



# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

---

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**“Función tiroidea y homeostasis cardiovascular”**

Autor: Jaime Sánchez-Herrera Saeta

Tutor: Profesora Sara Benedito Castellote

Convocatoria: Febrero 2019

# INDICE

1.Introducción .....	4
1.1. Síntesis de Hormonas Tiroideas.....	4
1.2. Transporte de Hormonas Tiroideas.....	5
1.3. Receptores Nucleares .....	6
1.4. Funciones de las Hormonas Tiroideas .....	8
1.5. Regulación transcripcional génica .....	8
1.6. Modificaciones no genómicas.....	10
2. Objetivos .....	11
3. Métodos.....	11
4. Resultados y Discusión .....	12
4.1. Hipertiroidismo .....	12
4.1.1. Cambios hemodinámicas en el hipertiroidismo.....	13
4.1.2. Hipertensión Pulmonar.....	14
4.1.3. Insuficiencia cardiaca en el hipertiroidismo.....	14
4.1.4. Efecto del tratamiento del hipertiroidismo.....	15
4.2. Hipotiroidismo.....	16
4.2.1. Cambios cardiometabólicos en el hipotiroidismo.....	16
4.2.2. Insuficiencia cardíaca e hipotiroidismo.....	17
4.2.3. Arritmias e hipotiroidismo.....	18
4.2.4. Efecto del tratamiento de hipotiroidismo en el corazón.....	18
5. Conclusiones.....	18
6. Bibliografía.....	19

## RESUMEN

Las hormonas tiroideas desempeñan múltiples acciones en distintos tejidos del organismo contribuyendo al normal funcionamiento de los mismos. Esta ampliamente documentada la estrecha relación existente entre el tiroides y el sistema cardiovascular. Las patologías en el tiroides tienen una elevada prevalencia en la población española. En este trabajo se recogen las diferentes afectaciones que se producen en el sistema cardiovascular debido al hipertiroidismo y el hipotiroidismo, tales como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar además de los cambios hemodinámicos que se producen y que provocan la incidencia de estas patologías. Finalmente se analiza el efecto de los tratamientos de las enfermedades tiroideas sobre la recuperación de la función cardiovascular.

Palabras clave: Glándula tiroides, Sistema cardiovascular, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo

## ABSTRACT

Thyroid hormones perform multiple actions in different tissues of the body contributing to the normal working of them. The relationship between the thyroid and the cardiovascular system is widely documented. Pathologies in the thyroid have a high prevalence in the Spanish population. In this work, the different affectations that occur in the cardiovascular system due to hyperthyroidism and hypothyroidism, such as heart failure and pulmonary hypertension, as well as the hemodynamic changes that occur and that cause the incidence of these pathologies are collected. Finally, the effect of the treatment of thyroid diseases on the recovery of cardiovascular function is analyzed.

Key words: Thyroid gland, Cardiovascular system, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Hypertension

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Síntesis de Hormonas Tiroideas

La glándula tiroidea es un órgano endocrino en forma de mariposa que en condiciones normales se encuentra localizado en la parte anterior e inferior del cuello, por delante de la tráquea cervical inmediatamente por debajo de la piel y que tiene como función la síntesis de las hormonas que controlan el metabolismo del cuerpo humano: las hormonas tiroideas. Se halla situada justo por delante de la vía respiratoria apoyada en la tráquea y justo por debajo de la laringe, en íntimo contacto por su cara posterior con el esófago en el lado izquierdo, sobre la que se apoyan las glándulas paratiroides, que son las encargadas de controlar el metabolismo corporal del calcio. Es una glándula muy blanda y friable, con un importante aporte vascular, que recibe sangre de distintos territorios arteriales, que se incrementa significativamente de tamaño cuando este órgano es estimulado por condiciones fisiológicas o patológicas.

La función tiroidea está regulada por el eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides a través de la retroalimentación hormonal del sistema endocrino. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) se secreta a nivel del hipotálamo y estimula en la hipófisis anterior la liberación de la tirotrópina (TSH), la cual es transportada hasta la glándula del tiroides para que esta secrete las hormonas tiroideas (TH). Estas hormonas tiroideas además de desarrollar funciones específicas, regulan los niveles de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y la tirotrópina (TSH). La concentración de tiroxina (T4) y la de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) están, por lo tanto, estrechamente relacionadas con los niveles de TSH y estos nos servirán clínicamente como un indicador del correcto funcionamiento de la función tiroidea. (Razvi S. et al, 2018)

Las principales hormonas tiroideas secretadas son la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), siendo secretadas en una proporción de 7:1 aproximadamente. La síntesis de ambas hormonas requiere de yodo, un nutriente esencial que en ocasiones se encuentra deficitario en la dieta. Debido a que el tiroides es un gran almacén de este nutriente y cualquier afección de la absorción o inclusión de este nutriente no se manifiesta hasta pasados uno tres meses. Ingerimos el yodo en forma inorgánica, en forma de yoduro o yodato, es absorbido por el intestino y transportado por el torrente circulatorio. A su paso por el tiroides es rápida y eficazmente atrapado por los folículos tiroideos, lo que se conoce como captación tiroidea y que tiene lugar a través de un transportador

específico que se llama NIS (Sodium Iodine Symporter), una proteína anclada en la membrana de la célula folicular tiroidea que capta yodo por un mecanismo acoplado a sodio (Figura 1). Cuando el yodo entra en el folículo tiroideo necesita oxidarse para ligarse al aminoácido tirosina y comenzar el proceso de ensamblaje que produce las hormonas tiroideas, este proceso lo realiza otra proteína conocida como tiroperoxidasa (TPO), muy importante para un adecuado funcionamiento de la síntesis de hormonas tiroideas. La incorporación de sucesivos átomos de yodo a la tirosina es lo que va conformando las moléculas de las hormonas tiroideas (tirosina + 1 átomo de yodo = monoyodotirosina= MIT o T1; tirosina + 2 átomos de yodo = diyodotirosina DIT o T2; cuando se unen 1 MIT + 1 DIT, 3 átomos de yodo, triyodotironina o T3; cuando se unen 2 DIT, 4 átomos de yodo, tetriyodotironina, T4 o tiroxina). Este proceso de acoplamiento se realiza sobre una gran proteína alargada que acoge todas estas reacciones químicas, se llama tiroglobulina. La tiroglobulina por un proceso de hidrólisis se fracciona básicamente en tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) y estas son las auténticas hormonas tiroideas que pasan a la sangre. Aunque la tiroxina (T4) actúa directamente en algunos tejidos nerviosos funciona principalmente como una prohormona de la T3. La triyodotironina (T3) se considera la hormona tiroidea fisiológicamente activa y se obtiene por la acción de la 5' desyodasa en la hipófisis, riñón, hígado y musculoesquelético. (Martín-Almendra, 2018)

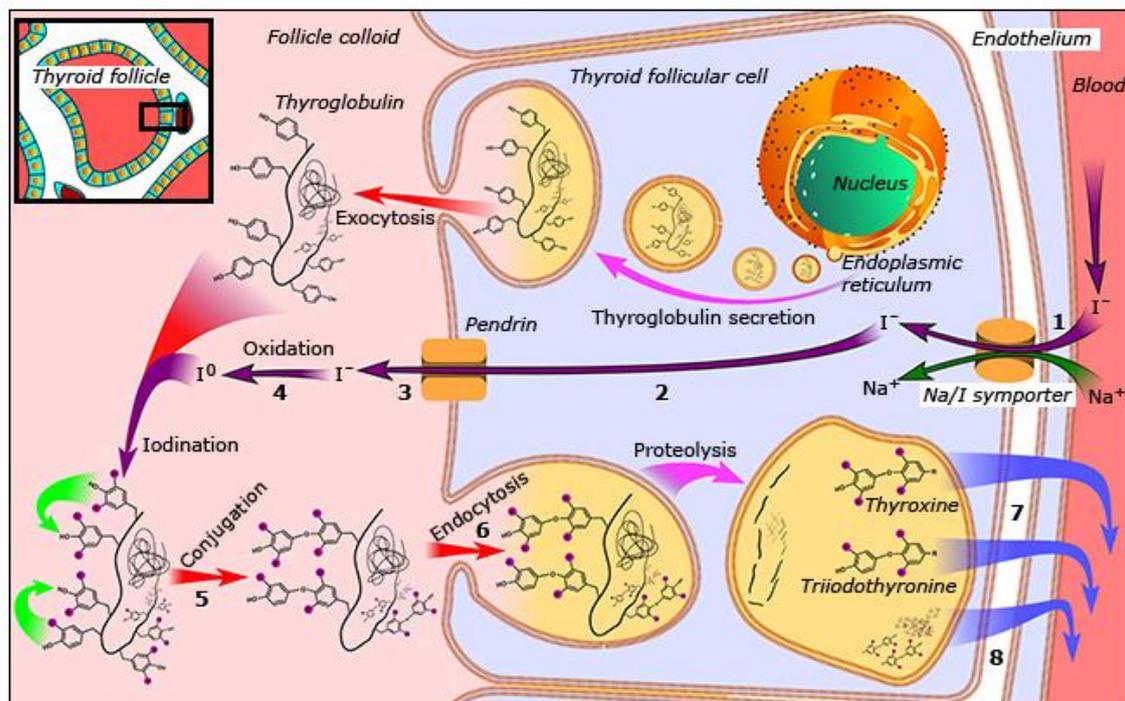


Figura 1. Síntesis Hormonas Tiroideas (Mikael Häggströ)

## 1.2 Transporte de las Hormonas Tiroideas

La mayor parte de las hormonas tiroideas (>95%) circulan unidas a la proteína transportadora de compuestos yodados (TBG o tiroglobulina fijadora de tiroxina) y tan solo una pequeña cantidad circula libre y es fisiológicamente activa.

Distintas familias de transportadores de hormonas tiroideas han sido identificadas. Entre ellos se encuentran el polipéptido cotransportador sodio taurocolato, el transportador polipeptídico de aniones orgánicos sodio independiente, el transportador heteromérico de aminoácidos y los transportadores de monocarboxilato (MCTs), siendo estos últimos los más importantes.

Dentro de los transportadores de monocarboxilato los principales son los MCT8 y MCT10 que tienen una alta especificidad por las iodotironinas. Se ha demostrado que la mutación de los genes que codifican para MCT8 produce el síndrome de Allan-Hernon-Dudley que supone una anomalía neuronal y tiroidea. MCT8 transporta mejor T3 que la T4 y MCT10 tiene mayor afinidad por la T3 y la transporta mejor que MCT8.

El mecanismo de transporte de hormonas tiroideas vía MCT8 MCT10 aparece en los tejidos y parece que funciona vía transporte facilitado aunque se ha demostrado en los miocitos del ventrículo de unas ratas neonatas que el transporte es un proceso ATP dependiente en estos transportadores.

Todos estos transportadores finalmente harán que las hormonas tiroideas accedan al interior de la célula donde desempeñaran su función final. (Klein I, Danzi S., 2014)

## 1.3 Receptores nucleares

Los receptores nucleares (RN) son factores de transcripción (FT) activados por ligando, que modulan la expresión de diferentes genes implicados en la diferenciación, apoptosis, crecimiento y el metabolismo, entre otros.

Se han identificado 48 miembros que conforman una superfamilia de RNs que transducen señales de ligandos específicos de naturaleza lipofílica, como las hormonas esteroideas, tiroideas y ácidos grasos o ligandos no naturales, como los fármacos tiazolidinedionas. De acuerdo a las características de sus ligandos, los RNs se subdividen en grupos, dentro de los cuales sobresalen por su relevancia en la homeostasis, el grupo de receptores para hormonas tiroideas y el grupo integrado por receptores para las hormonas esteroideas.

La estructura de los RNs está conformada por dominios conservados denominados A, B, C, D, E y F, partiendo del extremo N-terminal al C-terminal. La región A/B comprende el primer dominio de activación transcripcional (AF-1), posteriormente se encuentra la región C que presenta el dominio de unión al ADN (DBD). La región D además de contener una secuencia de localización nuclear (NLS), actúa como una estructura “bisagra” entre la región C y E involucrada en los cambios conformacionales de los RNs. La región E contiene el dominio de unión al ligando (LBD) y un segundo dominio de función de activación transcripcional (AF-2). Algunos RNs presentan una región F relacionada con la modulación de su actividad. (Figura 2)

La vía de señalización genómica o clásica de los RNs, comienza cuando el ligando se une al dominio LBD de su RN específico. Como resultado de esta interacción ocurre un cambio conformacional en los RNs, que permite la disociación de proteínas que los mantienen en un estado inactivo en el citoplasma. En el interior nuclear, los RNs como monómeros, homodímeros o heterodímeros se pueden unir a secuencias específicas en el ADN y reclutar proteínas correguladoras para dirigir la transcripción génica. Los correguladores transcripcionales, no se unen directamente al ADN, sino que son reclutados por los RNs a través de sus dominios de transactivación (AF-1 y AF-2) y se dividen en coactivadores y correpresores. Los coactivadores están asociados a la relajación de la estructura de la cromatina por reclutar proteínas con actividad de acetilación de histonas, mientras que los correpresores están asociados a la compactación de la cromatina por poseer actividad de desacetilación de histonas. De esta forma, los correguladores modulan la compactación de la cromatina para reprimir o inducir la expresión génica. (Ortega-Domínguez b. et al., 2015)

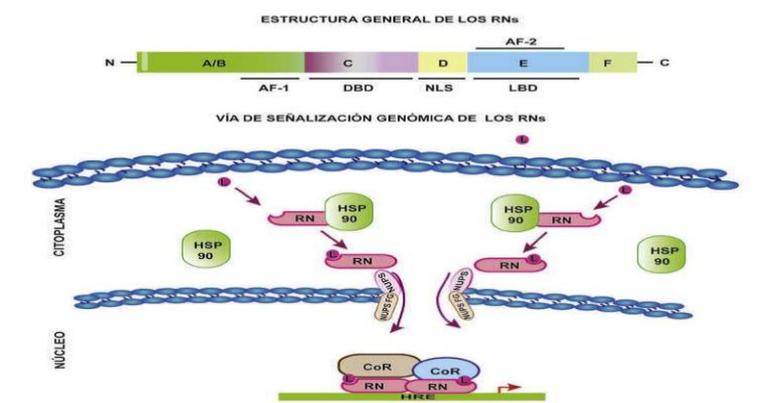


Figura 2. Estructura de los Receptores Nucleares (Bibiana Ortega-Domínguez et al.)

#### 1.4. Funciones de las Hormonas Tiroideas en sistemas específicos

Tejido efector	Efecto	Mecanismo
Corazón	Inotrópico  Cronotrópico	Aumento número de receptores $\beta$ adrenérgicos  Mayor respuesta a catecolaminas  Mayor cantidad de miosina
Tejido adiposo	Catabólico	Estimula lipólisis
Músculo	Catabólico	Mayor desintegración de las proteínas
Hueso	Desarrollo	Estimula el normal crecimiento
Sistema Nervioso	Desarrollo	Estimula el normal funcionamiento
Intestino	Metabólico	Aumenta la absorción
Lipoproteínas	Metabólico	Aumento receptores LDL
Otros	Termógeno	Intensificación del metabolismo

Tabla 1. Funciones Hormonas Tiroideas

### 1.5. Regulación transcripcional génica de los miocitos cardiacos

La triyodotironina (T3) regula múltiples genes regulatorios y estructurales de los miocitos íntimamente relacionados con la función contráctil, incluyendo el retículo sarcoplásmico, la calcio ATPasa (SERCA2, el fosfolambano y las cadenas pesadas de miosina  $\alpha$  y  $\beta$ . Algunos de los genes son regulados positivamente como SERCA2 y la cadena pesada  $\alpha$  de miosina y otros son regulados negativamente como el fosfolambano y la cadena  $\beta$  de miosina.

REGULADOR POSITIVO	REGULADOR NEGATIVO
Cadena pesada $\alpha$ miosina	Cadena pesada $\beta$ - miosina
Ca <sup>2+</sup> ATP <sub>asa</sub> R.sarcoplasmico	Fosfolambano
Na <sup>+</sup> /K-ATP <sub>asa</sub>	
Receptor $\beta$ 1 adrenergico	
Péptido auricular natriurético	

Tabla 2. Genes regulados por Hormonas Tiroideas

La contracción y la relajación del músculo cardiaco está regulada en función de la concentración del calcio libre intracelular la cual esta principalmente determinada por el retículo sarcoplásmico a través de los receptores de rianodina y es recaptado al interior del retículo sarcoplasmisco por SERCA2. El fosfolambano es una proteína integral del retículo sarcoplásmico que regula la actividad de SERCA2, es el objetivo de la fosforilación de la protein quinasa, proporcionando el mecanismo por el cual los agonistas  $\beta$  adrenérgicos ejercen una acción inotrópica positiva.

En un estudio con ratones transgénicos a los que se le había inducido una deficiencia en el fosfolambano aumento la contractilidad de estos de la misma manera que en ratones sanos a los que se les había tratado con hormonas tiroideas, demostrando de esta forma la importancia de las hormonas tiroideas en la contractilidad. En otro estudio empleando una sobreexpresión de SERCA2 en ratones con hipotiroidismo se restauró la normal contracción de los miocitos, confirmando así el papel de SERCA2 mediando en los efectos de la enfermedad tiroidea sobre el corazón. (Klein I, Danzi S.,2014)

Algunos transportadores de iones relacionados con la coordinación de las funciones electroquímicas del miocardio, como la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  -ATPasa, el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  y los canales de  $\text{K}^+$  voltaje-dependientes son regulados por la triyodotironina (T3) a nivel transcripcional y postranscripcional.

### **1.6. Modificaciones no genómicas del tiroides sobre el corazón**

Además del clásico modo de acción nuclear de las hormonas tiroideas, un número de efectos rápidos en el citosol y en la membrana plasmática han sido identificados y referidos a ellos como acciones no genómicas. Estas acciones de las hormonas tiroideas son mayoritariamente extranucleares, y parecen ser independientes del receptor de hormonas tiroideas. Así, entre estas acciones de las hormonas tiroideas se puede mencionar la regulación del transporte transmembrana de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y glucosa; el tráfico de proteínas intracelulares; y la regulación de algunas proteínas quinasas, entre las que se encuentran PK-C, PK-A y ERK/MAPK. Estos eventos, no completamente dilucidados aun, de efectos rápidos y cambios electrofisiológicos predominan en el sistema cardiovascular. Particularmente en el miocardio las hormonas tiroideas estimulan la actividad de la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  ATPasa de la membrana plasmática y retículo sarcoplásmico, de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, del antitransportador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , y de la corriente rectificadora de  $\text{K}^+$  ( $\text{I}_k$ ) de los miocitos, además de la regulación al alza de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Estas acciones no genómicas de las hormonas tiroideas favorecen la contractilidad miocárdica y la frecuencia de contracción miocárdica. Para explicar la mayor fuerza de contracción miocárdica es necesario tener en cuenta que aquí intervienen la actina y miosina y que esta última aumenta su síntesis por efecto genómico de las hormonas tiroideas; que se necesita de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular para que se produzca la contracción, y que este ion es liberado por el retículo endoplásmico, al abrirse las compuertas de los canales lentos de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje al producirse la despolarización de las células cardíacas y que esto es modulado, al menos en parte, por las hormonas tiroideas, a través de sus efectos no genómicos. En cuanto a la activación de la PKA por parte de las hormonas tiroideas tiene como función la fosforilación de los canales lentos de calcio y de fosfolambano. La fosforilación de los canales lentos origina un aumento en la probabilidad de apertura de los mismos, con el consiguiente incremento del calcio intracelular. La fosforilación de fosfolambano (proteína pentamérica que controla la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$ ) aumenta la velocidad de

recaptación del ion calcio por el retículo sarcoplásmico. Por otro lado, es conocido el efecto de las hormonas tiroideas sobre la mitocondria. La presencia de receptores mitocondriales para T3 produce efectos directos sobre esta organela. La isoforma p28 de estos receptores mitocondriales estaría involucrada en los efectos termogénicos a través de la interacción con proteínas desacoplantes (uncoupling protein) y la adeninonucleótido-translocasa, esta última transporta el ADP citosólico a la matriz mitocondrial, de esta manera el nucleótido modula de manera alostérica positiva enzimas del ciclo de Krebs y con ello la síntesis de ATP en última instancia. La isoforma p48 de estos receptores mitocondriales podría interactuar con el genoma mitocondrial comportándose como un factor transcripcional incrementando la expresión de la citocromo C oxidasa. Estos efectos mitocondriales que conducen a un incremento en la producción y utilización de ATP explican las acciones termogénicas de las hormonas tiroideas, que conllevan siempre un aumento del consumo de oxígeno (un aumento del metabolismo basal). (Klein I, Danzi S.2014)

Todas estas modificaciones, tanto las genómicas como las no genómicas, afectan modulando de algún modo la función cardíaca.

## **2. OBJETIVOS**

Una vez planteada la estrecha relación que existe entre las hormonas tiroideas y la función cardíaca nos propusimos desvelar qué sucede en el corazón y en general en todo el sistema cardiovascular cuando el tiroides se ve afectado por algún tipo de patología. El objetivo de este trabajo es determinar cómo y en qué medida afecta tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo en la función cardiovascular y si existe reciprocidad, es decir, si también los problemas cardiovasculares debidos a causas independientes afectan al tiroides y si la medicación para tratar trastornos en el tiroides afecta a la función cardíaca.

### 3. METODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica descriptiva se utilizaron buscadores de fuentes bibliográficas primarias y secundarias. A través de la Biblioteca Virtual del Hospital Universitario de La Paz, se llevaron a cabo una serie de búsquedas en la base de datos UpToDate®, PubMed y SciELO además de otras fuentes de información como la revistas Medicine y libros de texto de fisiología como el libro "Fisiología medica" Guyton-Hall (12ª Edición), a partir de las cuales se obtuvieron la información utilizada para la revisión. La estrategia de búsqueda consistió en la utilización de las siguientes palabras clave: "hypothyroidism" "hyperthyroidism" y "heart". La búsqueda se completó con la revisión de algunas de las referencias incluidas en los artículos recuperados y la consulta de libros con información relevante sobre el tema en cuestión. La selección de dichos artículos fue realizándose, mediante la evaluación de los títulos y sus resúmenes. También se obtuvo el texto completo de aquellos potencialmente relevantes para ser sometidos nuevamente a la evaluación de su elegibilidad, todo ello en función de los objetivos expuestos en el punto anterior.

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. Hipertiroidismo

Es una afección en la cual hay una excesiva acción de las hormonas tiroideas. La afección a menudo se denomina tiroides hiperactiva.

Muchas enfermedades y afecciones pueden causar hipertiroidismo, incluso:

- Enfermedad de Graves-Basedow, la causa más frecuente de hipertiroidismo.
- Inflamación, tiroiditis, de la tiroides debido a infecciones virales, algunos medicamentos o después del embarazo
- Consumo descontrolado de hormona tiroidea, frecuente.
- Tumores no cancerosos de la glándula tiroidea o de la hipófisis, poco frecuente.
- Tumores de los testículos o de los ovarios, poco frecuente.

-Someterse a exámenes radiológicos con medio de contraste con yodo, poco frecuente, y solo si existe un problema con la tiroides.

-Consumir demasiados alimentos que contengan yodo, poco frecuente y solo si existe un problema con la tiroides.

#### **4.1.1. Cambios hemodinámicos en el hipertiroidismo**

##### *a) Papel de las catecolaminas*

El hipertiroidismo se caracteriza por aumentos en la frecuencia cardíaca en reposo, el volumen sanguíneo, el volumen sistólico, la contractilidad miocárdica y la fracción de eyección y una mejora en la relajación diastólica, que es similar a un estado de mayor actividad adrenérgica. Además, los beneficios terapéuticos de los fármacos  $\beta$ -bloqueantes sugieren que las manifestaciones cardíacas del hipertiroidismo son causadas por el aumento de la acción de las catecolaminas. En la tirotoxicosis, las catecolaminas plasmáticas no cambian o son bajas, y la densidad del receptor  $\beta$ -adrenérgico se altera de manera dependiente del tiempo y del tejido, lo que resulta en una mayor sensibilidad del tejido a las catecolaminas. Acompañando al aumento de la expresión de receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos y las proteínas de unión al trifosfato de guanosina, la hormona tiroidea disminuye la expresión de las subunidades catalíticas de adenililato ciclasa específicas del corazón y mantiene la respuesta celular a los agonistas adrenérgicos  $\beta$ -1 dentro de los límites normales. El hecho de que la administración de un antagonista del receptor  $\beta$ -adrenérgico a pacientes con hipertiroidismo disminuya la frecuencia cardíaca pero no altere la contracción sistólica o diastólica, sugiere que el efecto inotrópico positivo de T3 es independiente de las vías de señalización adrenérgicas.

##### *b) Papel del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS)*

La precarga aumenta en un estado de hipertiroidismo, y la resistencia vascular periférica reducida y la frecuencia cardíaca elevada conducen a un aumento del gasto cardíaco. La

reducción en la resistencia vascular sistémica da como resultado una disminución de la presión de perfusión renal y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), lo que aumenta la reabsorción de sodio y el volumen sanguíneo. A su vez, esto conlleva un aumento de la precarga y una disminución de la poscarga. Además, existe evidencia de que T3 estimula directamente la síntesis de sustrato de renina en el hígado y mejora la expresión cardíaca del ARNm de renina, lo que lleva a niveles cardíacos aumentados de renina y angiotensina II que son independientes de la renina y la angiotensina circulantes. La expresión de los receptores de angiotensina II en el miocardio aumenta en el estado hipertiroideo. Estos cambios hemodinámicos que causan el estiramiento auricular desencadenan la secreción del péptido natriurético auricular (ANP) que, sumado al aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa (NOS), causa más vasodilatación. Estos cambios sugieren un papel central de la RAAS miocárdica en la hipertrofia cardíaca inducida por tiroxina, así como las posibles implicaciones terapéuticas de los agentes que bloquean este sistema. (Nabbout LA. et al, 2010)

#### **4.1.2. Hipertensión Arterial Pulmonar**

Aproximadamente el 20% de los pacientes con hipertensión pulmonar padecen enfermedad tiroidea como comorbilidad. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un aumento de la presión arterial pulmonar media  $\geq 25$  mm Hg en reposo. El incremento de la presión en la aurícula izquierda aumenta la presión en las venas pulmonares, lo que estimula los barorreceptores y provoca una contracción refleja en las arteriolas pulmonares. El aumento resultante en la presión de la arteria pulmonar aumenta la carga en el ventrículo derecho. La carga adicional hace que el ventrículo derecho se contraiga con mayor fuerza para expulsar la sangre a la vasculatura pulmonar, lo que finalmente lleva a un aumento de la resistencia pulmonar y la HAP. Aunque el mecanismo de la HAP en el hipertiroidismo es incierto, la vuelta a un estado eutiroideo hace que la HAP, se revierta sugiriendo una relación causal. (Mejia P. et al, 2017)

#### **4.1.3. Insuficiencia cardíaca en el hipertiroidismo**

Las alteraciones hemodinámicas debidas al hipertiroidismo disminuyen la reserva contráctil del miocardio, impidiendo aumentos adicionales en la fracción de eyección y el gasto cardíaco en el esfuerzo.

Los pacientes con hipertiroidismo pueden manifestar hallazgos de insuficiencia cardíaca congestiva en ausencia de lesión cardíaca previa. Existe un estado previo que se ha denominado como "insuficiencia cardíaca de alto rendimiento", con características paradójicas como el incremento del gasto cardíaco y de la contractilidad que se caracterizan por un exceso de hormona tiroidea. La insuficiencia cardíaca verdadera se manifiesta como una disminución de la contractilidad cardíaca, función diastólica anormal y congestión pulmonar todo lo cual se debe al hipertiroidismo severo y crónico, taquicardia y fibrilación auricular. En concreto, la miocardiopatía tirotóxica se define como daño miocárdico causado por efectos tóxicos del exceso de hormona tiroidea, que produce una alteración de la producción de energía del miocito, alteración del metabolismo intracelular y alteración en la función contráctil de las miofibrillas. Las manifestaciones principales son hipertrofia ventricular izquierda, dilatación de las cámaras cardíacas, alteraciones del ritmo cardíaco como la fibrilación auricular primaria, insuficiencia contractil, HAP y disfunción diastólica. Los pacientes con insuficiencia cardíaca de alto rendimiento pueden manifestarse con síntomas como disnea de esfuerzo, fatiga y retención de líquidos con edema periférico, derrame pleural, congestión hepática e HAP. (Klein I. et al, 2016)

#### **4.1.4. Efecto del tratamiento del hipertiroidismo en el corazón**

Un estado de alto rendimiento no tratado y un hipertiroidismo pueden conducir a dilatación ventricular, taquicardia e insuficiencia cardíaca crónica que puede resultar en un evento fatal. Los pacientes con insuficiencia cardíaca con función tiroidea anormal tuvieron un riesgo de mortalidad más alto en comparación con los pacientes eutiroideos con insuficiencia cardíaca. Esto resalta la importancia del diagnóstico y tratamiento rápidos de la disfunción cardíaca secundaria al hipertiroidismo. El tratamiento con bloqueo  $\beta$ -adrenérgico para reducir la frecuencia cardíaca y los diuréticos para mejorar los síntomas congestivos son aspectos importantes del manejo médico. La corrección de la disfunción tiroidea también es crucial, aunque existe cierta controversia sobre el método de tratamiento más apropiado. Los medicamentos antitiroideos pueden mejorar la función tiroidea, pero normalmente requieren semanas para controlar el exceso de hormona tiroidea. Con frecuencia, el tratamiento definitivo, como la ablación con yodo radiactivo o la tiroidectomía, se realiza para recuperar la función cardíaca. La insuficiencia cardíaca secundaria a hipertiroidismo se ha considerado tradicionalmente

como una causa reversible de cardiomiopatía. Existen varios informes de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática que demostraron una reversión de las mediciones ecocardiográficas y los síntomas clínicos después de alcanzar un estado eutiroideo. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que los síntomas y signos cardiovasculares, la hemodinámica anormal y las arritmias cardíacas pueden ser persistentes. Es probable que las características individuales del paciente, como la edad, las comorbilidades y los factores de riesgo subyacentes para la disfunción cardíaca, influyan significativamente en la forma en que se responde al tratamiento de la miocardiopatía tirotóxica. (Biondi B., 2012)

## **4.2. Hipotiroidismo**

El hipotiroidismo consiste en la disminución del efecto de las hormonas tiroideas. Ocurre, en la mayoría de los casos, cuando su glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea. La causa más común de hipotiroidismo es un trastorno autoinmune llamado enfermedad de Hashimoto. Con la enfermedad de Hashimoto, el sistema inmune ataca la tiroides y evita que produzca suficientes hormonas. Otras causas comunes de hipotiroidismo incluyen ciertos medicamentos, terapia de radiación, cirugía de tiroides y el tratamiento para el hipertiroidismo.

### **4.2.1. Cambios cardiometabólicos en el hipotiroidismo**

Las hormonas tiroideas tienen una variedad de efectos en el sistema cardiovascular que pueden tener un gran impacto en la función cardíaca. El hipotiroidismo se asocia con una disminución del gasto cardíaco debido a una relajación deficiente del músculo liso vascular y una menor disponibilidad de óxido nítrico endotelial. Esto produce un efecto en cascada del aumento de la rigidez arterial que conduce a un aumento de la resistencia vascular sistémica. A nivel molecular, estas alteraciones resultan de la reducción de la expresión de la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa del retículo sarcoplásmico y del aumento de la expresión de fosfolambano, que inhibe la ATPasa. Las hormonas tiroideas también afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los sustratos de renina se sintetizan en el hígado bajo el estímulo de T3. Por lo tanto, en un estado hipotiroideo, la presión arterial diastólica aumenta, la presión del pulso disminuye y los niveles de renina disminuyen.

Esto da lugar a hipertensión diastólica que a menudo es sensible al sodio. La secreción de eritropoyetina aumenta con T3, lo que puede explicar la anemia normocromica y normocítica que se observa a menudo en el hipotiroidismo. Las hormonas tiroideas también regulan los genes relacionados con las células del marcapasos a través de la transcripción, así como el sistema beta-adrenérgico en los cardiomiocitos. Como resultado de estos mecanismos, la frecuencia cardíaca aumenta en presencia de las hormonas tiroideas y disminuye en el hipotiroidismo. Se observan diferentes alteraciones en los parámetros lipídicos tanto en el hipotiroidismo manifiesto como en el subclínico, como la elevación del colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a la apolipoproteína B. El estado de hipotiroidismo produce una menor expresión de los receptores hepáticos de LDL y una menor actividad de la colesterol  $\alpha$ -monooxigenasa, que es una enzima que descompone el colesterol, lo que resulta en una disminución del aclaramiento de las LDL. Las hormonas tiroideas afectan las funciones endoteliales mediadas por el receptor de la hormona tiroidea THR- $\alpha$ 1 y THR- $\beta$ . La activación de THR- $\alpha$ 1 aumenta el flujo sanguíneo coronario, disminuye la resistencia coronaria en modelos de ratón y aumenta la producción de óxido nítrico en células endoteliales y musculares lisas vasculares. La activación del receptor THR- $\beta$  induce la angiogénesis al iniciar la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos. El hipotiroidismo grave también puede causar un derrame pericárdico. Aunque el mecanismo no está claro, se ha sugerido que se debe a una mayor permeabilidad capilar provocada por la influencia de las hormonas tiroideas en el endotelio y un menor drenaje linfático desde el espacio pericárdico. El hipotiroidismo también se puede asociar con una disminución de la sensibilidad a la insulina debido a la disminución de los transportadores de glucosa y a los efectos directos sobre la secreción y la eliminación de la insulina. (Pearce SH. et al, 2013)

#### **4.2.2 Insuficiencia cardíaca e hipotiroidismo**

Como se ha mencionado anteriormente, el hipotiroidismo puede afectar a la contractilidad cardíaca y perjudica la relajación del músculo cardíaco. La hipertensión diastólica asociada y la enfermedad arterial coronaria, a veces coexistentes, afectan aún más la función diastólica del miocardio. La ecocardiografía cardíaca ha demostrado una relajación alterada en pacientes con hipotiroidismo manifiesto y subclínico. Además, la

relajación deteriorada temprana se ha demostrado mediante la prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica y la reducción de la relación E / A en el hipotiroidismo subclínico. La relación E / A es una relación de las velocidades de llenado ventricular temprana y tardía, donde E es el llenado ventricular y A la contracción auricular, por lo que una E / A reducida significa disfunción diastólica por relajación deteriorada. En consecuencia, da lugar a un estado de bajo gasto cardíaco con disminución de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. Es bien sabido que el derrame pericárdico y / o pleural a menudo ocurre en el hipotiroidismo como resultado del aumento de la permeabilidad vascular. En la insuficiencia cardíaca avanzada y poco después del infarto de miocardio, la conversión de T4 a T3 disminuye. Dado que T3 es el principal regulador de la expresión génica en el músculo miocárdico, se cree que esta disminución afecta la contractilidad miocárdica y la remodelación. Los niveles bajos de T3 libre también se han asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca. (Udovcic M. et al, 2017)

#### **4.2.3. Arritmias e hipotiroidismo**

Es bien sabido que el hipertiroidismo está asociado con la fibrilación auricular (FA). De manera similar, el hipotiroidismo se asocia con un aumento de los factores de riesgo cardiovascular, así como con enfermedades cardiovasculares subclínicas y diagnosticadas, y se cree que ambos predisponen a la FA. Sin embargo, la relación entre el hipotiroidismo y la FA se evaluó en el Estudio del corazón de Framingham y no se encontró que fuera estadísticamente significativa. El intervalo QT a menudo se prolonga en el hipotiroidismo debido al potencial de acción ventricular prolongado. También se observan diversos grados de bloqueo auriculoventricular y complejos QRS bajos en pacientes con hipotiroidismo. En general, la incidencia de fibrilación ventricular disminuye en el hipotiroidismo y la depresión de los niveles de hormona tiroidea parece ser beneficiosa en pacientes con angina e infarto agudo de miocardio. La bradicardia puede ser beneficiosa ya que eleva el umbral arritmogénico, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente. En resumen, a diferencia del hipertiroidismo, el hipotiroidismo está relacionado con una menor probabilidad de arritmias cardíacas. (Tribulova N. et al, 2010)

#### **4.2.4. Efecto del tratamiento de hipotiroidismo en el corazón**

Se ha demostrado que el tratamiento con levotiroxina en pacientes con disfunción tiroidea manifiesta mejora en los niveles de colesterol LDL, el colesterol total, los triglicéridos, la hipertensión, la disfunción diastólica, la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el ejercicio y retrasar la progresión de la aterosclerosis. Los pacientes con cardiomiopatías pueden demostrar una mayor contractilidad cardíaca y volumen sistólico con el tratamiento con levotiroxina. Una de las principales preocupaciones con el inicio del reemplazo de levotiroxina es la precipitación de isquemia miocárdica o arritmias, que, aunque son raras, se sabe que ocurren. La recomendación para estos pacientes generalmente es comenzar con dosis bajas y aumentar gradualmente hasta alcanzar el estado eutiroides. (Udovic M. et al, 2017)

## **5. CONCLUSIONES**

Está claro que las hormonas tiroideas desempeñan un papel importante en la regulación de la fisiología cardíaca, vascular y metabólica. El hipertiroidismo causa un alto gasto cardíaco e hipertrofia ventricular izquierda en la etapa temprana y una dilatación biventricular e insuficiencia cardíaca congestiva en la etapa tardía de la enfermedad. La fibrilación auricular y la hipertensión arterial pulmonar también se suman a la mayor morbilidad del hipertiroidismo no tratado. El tratamiento temprano y efectivo del hipertiroidismo es clave en la prevención de la miocardiopatía tirotóxica. Las alteraciones pueden revertir con el tratamiento la mayoría de los efectos deletéreos producidos como el derrame pericárdico y mejorar la función sistólica.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

1. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol. 2012.; 167 5: 609– 18

2. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014.; 43 2: 517– 28
3. Gardner D, Shoback D. Greenspan's basic and clinical endocrinology. 9th ed New York: McGraw-Hill Education; 2011. 896 p.
4. Guyton Y Hall. Tratado De Fisiología Médica. 13ª Edición Elsevier España 2016
5. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007. 9; 116 15: 1725– 35.
6. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Curr Probl Cardiol.* 2016. ; 41 2: 65– 92.
7. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001.;344 7: 501– 9.
8. Mejia P, Udovcic M and Morali D,. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017; 13(2): 60–63.
9. Nabbout LA, Robbins RJ. The cardiovascular effects of hyperthyroidism. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2010. 6 2: 3– 8.
10. Pearce SH, Brabant G, Duntas L, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013. r; 2 4: 215– 28.
11. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, Peeters R, Zaman A, Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and diseases. 2018
12. Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H, Morimoto N, Kamioka M, Matsumura Y. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease. *Heart Vessels.* 2015. 30 5: 642– 6.
13. Tribulova N, Knezl V, Shainberg A, Seki S, Soukup T. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *Vascul Pharmacol.* 2010.; 52 3–4: 102– 12.
14. Udovcic M, ,, Herrera R , Bhargavi P, Tabatabai L, and Abhasara K,. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017 13(2): 55–59.