las hormonas tiroideas, un número de efectos rápidos en el citosol y en la membrana plasmática han sido identificados y referidos a ellos como **acciones no genómicas**. Estas acciones de las hormonas tiroideas son mayoritariamente extranucleares, y parecen ser independientes del receptor de hormonas tiroideas. Así, entre estas acciones de las hormonas tiroideas se puede mencionar la regulación del transporte transmembrana de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+2</sup> y glucosa; el tráfico de proteínas intracelulares; y la regulación de algunas proteínas quinasas, entre estas últimas se encuentran PK-C, PK-A y ERK/MAPK.

Estos eventos, no completamente dilucidados aun, de efectos rápidos y cambios electrofisiológicos predominan en el sistema cardiovascular. Particularmente en el miocardio las hormonas tiroideas estimulan la actividad de la bomba de Ca<sup>+2</sup> ATPasa de la membrana plasmática y retículo sarcoplásmico, de la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, del antitransportador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, y de la corriente rectificadora de K<sup>+</sup> (I<sub>k</sub>) de los miocitos, además de la *up regulation* de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Estas acciones no genómicas de las hormonas tiroideas favorecen la contractilidad miocárdica y la frecuencia de contracción miocárdica por minuto de tiempo.

Para explicar la mayor fuerza de contracción miocárdica es necesario tener en cuenta que aquí intervienen la actina y miosina, que esta última aumenta su síntesis por efecto genómico de las hormonas tiroideas; que se necesita de Ca<sup>+2</sup> intracelular para que se produzca la contracción, y que este ion es provisto por el retículo endoplásmico, al abrirse las compuertas de los canales lentos de Ca<sup>+2</sup> operados por voltaje al producirse la despolarización de las células cardíacas y que esto es modulado, al menos en parte, por las hormonas tiroideas, a través de sus efectos no genómicos.

En cuanto a la activación de la PKA por parte de las hormonas tiroideas tiene como función la fosforilación de los canales lentos de calcio y de fosfolamban. La fosforilación de los canales lentos origina un aumento en la probabilidad de apertura de los mismos, con el consiguiente incremento del calcio intracelular. La



fosforilación de fosfolamban (proteína pentamérica que controla la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$ ) aumenta la velocidad de recaptación del ion calcio por el retículo sarcoplásmico.

Por otro lado, es conocido el efecto de las hormonas tiroideas sobre la mitocondria. La presencia de receptores mitocondriales para T3 produce efectos directos sobre esta organela. La isoforma p28 de estos receptores mitocondriales estaría involucrada en los efectos termogénicos a través de la interacción con proteínas desacoplantes (*uncoupling protein*) y la adeninonucleótido translocasa, esta última transporta el ADP citosólico a matriz mitocondrial, de esta manera el nucleótido modula de manera alostérica positiva enzimas del ciclo de Krebs y con ello la síntesis de ATP en última instancia. La isoforma p48 de estos receptores mitocondriales podría interactuar con el genoma mitocondrial comportándose como un factor transcripcional incrementando la expresión de la citocromo c oxidasa. Estos efectos mitocondriales que conducen a un incremento en la producción y utilización de ATP explican las acciones termogénicas de las hormonas tiroideas, que conllevan siempre un aumento del consumo de oxígeno (un aumento del **metabolismo basal**).

## CONCLUSIÓN

En la síntesis de hormonas tiroideas intervienen, entre otros factores, la disponibilidad de yodo, el NIS y la actividad de la TPO. El NIS junto con la pendrina, regulan la transferencia de yodo a través del tirocito hacia el lumen folicular, donde se encuentra depositada la Tg. La yodación de la Tg por acción de la TPO y en presencia de  $\text{H}_2\text{O}_2$  da origen a las moléculas de yodotironinas: T4 y T3. Las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas, TBG, TTR y albúmina, permiten la distribución uniforme de T4 y T3 a través del sistema circulatorio. Entre los procesos de metabolización de las hormonas tiroideas, destaca la desyodación catalizada por tres tipos de desyodasas, que controlan los requerimientos de hormonas tiroideas de cada tejido.

Para todo esto se requiere que el tirocito sea inducido por la TSH, para lo cual tiene que haber receptores de TSH en dicha célula, y esto implica poner en marcha la maquinaria sintética y secretora de la tiroides por la TSH, para esto se requiere de la estimulación de la hipófisis por la TRH, que necesita receptores en las células tirotropas y una conexión vascular directa entre hipotálamo y adenohipófisis que permita la llegada de TRH a la célula tirotrópa, siendo como se dijo previamente el verdadero “*tirostato*”.

Las hormonas tiroideas son necesarias para un funcionamiento normal del cerebro a lo largo de toda la vida. En el adulto, sin embargo, las posibles alteraciones del funcionamiento del SNC por defecto o exceso de hormonas tiroideas son reversibles y no implican deficiencia mental. En cambio, cuando la disfunción tiroidea se produce durante la vida fetal o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del SNC son irreversibles.

Las hormonas tiroideas regulan el consumo de oxígeno de la mayoría de las células del organismo, intervienen en el metabolismo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, de forma que no hay órgano y sistema en el que su presencia no sea necesaria para una función normal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Jara Albarrán A. coordinador. Endocrinología. 2º ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011.
- Brandan NC; Llanos IC; Rodríguez AN; Ruíz Díaz DAN. Hormonas Tiroideas. Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNNE; 2010: 1-15.
- Kronenberg HM; Melmed S; Polonsky KS; Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11º ed. Saunders Elsevier; 2008.
- Goldman L; Ausiello D. Editores. Cecil: Tratado de Medicina Interna. Volumen II. 23º ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2009.
- Krawiec L; Juvenal G; Pisarev M. Tiroides: Bases Fisiológicas. Fascículo 6. Fisiopatología Endocrinológica: Bioquímica y Métodos Diagnósticos. Química Montpellier; 2005.
- Pombo M. editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3º ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002.

