

ENDOCRINOLOGIA E INSUFICIENCIA CARDIACA

Insuficiencia cardíaca y tiroides Daño miocárdico en el hipotiroidismo

Cecilia Perel*, Mónica Echin**

Antecedentes

Desde hace más de 200 años, se reconoce la relación existente entre hormona tiroidea (HT), el corazón y el sistema vascular periférico.

La HT tiene relevantes acciones sobre el corazón y la circulación, genera múltiples cambios incluyendo alteraciones hemodinámicas y efectos mediados sobre el miocito cardíaco a través de la expresión génica.

En 1786, Parry demostró las características clínicas de la tirotoxicosis: palpitaciones, pulso irregular y disnea. Graves, 49 años después, aportó una descripción "bocio-tóxica". Las manifestaciones cardíacas de la tirotoxicosis condujeron a las conclusiones erróneas que la enfermedad se originaba dentro del corazón.

En 1918, Zondek describió a un paciente con las características del corazón mixedematoso: silueta cardíaca dilatada, bajo voltaje cardíaco y acción cardíaca enlentecida. La triiodotironina fue descubierta por Pitt-Rivers y Gross en el año 1952, y su producción endógena fue descrita por Ingbar, Sterling y Braverman en 1970. Condliffe, en el año 1963, aisló la tirotrófina. En el año 1971 Mayberry y Hershman describieron, simultáneamente, el test de inmunoensayo de la tirotrófina para el diagnóstico de hipotiroidismo¹.

A pesar de las asociaciones precoces entre el sistema cardiovascular (CV) y enfermedad tiroidea, es sólo reciente el hecho de considerar a la HT como un agente terapéutico potencial en la enfermedad CV.

Para comprender las alteraciones en la función cardíaca que acompañan al hipotiroidismo es necesario reconocer los mecanismos a través de los cuales la HT actúa en el miocito cardíaco y en las células del músculo liso vascular.

La hormona tiroidea y el sistema cardiovascular

La síntesis de tiroxina (T4) y de triiodotironina (T3) sucede dentro de la glándula tiroidea. La T4 es el producto principal mayoritariamente inactivo. La conversión de T4 a T3 no ocurre

* Cardióloga del Instituto Médico de Alta Complejidad (IMAC).

**Jefa del Servicio de Endocrinología.

Hospital "Bernardino Rivadavia". GCBA.
Buenos Aires. Argentina

Correspondencia: Moreno 2950
Ciudad Autónoma de Bs. As. Rep. Argentina.
E-mail:pereles@arnet.com.ar
Trabajo recibido: 15/01/06
Trabajo aprobado: 20/02/06

en el miocito. El 85% de T3, el componente biológicamente activo, es derivado de la conversión periférica de T4 por la enzima 5 monodeiodinasa^{2,3}, principalmente ocurre en el hígado y riñón⁴. Tanto la T4 como la T3 circulan casi enteramente (95%) unida a la familia de proteínas y el 5% restante lo hace libremente.

La T3 es la HT biológicamente relevante en el miocito cardíaco, así como en otras células, hay evidencia que las membranas celulares contienen proteínas transportadoras específicas para T3.

Mecanismos celulares de la hormona tiroidea

Una vez que alcanza el miocito, interacciona con moléculas fuertemente asociadas a la cromatina conocidas como "receptores nucleares de las hormonas tiroideas⁵ (RT3)". Los RT3 pertenecen a las "superfamilias de receptores nucleares", los cuales derivan evolutivamente de un gen ancestral común. Cada uno de ellos es un factor de transcripción nuclear dependiente del ligando que regula la velocidad de transcripción de genes blanco por medio de una unión de secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN), generalmente, ubicadas en la región 5'-flanqueante de estos genes. Los receptores nucleares se unen al ADN como monómeros, aunque la mayoría lo hace como homo o heterodímeros, compuesto por receptores nucleares de T3, y otro receptor de la familia de los receptores

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico
AMP: adenosin monofosfato
ARN: ácido ribonucleico
ATP: adenosin trifosfato
CRM: revascularización miocárdica
DLP: dislipemia
Fey: fracción de eyección
GPT: guanosin trifosfato
HTA: hipertensión arterial
HS: hipotiroidismo subclínico
HT: hormona tiroidea
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: insuficiencia cardíaca
LDL: lipoproteína de baja densidad
MHC: cadena pesada de miosina
MVI: masa ventricular izquierda
ON: óxido nítrico
PAD: presión arterial diastólica
PAM: presión arterial media
PAS: presión arterial sistólica
PET: tomografía de emisión de positrones
RE: retículo sarcoplásmico
RMN: resonancia magnética nuclear
RT3: receptores nucleares de las hormonas tiroideas
RVS: resistencia vascular sistémica
SAM: movimiento anterior sistólico
SERC2: Calcio ATP asa del retículo sarcoplásmico
T3: triiodotironina
T4: tiroxina
TSH: tirotrófina estimulante
VI: ventrículo izquierdo
VM: volumen minuto

de hormonas esteroideas. La unión de estos receptores con T3, en combinación con otros coactivadores, conduce a una activación transcripcional óptima. Ante la ausencia de T3, los receptores inhiben genes que son estimulados con la HT.

Es importante destacar que la forma "heterodimérica" es transcripcionalmente más activa en el caso de RT3 como así también de otros receptores nucleares de hormonas no esteroideas⁶. Los genes que se ven afectados mediante la acción de T3, codifican tanto proteínas estructurales como regulatorias, relacionados con la función contráctil, incluyendo el calcio ATP asa del retículo sarcoplásmico (SERCA2), fosfolamban y las cadenas pesadas de miosina (MHC)⁸. Algunos son regulados positivamente (SERCA2, a MHC), mientras que otros lo son de manera negativa (fosfolamban, b MHC). Los mismos se enumeran en la Tabla 1.

Las dos cadenas pesadas de miosina (α y β) son proteínas miofibrilares que componen el filamento grueso del aparato contráctil del miocito cardíaco. En animales, la transcripción de la cadena pesada de a miosina es activada por la T3³, mientras que la transcripción de β es inhibida^{2,4,9}. En seres humanos, la cadena pesada de miosina es principalmente tipo β , y aunque las proteínas contráctiles se ven alteradas en los pacientes con enfermedad tiroidea, los cambios en la expresión de las isoformas de la cadena pesada de miosina son probablemente de insuficiente magnitud para considerar cambios funcionales.

La producción de proteínas del retículo sarcoplásmico (RE), Ca²⁺ ATP asa⁵ y fosfolamban, es regulada por T3, a través de cambios en los genes de transcripción. La liberación del calcio y su reutilización en el RE son determinantes esenciales en la función sistólica y en la relajación diastólica, el cual es determinado principalmente por la liberación de la RE Ca²⁺ vía receptores de rianodina, y la reutilización del mismo en el RE por la Ca²⁺ ATP asa.

El transporte activo del calcio al RE por la Ca²⁺ ATP asa es regulada por la fosfolamban, cuya actividad es modificada a través de su nivel de fosforilación.

La fosfolamban es una proteína integral del RE, la cual regula la actividad de SERCA2, y es a través de la cual los agonistas β adrenérgicos ejercen su acción inotrópica positiva.

Entonces, los cambios en la concentración de estas proteínas y del estado de fosforilación de la fosfolamban pueden dar cuenta de la función diastólica alterada tanto en insuficiencia cardíaca (IC) como en enfermedad tiroidea. En animales transgénicos con déficit de fosfolamban, la contractilidad cardíaca se incrementa y el tratamiento con HT no ejerce ningún efecto

inotrópico adicional. Estos resultados, confirman el rol de fosfolamban mediado por la HT, la cual genera cambios en la contractilidad y explica el aumento de la función diastólica en pacientes con hipertiroidismo.

Varios estudios que analizaron los componentes del complejo de receptores adrenérgicos en membranas plasmáticas, han demostrado que tanto, los receptores β -adrenérgicos, como las proteínas regulatorias de guanina-nucleótido y adenil ciclasa tipo V y VI, se hallan afectados por el estado tiroideo. Varios transportadores iónicos, tales como Na⁺/K⁺ ATP asa, intercambiador Na⁺/Ca²⁺ y los canales de potasio dependientes de voltaje, son también regulados por los niveles de HT, los cuales coordinan la respuesta electroquímica y mecánica del miocardio⁷. Los efectos sobre la permeabilidad y/o transporte iónico sarcolémico, pueden también afectar el cronotropismo cardíaco y la despolarización del nodo sinusal.

Tanto la acción de la HT en modular la transcripción génica, como la de aquellas acciones extranucleares en el miocito cardíaco, generan a corto plazo cambios en la *performance* de varios canales de sodio, potasio y calcio en el miocardio, modificando los niveles intracelulares de los mismos. Esto incrementa el estado inotrópico y cronotrópico. De este modo los efectos transcripcionales y no transcripcionales de HT pueden actuar en la modulación de la función miocárdica y en el sistema vascular bajo condiciones fisiológicas y patológicas.

La T3 además posee algunas acciones extranucleares, independientemente de sus receptores nucleares, ejemplo de ello es: estimulación rápida de aminoácidos, glúcidos y del transporte de calcio.

Los cambios en la función cardíaca son mediados por la regulación de T3 en los genes cardíacos específicos.

La T3 modula también la expresión cardíaca de ATP asa Na⁺/K⁺, enzima málica, factor natriurético atrial, canales de calcio y los receptores beta adrenérgicos².

El efecto directo de la T3 para producir aumento del inotropismo cardíaco se debe a múltiples mecanismos:

- La estimulación de los receptores beta incrementa los niveles de AMP cíclico intracelular elevando los niveles de calcio y la densidad de los canales de calcio tipo L.
- A un aumento en la expresión de Ca²⁺ ATP asa del RE.
- Modifica los factores hemodinámicos, ya sea alterando la postcarga, precarga o la frecuencia cardíaca.
- Promueve la expresión de miocitos de la isoforma de cadena pesada de miosina rápida α e inhibe la isoforma lenta de cadena pesada de miosina β , aumentando la expresión de la Ca²⁺ ATP asa del retículo sarcoplásmico y disminuyendo la expresión de la Ca²⁺ ATP asa sarcolémica que regula a la fosfolamban.
- Modula la expresión de la ATP asa sodio-potasio⁷.

En modelos animales, se ha observado que la regulación de genes a nivel cardíaco en respuesta a HT involucra un interjuego complejo entre la acción directa de la T3 de los miocitos y los efectos hemodinámicamente mediados, de esta manera el cambio en la expresión de la isoforma de la cadena pesada de miosina que se observa en los corazones de ratas tiroidectomizadas se reproduce en respuestas eutiroides con una enfermedad cardíaca.

La administración de HT puede prevenir estos cambios en la expresión génica¹⁰.

Tabla 1. Regulación de genes que codifican proteínas cardíacas mediada por la acción de la hormona tiroidea

Cadena pesada de miosina α	Cadena pesada de miosina β
Ca ²⁺ ATP asa del retículo sarcoplásmico	Fosfolamban
Receptores β 1 adrenérgicos	Adenil ciclasa tipo V y VI
Proteínas regulatorias de guanina nucleótido	Receptor nuclear α 1 triiodotironina
Na ⁺ /K ⁺ ATP asa	Na ⁺ /Ca ²⁺ transportador
Canales de potasio voltaje dependiente	

Estudios recientes sugieren que tanto los mecanismos transcripcionales como postranscripcionales están involucrados en la regulación de los fenotipos cardíacos en respuesta a estímulos mecánicos y humorales.

Además de los eventos mediados a nivel nuclear, diversas líneas de evidencia, como se hizo mención anteriormente, sostienen un rol de la T3 independiente del núcleo celular⁶.

Por lo tanto, la combinación de la regulación de la T3, tanto en los genes cardíacos como en las variables hemodinámicas, puede incrementar la contractilidad cardíaca.

La hormona tiroidea y la resistencia vascular sistémica

Se conoce que la T4 y T3 tienen acción en la tasa metabólica celular.

La acción directa de la HT en la vasoconstricción del músculo liso vascular puede explicar los cambios característicos en la resistencia vascular sistémica (RVS) que acompañan a enfermedades tiroideas.

La triiodotironina disminuye la RVS a través de la dilatación de las arteriolas periféricas² y por aumento en la tasa metabólica y en el consumo de oxígeno.

La HT aumenta el consumo de oxígeno y los requerimientos a nivel periférico, lo que ocasiona secundariamente un aumento en la contractilidad cardíaca, sumado a su conocido efecto directo^{2,7}.

La vasodilatación es debida a una acción directa de la T3 sobre las células musculares lisas que promueve su vasodilatación y a través de su acción indirecta por la liberación de vasodilatadores locales secundariamente a su actividad metabólica y de consumo de oxígeno. En cuanto a su acción directa, la T3 modifica los canales de sodio y potasio produciendo una disminución en la contractilidad del músculo liso y del tono vascular.

La HT disminuye la RVS, por ende el volumen efectivo arterial cae causando un aumento en la activación del sistema renina angiotensina y una estimulación del eje angiotensinógeno-aldosterona generando una mayor absorción de sodio renal, que conduce a un aumento del volumen plasmático. La HT estimula la secreción de eritropoyetina. La combinación de estas dos acciones causa un aumento del volumen intravascular y de la precarga incrementando el índice cardíaco.

La T3 produce una rápida activación del sarcolema cardíaco y del Ca²⁺ ATPasa del RE y en la actividad de los canales de sodio, potasio y calcio. Esto sugiere que los cambios en el flujo de iones en el miocardio y en el músculo liso vascular¹¹, pueden explicar la acción de la T3 como un agente inotrópico y vasodilatador.

Debido a que el volumen minuto (VM) y la RVS son independientes, es frecuentemente difícil distinguir los efectos cardíacos directos de los cambios reflejos mediados por alteraciones en el tono vascular.

Además de la acción directa sobre el corazón y los vasos sanguíneos, la T3 puede modificar la sensibilidad a las catecolaminas circulantes (Tabla 2).

En el hipotiroidismo se observa un bajo índice cardíaco y un aumento marcado de la RVS.

Una de las primeras respuestas observadas ante la administración de T3 en el hipotiroidismo es una reducción de la RVS.

Interacción con el sistema simpato-adrenal

Algunas de las manifestaciones del hipertiroidismo son similares al estado hiperadrenérgico, mientras que los síntomas de hipotiroidismo sugiere un tono simpático disminuido. Se especula que la HT interactúa con las catecolaminas; tal es así, que el paciente hipertiroides presenta una sensibilidad incrementada a la acción de las catecolaminas, mientras que el paciente hipotiroides tiene una disminuida sensibilidad a las mismas. Por ello, una interacción con catecolaminas ha sido propuesta como un mecanismo potencial de la acción de la HT.

En modelos experimentales, el tratamiento con HT ha sido asociado con un aumento en la densidad de los receptores beta, como de la subunidad estimuladora de la guanosin trifosfato (GPT) unida a proteína y a la sensibilidad de los agonistas beta adrenérgicos⁴.

Cambios estructurales y funcionales del miocardio

Un inotropismo aumentado e hipertrofia cardíaca son hallazgos patognomónicos, tanto del hipertiroidismo espontáneo como del experimental¹¹.

El tratamiento prolongado con HT genera un aumento de la masa ventricular atribuible a un aumento de la tasa de síntesis proteica cardíaca.

En el hipotiroidismo se observa una marcada disminución del volumen sistólico y del VM.

Como posteriormente se desarrollará, el hipotiroidismo se asocia con tiempo de relajación prolongado que se revierte con la sustitución hormonal.

La función diastólica, también, se ve influenciada por el estado tiroideo.

Las influencias en la expresión y la actividad de la Ca²⁺ ATPasa del RE cardíaco específico puede en gran manera explicar los cambios en la función diastólica relacionados directamente con el nivel de HT plasmática en las diferentes enfermedades tiroideas.

Hipotiroidismo y sistema cardiovascular

El hipotiroidismo se describe clásicamente como un bajo nivel de T4 y T3 y elevado nivel plasmático de TSH. Es una enfermedad endócrina frecuente, que afecta entre el 5 al 8% de las mujeres adultas y un menor porcentaje en el sexo masculino. Un rango de manifestaciones cardiovasculares, como se desarrollará *a posteriori*, se asocian con el hipotiroidismo crónico incluyendo bajo índice cardíaco, disminución del volumen in-

Tabla 2. Acciones de la hormona tiroidea en el sistema cardiovascular

Acciones directas	Acciones Indirectas
Regulación de genes específicos miocárdicos	Aumento de la actividad adrenérgica
Regulación en la expresión de receptores de hormona tiroidea	Aumento del trabajo cardíaco
Aumento de la contractilidad cardíaca	Hipertrofia cardíaca
Disminución en la resistencia vascular sistémica	Incremento del volumen intravascular

travascular, aumento en la RVS e HTA en un subgrupo de pacientes.

Los cambios hemodinámicos que se observan en el hipotiroidismo se resumen en la Tabla 3¹².

Los signos más comunes son bradicardia, hipertensión arterial leve, pequeña presión de pulso, y una actividad precordial atenuada al examen físico. Otras características inespecíficas, son la elevada concentración de colesterol y creatinin kinasa plasmática. El derrame pericárdico y mixedema pueden presentarse en pacientes con hipotiroidismo severo y de larga data¹³.

El VM se encuentra disminuido en reposo, debido a la reducción tanto del volumen sistólico como de la frecuencia cardíaca, reflejando las acciones de la HT en el cronotropismo y en el inotropismo cardíaco.

Debido al aumento de la RVS, y la reducción del volumen intravascular, se desencadena una disminución en la onda de pulso, tiempo de circulación prolongado y una menor perfusión en ciertos tejidos.

La disminución en la perfusión cutánea es responsable de la palidez de la piel e intolerancia al frío¹⁴.

En la mayoría de los tejidos, la disminución en el flujo sanguíneo es proporcional al menor consumo de oxígeno; por ende, la diferencia arteriovenosa de oxígeno permanece dentro de los valores de la normalidad.

En el hipotiroidismo grave y primario, el índice cardiotorácico se halla incrementado y los sonidos cardíacos disminuidos en su intensidad. Estos hallazgos se deben, principalmente, a derrame pericárdico de un fluido con contenido proteico y de glucosaminoglicanos. Además de los cambios observados a nivel del líquido pericárdico, el miocardio también se encuentra dilatado.

Raramente, el derrame pericárdico es de magnitud suficiente como para producir taponamiento cardíaco⁵.

Por el contrario, en el hipotiroidismo hipofisario o secundario el índice cardiotorácico no presenta cambios¹³.

Los hallazgos ecocardiográficos del hipotiroidismo consisten en una alta incidencia de hipertrofia septal asimétrica y una obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo sugiriendo una estenosis subaórtica¹⁵⁻¹⁷. Esta respuesta revierte cuando el mixedema es tratado con la terapia sustitutiva hormonal. La combinación de agrandamiento cardíaco, las alteraciones hemodinámicas y electrocardiográficas y los cambios de las enzimas plasmáticas (creatinin kinasa, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa), que ocurren en esta patología, definen el "corazón mixedematoso". Si no hay presencia de enfermedad cardíaca subyacente el tratamiento sustitutivo hormonal permite corregir las alteraciones hemodinámicas, electrocardiográficas y de marcadores enzimáticos y retorna el índice cardiotorácico a los valores previos.

El bajo índice cardíaco es originado por bradicardia, una disminución en el llenado ventricular y menor contractilidad miocár-

dica¹⁸. La RVS puede elevarse en un 50%, y por otra parte la relajación diastólica y el llenado verse enlentecidos. Sin embargo, la IC es rara porque el índice cardíaco es usualmente suficiente para las bajas demandas del oxígeno periférico.

Cuando se utiliza la tomografía de emisión de positrones para evaluar el consumo de oxígeno en pacientes con hipotiroidismo, se demuestra que estos pacientes tienen una menor eficiencia en el trabajo miocárdico en comparación con los sujetos controles¹⁹.

De un 10 a un 25% de los pacientes presentan hipertensión arterial diastólica, la cual se combina con un aumento de la RVS, produciendo un aumento de la postcarga y del trabajo cardíaco. El hipotiroidismo incrementa la presión arterial diastólica (PAD) y disminuye la presión arterial sistólica (PAS), reduciendo la presión de pulso⁵.

Como en el hipotiroidismo hay un aumento de la RVS y una disminución del VM, la presión arterial media (PAM) en la mayoría de los casos no se ve modificada.

El hipotiroidismo, al igual que en la hipertensión arterial (HTA) y en el envejecimiento, conduce a una reducida actividad de SERCA2, y por lo tanto, a una alteración en el ciclo del calcio, generando una disfunción diastólica del VI¹.

A diferencia de lo que se observa en el hipertiroidismo, donde hay alta incidencia de arritmias auriculares y raramente extrasístoles ventriculares, en el hipotiroidismo sucede lo contrario. El hipotiroidismo prolonga el potencial de acción y el intervalo QT, lo que predispone a irritabilidad ventricular, y en raros casos, *torsades des pointes*. Estos cambios se deben en parte a los efectos regulatorios sobre la expresión de los canales iónicos a nivel miocárdico mediados por la T3. En el hipotiroidismo experimental, se ha descrito una alteración en la expresión de los niveles de ARN mensajero de los canales de K dependiente de voltaje, hallando en el 65% de los ratones una prolongación del complejo QRS y en el 55% un aumento del intervalo QT⁹.

El coma mixedematoso puede manifestarse clínicamente como colapso hemodinámico y shock cardiogénico. Este cuadro mejora francamente con el tratamiento sustitutivo hormonal por vía endovenosa.

Cada vez se obtiene mayor número de evidencias de que el hipotiroidismo es un factor independiente de progresión de enfermedad cardíaca hasta su evolución a IC y que puede representar un factor directo que influye en la evolución y en el pronóstico de estos pacientes.

El hipotiroidismo genera una disminución en las presiones de llenado ventricular y en la contractilidad lo que conduce a atrofia de miocitos, determinando efectos negativos sobre las proteínas contráctiles y transportadoras de calcio.

Debido a que el hipotiroidismo es fácilmente diagnosticado y tratado, los datos que últimamente se obtienen se basan principalmente en estudio de casos. Por el contrario, en los trabajos publicados con anterioridad, los síntomas de IC, incluyendo la dilatación de cavidades cardíacas eran frecuentemente publicados en los pacientes con hipotiroidismo. No es fácil poder determinar cuando el hipotiroidismo conduce a IC, dado que puede generar cambios cardiovasculares que se superponen con la misma. Ejemplo de ello, es la disminución del VM y del inotropismo y un aumento del diámetro de cavidades/grosor parietal. Varios mecanismos celulares potenciales son los que pueden

Tabla 3. Cambios hemodinámicos en el hipotiroidismo

RVS (dinas/seg/cm)	2100-2700
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	60-80
Fracción de eyección (%)	< 60%
Volumen minuto (litros/min)	< 4,5
Tiempo de relajación isovolumétrica (mseg)	> 80
Volumen intravascular (% del valor normal)	84,5

conducir a IC en el hipotiroidismo. Los mismos se postulan a continuación:

- Alteración de los lípidos plasmáticos y aterosclerosis acelerada.
- Estimulación de fibrosis miocárdica.
- Vasoconstricción.
- Inducción de un programa genético que asemeja a la patología hipertrófica.

Estudios clínicos han caracterizado a los pacientes hipotiroideos como aquéllos que son portadores de ventrículos con paredes delgadas y dilatadas.

Los cambios en la expresión génica son también similares a los que se encuentran en enfermedades cardíacas que progresan a IC. En el hipotiroidismo se producen cambios en las proteínas contráctiles y en las transportadoras de calcio. Se observa una disminución en la expresión de los genes regulados positivamente por T3, α MHC y SERCA2, mientras que la expresión de genes regulados negativamente se incrementa, tales como β MHC y fosfolamban. Sin embargo, la represión en la transcripción de la β MHC es un proceso más complejo y más lento que la inducción en la α MHC⁸.

El hipotiroidismo crónico genera dilatación de las cavidades cardíacas ante la adición de series de sarcómeros a pesar de la reducción de la masa cardíaca que se observa. Estos cambios celulares se reconocen como componentes de IC. Además se observa una reducción en las arteriolas del miocardio. Estos cambios en la microcirculación ocurren precozmente debido a que la pérdida de las arteriolas ya se evidencia a las 6 semanas del hipotiroidismo experimental¹².

Los efectos del hipotiroidismo en el corazón son más difíciles de caracterizar con respecto a la IC. Típicamente, la IC es precedida por un período de estrés miocárdico (es decir HTA o isquemia), ante la misma se desencadena una hipertrofia como respuesta compensadora, aunque posteriormente puede evolucionar a la dilatación cavitaria y a la disfunción como bomba. Se ha demostrado claramente que se incrementa la relación entre dilatación cavitaria/grosor parietal durante la fase compensadora. Es característico en la progresión de la IC que esto se refleje a través del elongamiento del miocito sin cambios en el área transversal durante la fase de transición. Los mismos hallazgos se encuentran en el hipotiroidismo experimental, pero en este caso es debido a la atrofia de los miocitos en el área transversal sin cambios en la longitud del mismo, difiriendo con los cambios morfológicos patognomónicos de la IC. Luego de un año de hipotiroidismo, se genera una dilatación de cavidades y elongación del miocito secundaria a una adición de series de sarcómeros; en consecuencia, esto puede ser la mayor evidencia de que el hipotiroidismo puede eventualmente llevar a una IC distintiva. Probablemente, la reducción en la masa cardíaca sea secundaria al menor trabajo miocárdico.

Se ha demostrado que la disminución del VM en el hipotiroidismo es secundaria a la caída de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico. Sin embargo, en el hipotiroidismo crónico, parece verse cambios en la precarga que podría generar estímulos suficientes para inducir el estiramiento en el miocito. Poco es lo que se conoce en la actualidad de las señales específicas que conducen al agregado de series de sarcómeros, pero diversas moléculas han sido implicadas en este mecanismo. Además, no se puede excluir la posibilidad de que un estímulo, aún

no identificado, pueda inducir elongamiento celular independientemente de aquel gatillado por un estímulo mecánico.

En el hipotiroidismo, se encuentran afectadas las propiedades vasorreactivas, tanto el flujo sanguíneo en reposo como aquel observado secundariamente a la administración de adenosina. Datos morfométricos revelan que las alteraciones en el flujo sanguíneo son probablemente debidas a pérdida de arteriolas (rarefacción). El mismo patrón se ha hallado en los hámsteres con miocardiopatía dilatada, en los cuales, se encuentra el patrón de hipotiroidismo subclínico: T3 normal, elevada tirotrófina hipofisaria (TSH).

Se ha observado la rarefacción de arteriolas miocárdicas en ratas *knock out* de óxido nítrico sintetasa (eNOS), y la disponibilidad de óxido nítrico (ON) y la eNOS se encuentran disminuidas en el hipotiroidismo. Probablemente, la reducción de eNOS en el hipotiroidismo juegue un rol primordial en la rarefacción arteriolar. Es importante remarcar que la regulación positiva de la eNOS es un fuerte candidato para la angiogénesis coronaria inducida por HT.

El hipotiroidismo puede alterar el remodelamiento cardíaco a través de 2 mecanismos celulares: elongamiento del miocito y la pérdida arteriolar, y puede progresar al desarrollo de IC. Aun queda pendiente por investigar que magnitud debe alcanzar la disfunción de la glándula tiroidea para generar tales cambios, la pregunta a hacerse es ¿cómo gatilla la función tiroidea a la pérdida arteriolar? y ¿será el mismo mecanismo en los seres humanos?

Ecocardiograma en el hipotiroidismo

En el hipotiroidismo no tratado y de larga data se observa a través del ecocardiograma una asimetría o un desproporcionado engrosamiento en el septum interventricular¹⁵⁻¹⁷. Estos hallazgos son descriptos tanto en el sexo masculino como en el femenino, y son independientes del grupo etario y se constatan luego de dos años del hipotiroidismo.

La evidencia ecocardiográfica más frecuente es la hipertrofia septal asimétrica. Los pacientes con hipotiroidismo clínicamente manifiesto, presentan un septum interventricular más grueso que los pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS) y que los sujetos controles¹³. Una tendencia similar aunque no significativa se observó para la pared posterior. La masa ventricular izquierda (MVI) es un 20% mayor en los pacientes con hipotiroidismo clínico que en los dos grupos anteriormente mencionados.

También, fueron encontradas otras características ecocardiográficas de la miocardiopatía hipertrófica, desde la excursión septal marcada hasta un anormal movimiento anterior sistólico (SAM) de la válvula mitral.

Cuando se combina el SAM (espontáneo o inducido farmacológicamente), junto con la reducción en el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el patrón de la hipertrofia septal asimétrica se torna indistinguible de la clásica hipertrofia por estenosis subaórtica¹⁵⁻¹⁷.

La reducción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, disminución de la excursión sistólica septal y un aumento del diámetro de fin de diástole, conducen a un restringido llenado del ventrículo izquierdo. El menor aporte del septum interventricular sobre la eyección del ventrículo izquierdo y la obstrucción

del tracto de salida llevan a una reducción de la función cardíaca.

El derrame pericárdico es significativamente más frecuente en el hipotiroidismo manifiesto que en el subclínico (37%). Los pacientes con derrame pericárdico tienen valores más bajos de T4 y más altos de TSH¹³. La incidencia de derrame pericárdico en el hipotiroidismo ha variado en anteriores estudios entre el 30 y el 83%. Los distintos porcentajes pueden ser atribuidos a la variabilidad entre estudios en lo referente a la severidad de la enfermedad, tiempo de evolución de la misma o a los criterios de selección de pacientes.

Finalmente, se puede concluir que el paciente hipotiroideo de larga data presenta hipertrofia septal asimétrica con o sin características de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, y que la misma comparte características indistinguibles con la hipertrofia por estenosis subaórtica.

Tomografía de emisión de positrones y resonancia magnética nuclear en el hipotiroidismo

Estas técnicas son de gran utilidad para medir la función ventricular global y regional del miocardio.

La combinación de la tomografía de emisión de positrones (PET), en cuanto al metabolismo de oxígeno, y los estudios de la función contráctil cardíaca pueden ser útiles para estimar la eficiencia miocárdica a través de los métodos no invasivos.

La resonancia magnética nuclear (RMN) demostró que los pacientes hipotiroideos presentan valores más elevados de masa del ventrículo izquierdo. Un volumen de fin de sístole mayor y un volumen de fin de diástole menor, generando un menor volumen sistólico y FEy disminuida. El VM se encuentra disminuido y la RVS aumentada, como se remarcó anteriormente. Debido al menor volumen sistólico y a la menor frecuencia cardíaca, el índice de trabajo sistólico es significativamente menor.

En lo que respecta al grosor parietal o regional y al engrosamiento, en el hipotiroidismo se halla un grosor significativamente mayor en los 4 segmentos miocárdicos mientras que el engrosamiento, como medida de la contractilidad, se encuentra reducido, y aumenta significativamente durante el tratamiento sustitutivo hormonal.

Los métodos no invasivos, que estiman el metabolismo de oxígeno, sumados a aquellos que constatan la función cardíaca, demuestran una reducción en el consumo miocárdico de oxígeno en el hipotiroideo. Esta disminución parece ser menos pronunciada en comparación al trabajo cardíaco.

La RMN permite evaluar con exactitud la masa ventricular. Una de las explicaciones de tal incremento es debida al aumento de la matriz extracelular ante la creciente síntesis de colágeno y de glucosaminoglicanos, contribuyendo a la reducida capacidad contráctil.

Para concluir, debe hacerse notar que el consumo de oxígeno miocárdico se encuentra íntimamente ligado con el trabajo cardíaco, entendiendo que el inotropismo y la frecuencia cardíaca se encuentran disminuidos en el hipotiroidismo; se puede asumir que también lo estará el consumo de oxígeno. Utilizando PET con ¹¹C] acetato se pueden confirmar estas suposiciones.

Como se sugirió anteriormente, el hipotiroidismo puede contribuir a agravar o exacerbar una enfermedad cardíaca subyacente generando IC. Un diagnóstico precoz en la alteración del consumo de oxígeno puede permitir ajustar el tratamiento sustitutivo hormonal¹⁹.

Hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular

El HS es una enfermedad frecuente definida por elevación de la TSH con niveles circulantes de HT dentro de los valores de la normalidad. La prevalencia de la misma en la población general es del 5,6%²⁰ al 10,8%²¹, alcanzando alrededor del 15% en las mujeres mayores de 60 años²². La mayor parte de los casos de HS es debida a una lenta progresión de la disfunción tiroidea, causados por una tiroiditis autoinmune. Se piensa, que la mayoría de estos pacientes evolucionan a un hipotiroidismo clínico.

Los síntomas y los signos presentados en el HS, no son patognomónicos, por ende el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento dependen fundamentalmente del dosaje de HT y TSH plasmáticos.

A pesar de que aún queda por determinar la relevancia clínica del HS, estos pacientes presentan un aumento en los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL), de prevalencia de enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica, y un perfil hemostático negativo²³. Además, se observan diversas anomalías cardíacas tales como disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en reposo y alteración de la función sistólica durante el ejercicio²⁷. Estas anomalías son, probablemente, responsables del amplio espectro de síntomas de disfunción tiroidea observada en los pacientes con HS¹⁹.

Se observa una disfunción diastólica en los pacientes con HS, además, hay evidencias de la existencia de una disfunción sistólica en las disfunciones tiroideas leves incluso en reposo.

En los pacientes con tiroiditis autoinmune que aún mantienen niveles de TSH dentro de la normalidad, se presentan alteraciones tanto de la función diastólica como de la sistólica.

No hay duda, que los pacientes con HS tienen disfunción diastólica, lo que aún permanece en discusión es si la función sistólica se halla afectada en regla general en este grupo. Algunos autores concluyen que la disfunción sistólica se encuentra incluso en etapa de reposo²³.

Recientemente, se ha demostrado por diferentes métodos no invasivos (análisis textural de ultrasonografía miocárdica, impedancia cardiográfica, métodos radioisotópicos y por imagen de Doppler tisular), que en estos pacientes se halla afectada la fase sistólica en reposo. Específicamente, los hallazgos que se encuentran en este grupo son: la alteración en la eyección del ventrículo izquierdo, de la relajación diastólica y del llenado ventricular.

Por otra parte, se demostró que el HS es un predictor independiente de enfermedad coronaria¹⁹. Estos resultados concordaron con aquellos observados en los estudios anteriormente publicados, en los cuales se comprobó asociación entre HS y enfermedad coronaria en grupos seleccionados: mujeres de 55 años o mayores²¹, los sobrevivientes de la bomba atómica de Japón²², hombres menores de 50²⁴ y en el estudio de residentes mayores

en la nueva México²⁵. El único estudio que difirió con estos hallazgos fue el recientemente publicado en sujetos de 85 años o mayores²⁶, en el cual el hipotiroidismo subclínico fue asociado con mayor sobrevida; esto último no está bien esclarecido, pero puede hallarse implicado que el HS tiene un comportamiento diferente en los individuos mayores de 85 años en comparación con la población general. El colesterol aumenta en paralelo con el incremento de TSH a partir de 5 µU/L.

Se demostró que la tasa de aterosclerosis y el infarto agudo de miocardio (IAM), en las mujeres con hipotiroidismo subclínico, el odds ratio se incrementa un 1,7 y un 2,3, respectivamente²¹. Es de remarcar, que la presencia de los anticuerpos antitiroideos indicarían un riesgo incrementado.

Una interrelación entre HS y enfermedad cardiovascular es biológicamente plausible, debido a que el HS está asociado con hipercolesterolemia (aunque la evidencia para esto sólo es convincente en individuos con TSH > 10 µU/L), disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI), a la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, este último como marcador de aterosclerosis. Por ende, la asociación entre hipotiroidismo subclínico y los factores de riesgo de aterosclerosis no son simplemente causados por la dislipemia (DLP)^{22,28}.

Una variedad de estudios indican que los cambios en la RVS pueden ser el resultado de la alteración en la vasodilatación dependiente del endotelio, probablemente por una alteración en el ON y en la vía de la ON-L arginina.

En los pacientes con hipotiroidismo subclínico se observa un aumento de la proteína C reactiva y de la homocisteína, ambas asociadas a un aumento del riesgo cardiovascular²⁵. Debido a las anomalías cardíacas, a la disfunción endotelial y a la DLP, los cuales predisponen a la aterosclerosis, parecería ser recomendable el uso de tratamiento sustitutivo hormonal en los pacientes con hipotiroidismo subclínico.

El metabolismo de la hormona tiroidea en las enfermedades cardíacas

En las enfermedades severas no tiroideas, tanto agudas como crónicas, existen cambios en las concentraciones y en el metabolismo de HT³². El metabolismo de la misma se encuentra alterado en muchos pacientes con enfermedades cardíacas agudas o crónicas⁷.

El hallazgo más frecuente es una disminución en la concentración sérica de T3 acompañado de un incremento en la T3 reversa. A esta entidad se la denomina "*síndrome eutiroides enfermo*".

La causa del mismo es multifactorial:

- Disminución de la conversión hepática de T4 a T3 por menor actividad de la 5-monodeiodinasa.
- Menor unión a proteínas.
- Menor volumen de distribución.
- Menor vida media.
- Aumento de la IL-6 que inhibe la actividad de la monodeiodinasa²⁹.

Las principales patologías cardíacas que se acompañan de este síndrome eutiroides enfermo son (Tabla 4):

a- IAM^{5,29}.

b- Posterior a revascularización miocárdica: en este cuadro se

observa un descenso el nivel de T4 total y libre, el cual persiste hasta el cuarto día postoperatorio, siendo desencadenado por hipotermia, hemodilución y una respuesta inflamatoria generando una menor conversión periférica de T4 a T3, alteración en la distribución y una menor vida media.

En el IAM, la declinación en la función cardíaca posterior al evento isquémico, se acompaña de cambios en la expresión de los genes dependientes de la HT, llevando a alteraciones en la contracción y relajación, al igual que ocurre en el hipotiroidismo y en la IC. La HT puede revertir los fenotipos patológicos tanto en la miocardiopatía hipertrófica como isquémica, y por lo tanto mejorar la contractilidad miocárdica.

En los pacientes con IAM no complicado, las concentraciones de triiodotironina caen un 20% y la de T3 libre en un 40% con un nadir en el día 4 luego del IAM^{5,29}.

Las alteraciones tiroideas se asocian, en la IC, con una clase funcional más avanzada, una función ventricular más deteriorada, un perfil catabólico (insulina baja, cortisol alto) y un pobre estado nutricional. Por ello, podría ser particularmente útil evaluar la función tiroidea en pacientes con IC, además de los métodos estándar que evalúan la fracción de eyección (FEy) o la gravedad de los síntomas, ya sea para la evolución o el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca³⁰.

La etiología de la IC rara vez es el hipotiroidismo; pero sin embargo, sí es frecuente observar el síndrome eutiroides enfermo en población con IC avanzada. Este también se observa en el infarto agudo de miocardio y posterior a cirugías cardiopulmonares tanto en adultos como en niños³¹. Un bajo índice T3/T3 reverso es un indicador independiente de mal pronóstico, de morbilidad en esta población de pacientes. Aún queda por determinar si el bajo nivel plasmático de T3 contribuye al deterioro de la función cardíaca en este subgrupo de pacientes o si es meramente un marcador de enfermedad severa.

La reducción de la T3 se considera un mecanismo de adaptación al incremento del catabolismo que existe en los pacientes con IC avanzada.

El síndrome de T3 bajo y la IC presentan características en común. En ambos se halla alterada la expresión génica, por una parte disminuida SERCA2 y α MHC, y por otra parte la β MHC se encuentra aumentada.

Los niveles de T3 son predictores independientes de todas las causas de mortalidad en los pacientes con miocardiopatía dilatada y añade mayor información sobre el pronóstico en este grupo. Los bajos niveles de T3 tienen un valor pronóstico aún dentro de los pacientes con baja FEy³².

Se concluye que el dosaje del perfil tiroideo es útil para poder estratificar a los pacientes con IC.

Estratificación de riesgo en pacientes con IC crónica

Cuando se realiza un análisis univariado se evidencia que las siguientes variables se asocian a mortalidad total: la edad, la clase funcional, la fracción de eyección, el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo y los niveles de T3 libre y total están asociados con mortalidad total³². En el análisis multivariado, sólo la fracción de eyección y el nivel de T3 total fueron los factores predictores independientes.

Cuando se evalúa la mortalidad cardiovascular, los predictores son: la edad, el sexo, la fracción de eyección, el diámetro de fin de diástole ventricular y el nivel de T3 total. En cuanto al análisis multivariado, la fracción de eyección, el sexo y el nivel de T3, son los únicos predictores independientes.

Los pacientes con IC crónica se pueden clasificar en cuatro grupos utilizando un punto de corte de 20% de la FEy y de un valor de T3 total de 1,2 nmol/L. La sobrevida estimada para pacientes con FEy > 20% y con T3 total > 1,2 nmol/L es significativamente mayor con respecto a igual función sistólica pero con valores de T3 < 1,2 (90% y 73%, respectivamente). De igual modo, en los pacientes portadores de una FEy < 20% y T3 total > 1,2 la sobrevida es mayor que en el grupo con T3 < 1,2 (83% versus 61%).

Tratamiento con hormona tiroidea. Uso en la práctica clínica

Por la acción conocida de las HT sobre el corazón y el sistema cardiovascular, es posible su aplicación en las enfermedades cardiovasculares. Entre los médicos no hay un acuerdo en el manejo adecuado de aquellos pacientes con síndrome de T3 bajo, que no presentan enfermedad tiroidea primaria, incluyendo a aquellos con enfermedades crónicas. Hay un supuesto que el tratamiento sustitutivo podría generar taquiarritmias y/o un aumento en el metabolismo cardíaco, consecuentemente desencadenando isquemia miocárdica. Todos estos supuestos no presentan un aval científico, incluso en aquellos pacientes de alto riesgo, por el contrario, el riesgo cardíaco se halla incrementado en los pacientes con baja T3 sin sustitución hormonal. La evaluación de la función tiroidea en los pacientes con enfermedad cardíaca muestra una prevalencia incrementada de síndrome de T3 bajo, en las enfermedades cardíacas graves y en la insuficiencia cardíaca. Varios estudios han demostrado que el tratamiento sustitutivo hormonal presenta beneficios en cuanto a morbimortalidad en los pacientes con miocardiopatía o depresión en la función sistólica del VI, y en aquellos que serán sometidos a cirugía cardíaca sin incrementar los efectos adversos graves³³.

Entendiendo los mecanismos potenciales de la HT, se puede comprender su actuación como agente inotrópico positivo³⁶, derivado en parte por el aumento de la transcripción génica de importantes proteínas regulatorias a nivel del miocito, como se mencionó previamente incluyen a la proteína pesada de la cadena de miosina, la proteína transportadora de calcio, la ATPasa del RE y la fosfolamban. El efecto neto de esto es aumentar la captación del calcio en el RE durante la diástole generando un aumento de la velocidad de relajación diastólica. Además la HT, como se hizo notar en el mecanismo de acción, altera la actividad de los canales de Na⁺/K⁺ de la membrana plasmática

del miocito produciendo un efecto tanto cronotrópico como inotrópico.

La reducción de la RVS que se desencadena por la administración de la HT³⁴ podría ser útil para poder mejorar la función cardíaca sin generar costo en el consumo de oxígeno al actuar disminuyendo la postcarga por un efecto vasodilatador.

Aunque las manifestaciones cardiovasculares de la HT han sido reconocidas desde hace muchos años, la potencial terapéutica de las mismas como agente cardioactivo ha sido reciente.

La administración aguda de T3 en animales normales produce una caída significativa de la RVS concomitantemente con elevación del volumen sistólico y del VM.

Posterior a la cirugía de revascularización miocárdica (CRM), se observa disminución de la RVS, además del incremento en el VM, tanto en animales experimentales como en seres humanos⁴.

Varios estudios sostienen la utilidad potencial de T3 como inotrópico positivo en situaciones seleccionadas, pero el tratamiento con T3, no tendría efecto en el inotropismo del corazón normal y no injuriado.

En varios modelos animales, una respuesta inotrópica se observa dentro de minutos luego de un evento postisquémico cuando la reperfusión miocárdica es tratada con T3. La base bioquímica del inotropismo específico de T3 del miocardio postisquémico reperfundido permanece incierta.

Se sabe que el tratamiento con T4 en pacientes con miocardiopatía dilatada, genera aumento del VM y disminución de la RVS. Cuando se evalúan los efectos a corto y mediano plazo de la administración de tiroxina en dosis de 100 ug/día contra placebo, se encuentra un aumento del VM con disminución de la RVS.

En cuanto al tratamiento en los pacientes con miocardiopatía dilatada, es importante suplir las deficiencias de HT con T3 y no con T4 dada la presencia de una disfunción de la actividad de la deiodinasa que impide la conversión de T4 a T3.

Las fórmulas que hoy día existen presentan una vida media de 7 horas, por ende una simple administración no permitiría mantener una concentración adecuada durante las 24 horas, por ello se requerirá un aporte sostenido de T3 para normalizar la transcripción de genes y mantener una concentración constante de la misma para evitar los efectos adversos más frecuentes de los picos sanguíneos, tal como es la taquicardia.

El tratamiento con T4 es bien tolerado, sin evidencia de desarrollo de hipertiroidismo. Posterior al uso sustitutivo hormonal se demostró que el test del ejercicio, los parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos mejoran marcadamente, se observa principalmente una mejoría en el test de ejercicio. Un mayor consumo de oxígeno en el pico máximo del ejercicio puede ser atribuido a mejoría en la utilización del mismo por el músculo esquelético. La redistribución del flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos a través de la vasodilatación o ante la mejoría del metabolismo muscular por acción local de la T4, estimulando la síntesis proteica, las enzimas mitocondriales e intercambio de fibras rápidas a fibras lentas, situación similar a la que ocurre con el entrenamiento físico, puede ser una de las explicaciones de estos hallazgos^{10,34}.

La administración a largo plazo genera una reducción del diámetro ventricular diastólico probablemente relacionado con la

Tabla 4. Enfermedades cardiovasculares con síndrome eutiroides enfermo

- Revascularización miocárdica en el adulto y niño
- Trasplante cardíaco
- IC
- IAM
- Tratamiento con amiodarona (AMD)
- Paro cardiorrespiratorio

disminución en la RVS y/o con el aumento del inotropismo como se sugiere por el aumento de la FEy y la relación entre FEy/estrés de fin de sístole.

Los cambios de la producción energética, del contenido miofibrilar miocárdico y el aumento de la sensibilidad adrenérgica, documentado por la regulación positiva de los receptores beta 1, pueden estar implicados en la acción inotrópica, así como en los cambios geométricos.

Una de las respuestas tempranas a la administración de HT es la disminución de la RVS. Algunos investigadores han propuesto que la administración de T4 aumenta la actividad metabólica y el consumo de oxígeno, relacionado con la liberación de vasodilatadores locales³⁵.

Una baja RVS disminuye la PAD, la cual incrementa el VM. Este aumento del VM sostiene un aumento del índice metabólico basal y del consumo de oxígeno el cual aumenta la liberación de oxígeno a la periferia.

Por otra parte, se ha planteado el uso de T3 en los donantes con muerte cerebral. La administración de la misma en los donantes con muerte cerebral fue la primera utilidad clínica de la HT, además de su tratamiento conocido de sustitución hormonal. Luego de la muerte cerebral, aparece prontamente un nivel de T3 libre y total disminuido. El uso de T3 normaliza la alteración metabólica existente y mejora la función cardíaca con menor requerimiento de inotrópicos^{5,37}. Basándose en estos datos es que se ha recomendado el tratamiento sustitutivo hormonal en los donantes.

Referencias bibliográficas

1. Roberts C, Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.
2. Gombert-Maitland M, Frishman W. Thyroid Hormone And Cardiovascular Disease. *Am Heart J* 1998;135:187-96.
3. Klein I, Ojamaa M. Thyroid Hormone And The Heart. *Am J Medicine* 1996;101:459-460.
4. Klemperer J, Ojamaa K, Klein I. Thyroid Hormone Therapy in Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;38:329-36.
5. Franklin J, Gammage M. Thyroid Disease: Effects On Cardiovascular Function. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:50-54.
6. Pellizas C, Montesinos M, Repiso-Masini A, Coleoni A. Mecanismos de Acción de Hormonas Tiroideas. *Aspectos Moleculares y Genéticos*. *RAEM* 2002; 39(4):220-241.
7. Klein E, Ojamaa K. Thyroid Hormone And The Cardiovascular System. *N Engl J Med* 2001;344:501-508.
8. Danzi S, Ojamaa K, Klein I. Triiodothyronine-Mediated Myosin Heavy Chain Gene Transcription in the Heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:2255-2262.
9. Pazos-Moura C, Dale Abel E, Boers M, Moura E, Hampton T, Wang J, Morgan J, Wondisford F. Cardiac Dysfunction Caused by Myocardium-Specific Expression of a Mutant Thyroid Hormone Receptor. *Circ Res* 2000;86:700.
10. Moruzzi P, Doria E, Agostini G. Medium Term Effectiveness of L-Thyroxine treatment in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Med* 1996;101:461-467.
11. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, Fazio S, Sacca L. Impact Of Hyperthyroidism And Its Correction On Vascular Reactivity In Humans. *Circulation* 2001;104:3076-3080.
12. Tang Y, Kuzman J, Said S, Anderson B, Wang X, Gerdes M. Low Thyroid Leads to Cardiac Atrophy With Chamber Dilatation, Impaired Myocardial Blood Flow, Loss of arterioles, And Severe Systolic Dysfunction. *Circulation* 2005;112:3122-3130.
13. Vilchez F, Castillo L, Pi J, Ruiz E. Manifestaciones Cardíacas del Hipotiroidismo Primario. Factores Determinantes y Respuesta al Tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:893-900.
14. Larsen R, Davies T, Hay I. The thyroid Gland. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th Edition 1998;11:389-515.
15. Santos AD, Miller. Echocardiographic Characterization of the Reversible Cardiomyopathy of Hypothyroidism. *Am J Med* 68:657-682.1980.
16. Santos A, Miller P, Mathew P, Wallace W, Cave W, Hinojosa L. Echocardiographic Characterization Of The Reversible Cardiomyopathy Of Hypothyroidism. *Am J Med* 1980;68:675-682.
17. Nieto A, Cuevas J, González A, González A, López-Chozas J, Aragón L. Hipertrofia septal asimétrica reversible asociada a hipotiroidismo subclínico. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:792-795.
18. Forfar JC. Left ventricular Function in hypothyroidism. *Br Heart J* 1982;48:278-284
19. Bengel F, Nekolla G, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler S, Schwaiger M. Effect of Thyroid Hormones On Cardiac Function, Geometry, And Oxidative Metabolism Assessed Noninvasively By Positron Emission Tomography And Magnetic Resonance Imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1822-7.
20. Walsh J, Bremner A, Bulsara M, O'Leary P, Leedman P, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical Thyroid Dysfunction As A Risk Factor For Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2467-2472.
21. Hak A, Pols H, Visser T, Dexhage H, Hofman A, Witteman J. Subclinical Hypothyroidism Is An Independent Risk Factor For Atherosclerosis And Myocardial Infarction In Elderly Women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-278.
22. Imaizumi M, Akaoshi M, Ichimaru S. Risk for Ischemic Heart Disease And All Cause Mortality in Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3365-3370.
23. Zoncu S, Pigiariu F, Putzu C, Pisano L, Vargiu S, Deidda M, Mariotti S, Mercurio G. Cardiac Function in Borderline Hypothyroidism: a Study by Pulsed Wave tissue Doppler Imaging. *Eur J Endocrinol* 2005;152:527-533.
24. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical Hypothyroidism is Associated With a Low-Grade Inflammation, Increased Triglyceride Levels And Predicts Cardiovascular Disease in Males Below 50 Years. *Clin Endocrinol* 2004;61:232-238.
25. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of Subclinical Hypothyroidism On Serum Total Homocysteine Concentrations, The Prevalence of Coronary Heart Disease (CHD), And CHD Risk Factors in The New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003;13:595-600.
26. Gussekloo J, Van Exel E, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. *JAMA* 2004;292:2591-2599.
27. Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA. Left Ventricular Performance in Subclinical Hypothyroidism. *QJM* 1985;224:857-65.
28. Mya MM, Aronow WS. Increased Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Older Men and Women With Subclinical Hypothyroidism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:68-69.
29. Ojamaa K, Kenessey A, Shenoy R, Kleiner I. Thyroid Hormone Metabolism and Cardiac Gene Expression After Acute Myocardial Infarction in the Rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1319-E1324.
30. Kozdag G, Ural D, Agacdiken A, Kahraman G, Sahin T, Ral E, Komsuoglu B. Relation Between Free Triiodothyronine/Free Thyroxine Ratio, Echocardiographic Parameters And Mortality In Dilated Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7:113-118.
31. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abatte A, Donato L. Low T3 Syndrome. A strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease. *Circulation* 2003;107:708-713.
32. Kontoleon P, Anastasiou-Nana M, Papapetrou P, Alexopoulos G, Ktenas V, Rapti I, Tsalalou E, Nanan J. Hormonal Profile In Patients With Congestive Heart Failure. *Inter J Cardiol* 2003;87:179-183.
33. Brokchin MM, Klein I. Low T3 Syndrome in a Patient With Acute Myocarditis. *Clinical Cornerstone*. Treatment Options for Thyroid Disease 7(2):528-529.
34. Moruzzi P, Doria E, Agostini G, Capaccione V, Sganzerla P. Usefulness of L-Thyroxine to Improve Cardiac and Exercise Performance In Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:374-378.
35. Klemperer J, Klein I, Gomez M, Helm R, Ojamaa K, Thomas J, Isom W, Krieger K. Thyroid Hormone Treatment after Coronary Artery bypass Surgery. *N Engl J Med* 1995;333:1522-1527.
36. <http://nichd.nih.gov/cochrane/Dimmick/DIMMICK.HTM>
37. Haldón J, Martínez A, Ordóñez A, Marques J, Borrego J, Serrera J. Hipotiroidismo y daño miocárdico en donantes cardíacos. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:735-740.