

## CARDIOLOGÍA CLÍNICA

# Manifestaciones cardíacas del hipotiroidismo primario. Factores determinantes y respuesta al tratamiento

Francisco González Vélchez\*, Luis Castillo, Javier Pi y Enrique Ruiz

Secciones de \*Cardiología y Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Yagüe. Burgos.

*contracción miocárdica/ derrame pericárdico/ ecocardiografía/ función sistólica/ función ventricular/ hemodinámica/ hipotiroidismo primario/ miocardio/ tiroxina*

**Introducción y objetivos.** Estudios previos no han establecido definitivamente la magnitud y los determinantes de las manifestaciones cardíacas del hipotiroidismo primario. El presente estudio pretende valorar los efectos de la hipofunción tiroidea sobre la estructura y la función cardíacas.

**Pacientes y métodos.** Estudiamos mediante ecocardiografía a 19 pacientes con hipotiroidismo manifiesto, a 23 con hipotiroidismo subclínico y a 21 sujetos controles sanos. Los pacientes fueron reestudiados un año después de terapia sustitutiva con L-tiroxina. La función sistólica se valoró mediante la razón de la fracción de acortamiento observada/predicha, calculando esta última mediante la relación inversa de la fracción de acortamiento con el estrés telesistólico ( $p < 0,0001$ ) derivada de los sujetos controles.

**Resultados.** La razón entre fracciones de acortamiento fue menor ( $p = 0,043$ ) y la masa ventricular izquierda mayor ( $p = 0,028$ ) en los pacientes con hipotiroidismo manifiesto que en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y en sujetos controles. Mediante análisis multivariante, la razón entre fracciones de acortamiento estaba en relación con las concentraciones de tiroxina ( $p = 0,0002$ ), la resistencia vascular sistémica ( $p = 0,0001$ ) y la edad ( $p = 0,0009$ ), mientras que la masa ventricular izquierda lo estaba con las concentraciones de tiroxina ( $p = 0,0004$ ) y el peso ( $p = 0,0001$ ). Se observó derrame pericárdico en el 37% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto y en el 9% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico ( $p = 0,03$ ). Su presencia se correlacionó fundamentalmente con las concentraciones de hormona tiroestimulante ( $p = 0,0098$ ). La terapia sustitutiva mejoró la función sistólica en el hipotiroidismo manifiesto. La masa ventricular izquierda no se modificó con el tratamiento. El derrame pericárdico desapareció en todos los pacientes.

**Conclusiones.** El hipotiroidismo primario produce una depresión de la contractilidad y un incre-

mento de la masa ventricular izquierda, ambos en relación con la severidad del déficit hormonal. El derrame pericárdico está fundamentalmente en relación con las concentraciones de tiroxina. La mayoría de las manifestaciones cardíacas del hipotiroidismo revierten tras la terapia con L-tiroxina.

## CARDIAC MANIFESTATIONS OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM. DETERMINANT FACTORS AND RESPONSE THERAPY

**Introduction and objectives.** Previous studies have not fully established the magnitude and determinant factors of cardiac manifestations of primary hypothyroidism. This study was aimed to assess the effects of thyroid deficiency on cardiac performance and structure.

**Patients and methods.** We studied by echocardiography 19 patients with overt and 23 with subclinical hypothyroidism, and 21 control subjects. Patients were restudied one year after L-thyroxine therapy. Systolic function was assessed by the observed/predicted fractional shortening ratio. The predicted fractional shortening was calculated from the inverse relation of fractional shortening to end-systolic stress ( $p < 0.0001$ ) in normal subjects.

**Results.** The observed/predicted fractional shortening ratio was lower ( $p = 0.043$ ) and left ventricular mass was higher ( $p = 0.028$ ) in overt hypothyroidism than in subclinical hypothyroidism and control subjects. By multivariate analysis, fractional shortening ratio was related to thyroxine levels ( $p = 0.0002$ ), systemic vascular resistance ( $p = 0.0001$ ) and age ( $p = 0.0009$ ), and left ventricular mass was related to thyroxine levels ( $p = 0.0004$ ) and weight ( $p = 0.0001$ ). Pericardial effusion was observed in 37% of patients with overt hypothyroidism and 9% of patients with subclinical hypothyroidism ( $p = 0.03$ ), and was mainly related to TSH levels ( $p = 0.0098$ ). Hormone replacement therapy increased systolic function in overt hypothyroidism. Left ventricular mass did not change after therapy. Pericardial effusion disappeared in all patients.

Correspondencia: Dr. F. González Vélchez.  
Sección de Cardiología. 2.ª planta dcha. Hospital General Yagüe.  
Avda. del Cid, 94. 09005 Burgos.  
Correo electrónico: fvilches@hgy.es

Recibido el 27 de abril de 1998.

Aceptado para su publicación el 1 de julio de 1998.

**Conclusions. Primary hypothyroidism produces a decrease in myocardial contractility and an increase in left ventricular mass, both related to the severity of hormone deficiency. Pericardial effusion is mainly related to thyrotrophin plasma levels. Most of cardiac manifestations of hypothyroidism reverse with L-thyroxine therapy.**

**Key words:** *Hypothyroidism. Contractility. Myocardium. Pericardial effusion. Echocardiography.*

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 893-900)

## INTRODUCCIÓN

Es bien conocido desde hace tiempo que el hipotiroidismo afecta a la estructura y a la función cardíacas. Varios estudios han referido una depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo en este contexto<sup>1-10</sup>. Sin embargo, la deficiencia tiroidea altera tanto la precarga como la poscarga<sup>6,10-12</sup>, por lo que la difunción sistólica podría estar en relación con los cambios de estas condiciones de carga más que con un efecto intrínseco sobre la contractilidad miocárdica<sup>10</sup>. Además, se ha descrito una forma reversible de hipertrofia septal asimétrica, indistinguible por ecocardiografía de una miocardiopatía hipertrófica<sup>13</sup>. Finalmente, el derrame pericárdico es un hallazgo frecuente en pacientes hipotiroideos<sup>1,14-18</sup>. Todos estos hallazgos reversionen típicamente tras terapia hormonal sustitutiva. Por otra parte, el hipotiroidismo subclínico es un estado patológico muy prevalente<sup>19</sup> cuyas manifestaciones cardíacas están todavía por definir. Se ha descrito cierto grado de afectación cardíaca en algunos subgrupos de estos pacientes<sup>3,5,20,21</sup>.

El presente estudio ecocardiográfico se propone: *a)* valorar el efecto de diferentes grados de deficiencia tiroidea sobre la función ventricular izquierda, masa ventricular izquierda y sobre la presencia de derrame pericárdico; *b)* establecer los determinantes independientes de dicho efecto, y *c)* confirmar el efecto sobre dichas manifestaciones de la terapia hormonal sustitutiva.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se estudiaron 42 pacientes (36 mujeres y 6 varones; edad  $42 \pm 15$  años; rango, 17-75) con el diagnóstico de hipotiroidismo primario no tratado. Ninguno tenía evidencia de enfermedad valvular o isquémica, hipotiroidismo hipofisario o hipotalámico o hipotiroidismo secundario a fármacos antitiroideos o terapia con yodo radiactivo. Ningún paciente refería clínica significativa desde el punto de vista cardiológico, salvo uno que se encontraba en franca insuficiencia cardíaca. Todos los

pacientes permanecieron en ritmo sinusal a lo largo del estudio. La etiología del hipotiroidismo fue idiopática en 18 pacientes, autoinmune en 21, tiroidectomía en 2 y secundario a tratamiento con litio en el restante.

De acuerdo con su perfil hormonal, los pacientes se dividieron en dos grupos: uno con hipotiroidismo manifiesto (HM) (19 pacientes), con bajas concentraciones plasmáticas de tiroxina ( $T_4$ ) y tiroxina libre ( $fT_4$ ) junto con un aumento de las concentraciones de hormona tiroestimulante (TSH), y otro con hipotiroidismo subclínico (HS) (23 pacientes), con concentraciones elevadas de TSH pero con concentraciones normales de  $T_4$  y  $fT_4$ . Las principales características de ambos grupos se resumen en la **tabla 1**. Los pacientes con HM se incluyeron en el estudio consecutivamente. Los pacientes con HS se incluyeron sólo si se consideraron candidatos para tratamiento hormonal en razón de la existencia de síntomas probablemente susceptibles de mejoría con la terapia o de concentraciones de TSH superiores a  $10 \mu\text{U/ml}$ .

Los pacientes se compararon con los datos correspondientes a 21 sujetos normales, apareados por sexo y edad, seleccionados por la ausencia de historia de cardiopatía y por la normalidad de sus trazados electrocardiográficos, ecocardiogramas y concentraciones hormonales. En cada paciente y sujeto control se obtuvo su consentimiento para participar en el estudio tras explicarle la naturaleza y el propósito del mismo.

Treinta y seis de los 42 pacientes del estudio fueron reestudiados de 6 a 19 meses (media  $13 \pm 3$  meses) después de iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina (dosis media,  $115 \pm 45 \mu\text{g/día}$ ). En el momento del estudio todos tenían concentraciones normales de  $T_4$  y  $fT_4$ , aunque 5 pacientes tenían concentraciones moderadamente bajas de TSH ( $T_4$ :  $10,24 \pm 1,05 \mu\text{g/dl}$ ;  $fT_4$ :  $1,64 \pm 0,32 \text{ ng/ml}$ ; TSH:  $0,12 \pm 0,04 \mu\text{U/ml}$ ), y 6 un ligero hipotiroidismo subclínico ( $T_4$ :  $7,17 \pm 0,44 \mu\text{g/dl}$ ;  $fT_4$ :  $1,14 \pm 0,17 \text{ ng/ml}$ ; TSH:  $6,96 \pm 2,47 \mu\text{U/ml}$ ). Cuatro pacientes se perdieron en el seguimiento y otros 2 fueron excluidos del mismo por presentar, respectivamente, hipotiroidismo manifiesto e hipertiroidismo.

Las concentraciones plasmáticas de  $T_4$ ,  $fT_4$  y TSH se midieron mediante un ensayo comercial de inmunoadsorción enzimática ( $T_4$ ,  $fT_4$  y TSH Enzymun-Test de Boehringer Mannheim Immunodiagnosics, Mannheim, Alemania), en la misma semana que se realizaron los estudios ecocardiográficos. La presión arterial se midió mediante esfigmomanometría con el paciente en decúbito al final del estudio ecográfico.

### Ecocardiografía

Todos los estudios se realizaron con aparatos comerciales y transductores de 2,5 MHz, grabándose en cintas de vídeo VHS para su posterior análisis. Las mediciones se realizaron usando el paquete in-

**TABLA 1**  
**Datos clínicos y de laboratorio en pacientes con hipotiroidismo manifiesto y subclínico y en sujetos controles**

Variable	Grupo control	Hipotiroidismo manifiesto	Hipotiroidismo subclínico	p
Número de pacientes	21	19	23	–
Edad (años)	40 ± 16	40 ± 18	43 ± 13	NS
Sexo (M/V)	18/3	14/5	22/1	NS
Peso (kg)	59 ± 6	71 ± 15 <sup>*,**</sup>	65 ± 12	0,01
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23 ± 3	28 ± 5 <sup>*</sup>	27 ± 4 <sup>*</sup>	0,02
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,60 ± 0,10	1,74 ± 0,17 <sup>*,**</sup>	1,65 ± 0,16	0,02
Presión arterial sistólica (mmHg)	118 ± 11	122 ± 23	126 ± 20	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 ± 7	72 ± 21	74 ± 13	NS
Presión arterial media (mmHg)	116 ± 10	113 ± 28	116 ± 20	NS
Frecuencia cardíaca (lat/min)	73 ± 13	69 ± 15	73 ± 16	NS
Duración de la enfermedad (meses)	–	50 ± 62	21 ± 28	NS
Etiología (idiopática/autoinmune/otras)	–	9/8/2	9/13/1	NS
T <sub>4</sub> (g/dl)	8,40 ± 1,80	1,98 ± 1,28 <sup>*,**</sup>	6,70 ± 1,20	0,0001
f-T <sub>4</sub> (ng/ml)	1,17 ± 0,13	0,41 ± 0,24 <sup>*,**</sup>	1,01 ± 0,12	0,0001
TSH (μU/ml)	2,27 ± 1,3	90 ± 13 <sup>*,**</sup>	12 ± 6	0,0001

\*Significativo respecto a grupo control; \*\*significativo respecto a hipotiroidismo subclínico.

formático ya incorporado en los aparatos, considerando para los análisis la media de cinco ciclos cardíacos.

Los grosores parietales y las dimensiones de la cavidad del ventrículo izquierdo se midieron sobre los registros en modo M guiados por ecografía bidimensional de acuerdo con las normas de la American Society of Echocardiography<sup>22</sup>. La fracción de acortamiento y la velocidad media de acortamiento circunferencial corregida para la frecuencia cardíaca se calcularon por los métodos ya descritos<sup>23</sup>. Los volúmenes ventriculares se estimaron mediante la fórmula de Teichholz<sup>24</sup>, usándose después para calcular la fracción de eyección, el volumen latido y el gasto cardíaco. La resistencia vascular sistémica (dinas·s·cm<sup>-5</sup>) se calculó como 80 × (presión arterial media – presión auricular media derecha) / gasto cardíaco. Un valor de 7 mmHg se usó como estimador no invasivo de la presión auricular media<sup>10</sup>. El estrés telesistólico meridional (ETS) se determinó mediante la fórmula de Reichek et al<sup>25</sup>.

Para evaluar la función ventricular izquierda independientemente del ETS, se calculó la relación entre la fracción de acortamiento real (FAo), derivada de las medidas ecocardiográficas, y la predecible para el nivel de ETS de cada paciente (FAp). Esta última se calculó a partir de la ecuación de regresión derivada de nuestros sujetos normales:  $FAp (\%) = 191,5 - 32,6 \times \log_{10} (ETS \times 10^3)$  ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,0001$ ). La relación entre fracción de acortamiento y ETS ha demostrado ser previamente un índice sensible para detectar variaciones sutiles de la contractilidad por métodos no invasivos<sup>26</sup>. Por tanto, la relación FAo/FAp es un índice de función sistólica independiente de la poscarga, cuyo valor en sujetos normales debe aproximarse al 100%, con valores menores para casos de

disfunción sistólica y mayores para casos de función hiperdinámica.

La masa ventricular izquierda (MVI) se calculó de acuerdo con la ecuación validada por Devereux et al<sup>27</sup>. Las dimensiones ventriculares se normalizaron para la altura del paciente y la MVI para la altura del paciente y la superficie corporal<sup>28</sup>. La geometría ventricular se valoró mediante el grosor relativo ( $2 \cdot PPd/DTD$ ) y la razón  $SIVd/PPd$ . Para poder comparar los resultados con los de otros estudios, también se determinaron los intervalos de tiempo sistólicos medidos mediante Doppler pulsado como se ha descrito previamente<sup>6</sup>. La razón tiempo preeyectivo/tiempo de eyección se calculó a partir de ellos.

La presencia y la severidad de derrame pericárdico se evaluaron cualitativamente mediante ecografía bidimensional (grado ligero, moderado y severo).

La variabilidad intraobservador para las mediciones ecográficas en 10 pacientes seleccionados aleatoriamente fueron  $0,01 \pm 0,08$  cm para el SIVd y  $-0,05 \pm 0,2$  cm para el DTD del ventrículo izquierdo. El error porcentual medio fue  $7 \pm 7\%$  y  $3 \pm 3\%$ , respectivamente.

### Análisis estadístico

Los datos se resumen como media ± DE. La comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test de Kruskal-Wallis (con la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones) y el test de la  $\chi^2$ , según procediera. Los valores pre y postratamiento se compararon mediante el test de rangos de Wilcoxon para muestras apareadas. Las diferencias entre pacientes con y sin derrame pericárdico se analizaron mediante el test de Mann-Whitney y el test exacto de Fisher, según procediera. Las variables relacionadas independientemente

**TABLA 2**  
**Datos ecocardiográficos y hemodinámicos en pacientes con hipotiroidismo manifiesto y subclínico y sujetos controles**

Variable	Grupo control	Hipotiroidismo manifiesto	Hipotiroidismo subclínico	p
Septo interventricular (cm/m)	0,69 ± 0,10	0,79 ± 0,17*.,**	0,68 ± 0,15	0,048
Pared posterior VI (cm/m)	0,50 ± 0,10	0,59 ± 0,11	0,53 ± 0,09	NS
Volumen telediastólico (ml/m <sup>2</sup> )	64 ± 13	62 ± 20	62 ± 20	NS
Volumen telesistólico (ml/m <sup>2</sup> )	20 ± 8	22 ± 12	20 ± 12	NS
Septo interventricular/pared posterior	0,96 ± 0,16	1,03 ± 0,15	0,96 ± 0,14	NS
Grosor relativo	0,36 ± 0,08	0,41 ± 0,11	0,35 ± 0,06	NS
Índice de masa VI				
Altura (g/m)	81 ± 24	99 ± 26*.,**	80 ± 23	0,028
Superficie corporal (g/m <sup>2</sup> )	80 ± 23	91 ± 19*.,**	76 ± 21	0,046
Fracción de eyección (%)	69 ± 7	66 ± 8	67 ± 8	NS
Fracción de acortamiento (%)	39 ± 5	37 ± 6	37 ± 7	NS
Fracción de acortamiento observada/ predicha (%)	92 ± 8	87 ± 6*.,**	93 ± 10	0,043
Vcf <sub>c</sub> (circ/s)	1,18 ± 0,17	1,19 ± 0,19	1,15 ± 0,21	NS
Índice cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> )	3,18 ± 0,66	2,71 ± 0,81	3,03 ± 0,93	NS
Estrés telesistólico (10 <sup>3</sup> din/cm <sup>2</sup> )	48 ± 14	54 ± 25	58 ± 17	NS
Resistencia sistémica (din·s·cm <sup>-5</sup> )	1.784 ± 451	1.955 ± 724	1.939 ± 733	NS
Período preeyectivo/tiempo de eyección	0,28 ± 0,04	0,39 ± 0,14*.,**	0,30 ± 0,05	0,008
Derrame pericárdico	–	7 (37%)	2 (9%)	0,03

\*Significativo respecto a grupo control; \*\*significativo respecto a hipotiroidismo subclínico; VI: ventrículo izquierdo; Vcf<sub>c</sub>: velocidad media de acortamiento circunferencial corregida para la frecuencia cardíaca.

mente en el grupo de pacientes con la FAo/FAp y la MVI normalizada para la altura se detectaron mediante regresión lineal múltiple. La regresión logística múltiple se usó para determinar los predictores independientes de la presencia de derrame pericárdico. En los análisis multivariantes, las variables previamente seleccionadas en razón de un nivel de significación inferior a 0,10 en el análisis univariante se incluyeron en el modelo *paso a paso*. Estos análisis se realizaron considerando conjuntamente la población de hipotiroidismo manifiesto y subclínico, con objeto de aumentar el tamaño muestral y el rango de condiciones bioquímicas a estudio. Todos los tests fueron bilaterales, considerándose significativos valores de  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con un programa estadístico SPSS 6.1.

## RESULTADOS

### Función ventricular

Se apreció una tendencia no significativa a frecuencias cardíacas más bajas en pacientes con HM (tabla 1). La precarga, valorada indirectamente mediante el volumen diastólico del ventrículo izquierdo, fue similar en los tres grupos (tabla 2). Los pacientes con hipotiroidismo, tanto manifiesto como subclínico, presentaron un incremento no significativo de las resistencias vasculares sistémicas y ETS (tabla 2) con respecto a los sujetos control. No hubo diferencias entre los gru-

pos respecto a la fracción de eyección, fracción de acortamiento y velocidad de acortamiento circunferencial corregida para la frecuencia cardíaca. Sólo un paciente, perteneciente al grupo de HM, tenía una fracción de eyección inferior al 50%. Sin embargo, la FAo/FAp fue significativamente menor en los pacientes con HM que en los pacientes con HS o sujetos controles (tabla 2).

Considerando a todos los pacientes en conjunto, en el análisis univariante se observó correlación entre la FAo/FAp y las variables que se especifican en la tabla 3. Mediante análisis multivariante, sólo las concentraciones de T<sub>4</sub>, la resistencia vascular sistémica y la edad permanecieron significativamente correlacionadas con la FAo/FAp (tabla 3).

### Masa ventricular izquierda (tabla 2)

Los pacientes con HM tuvieron un SIVd significativamente más grueso que los pacientes con HS y sujetos controles. Una tendencia similar aunque no significativa se observó para la PPd. Por consiguiente, no hubo diferencias entre grupos para el cociente SIVd/PPd, y ningún paciente presentó un valor para este parámetro superior a 1,3. La MVI fue un 20% mayor en los pacientes con HM que en los otros dos grupos. En el análisis univariante, se encontraron correlaciones significativas entre la MVI normalizada para la altura y las variables que se resumen en la tabla 3. En el análisis multivariante, sólo las concentracio-

**TABLA 3**  
**Determinantes de la función sistólica, masa ventricular izquierda y presencia de derrame pericárdico en 42 pacientes con hipotiroidismo**

Variables	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	r	p	r	p
FAo/FAp			0,67*	0,0003*
T <sub>4</sub>	0,41	0,007		0,0002
Resistencia vascular sistémica	-0,30	0,047		0,0001
Edad	0,25	0,10		0,0009
T <sub>4</sub> libre	0,39	0,02		
TSH	-0,30	0,05		
Superficie corporal	-0,39	0,01		
Altura	-0,45	0,003		
Peso	-0,30	0,049		
MVI			0,78*	< 0,0001*
T <sub>4</sub>	-0,42	0,006		0,0002
Peso	0,55	0,0001		< 0,0001
Índice de masa corporal	0,57	0,0001		
Duración de la enfermedad	0,48	0,0037		
Superficie corporal	0,46	0,0023		
T <sub>4</sub> libre	-0,38	0,026		
TSH	0,32	0,035		
Frecuencia cardíaca	-0,32	0,03		
Presión arterial sistólica	0,28	0,07		
Edad	0,26	0,09		
	p**	χ <sup>2</sup>	p	
Derrame pericárdico				
TSH	0,016	6,67	0,0098	
Presión arterial sistólica	0,07	5,79	0,016	
T <sub>4</sub>	0,048			
Edad	0,10			
Presión arterial media	0,068			
MVI	0,078			

\*Valores para el modelo de regresión lineal múltiple; \*\*valor de p para las diferencias entre pacientes con y sin derrame pericárdico; FAo/FAp: relación entre fracción de acortamiento observada y predicha; MVI: masa ventricular izquierda normalizada para la altura.

nes de T<sub>4</sub> y el peso resultaron significativamente correlacionados con la MVI (tabla 3).

### Derrame pericárdico

El derrame pericárdico fue significativamente más frecuente en el HM (37%) que en el HS (9%; p = 0,03) (tabla 2). Sólo dos pacientes con HM tenían derrame pericárdico severo, aunque sin compromiso hemodinámico. Los pacientes con derrame pericárdico tenían valores más bajos de T<sub>4</sub> (2,86 ± 3,27 µg/dl frente a 5,03 ± 2,32 µg/dl; p = 0,048) y más altos de TSH (88,14 ± 52,38 µU/ml frente a 36,11 ± 36,26 µU/ml; p = 0,016) que los pacientes sin él. Significaciones marginales se encontraron para la edad, presión arterial sistólica, presión arterial media y MVI normalizada para la altura (tabla 3). En el análisis multivariante, sólo las concentraciones de TSH y la presión arterial

sistólica resultaron ser predictores significativos de la presencia de derrame pericárdico (tabla 3).

### Efectos del tratamiento

La terapia hormonal sustitutiva tuvo diferentes efectos según que el paciente tuviera un HM o HS (tabla 4). En el primer grupo, la frecuencia cardíaca aumentó un 14% (p = 0,024). En ausencia de cambios mayores en la fracción de eyección, esto resultó en un modesto (alrededor del 12%) y no significativo incremento del gasto cardíaco. La FAo/FAp aumentó significativamente en ausencia de cambios importantes del DTD del ventrículo izquierdo (una estimación de la precarga) y del ETS (una medida de la poscarga). Los índices de MVI tendieron a disminuir tras el tratamiento, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 4). En los pacientes con HS, el trata-



**TABLA 4**  
**Efectos del tratamiento hormonal en pacientes con hipotiroidismo manifiesto y subclínico**

	Hipotiroidismo manifiesto			Hipotiroidismo subclínico		
	Antes de terapia	Después de terapia	p	Antes de terapia	Después de terapia	p
Número de pacientes	17	17	–	19	19	–
T <sub>4</sub> (g/dl)	2,05 ± 1,34	8,56 ± 1,59	0,0001	6,72 ± 1,18	8,41 ± 1,75	0,0001
f-T <sub>4</sub> (ng/ml)	0,45 ± 0,25	1,37 ± 0,22	0,001	0,98 ± 0,11	1,42 ± 0,99	0,0067
TSH (μU/ml)	88 ± 29	2,68 ± 2,97	0,0001	11,88 ± 6,8	3,3 ± 2,03	0,0001
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 6	26 ± 5	0,039	27 ± 4	29 ± 9	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	124 ± 23	127 ± 20	NS	127 ± 18	119 ± 17	0,044
Presión arterial diastólica (mmHg)	73 ± 22	80 ± 14	NS	75 ± 11	70 ± 10	NS
Presión arterial media (mmHg)	115 ± 29	120 ± 21	NS	117 ± 16	110 ± 14	0,035
Frecuencia cardíaca (lat/min)	68 ± 14	79 ± 20	0,024	73 ± 17	74 ± 14	NS
Septo interventricular (cm/m)	0,79 ± 0,18	0,77 ± 0,15	NS	0,68 ± 0,17	0,72 ± 0,13	NS
Pared posterior (cm/m)	0,59 ± 0,11	0,57 ± 0,12	NS	0,53 ± 0,10	0,52 ± 0,10	NS
Volumen telediastólico (ml/m <sup>2</sup> )	62 ± 21	60 ± 16	NS	61 ± 13	60 ± 13	NS
Volumen telesistólico (ml/m <sup>2</sup> )	23 ± 13	19 ± 7	NS	21 ± 6	20 ± 5	NS
Índice de masa VI						
Altura (g/m)	100 ± 27	93 ± 18	NS	80 ± 24	79 ± 20	NS
Superficie corporal (g/m <sup>2</sup> )	91 ± 20	86 ± 16	NS	76 ± 22	74 ± 18	NS
Fracción de eyección (%)	65 ± 8	67 ± 6	NS	65 ± 7	67 ± 5	NS
Fracción de acortamiento (%)	36 ± 6	38 ± 5	NS	36 ± 6	37 ± 4	NS
Fracción de acortamiento observada/predicha (%)	88 ± 6	93 ± 10	0,031	92 ± 10	92 ± 9	NS
Vcf <sub>c</sub> (circ/s)	1,20 ± 0,20	1,12 ± 0,18	NS	1,09 ± 0,15	1,11 ± 0,13	NS
Índice cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> )	2,66 ± 0,79	3,09 ± 0,84	NS	2,93 ± 0,90	2,94 ± 0,67	NS
Estrés telesistólico (10 <sup>3</sup> din/cm <sup>2</sup> )	56 ± 25	56 ± 19	NS	61 ± 16	55 ± 14	NS
Resistencia sistémica (din·s·cm <sup>-5</sup> )	2.001 ± 750	1.794 ± 484	NS	2.001 ± 758	1.776 ± 483	NS
Período preeyectivo/tiempo de eyección	0,40 ± 0,14	0,27 ± 0,05	0,0001	0,31 ± 0,05	0,30 ± 0,05	NS

Abreviaturas como en la [tabla 2](#).

miento produjo una disminución de la presión arterial sistólica ( $p = 0,044$ ) y media ( $p = 0,035$ ). No se evidenciaron, sin embargo, cambios en las condiciones de carga ventricular, contractilidad miocárdica o MVI ([tabla 4](#)). El derrame pericárdico desapareció en todos los pacientes.

## DISCUSIÓN

### Función ventricular

En nuestros resultados se observa que en los pacientes hipotiroideos existe una depresión de la contractilidad miocárdica en comparación con sujetos sanos. Esta hipocontractilidad no se puede explicar por la modificación de las condiciones de carga ventricular, y está relacionada fundamentalmente con la severidad de la deficiencia hormonal. Varios autores han publicado previamente una función sistólica anormal en pacientes hipotiroideos, valorada mediante los intervalos de tiempo sistólicos<sup>1-6</sup>, la fracción de eyección<sup>7-9</sup> o la velocidad de acortamiento circunferencial<sup>2</sup>. La corre-

lación encontrada entre las concentraciones hormonales plasmáticas y diversos índices de función sistólica<sup>1-5</sup> sugieren un efecto directo de la hormona tiroidea sobre el miocardio. Sin embargo, todos estos estudios valoraron la función sistólica mediante índices muy sensibles a las condiciones de carga ventricular. En este sentido, Wieshammer et al<sup>10</sup> encontraron una función cardíaca globalmente deprimida (valorada mediante el gasto cardíaco) sin cambios apreciables en la fracción de eyección o la razón presión/volumen sistólicos en nueve pacientes atiroideos con hipotiroidismo de corta evolución. En estos pacientes existía, por el contrario, una reducción significativa del volumen telediastólico y un aumento de la resistencia periférica total, por lo que los autores concluyeron que la alteración de la función cardíaca era consecuencia de los cambios en las condiciones de carga ventricular. Sin embargo, estos cambios bien podrían estar en relación con un cambio más precoz en el volumen o resistencias vasculares que en la contractilidad miocárdica en una situación de privación tiroidea aguda. Como en estudios previos<sup>6,12</sup>, nuestros pacientes tendían a tener

resistencias sistémicas y ETS más altos que los sujetos normales, pero en el análisis multivariante, la FAo/FAp, parámetro que evalúa la función sistólica ventricular independientemente de la poscarga, estaba correlacionada de manera independiente con las concentraciones plasmáticas de  $T_4$ , demostrándose así que la depresión contráctil en el hipotiroidismo existe y además principalmente en relación a la severidad de la deficiencia hormonal.

El efecto de tratamiento sustitutivo se analizó independientemente para los dos grupos de pacientes considerados. Como ya ha sido publicado, los pacientes con HM normalizaron los índices de función sistólica tras el tratamiento con L-tiroxina<sup>1,4-6,9</sup>, mientras que los pacientes con HS no presentaron ningún cambio<sup>20</sup>, a pesar de que sus valores de  $T_4$  se incrementaron significativamente con el tratamiento. Estas diferencias podrían explicarse por la afectación más importante de la contractilidad antes del tratamiento en los pacientes con HM, o bien por las dosis más altas de L-tiroxina usadas en estos pacientes.

### Masa ventricular

Santos et al<sup>13</sup> describieron una forma reversible de hipertrofia septal asimétrica, indistinguible ecocardiográficamente de la miocardiopatía hipertrófica, en 17 de 19 pacientes con mixedema. A pesar de lo llamativo de este hallazgo, no existen nuevas referencias en la bibliografía posterior que lo confirmen. En nuestro estudio, los pacientes con HM tenían una MVI significativamente mayor que los pacientes con HS o sujetos controles normales. Sin embargo, ninguno de ellos presentaba características ecográficas similares a las de la miocardiopatía hipertrófica. Las discordancias entre nuestro estudio y el de Santos et al<sup>13</sup> pueden deberse a las diferentes características de los pacientes (más jóvenes, menos gravemente enfermos y con una evolución más corta de la enfermedad los nuestros), o bien a que el estudio de Santos et al se realizó con ecografía modo M sin guía bidimensional, lo que bien puede aumentar las posibilidades de medidas espúreas.

La MVI resultó independientemente relacionada con la severidad de la deficiencia hormonal en nuestro estudio. No encontramos, sin embargo, ninguna relación entre la misma y las alteraciones hemodinámicas observadas en nuestros pacientes. Como se ha sugerido previamente<sup>15</sup>, el aumento de MVI en pacientes hipotiroideos podría deberse a una extravasación de proteínas que llevara al edema en el intersticio miocárdico. No obstante, los índices de MVI no disminuyeron después de alcanzado el estado eutiroides. Esto puede deberse a que la reversibilidad de los cambios apreciados en el hipotiroidismo requiera un tiempo más prolongado bajo estado eutiroides para volver a la normalidad. Otra posibilidad es que la reabsorción del edema intersticial debida al tratamiento sustitutivo

se vea al menos parcialmente compensada por un aumento de la síntesis proteica en los miocitos<sup>29</sup>.

### Derrame pericárdico

La incidencia de derrame pericárdico en el hipotiroidismo ha variado en anteriores estudios entre el 30 y el 83%<sup>1,14,17</sup>. Nosotros detectamos un 37% de pacientes con derrame pericárdico entre los pacientes con HM. Las 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 los pacientes. En cuanto a los determinantes de la presencia de derrame pericárdico, Kerber y Sherman<sup>14</sup> y Crowley et al<sup>1</sup> no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de  $T_4$  y TSH entre los pacientes con y sin derrame pericárdico. Por el contrario, nuestro estudio apreció unos valores significativamente superiores de TSH e inferiores de  $T_4$  en los pacientes con derrame pericárdico respecto a los que no lo tenían. Además, las concentraciones de TSH resultaron ser el único parámetro estadísticamente relacionado con la presencia de derrame pericárdico en el análisis multivariante. No es esta la primera vez que se pone en relación las concentraciones de TSH con un efecto biológico<sup>30</sup>. Queda por esclarecer si esta relación se debe a un efecto biológico real de la TSH sobre ciertos tejidos o bien las concentraciones de TSH reflejan de forma más precisa el estado real de la acción periférica de la hormona tiroidea. Por último, al igual que otros autores<sup>14</sup>, no hemos encontrado ningún caso de taponamiento cardíaco, aunque éste se ha descrito en pacientes hipotiroideos<sup>16,18</sup>.

### Limitaciones del estudio

1. No se midieron las concentraciones de  $T_3$ . No obstante, diversos autores<sup>3,21</sup> no han encontrado diferencias en ciertos parámetros de función sistólica en relación con las concentraciones de  $T_3$ .

2. No efectuamos estudios ecocardiográficos seriados, por lo que no hemos podido valorar la velocidad de corrección de las anomalías cardíacas debido a la terapia hormonal. Estudios previos<sup>1,17</sup> han demostrado que dichas anomalías se corrigen rápidamente tras instaurar el tratamiento. Creemos por ello que el período de un año establecido en nuestro estudio es suficiente para valorar adecuadamente el efecto del tratamiento.

3. En conjunto, nuestros pacientes tenían un hipotiroidismo de larga evolución, aunque existía una gran variabilidad individual. Al contrario que otros estudios<sup>6,10,13</sup>, no encontramos ninguna relación entre la afectación cardíaca y la duración de la enfermedad. Esto podría deberse a una verdadera falta de relación entre ambos hechos, o bien ser un indicador de la dificultad de establecer fiablemente la duración de una en-

fermedad que frecuentemente se manifiesta con síntomas y signos muy sutiles.

## CONCLUSIONES

El hipotiroidismo primario produce: *a)* una sutil disminución de la contractilidad miocárdica, principalmente relacionada con la severidad de la deficiencia hormonal; *b)* un incremento en la MVI, también en relación con las concentraciones de  $T_4$ , y *c)* derrame pericárdico en aproximadamente un tercio de los pacientes, en relación con las concentraciones de TSH. El HS no causa alteraciones cardíacas significativas. La mayoría de las manifestaciones cardíacas del hipotiroidismo revierten con el tratamiento hormonal sustitutivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crowley WF, Ridgway C, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med* 1977; 296: 1-6.
2. Cohen MV, Schulman IC, Spenillo A, Surks MI. Effects of thyroid hormone on left ventricular function in patients treated for thyrotoxicosis. *Am J Cardiol* 1981; 48: 33-38.
3. Tseng KH, Walfish PG, Persaud JA, Gilbert BW. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 633-638.
4. Burckhardt D, Staub JJ, Kraenzlin M, Raeder E, Engel U, Cloppenborg P. The systolic time intervals in thyroid dysfunction. *Am Heart J* 1978; 95: 187-196.
5. Bough EW, Crowley WF, Ridgway EC, Walker H, Maloof F, Myers GS et al. Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1.476-1.480.
6. Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J, Meyer J. Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism. *Am J Cardiol* 1995; 75: 645-648.
7. Forfar JC, Muir AL, Toft AD. Left ventricular function in hypothyroidism. Responses to exercise and beta adrenoceptor blockade. *Br Heart J* 1982; 48: 278-284.
8. Donaghue K, Hales I, Allwright S, Cooper R, Edwards A, Grant S et al. Cardiac function in acute hypothyroidism. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 147-149.
9. Smallridge RC, Goldman MH, Raines K, Jones S, Van Nostrand D. Rest and exercise left ventricular ejection fraction before and after therapy in young adults with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Am J Cardiol* 1987; 60: 929-931.
10. Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, Kohler J, Adam W, Stauch M. Left ventricular function at rest and during exercise in acute hypothyroidism. *Br Heart J* 1988; 60: 204-211.
11. Gibson JG, Harris AW. Clinical studies of the blood volume. V. Hyperthyroidism and myxedema. *J Clin Invest* 1939; 18: 59-65.
12. Streeten DHP, Anderson GH, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. *Hypertension* 1988; 11: 78-83.
13. Santos AD, Miller RP, Mathew PK, Wallace WA, Cave WT, Hinojosa L. Echocardiographic characterization of the reversible cardiomyopathy of hypothyroidism. *Am J Med* 1980; 68: 675-682.
14. Kerber RE, Sherman B. Echocardiographic evaluation of pericardial effusion in myxedema. *Circulation* 1975; 52: 823-827.
15. Parving HH, Hansen JM, Nielson SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA. Mechanisms of edema formation in myxedema: increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. *N Engl J Med* 1979; 301: 460-465.
16. Manolis AS, Varriale P, Ostrowski RM. Hypothyroid cardiac tamponade. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1.167-1.169.
17. Khaleeli AA, Memon N. Factors affecting resolution of pericardial effusions in primary hypothyroidism: a clinical, biochemical, and echocardiographic study. *Postgrad Med J* 1982; 58: 473-476.
18. Zimmerman J, Yahalom J, Bar-On H. Clinical spectrum of pericardial effusion as the presenting feature of hypothyroidism. *Am Heart J* 1983; 106: 770-771.
19. Sawin CT, Castelli WP, Hersman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1.386-1.388.
20. Ooi TC, Whitlock ML, Frengley PA, Ibbertson HK. Systolic time intervals and ankle reflex time in patients with minimal serum TSH elevation: response to triiodothyronine therapy. *Clin Endocrinol* 1980; 13: 621-627.
21. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631-642.
22. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1.072-1.083.
23. Devereux RB. Evaluation of cardiac structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, treatment*. Nueva York: Raven Press, 1990; 1.479-1.492.
24. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
25. Reichek N, Wilson J, St John Sutton M, Plappert TA, Goldberg S, Hirshfeld JW. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982; 65: 99-109.
26. Kass DA, Maughan WL. From Emax to pressure volume relations: a broader review. *Circulation* 1988; 77: 1.203-1.212.
27. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.
28. Schmidt-Nielson K. *Scaling: why is animal size so important?* Nueva York: Cambridge University Press, 1984.
29. Bedotto JB, Gay RG, Graham SD, Morkin E, Goldman S. Cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone is independent of loading conditions and  $\beta$  adrenoceptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 632-636.
30. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.249-1.252.