

Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome coronario agudo

Carolina San Martín G.¹, Victoria Novik A.^{1,2}, Alejandra Cereceda C.³, Daniela Bustos R.³, Tania Hadwa F.³, Javiera Opazo B.³ y Daniela Rojas C.³

Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with acute coronary syndrome

Introduction: Subclinical hypothyroidism (SH) is characterized by elevation of thyroid stimulating hormone (TSH) with normal free thyroxine (FT4). SH has been associated with cardiovascular risk factors (CVRF) such as increased blood pressure, lipid level and atherosclerosis; however, its association with coronary heart disease is controversial. **Objectives:** The primary objective was to know the prevalence of SH in patients with acute coronary syndrome (ACS) in 3 hospitals of the Viña del Mar-Quillota Health Service. The secondary objective was to know the prevalence of CVRF in patients with SH and euthyroidism. **Material and Method:** A cross-sectional study that included patients admitted for ACS. CVRF and thyroid hormone levels were recorded. **Results:** Of the 81 patients recruited, 11 (13.6%) had SH. AHT was present in 68.3% of euthyroid and 90.9% of SH ($p = 0.16$). 55% of euthyroid and 63.6% of SH had dyslipidemia ($p = 0.74$). Overweight or obesity was found in 76.6% of euthyroid and 54.5% of SH ($p = 0.15$). The median CVRF was 3 (IQR 2-4) in euthyroid and 3 (IQR 3-4) in SH ($p = 0.78$). **Conclusions:** The prevalence of SH in patients with ACS was not higher than that reported in the general population and there were no differences in CVRF between SH and euthyroid. We require prospective cohort studies with a larger sample size to establish incidence and risk of adverse cardiovascular outcomes in SH.

Key words: Thyroid Hormones, Subclinical hypothyroidism, Cardiovascular Diseases, Acute Coronary Syndrome.

¹Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
²Endocrinología, Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, sede Viña del Mar, Chile.
³Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

Financiamiento: Sin financiamiento externo.
 Conflicto de intereses: Sin conflictos de interés.

Correspondencia:

Dra. Carolina San Martín G.
 Agua Santa 807, Viña del Mar, Chile.
 Teléfono: +56-996289590
 carolina.sanmartin.garcia@gmail.com

Recibido: 23-01-2017
 Aceptado: 14-03-2017

Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un desorden caracterizado por la elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) sobre el límite superior de referencia con tiroxina libre (T4L) normal¹.

La prevalencia del HSC es relativamente alta y varía entre un 4-20%², siendo su causa más frecuente la tiroiditis de Hashimoto (60-80%)^{2,3}.

Diversos estudios han planteado la relación existente entre el HSC y la enfermedad cardiovascular⁴⁻⁸. El HSC se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como aumento de las cifras de presión arterial^{9,10}, colesterol total (CT), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B (ApoB) y triglicéridos (TG)^{11,12} y tendría impacto en todos los componentes del síndrome metabólico^{13,14}. A nivel

cardíaco se ha asociado con alteraciones en la estructura miocárdica y disfunción del ventrículo izquierdo (VI)¹⁵⁻¹⁷, enfermedad coronaria e infarto agudo al miocardio¹⁸⁻²².

El objetivo primario de este estudio fue conocer la prevalencia de HSC en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en 3 hospitales del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota (SSVQ). El objetivo secundario fue conocer la prevalencia de FRCV conocidos y comparar su presencia en pacientes con HSC y eutiroidismo.

Material y Método

Se realizó un estudio de corte transversal que incluyó a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de SCA durante el período comprendido entre el 9 de marzo

Artículo Original

y el 30 de abril del año 2015 en los hospitales Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, San Martín de Quillota y de Quilpué pertenecientes al SSVQ.

Previo firma de consentimiento informado, los datos fueron obtenidos de la ficha clínica de los pacientes y se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de SCA, índice de masa corporal (IMC), antecedentes de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sedentarismo, tabaquismo e hipotiroidismo (Tabla 1). Se consideraron FRCV la HTA, dislipidemia, DM2, sedentarismo e $IMC > 24,9 \text{ Kg/m}^2$.

Se midieron niveles de TSH y T4 total o T4L según disponibilidad de cada hospital en caso de ausencia de dicho registro en los últimos 6 meses. En todos los hospitales la técnica de procesamiento de la muestra fue inmunoluminiscencia y se aceptó como nivel normal aquel valor dentro del rango de referencia informado por cada laboratorio.

Se definió hipotiroidismo como la presencia de un nivel de TSH aumentado con niveles de T4 total o T4L bajos e HSC como TSH aumentada con niveles de T4 total o T4L dentro de rangos normales. Los pacientes con diagnóstico conocido de hipotiroidismo se catalogaron como hipotiroideos aún con TSH y T4 total o T4L dentro de los valores de referencia. Se definió hipertiroidismo como la disminución de TSH con T4 total o T4L elevadas e hipertiroidismo subclínico como TSH baja con niveles de T4 total o T4L normales.

Se consideraron como hipertensos, dislipidémicos y diabéticos a aquellos pacientes con diagnóstico previo al ingreso o que durante la hospitalización fueran pesqui-sados. Se clasificaron a los pacientes según su IMC de

acuerdo a los criterios establecidos por la OMS²³. Se definió como sedentario a aquel paciente que no realizaba actividad física o que esta era menor a 45 min 3 veces por semana de ejercicio aeróbico o caminata y se consideró como fumador al paciente con hábito presente o suspendido al momento del ingreso.

Las variables numéricas se presentan como promedio \pm desviación estándar (DS) o mediana (RIC) y las categóricas como número de casos y porcentajes. Para realizar las comparaciones entre grupos se utilizó el test exacto de Fisher y la prueba de Mann-Whitney considerándose significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA para Mac versión 12.0.

Resultados

El total de pacientes reclutados en este estudio fue 81. De ellos, 30 (37%) ingresaron al Hospital San Martín de Quillota, 19 (23,5%) al Hospital de Quilpué y 32 (39,5%) al Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar. Del total de pacientes, 50 (61,7%) eran de sexo masculino. Las edades fluctuaron entre los 18 y 90 años con una media de $62,9 \pm 14,4$ años.

Según el tipo de SCA, 18 (22,2%) correspondieron a angina inestable, 41 (50,6%) a infarto agudo al miocardio sin supradesnivel del ST y 22 (27,2%) a infarto agudo al miocardio con supradesnivel del ST.

Del total de pacientes, 61 (75,3%) tenían HTA, 47 (58%) dislipidemia, 27 (33,3%) DM2, 47 (58%) eran fumadores y 70 (86,4%) sedentarios (Tabla 1).

En relación a patología tiroidea, 6 pacientes (7,4%) tenían el diagnóstico previo de hipotiroidismo y se encontraban en tratamiento. Según las mediciones de TSH y T4 total o T4L, 3 (3,7%) tenían hipotiroidismo no diagnosticado, 11 (13,6%) HSC y 1 (1,2%) hipertiroidismo subclínico. Ningún paciente presentó hipertiroidismo (Figura 1).

En relación al IMC de la muestra, el promedio fue de $27,5 \pm 3,8 \text{ Kg/m}^2$ con 45 (55,6%) pacientes con sobrepeso, 20 (24,7%) con normopeso, 13 (16%) con obesidad grado I y 3 (3,7%) con obesidad grado II. Ningún paciente presentó bajo peso ni obesidad grado III.

La HTA se encontró en el 68,3% de los pacientes eutiroideos y en el 90,9% de los HSC ($p = 0,16$). El 55% de los pacientes eutiroideos y el 63,6% de los pacientes con HSC tenían dislipidemia ($p = 0,74$). La presencia de sobrepeso u obesidad se encontró en el 76,6% de los eutiroideos y en el 54,5% de los HSC ($p = 0,15$). La DM2 estaba presente en el 35% de los eutiroideos y en el 18,1% de los HSC ($p = 0,48$).

La mediana de FRCV fue 3 (RIC 2-4) en pacientes eutiroideos y 3 (RIC 3-4) en pacientes con HSC ($p = 0,78$).

Tabla 1. Características de los pacientes con SCA

n total	81
Edad (años) promedio \pm DS	62,9 \pm 14,4
Sexo (masculino/femenino)	50/31
IMC (Kg/m ²) promedio \pm DS	27,5 \pm 3,8
Tipo de SCA	
Angina inestable	18 (22,2%)
IAM sin SDST	41 (50,6%)
IAM con SDST	22 (27,2%)
Hipertensión arterial	61 (75,3%)
Dislipidemia	47 (58%)
Diabetes Mellitus tipo 2	27 (33,3%)
Tabaquismo	47 (58%)
Sedentarismo	70 (86,4%)
Hipotiroidismo	6 (7,4%)

SCA: Síndrome coronario agudo. IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo al miocardio. SDST: Supradesnivel del segmento ST.

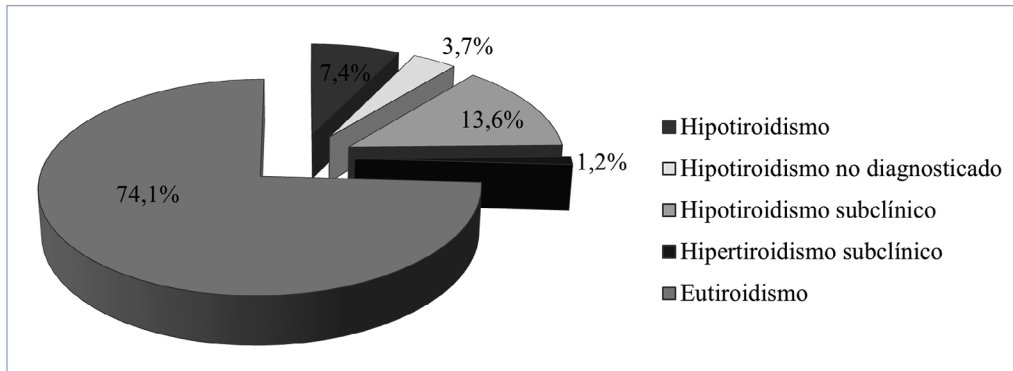


Figura 1. Distribución de la disfunción tiroidea en los pacientes con SCA. SCA: Síndrome coronario agudo.

Discusión

El HSC se caracteriza por la elevación de la TSH con T4L normal¹. Su prevalencia es relativamente alta y varía entre un 4-20% en la población adulta con predominio en mujeres, adultos mayores y áreas suficientes de yodo². La causa más frecuente, al igual que en el hipotiroidismo, es la tiroiditis de Hashimoto (60-80%)^{2,3}.

Las hormonas tiroideas tienen un efecto conocido a nivel cardíaco y en la vasculatura por lo que, el impacto del HSC en el sistema cardiovascular, se ha convertido en un tema importante de investigación. Existen estudios que han planteado la relación existente entre el HSC y la enfermedad cardiovascular⁴⁻⁸ señalando al primero como un potencial factor de riesgo modificable. Sin embargo, no existe aún evidencia suficiente para recomendar el tratamiento del HSC en términos de prevención de enfermedad cardiovascular^{4,5,24}.

Los mecanismos propuestos por los que el HSC aumentaría el riesgo cardiovascular son variados e incluyen alteraciones en el metabolismo lipídico, disfunción del VI, aumento de la resistencia vascular sistémica y rigidez arterial, disfunción endotelial, alteraciones en la hemostasia y aterosclerosis²⁵.

El HSC se ha asociado a un aumento de las cifras de presión arterial^{9,10}, alteraciones en el perfil lipídico^{11,12} y síndrome metabólico^{13,14}. A nivel cardíaco se ha asociado a alteraciones en la estructura miocárdica y función del VI¹⁵⁻¹⁷, enfermedad coronaria e infarto agudo al miocardio¹⁸⁻²². Algunos estudios han demostrado que el HSC aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas^{6,19,26}, mientras otros no han encontrado asociación^{27,28}. Por otra parte, un estudio concluyó que la presencia de HSC tras la admisión por enfermedad cardíaca aguda aumenta 3,6 veces el riesgo de mortalidad cardiovascular y 2,3 veces el riesgo de mortalidad por todas las causas²⁹.

En nuestro estudio, reportamos una prevalencia de HSC en los pacientes con SCA de un 13,6%, cifra no superior a la reportada por la literatura en la población general. Si bien se ha descrito la asociación del HSC con FRCV establecidos, en nuestro estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa de HTA, dislipidemia, sobrepeso u obesidad y DM2 entre los pacientes con SCA eutiroides y los HSC. Concordante con ello, la mediana de FRCV fue similar en ambos grupos. A partir de los datos obtenidos, el HSC no pareció ser un factor asociado a SCA. Se requieren estudios de cohorte prospectivos con un mayor tamaño muestral para determinar en los pacientes con HSC la incidencia y riesgo de resultados cardiovasculares adversos.

Referencias bibliográficas

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. 2012. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 18 (6): 988-1028.
- Kim YA, Park YJ. 2014. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol Metab* 29: 20-9.
- Biondi B, Cooper DS. 2008. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 29: 76-131.
- Suh S, Kim DK. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Endocrinology and Metabolism* 2015; 30 (3): 246-51.
- Lioudaki E, Mavroei N, Mikhailidis D, Ganotakis E. 2013. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update. *Hormones* 12 (4): 495-506.
- 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: 1365-74.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 137: 904-14.

Artículo Original

8. Webar J, Novik V. 2014. Cuando el tiroides habla, el corazón escucha. *Rev Chil endocrinol diabetes* 7 (1): 10-3.
9. Liu D, Jiang F, Shan Z, Wang B, Wang J, Lai Y, et al. 2010. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens* 24: 134-8.
10. Cai Y, Ren Y, Shi J. 2011. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res* 34: 1098-105.
11. Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM, et al. 2014. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 20: 1432-41.
12. Pearce EN. 2012. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 326-33.
13. Iwen KA, Schroder E, Brabant G. 2013. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J* 2: 83-92.
14. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, et al. 2013. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3280-7.
15. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 12: 505-10.
16. Yazici M1, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilien E, Albayrak S, Yildiz O, et al. 2004. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 95 (2-3): 135-43.
17. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. 2001. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1110-5.
18. Park YJ, Lee YJ, Choi SI, Chun EJ, Jang HC, Chang HJ. 2011. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 165: 115-21.
19. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. 2008. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 148: 832-45.
20. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. 2005. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 165: 2467-72.
21. 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: 270-8.
22. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. 2006. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 119: 541-51.
23. World Health Organization. 2000. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation*. Geneva: World Health Organization.
24. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. 2007. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: CD003419.
25. Jabbar A, Razvi S. 2014. Thyroid disease and vascular risk. *Clin Med* 14 (Suppl. 6): S29-S32.
26. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, et al. 2012. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol* 60: 730-7.
27. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris T, et al. 2005. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med* 165 (21): 2460-6.
28. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL. 2006. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 295 (9): 1033-41.
29. Molinaro S, Iervasi G, Lorenzoni V, Cocceani M, Landi P, Srebot V, et al. 2012. Persistence of mortality risk in patients with acute cardiac diseases and mild thyroid dysfunction. *Am J Med Sci* 343: 65-70.