

Artículo de Revisión

Cuando el tiroides habla, el corazón escucha

Javier Webar V.¹ y Victoria Novik A.²

When the thyroid speaks, the heart listens

¹Médico Cirujano, Docente
Universidad Andrés Bello, Viña del
Mar, Chile.
²Endocrinólogo-Diabético, Profesor Asociado Universidad
Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

Ninguno de los autores recibió
ayuda financiera de ningún tipo en
la realización de este manuscrito.

Correspondencia:

Dra. Victoria Novik A.
Teléfono: +56 9 95378547
E-mail: victorianovik@gmail.com

Recibido: 16 de octubre de 2013
Aceptado: 23 de diciembre de 2013

Thyroid dysfunction, whether it be from an increase or decrease in the levels of thyroid hormones, has multiple repercussions in the cardiovascular system which have been associated with an increase in mortality and heightened risk of cardiovascular events. This risk must be taken into consideration when evaluating patients with thyroid dysfunction in order to include strategies that assure a timely diagnosis and treatment of the above-mentioned complications. Similarly, it is necessary to evaluate the thyroid function in patients who present cardiovascular events such as heart failure, arrhythmias, coronary acute syndrome or acute stroke. Some of these alterations will cease with the recovery of euthyroidism. Randomized controlled trials are needed to define the best way to treat these patients, especially in cases of subclinical hypothyroidism, where it is still unknown if treatment with L-thyroxine helps reducing cardiovascular risk.

Key words: Thyroid hormones, cardiovascular system, thyroid diseases.

Introducción

Las hormonas tiroideas actúan virtualmente en todos los tejidos del organismo. A través de la unión de T3 (triiodotironina) y receptores intranucleares que modifican la transcripción de genes de la superfamilia c-erbA, las hormonas tiroideas mantienen la homeostasis, activando la transcripción génica y síntesis de diversas proteínas estructurales y funcionales. Su acción es vital en el adecuado funcionamiento de los tejidos que regulan, siendo indispensables en el desarrollo somático y neural, incluso en la vida intrauterina. Varios de los principales blancos de acción de la hormona tiroidea son el esqueleto, el sistema cardiovascular y la regulación metabólica^{1,2}. Muchos de los síntomas y signos reconocidos en pacientes con patología tiroidea se deben al aumento o disminución de la acción de hormonas tiroideas en el corazón y el sistema vascular. Tanto en el hipotiroidismo como hipertiroidismo existe un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, que contribuyen a la morbimortalidad de estos pacientes. En las últimas décadas ha surgido la noción que la disfunción tiroidea subclínica comparte estos riesgos, debido a la presencia de hipotiroidismo tisular resultante de una disminución en el nivel de hormonas tiroideas circulantes que podría estar aún dentro de límites normales^{3,4}.

Impacto de la función tiroidea en el sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular es un importante sitio de acción de las hormonas tiroideas. Su acción se produce de forma directa a nivel cardíaco, mediante la unión a receptores tiroideos específicos tipo alfa-1, el más abundante en el corazón y responsable de la mayoría de las acciones de la hormona tiroidea a este nivel; así como la repercusión en la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica, y retorno venoso, mediante su acción en vasos sanguíneos produciendo vasodilatación. La T3 también actúa sobre el sistema cardiovascular de forma indirecta al unirse a receptores beta tipo 1 y 2 presentes en la glándula hipófisis y en hígado, donde estimula la lipogénesis hepática y regula la síntesis y captación de colesterol, mediante la producción de SREBP (sterol regulatory element binding protein-2) en hígado y tejido adiposo⁵. Cambios en la función tiroidea tienen repercusiones hemodinámicas directas, de forma opuesta entre el hipotiroidismo y el hipertiroidismo. El aumento o la disminución de la acción de estas hormonas en ciertas vías moleculares en el corazón y en el endotelio vascular, producen alteraciones significativas en la función cardiovascular. El sistema cardiovascular es un marcador útil de la acción de las hormonas tiroideas debido a su alta sensibilidad a éstas, respondiendo a cambios mínimos pero persistentes en sus niveles⁶.

Artículo de Revisión

La T3 es la molécula biológica que actúa en el corazón y vasos sanguíneos. Hasta la fecha, no existe evidencia clara de conversión significativa de tiroxina (T4) a T3 en células musculares miocárdicas⁷. En los cardiomiocitos, la acción de T3 se produce a nivel intranuclear, donde interactúa con receptores específicos, tanto activadores como inhibidores de la transcripción génica de algunas proteínas. La unión con estos receptores, con la ayuda de cofactores, produce la transcripción de secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta tiroidea, que termina con la producción de proteínas estructurales y con funciones regulatorias. En ausencia de T3, los receptores inhiben la transcripción de estos genes. Las proteínas producidas por los elementos de respuesta tiroidea tienen un rol clave en el transporte activo de calcio en los miocitos. Su efecto aumenta la contractilidad miocárdica (inotropismo) y el automatismo (cronotropismo)⁸. Además, T3 tiene acciones extranucleares que modulan la función de varios canales de sodio, potasio y calcio en el corazón. Estos efectos no-genómicos tienen la ventaja de ser más rápidos en su respuesta⁷.

Los efectos hemodinámicos de T3 se encuentran enumerados en la Tabla 1. En estados hipertiroides, estos efectos tienen como resultado el aumento del gasto cardíaco, del consumo de oxígeno miocárdico y del riesgo de aparición de arritmias sinusales⁷.

Hipertiroidismo y sistema cardiovascular

El hipertiroidismo se caracteriza por un alto gasto cardíaco con un aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la resistencia vascular periférica, resultando en un estado hiperdinámico⁴. El aumento de la excitabilidad del sistema de conducción puede producir extrasístoles auriculares o incluso arritmias supraventriculares, especialmente fibrilación auricular (FA) tirotóxica, que conlleva el riesgo característico de eventos tromboembólicos y accidente cerebrovascular por la generación de trombos intracavitarios secundarios a la ectasia sanguínea⁹. La exposición prolongada a hormona tiroidea favorece la hipertrofia miocárdica y el crecimiento auricular izquierdo, resultando en insuficiencia cardíaca (IC) izquierda de alto gasto. Con el tratamiento (restauración del estado eutiroides) estos cambios pueden ser total o parcialmente reversibles¹⁰.

En el hipertiroidismo subclínico, definido como niveles bajos o indetectables de TSH sérica con niveles normales de T3 libre y T4 libre, también ocurren los cambios cardiovasculares previamente mencionados, siendo la hipertrofia ven-

tricular izquierda la anormalidad cardíaca más frecuente. El mecanismo responsable del aumento de la masa ventricular y la disfunción diastólica secundaria en el hipertiroidismo subclínico, tanto endógeno como exógeno, son desconocidos¹¹. Así mismo también existe un riesgo mayor de FA, siendo hasta tres veces mayor en adultos mayores de 60 años que en la población general de la misma edad¹².

Estas alteraciones confieren un aumento del riesgo de muerte de causa cardíaca, especialmente en adultos mayores. Es posible que este riesgo sea consecuencia de arritmias supraventriculares o IC¹⁰.

Hipotiroidismo y sistema cardiovascular

La hormona tiroidea es necesaria para el desarrollo cardíaco en la vida intrauterina, y el crecimiento cardíaco depende de la presencia de niveles adecuados de hormona tiroidea durante la infancia y la adultez¹³. El hipotiroidismo determina alteraciones en múltiples variables de la función cardiovascular: disminución de la frecuencia cardíaca y fracción de eyección, con la resultante disminución del gasto cardíaco, disminución de la función sistólica y diastólica; disminución del volumen y tono vascular. Estos cambios interfieren en el funcionamiento de otros órganos, en especial el riñón, con alteración de la función renal debido a una menor perfusión⁴.

La deficiencia de hormona tiroidea es responsable de un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo cardiopatía coronaria e IC, debido a la disfunción endotelial, aumento de la rigidez arterial, hipertensión arterial, una disminución de la eficiencia energética del miocardio (a pesar de la bradicardia) y alteraciones metabólicas¹⁰.

El hipotiroidismo subclínico (HS) está caracterizado por un aumento de los niveles de TSH con niveles de T3 y T4 libre dentro de rangos de referencia. En general, no hay alteración de la frecuencia cardíaca ni presión arterial¹⁴. La principal anormalidad reconocida en pacientes con HS es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, tanto en reposo como con el ejercicio, usualmente asociado a disfunción sistólica¹⁵. A pesar que aún existe controversia sobre los riesgos del HS, un número creciente de estudios ha demostrado que estos pacientes tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica¹⁵⁻¹⁹. El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en pacientes con niveles altos de TSH, particularmente en aquellos con concentraciones igual o mayores a 10 mIU/L. En pacientes con niveles más bajos de TSH, el riesgo es menos claro y en pacientes con elevaciones mínimas de TSH no se ha demostrado aumento del riesgo cardiovascular^{19,20}. Este riesgo es independiente de los factores de riesgo tradicionales (hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus) y, a pesar que el mecanismo responsable aún no está claro, se ha descrito una asociación con un aumento de los niveles circulantes de partículas de colesterol total y de baja densidad, aumento de oxidación de lipoproteínas de baja densidad y alteraciones de la viscosidad sanguínea con el resultante estado de hipercoagulación²¹.

Tabla 1. Efectos hemodinámicos de las hormonas tiroideas

Aumento de frecuencia cardíaca basal
Aumento de excitabilidad sinusal
Aumento de contractilidad miocárdica
Aumento de relajación diastólica
Disminución de resistencia vascular periférica

Artículo de Revisión

Implicancias terapéuticas

La decisión de tratar pacientes con HS en la actualidad depende de las concentraciones de TSH (pacientes con TSH mayor a 10 uU/mL), la presencia de anticuerpos antitiroideos y la presencia de enfermedades concomitantes, como depresión, infertilidad y dislipidemia²². Desde el punto de vista cardiovascular, la mayor evidencia a favor del tratamiento con L-tiroxina para conseguir un estado eutiroides en pacientes con HS es la disminución en los niveles de colesterol total y LDL^{4,23,24}. Sin embargo, los resultados del tratamiento en modificar el riesgo cardiovascular y la mortalidad por esta causa son controvertidos y hacen falta estudios para definir cuándo y cómo tratar estos pacientes. Hasta que estos estudios se lleven a cabo, la decisión de iniciar tratamiento con L-tiroxina deberá hacerse de forma individualizada, considerando el riesgo cardiovascular actual del paciente y el riesgo de progresión de su enfermedad tiroidea^{25,26}.

El diagnóstico precoz de IC en pacientes con hiper o hipotiroidismo (establecido o subclínico) mejora el pronóstico cardiovascular, por lo que se debería evaluar la función tiroidea en todo paciente con IC, FA, hipertensión pulmonar y miocardiopatía dilatada sin causa identificable. Las guías clínicas del American College of Cardiology recomiendan la pesquisa de enfermedad tiroidea con TSH en todo paciente con IC de reciente diagnóstico²⁷.

La disfunción tiroidea es una causa reversible de IC, aunque la reversión de las alteraciones cardiovasculares puede tardar algunas semanas. La administración de T4 exógena para conseguir el eutiroidismo disminuye la apoptosis de miocitos y el remodelado ventricular en modelos experimentales¹³. Existen estudios que sugieren un aumento de la mortalidad en pacientes hipertiroides ya tratados, por lo que el tratamiento óptimo del hipertiroidismo en pacientes con IC se desconoce²⁸.

El hipertiroidismo, tanto clínico como subclínico, y su asociación con FA también requieren una mención especial. El pilar en el manejo de estos pacientes es la restauración del estado eutiroides. La conversión a ritmo sinusal después del tratamiento del hipertiroidismo no es una garantía y depende de múltiples variables, como la duración de la FA y la presencia de enfermedad cardíaca estructural²⁹. Mientras el paciente mantenga su arritmia se debe asociar a estrategias de control de ritmo o frecuencia, según corresponda y de prevención de eventos tromboembólicos, basándose en scores de riesgo validados como el score CHA2DS2-VASc³⁰.

Conclusión

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbilidad en los países desarrollados. Los efectos de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular y las alteraciones, tanto estructurales, funcionales y metabólicas, que ocurren como consecuencia de su disfunción son múltiples y están ampliamente demostradas. A pesar que aún hacen falta estudios para definir el manejo óptimo del

riesgo cardiovascular en los pacientes con disfunción tiroidea clínica o subclínica, estas implicancias se deben tener en cuenta a la hora de enfrentar estos pacientes para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y eventos agudos que impliquen mayor morbilidad. Y como siempre en medicina, el manejo dependerá del grado de disfunción tiroidea y de cada paciente en particular.

Referencias bibliográficas

1. Brent GA. 1994. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 331 (13): 847-853.
2. Oetting A, Yen PM. 2007. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21 (2): 193-208.
3. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. 2002. Narrow individual variations in serum T (4) and T (3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (3): 1068-1072.
4. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. 2004. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system *Recent Prog Horm Res* 59: 31-50.
5. Shin DJ, Osborne TF. 2003. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2. *J Biol Chem* 278 (36): 34114-34118.
6. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (3): 968-974.
7. Klein I, Ojamaa K. 2001. Thyroid Hormone and Cardiovascular System. *N Engl J Med* 344: 501-509.
8. Brenta G. Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol* 2006; 35: 164-175.
9. Estes NA 3rd, Sacco RL, Al-Khatib SM, Ellinor PT, Bezanson J, Alonso A, et al. 2011. American Heart Association Atrial Fibrillation Research Summit: A Conference Report From the American Heart Association. *Circulation* 124: 363-372.
10. Biondi B. 2012. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 167 (5): 609-618.
11. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. 2005. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *European Journal of Endocrinology* 152: 1-9.
12. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 137 (11): 904-914.
13. Gerdes AM, Iervasi G. 2010. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation* 122: 385-393.
14. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C. 2003. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 13: 971-977.
15. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. 2006. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 295 (9): 1033-1041.
16. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F,

Artículo de Revisión

- et al. 2007. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *ArchIntern Med* 167 (14): 1526-1532.
17. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. 2000. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270-278.
 18. Dean JW, Fowler PB. 1985. Exaggerated responsiveness to thyrotropin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. *Br Med J* 290: 1555-1561.
 19. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P. 2005. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 165 (21): 2467-2472.
 20. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. 2010. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 304 (12): 1365-1374.
 21. Duntas LH. 2002. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 12 (4): 287-293.
 22. Cooper DS. 1998. Subclinical thyroid disease: A clinician's perspective. *Ann Intern Med* 129: 135-138
 23. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. 2001. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is l-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 145: 705-710.
 24. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, Bairaktari ET, Tsironis LD, Tsatsoulis A, et al. 2003. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with Levothyroxine. *Thyroid* 13 (4): 365-369.
 25. Beyhan Z, Ertürk K, Uçkaya G, Bolu E, Yaman H, Kutlu M. 2006. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term. *J Endocrinol Invest* 29 (6): 505-510.
 26. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. 2004. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol* 3 (4): 233-244.
 27. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009. Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119: 1977-2016.
 28. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. 2011. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol* 165 (4): 491-497.
 29. Jayaprasad N, Francis J. 2005. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism. *Indian Pacing Electrophysiol J* 5 (4): 305-311.
 30. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33 (21): 2719-2747.