

Artículo Original de Investigación

Hipotiroidismo y Síndrome Coronario Agudo**Hypothyroidism and acute coronary syndrome**

Mariela Onocko, Stella M Macín, Eduardo R Perna, María L Coronel, Diego H Picchio, Maximiliano Jara, Francisco Horak, María Eugenia Torosi, María Florencia Sosa Erro, María Fernanda Medina

Instituto de Cardiología "J. F. Cabral". Corrientes, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Diciembre de 2020

Aceptado después de revisión

el 29 de Marzo de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo (SCA).

Hipotiroidismo.

Pronóstico.

Keywords:

Acute coronary syndrome.

Hypothyroidism.

Prognostic.

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo es una enfermedad que afecta aproximadamente el 5 al 15% de la población. Su presencia podría comportarse como un factor de riesgo cardiovascular, por sus efectos en el metabolismo lipídico, aumento de la actividad pro-inflamatoria y pro-coagulante. **Objetivos:** Evaluar la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (SCA) y su implicancia pronóstica.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo y observacional que incluyó pacientes admitidos en la Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología de Corrientes por SCA desde el 01/01/13 al 23/05/15. La población se dividió en dos grupos: I (Con hipotiroidismo) y II (Sin hipotiroidismo). Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y fueron analizadas mediante el Test de Chi cuadrado y las continuas se expresaron en media \pm desvío estándar y se analizaron por el Test de la T de Student. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 21.0.0. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas, valores de $p < 0.005$.

Resultados: Se incluyeron 607 pacientes, el 6% perteneció al grupo I. Los pacientes hipotiroideos fueron más frecuentemente varones (79% vs 72%, $p=0.02$), tenían más diabetes (46% vs 30%, $p=0.01$) y dislipidemia (66% vs 42%, $p=0.01$), eran más tabaquistas (38% vs 32%, $P<0.001$). Durante la hospitalización, no hubo respecto al riesgo de muerte (5.7% vs 4.5%, $p=NS$) ni en shock cardiogénico (6% vs 5%, $p=NS$), si se observó diferencias en re-Infarto (11% vs 5%, $p=0.02$) y fibrilación auricular (6% vs 10%, $p=0.02$). Sin embargo, en el seguimiento a 30 días se observó mayor tasa de muerte (21.2% vs 9%; $p=0.002$) y accidente cerebrovascular (5.7% vs 0.7%; $p=0.004$) en el grupo I.

Conclusiones: El hipotiroidismo es una entidad poco frecuente en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo. Su presencia se asoció a mayor tasa de re infarto durante la hospitalización, y mayor mortalidad en el seguimiento a 30 días.

Hypothyroidism and acute coronary syndrome**ABSTRACT**

Introduction: Hypothyroidism is a disease that affects approximately 5 to 15% of the population. Its presence could behave as a cardiovascular risk factor, due to its effects on lipid metabolism, increased pro-inflammatory and pro-coagulant activity. **Objectives:** To assess the prevalence of hypothyroidism in patients hospitalized for acute coronary syndrome (ACS) and its prognostic implication.

Material and methods: Retrospective and observational study that included patients admitted to the Coronary Unit of the Institute of Cardiology of Corrientes by ACS from 01/01/13 to 05/23/15. The population was divided into two groups: 1 (with hypothyroidism) and 2 (without hypothyroidism). Categorical variables were expressed as percentages and were analyzed using the Chi-square test and continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and analyzed by Student's T Test. Statistical analysis was performed using the SPSS 21.0.0 program. Statistically significant differences were considered, p values < 0.005 .

Results: There were 607 patients included, of which 6% belonged to group 1. Hypothyroid patients had a higher rate of male sex (79% vs. 51%, $p=0.02$), diabetes (46% vs. 30%, $p=0.01$) and dyslipidemia (66% vs. 52%, $p=0.01$). There were more smokers between non-hypothyroid patients (30% vs. 6%). During hospitalization, there were no statistically significant differences

regarding the risk of death (5.7% vs. 4.5%) and complications associated with ACS (11% re-infarction vs 5%; cardiogenic shock 6% vs 5% and atrial fibrillation 6% vs 10%). However, the 30-day follow-up showed a higher death rate (21.2% vs 9%; $p=0.002$) and stroke (5.7% vs 0.7%; $p=0.004$) in group 1.

Conclusions: Hypothyroidism is a rare entity in patients hospitalized for acute coronary syndrome. Its presence was associated with a higher rate of re-infarction during hospitalization, and higher mortality in the 30-day follow-up.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es una enfermedad que afecta entre 5 a 15% de la población y se estima que su prevalencia aumenta con la edad¹. Podría comportarse como un factor de riesgo cardiovascular, por sus efectos en el metabolismo lipídico, aumento de la actividad pro-inflamatoria y pro-coagulante.

El papel de las hormonas tiroideas, especialmente cuando se encuentran en rango anormal, es un factor agravante en la enfermedad cardiovascular², dada la presencia de receptores de hormona tiroidea tanto en el miocardio como en el endotelio vascular³. Al unirse a estos receptores, las hormonas tiroideas aceleran la síntesis de miosina e influyen en la actividad del retículo sarcoplásmico, el movimiento a través de los canales iónicos Ca y K, la respuesta de los receptores adrenérgicos, los gradientes de iones transmembrana y los niveles de ATP y péptido natriurético auricular⁴.

El hipotiroidismo reduce el gasto cardíaco, el volumen sanguíneo, el cronotropismo, el inotropismo y aumenta la resistencia vascular sistémica, la presión arterial diastólica, el grosor y rigidez de la pared vascular y la poscarga^{5,6,7,8,9,10}. El aumento de la resistencia periférica induce principalmente disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y relajación anormal, sin modificación de la frecuencia cardíaca¹¹. Los cambios en la elasticidad de la pared arterial están involucrados en la progresión de los procesos ateroscleróticos^{12,13}.

La asociación de hipotiroidismo con aterosclerosis se observó por primera vez hace más de un siglo, y el hipotiroidismo, incluso subclínico, se ha relacionado con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria y peor pronóstico^{14,15}.

Numerosos estudios han centrado el impacto de la disfunción tiroidea con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, especialmente el síndrome coronario agudo (SCA)¹⁶.

El valor real de la tirotrófina (TSH) como marcador pronóstico en los SCA aún es incierto. Existe muy poca información acerca del rol de esta hormona en Latinoamérica y menor aún en Argentina. El **objetivo** del presente estudio fue evaluar la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo y su implicancia pronóstica a corto plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y observacional que incluyó pacientes admitidos en la Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología de Corrientes por síndrome coronario agudo desde el 01/01/13 al 23/05/15. La población se dividió en dos grupos: I) Con hipotiroidismo y II) Sin hipotiroidismo.

Se determinó la incidencia de hipotiroidismo en pacientes hospitalizados por SCA así como las complicaciones asociadas al mismo durante la hospitalización y a 30 días.

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y fueron analizadas mediante el Test de Chi cuadrado y las continuas se expresaron como media \pm desvío estándar y se analizaron por el Test de la T de Student.

El **análisis estadístico** se realizó mediante el programa SPSS 21.0.0. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas, valores de $p < 0.005$.

RESULTADOS

Se incluyeron 607 pacientes con síndrome coronario agudo, de los cuales el 6% perteneció al grupo 1, con hipotiroidismo. (**Figura 1**). Los pacientes con hipotiroidismo fueron más frecuentemente de sexo masculino (79% vs 72%, $p=0.002$), tenían más diabetes (46% vs 30% $p=0.01$) y dislipidemia (66% vs 42% $p=0.025$). Los pacientes del grupo II eran más tabaquistas (38% vs 32%). (**Figura 2**)

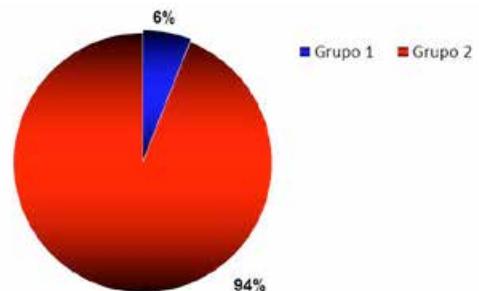


FIGURA 1. Grupos: 1 con Hipotiroidismo. Grupo 2 sin hipotiroidismo.

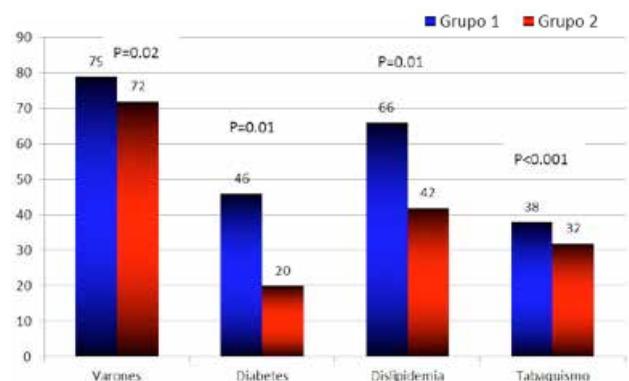


FIGURA 2. Características demográficas: Grupo 1 con Hipotiroidismo. Grupo 2 sin hipotiroidismo.

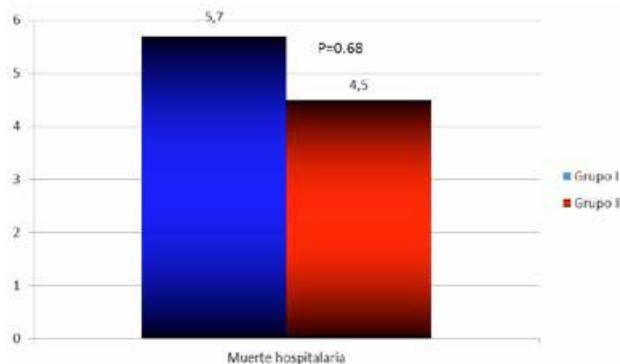


FIGURA 3. Mortalidad hospitalaria en los Grupos I y II.

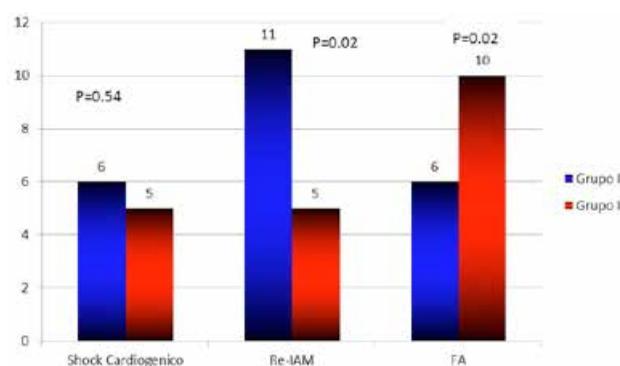


FIGURA 4. Eventos hospitalarios en ambos grupos. Re-IAM: Re-infarto; FA: Fibrilación auricular.

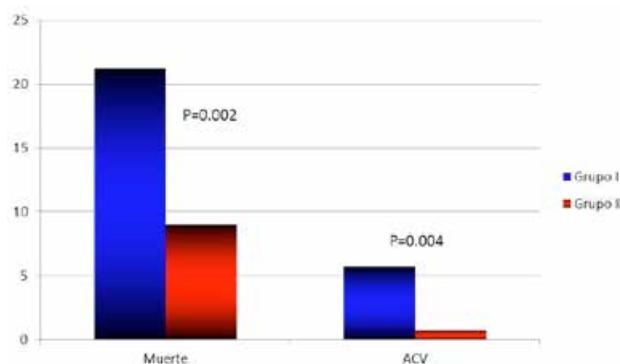


FIGURA 5. Eventos a 30 días en ambos grupos. ACV: Accidente cerebrovascular.

Durante la hospitalización, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al riesgo de muerte (5.7% vs 4.5%, $p=0.54$) (Figura 3) y complicaciones asociadas al SCA como Shock cardiogénico 6% vs 5% $p=0.45$ entre los pacientes con y sin hipotiroidismo; sin embargo hubo más re-Infarto 11% vs 5% ($p=0.03$); no así fibrilación auricular (6% vs 10%, $p=0.04$). (Figura 4)

En el seguimiento a 30 días hubo en el grupo I (con hipotiroidismo) mayor tasa de muerte (21.2% vs 9%; $p=0.002$) y accidente cerebrovascular (5.7% vs 0.7%; $p=0.004$). (Figura 5)

DISCUSIÓN

La enfermedad coronaria es la enfermedad cardiovascular más frecuente en los Estados Unidos, 1 de cada 7 muertes son atribuidas a la misma¹⁷. Del mismo modo, trastornos asociados a la glándula tiroidea son bastante comunes, con una prevalencia de aproximadamente el 9.5% para hipotiroidismo y 2.2% para hipertiroidismo¹⁸.

A pesar de todos los avances en la farmacoterapia y las estrategias de reperfusión miocárdica, la mortalidad a corto y largo plazo de los pacientes que padecen un síndrome coronario agudo sigue siendo sustancial¹⁹, pudiéndose identificar múltiples factores contribuyentes.

El hipotiroidismo se correlaciona con hipertensión arterial diastólica, la dislipidemia, la progresión e inestabilidad de la placa aterosclerótica y la disfunción endotelial^{20,21}. El ritmo y la frecuencia cardíaca pueden verse significativamente afectados incluso por un estado tiroideo levemente alterado.

Estudios experimentales sugieren un rol crítico de la TSH en la respuesta del miocardio al estrés isquémico^{22,23}.

Pocos estudios clínicos han abordado en pacientes con infarto agudo de miocardio la posible correlación entre valores de TSH y extensión de la lesión miocárdica. Los niveles más bajos de FT3 se han asociado con un aumento en los niveles séricos de biomarcadores cardíacos (troponina T y pro-péptido natriurético cerebral N-terminal) como indicadores de lesión miocárdica, así como con menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo^{24,25}.

Aunque las bajas concentraciones plasmáticas de TSH se han relacionado con un pronóstico adverso, se ha propuesto que este estado transitorio bajo de T3 durante un IAM puede ser realmente cardioprotector, al reducir el gasto de energía, la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno durante el estrés isquémico²⁶, lo que podría explicar nuestros hallazgos respecto a morbi-mortalidad intrahospitalaria en pacientes hipotiroideos y eutiroides.

Sin embargo, un sistema tiroideo de baja regulación persistente después del IAM podría volverse inadecuado, debido a la pérdida de los efectos positivos de T3 en el sistema cardiovascular²⁷. En consecuencia, podría representar una respuesta de escape homeostática hormonal, lo que significa una respuesta beneficiosa y fisiológica, mecanismo adaptativo durante la fase de estrés temprano de un evento isquémico agudo, minimizando las demandas metabólicas del miocardio y protegiendo contra las arritmias; y puede volverse inadecuado en etapas posteriores, con efectos perjudiciales a largo plazo, que predisponen al desarrollo de insuficiencia cardíaca^{28,29}.

Los hallazgos del presente trabajo, mostraron diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento a 30 días. Los pacientes hipotiroideos que cursaron un síndrome coronario agudo presentaron mayores tasas de mortalidad; lo que podría deberse a ésta pérdida en los mecanismos de adaptación y a una mayor extensión de la lesión miocárdica.

Es importante enfatizar que el síndrome de T3 bajo es evidente en un pequeño grupo de pacientes con SCA que

parecen tener peores resultados³⁰. Varios estudios clínicos han investigado el posible valor pronóstico de las alteraciones tiroideas en pacientes con SCA. Sin embargo, los datos disponibles presentan grandes limitaciones y, por lo tanto, se requiere más investigación para aclarar las relaciones causa-efecto^{33,32,33}.

Por otro lado, las indicaciones para la detección y los umbrales para tratar los distiroidismos son inciertos porque faltan ensayos clínicos aleatorios con resultados clínicos relevantes^{34,35,36} así como las indicaciones de tratamiento y su impacto pronóstico.

Las Guías recomiendan la evaluación del estado de la función tiroidea para pacientes con alto riesgo de hipotiroidismo o con hipotiroidismo conocido durante cualquier ingreso hospitalario para orientar la necesidad de reiniciar y/o modificar su régimen de reemplazo de TH. Además, se prefiere la vía oral para el reemplazo, con el objetivo de la normalización a largo plazo de los niveles de TH. Para pacientes en los que la vía oral no es factible, aquellos con malabsorción o con coma mixedematoso, se debe considerar la vía intravenosa. Del mismo modo, las recomendaciones de la práctica clínica sugieren una dosis inicial baja y la titulación cuidadosa de LT4 tratamiento para pacientes ancianos y aquellos con enfermedades cardíacas, dada la preocupación de que los inotrópicos y Los efectos cronotrópicos de la terapia LT4 podrían aumentar las demandas metabólicas y desenmascarar previamente enfermedad isquémica compensada, incluso en el entorno no agudo³⁷.

Existe un debate en curso sobre si los cambios en los niveles de hormonas tiroideas durante una enfermedad crítica son beneficiosos o inadaptados y si pueden proporcionar información pronóstica o son una señal de que se necesita tratamiento inmediato. Se requiere una evaluación adicional en el caso específico de hipotiroidismo e IAM, ya que la evidencia clínica que oriente a un diagnóstico y tratamiento adecuados es escasa. Futuros ensayos son necesarios para aclarar este escenario (Eagan D 2020).

Un estudio de 4748 pacientes con IAM sometidos a intervención coronaria percutánea encontró un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y cardíaca para aquellos que tienen niveles elevados de TSH, incluidos aquellos con diagnóstico previo de hipotiroidismo, en comparación con los que estaban eutiroides. La restauración del eutiroidismo en esta situación aguda se ha asociado con efectos cardioprotectores en modelos animales, incluida la reducción del área del infarto de miocardio, inducción de hipertrofia fisiológica y remodelado cardíaco positivo³⁸.

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo, una entidad poco frecuente en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo, no presentó mayor tasa de complicaciones hospitalarias, pero sí se asoció a peor pronóstico en el seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

- Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14 (1): 39-55.
- Satar S, Seydaoglu G, Avci A, et al. Prognostic value of thyroid hormone levels in acute myocardial infarction: just an epiphenomenon? *Am Heart Hosp J* 2005; 3 (4): 227-33.
- Stamate CS, Andronesu AM, Nechita AC, et al. Physiopathological aspects of the subclinical alterations of thyroid function associated with acute coronary syndromes. *J Med Life* 2013; 6 (4): 409-13.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116 (15): 1725-35.
- Mukherjee S, Datta S, Mandal SC. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Acute Coronary Syndrome in Nondiabetics: Detailed Analysis from Consecutive 1100 Patients from Eastern India. *J Thyroid Res* 2018; 2018: 9030185.
- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132 (4): 270-78.
- Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci*. 2013; 9 (5): 944-52.
- Pimentel RC, Cardoso GP, Escosteguy CC, Abreu LM. Thyroid hormone profile in acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87 (6): 688-94.
- Coceani M. Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13 (1): 62-6.
- Fazio S., Palmieri E. A., Lombardi G., Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Research* 2004; 59: 31-50.
- Forfar JC, Muir AL, Sawyers SA, Toft AD. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1982; 307 (19): 1165-70.
- Powers A. C., Longo D. L., Kasper D. L., et al. Thyroid disorders, Harrison's Principle of Internal Medicine. Mc Graw Hill publication; 2012.
- de Matos Soeiro A, Arrais Araújo V, Pitombo Vella J, et al. Is There Any Relationship between TSH Levels and Prognosis in Acute Coronary Syndrome?. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110 (2): 113-18.
- Danzi S, Klein I. Alterations in thyroid hormones that accompany cardiovascular disease. *Clinical Thyroidology* 2009; 21 (1): 3-5.
- Abdulaziz Qari F. Thyroid Hormone Profile in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Iran Red Crescent Med J*. 2015; 17 (7): e26919.
- Dhital R, Basnet S, Poudel DR. Impact of Hypothyroidism on Occurrence and Outcome of Acute Coronary Syndrome from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol* 2017; 120 (12): 2160-63.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38-e360.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- Lamprou V, Varvarousis D, Polyarchou K, et al. The role of thyroid hormones in acute coronary syndromes: Prognostic value of alterations in thyroid hormones. *Clin Cardiol* 2017; 40 (8): 528-33.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725-35.
- Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrinol Rev* 2005; 26: 704-28.
- Pingitore A, Chen Y, Gerdes AM, et al. Acute myocardial infarction and thyroid function: new pathophysiological and therapeutic perspectives. *Ann Med* 2012; 44: 745-57.
- Lymvaiois I, Mourouzis I, Cokkinos DV, et al. Thyroid hormone and recovery of cardiac function in patients with acute myocardial infarction: a strong association? *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 107-14.
- Wang WY, Tang YD, Yang M, et al. Free triiodothyronine level indicates the degree of myocardial injury in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3926-30.