

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

**EFECTOS CARDIOVASCULARES DEL HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y
SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO.**

CLAUDIA PATRICIA JAIMES CASTELLANOS

MARIA FERNANDA SOLANO LUQUE

TUTOR TEMATICO: DR. DANIEL ISAZA

TUTOR EPIDEMIOLOGICO: MILCIADES IBAÑEZ

ABRIL DE 2010

AUTORES

CLAUDIA PATRICIA JAIMES CASTELLANOS

Médico Cirujano. Universidad del Rosario

Medica Internista. Pontificia Universidad Javeriana

Residente de Cardiología. Universidad Del Rosario

MARIA FERNANDA SOLANO LUQUE

Medico. Universidad de La Sabana.

Médico programa Hospitalización Domiciliaria Organización Sanitas Internacional.

Estudiante de Epidemiología Corte 25 Universidad Del Rosario – CES.

ENTIDADES PARTICIPANTES

Universidad Del Rosario.

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

AGRADECIMIENTOS

A Milciades Ibañez por su colaboración en elaboración del trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	PÁGINA
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	4
4. MARCO TEÓRICO	5
5. PROPÓSITO	13
6. OBJETIVOS	14
7. MÉTODOS Y MATERIALES	16
7.1 Diseño del Estudio	16
7.2 Población	16
7.2.1 Diana o Blanco	16
7.2.2 Cohorte de pacientes expuestos	16
7.2.3 Cohorte de pacientes no expuestos	17
7.2.4 Criterios de Exclusión	17
7.3 Muestra	17
7.3.1 Diseño	18
7.3.2 Tamaño de muestra	18
7.3.3 Unidad de muestro	19
7.3.4 Unidad de observación	19
7.4 Variables a estudio	19

7.5 Fuentes de información y técnicas de recolección	20
7.6 Control de errores y sesgos o calidad del dato	20
7.7 Materiales y Métodos	21
7.8 Consideraciones Éticas	22
7.9 Análisis Estadístico	22
7.10 Resultados	23
7.11 Discusión	29
7.12 Conclusiones	32
8. CRONOGRAMA	33
9. PRESUPUESTO	34

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

- ANEXO 1: Tabla de Variables a Estudio.
- ANEXO 2: Instrumento de Recolección de Datos.
- ANEXO 3: Carta del Comité de Investigaciones FCI.

Carta del Comité de Ética Clínica.

TABLAS

- Tabla 1. Definición de pacientes expuestos y no expuestos. 21
- Tabla 2. Características Demográficas, Antropométricas y Antecedentes de las cohortes a estudio. 24
- Tabla 3. Asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico con los desenlaces. 25
- Tabla 4. Modelo de regresión logística de falla cardiaca ajustado por variables de confusión. 26
- Tabla 5. Modelo de regresión logística de falla cardiaca ajustado por variables de confusión. 27
- Tabla 6. Asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico vs eutiroidismo con los desenlaces. 28
- Tabla 7. Asociación entre hipotiroidismo subclínico y eutiroidismo con los desenlaces. 28
- Tabla 8. Asociación entre hipotiroidismo clínico y eutiroidismo con los desenlaces. 29

1. RESUMEN

La disfunción tiroidea tiene un impacto ya demostrado en el sistema cardiovascular. No se ha establecido si existe alguna asociación entre el hipotiroidismo y la presencia de complicaciones cardiovasculares como falla cardíaca, angina postinfarto, arritmias y muerte, en el contexto de un síndrome coronario agudo.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre la disfunción tiroidea (hipotiroidismo clínico y subclínico) y la presencia de complicaciones cardiovasculares (falla cardíaca, arritmias, angina postinfarto y muerte) en pacientes con síndrome coronario agudo que ingresaron a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil (UCC – FCI).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio analítico de cohorte, donde se evaluó la cohorte expuesta (129 pacientes) y no expuesta (258 pacientes) que ingresaron a la UCC de la FCI, con diagnóstico de síndrome coronario agudo (Angina inestable, IAM SEST o IAM CEST) entre el periodo de enero de 2009 y marzo de 2010. Se evaluaron las asociaciones mediante el riesgo relativo e intervalo de confianza y la prueba de chi cuadrado. En el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión logística incondicional.

RESULTADOS:

Se estudiaron en total 387 pacientes, 258 eutiroideos y 129 pacientes con disfunción tiroidea (hipotiroidismo clínico e hipotiroidismo subclínico). La distribución según el sexo en la cohorte de expuestos y no expuestos fue de 67% vs 66.3% y de mujeres 31% vs 33.7%. El desenlace más frecuente en el grupo de pacientes expuestos fue falla cardíaca (13%). Se evidenció que los pacientes con hipotiroidismo clínico o subclínico tienen el doble de riesgo de presentar falla cardíaca (RR=2.2 IC 95%:1.1-4.3) y 3 veces más riesgo de presentar fibrilación auricular (RR=4 IC 95%:1.22–13.0). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los demás desenlaces. El análisis multivariado mostró que el hipotiroidismo es un factor de riesgo suficiente para producir falla cardíaca y fibrilación auricular.

CONCLUSIONES: El hipotiroidismo clínico y subclínico aumentan el riesgo de desarrollar falla cardíaca y fibrilación auricular en pacientes con síndrome coronario agudo.

PALABRAS CLAVE: Hipotiroidismo clínico. Hipotiroidismo subclínico. Angina inestable. Infarto Agudo del Miocardio. Enfermedad coronaria.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria es un problema de salud pública a nivel mundial. (1) En Estados Unidos se presentaron 565.000 casos de infarto agudo de miocardio, con una recurrencia de 300.000 casos, en el 2005. (2)

En el 2007, en Colombia, 3513 pacientes fallecieron por la misma causa, y 505 pacientes fallecieron por falla cardíaca, encontrándose como una de las principales causas de mortalidad, según cifras del DANE,(3) y como la causa de 12.7 años de vida saludable perdidos (AVISA), según reporte de la Organización Mundial de la Salud, (4). Dado el gran impacto de esta patología se hace necesario seguir combatiendo factores de riesgo ya conocidos como la HTA, la dislipidemia, la obesidad y la diabetes. El reconocimiento y estudio de otros factores que puedan estar influyendo en la fisiopatología de dicha enfermedad también es de suma importancia. Entre ellos la disfunción tiroidea.

La disfunción tiroidea, es una enfermedad común que afecta aproximadamente de un 5 a un 15% de la población mundial (5) y su repercusión a nivel del sistema cardiovascular es un aspecto ya reconocido en la literatura. En un estudio publicado por JAMA en el 2006 se evidenció que la población que cursa con hipertiroidismo tiene el doble de riesgo de desarrollar fibrilación auricular; mientras que no se encontró relación significativa entre enfermedad cardiovascular y otro tipo de disfunción tiroidea (6). En Colombia, un estudio realizado en la Clínica Valle de Lili, Cali (Colombia), demostró que los pacientes con hipotiroidismo clínico tienen 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. (7)

Están demostrados los efectos cardiovasculares de la hormona tiroidea en individuos sanos y como su aumento o disminución juegan un papel importante en algunas patologías cardiovasculares, como la fibrilación auricular, por ejemplo. Sin embargo, no se conoce de que manera influye la disfunción tiroidea en la enfermedad coronaria y por esto no sabemos si existe alguna asociación de dicha disfunción con la presencia de algunas complicaciones cardiovasculares como angina postinfarto, arritmias, falla cardíaca y muerte.

Este trabajo busca establecer la asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico y la presencia de complicaciones cardiovasculares postinfarto en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados coronarios de la Fundación CardioInfantil en la ciudad de Bogotá, Colombia.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Existe asociación entre el hipotiroidismo clínico y subclínico y la presencia de complicaciones cardiovasculares (falla cardíaca, angina postinfarto, arritmias y muerte) en pacientes con síndrome coronario agudo que ingresaron a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil, 2010?

4. MARCO TEÓRICO

La enfermedad coronaria es la primera causa de morbimortalidad en nuestro país actualmente. La tasa de mortalidad atribuible a esta enfermedad fue de 107.3 por 100.000 habitantes en personas de 45 a 64 años, y de 867.1 por 100.000 habitantes para personas mayores a 65 años. (8)

En Estados Unidos, aproximadamente 60 millones de personas padecen enfermedad cardiovascular, la cual es responsable de 42% de todas las muertes cada año, con un costo de \$218 billones de dólares. Sin embargo, el número absoluto de muertes atribuibles a enfermedad cardiovascular es mayor en países en vía de desarrollo en comparación con los más desarrollados.(9)

Existen factores de riesgo ya conocidos como la edad, el sexo, la dislipidemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes mellitus. Existen otro factores que podríamos llamar indirectos como es el caso del hipotiroidismo, que cursa con alteración en los niveles de colesterol total y LDL, aspectos importantes en la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica. (10)

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA

La enfermedad aterosclerótica parte de una disfunción endotelial que puede ser causada por factores genéticos, bioquímicos y hemodinámicos. Inicia con la formación de una estría grasa y progresa de manera dinámica hacia la formación de la placa aterosclerótica en la medida en que se perpetúe la exposición a factores de riesgo ya conocidos o que se tenga una carga genética que así lo favorezca. (11) El LDL es el factor desencadenante más reconocido. Su aumento causa daño endotelial produciendo alteración de esta barrera, permitiendo su entrada al espacio subendotelial donde se oxida. Una vez se produce esta oxidación, se expresan moléculas de adhesión tisular como las VCAM, MCP-1, MCSF, todas éstas estimulando y facilitando la migración de monocitos al espacio subintimal. El monocito se transforma en macrófago activado que a su vez permite una mayor oxidación del LDL. El macrófago se convierte entonces, en una célula espumosa. Se liberan

interleuquinas como la IL1 que favorece la proliferación de macrófagos y músculo liso, con depósito de linfocitos que favorecen también dicho proceso inflamatorio. (12)

Esta disfunción endotelial determina un aumento en la producción de radicales libres, favorece la adhesión plaquetaria, la alteración del tono vascular y la reducción del óxido nítrico.(12)

Las células espumosas finalmente se rompen para así dar comienzo a la formación del núcleo lipídico que junto con la proliferación y migración de células de músculo liso, conformarán la placa aterosclerótica. (11)

La enfermedad aterosclerótica a nivel cardiaco puede manifestarse de diferentes formas entre ellas la angina estable, la angina inestable, el infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST o el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, los tres últimos conformando lo que llamamos síndrome coronario agudo. (10)

La angina se produce cuando existe un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio. El síndrome coronario agudo se produce por una disminución aguda del aporte de oxígeno, en la mayoría de las ocasiones por disminución del flujo coronario, ya sea causado por un trombo o por vasoconstricción. Esta obstrucción del flujo se inicia con la ruptura de una placa aterosclerótica ya sea por fuerzas físicas o por la secreción de enzimas proteolíticas.(10) Debido a esta ruptura se produce una infiltración de macrófagos, iniciando el proceso inflamatorio, con proliferación de linfocitos T activados en el sitio de la ruptura. La liberación de citoquinas promueve la proliferación de músculo liso y metaloproteinasas que rompen la matriz y favorecen la ruptura. Posteriormente, el núcleo lipídico, rico en factor tisular, queda expuesto y por ser altamente trombogénico, da lugar a la formación del trombo que va a producir oclusión total o subtotal del vaso. Adicionalmente, las plaquetas liberan sustancias vasoespásticas que favorecen aún más la obstrucción del flujo. (10)

La interrupción del flujo va dar lugar, como se dijo previamente a la aparición de isquemia miocárdica, y de esta forma la presencia de síntomas y signos que conforman la enfermedad coronaria.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA HORMONA TIROIDEA

Las hormonas tiroideas tienen un efecto relevante en el sistema cardiovascular. Muchos síntomas del hipotiroidismo e hipertiroidismo son debidos a una acción aumentada o reducida de la hormona tiroidea en el sistema cardiovascular. (13)

Aspectos importantes como la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica están íntimamente relacionados con la función tiroidea. La triyodotironina, forma activa de la hormona tiroidea, disminuye la resistencia vascular periférica promoviendo la relajación del musculo liso. Este descenso en la resistencia vascular sistémica produce disminución en las presiones de llenado, estimulando la liberación de renina y así la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, que finalmente va a estimular la reabsorción renal de sodio, aumentando así el volumen plasmático, y de esta forma la precarga y por consiguiente el gasto cardiaco. (13)

La membrana de los miocitos presenta proteínas de transporte para la hormona tiroidea, que una vez adentro del núcleo determina la síntesis de muchas proteínas importantes como las del retículo sarcoplásmico, el fosfolamban y la enzima ATPasa calcio dependiente. La liberación de calcio y su recaptación en el retículo sarcoplásmico que dependen de estas proteínas, son esenciales para la contractilidad y la relajación del músculo cardiaco. (13)

El aumento de la frecuencia cardiaca y gasto cardiaco en pacientes con hipertiroidismo, a pesar de concentraciones normales de catecolaminas, es debido al papel de la hormona tiroidea en la regulación de muchos transportadores iónicos de membrana como Na/K ATPasa, el intercambiador Na/Ca y los canales de K voltaje-dependientes. (14)

La hormona tiroidea también tiene funciones extranucleares, modificando canales iónicos produciendo cambios en los niveles intracelulares de Ca y K, aumentando así el inotropismo y cronotropismo. (14)

El exceso de hormona tiroidea como en el hipertiroidismo produce aumento de la frecuencia cardiaca como resultado de un aumento en el todo simpático y una disminución

en el tono parasimpático. El gasto cardiaco se aumenta en un 50 a un 300%. (15) Este aumento es debido a un aumento en la frecuencia cardiaca, en la contractilidad del ventrículo izquierdo, en la fracción de eyección y en el volumen intravascular. Cursan también con aumento en la presión arterial sistólica y disminución en la presión arterial diastólica y presión de pulso aumentada. El 5 al 15% de los pacientes con hipertiroidismo presentan fibrilación auricular y hasta un 13% de los pacientes con fibrilación auricular de causa no clara presentan elevación en los niveles de hormona tiroidea. (10) Los pacientes con hipertiroidismo pueden cursar a largo plazo con falla cardiaca, especialmente en pacientes de edad avanzada con cardiopatía isquémica y/o hipertensiva, debido a la incapacidad del músculo cardiaco para responder a las demandas metabólicas del hipertiroidismo. (16) (17) La fibrilación auricular puede comprometer la perfusión coronaria, por disminución en el tiempo diastólico y pérdida de la sístole auricular que contribuye al llenado ventricular. También se ha descrito la falla cardiaca debida a cardiomiopatía secundaria al hipertiroidismo. (16)

El hipertiroidismo subclínico (caracterizado por TSH suprimida y niveles normales de hormonas tiroideas circulantes) se ha visto relacionado con aumento en la frecuencia cardiaca y mayor prevalencia de arritmias supraventriculares y compromiso de la masa del ventrículo izquierdo. Adicionalmente, compromiso de la función sistólica y diastólica por alteración en la relajación miocárdica. El aumento en la masa del ventrículo izquierda se caracteriza por un aumento en el espesor, más no el tamaño. Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de presentar fibrilación auricular. (18) (19)

Por otra parte los pacientes con déficit de la hormona tiroidea van a presentar bradicardia, hipertensión y elevación de niveles de colesterol total y LDL, así como derrames pericárdicos. Hay un compromiso del gasto cardiaco debido a la disminución de la frecuencia cardiaca, de las presiones de llenado y al compromiso de la contractilidad. La resistencia vascular sistémica aumenta en un 50%, lo cual determina un aumento en la presión arterial, que también es debido al aumento en la rigidez de la pared arterial, por mixedema. La falla cardiaca es poco frecuente ya que el gasto cardiaco en estos pacientes es suficiente para suplir las necesidades metabólicas, que realmente están disminuidas en este caso. (13) (14) Sin embargo el aumento en la postcarga puede aumentar el consumo

miocárdico de oxígeno y así llevar a falla en pacientes con otros factores asociados. En pacientes de edad avanzada la falla cardíaca diastólica es la más frecuente, es por esto que en este grupo de pacientes, el hipotiroidismo no tratado puede precipitar descompensación en la mayoría de los casos. La deficiencia de la hormona prolonga el potencial de acción y de esta forma el intervalo QT, favoreciendo las arritmias ventriculares. (20)

El tratamiento revierte los efectos cardiovasculares del hipotiroidismo, incluyendo la angina, debido a una mayor eficiencia en el consumo miocárdico de oxígeno, así como también debido a la disminución en la resistencia vascular sistémica. (21) El hipotiroidismo puede cursar con aterosclerosis acelerada y enfermedad coronaria.

La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con enfermedad coronaria según diferentes estudios es de 11.5% y se ha visto se presenta hasta 3 veces más en mujeres que en hombres (23.4% vs 6.9%, respectivamente). Algunos estudios han mostrado que la prevalencia puede aumentar también con la edad. (22)

El hipotiroidismo se ha definido como factor de riesgo cardiovascular, especialmente por su asociación con hipercolesterolemia y niveles de LDL elevados, probablemente por disminución en el catabolismo de las lipoproteínas y la disminución en la expresión de sus receptores. Las mujeres con hipotiroidismo no tratado tienen mayor riesgo de cursar con hipercolesterolemia. (23) No solo se aumenta el riesgo cardiovascular por la dislipidemia asociada al hipotiroidismo, sino también debido a la hipertensión diastólica, a alteraciones en la coagulabilidad y a efectos directos sobre el músculo liso, todos éstos característicos del hipotiroidismo. (23)

La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con DM tipo 2 es de 3 – 6% según diferentes estudios,(23) muy similar a la de la población general, sin embargo si se ha encontrado mayor prevalencia de enfermedad tiroidea en pacientes con DM tipo 1 que en la población general, siendo llamativa esta asociación dada la gran importancia de la DM como factor de riesgo cardiovascular. Se ha descrito adicionalmente mayor resistencia a la insulina dentro de este grupo de pacientes.

Existe también asociación de hipotiroidismo con otros factores de riesgo, como la elevación de homocisteína. Se han descrito niveles elevados de homocisteína en pacientes con hipotiroidismo, jugando un papel predictor importante en enfermedad vascular. Un metanálisis de 20 estudios prospectivos pudo demostrar como un aumento de 5 mcmoles/lk de homocisteína aumentaba los eventos coronarios hasta un 32%. (24)

Esta elevación de homocisteína en pacientes con enfermedad coronaria se ha atribuido a la disminución en la filtración glomerular ya conocida en esta patología. Se ha encontrado también, disfunción endotelial asociado a hipotiroidismo y se ha logrado demostrar como la suplencia hormonal revierte dicha disfunción. (25)

En pacientes con falla cardiaca los niveles de T4L están disminuídos de manera proporcional al grado de compromiso. Los niveles de dicha hormona también están disminuidos en el postoperatorio inmediato de revascularización miocárdica y por esto se ha visto una disminución en la mortalidad de los pacientes que son tratados con hormona endovenosa en el transoperatorio.

El hipotiroidismo subclínico (niveles elevados de TSH con niveles normales de T4 libre) causa alteraciones similares en el sistema cardiovascular, pero menos marcadas que en el hipotiroidismo.(26) Su prevalencia es del 9%.(19) La mayoría de estos pacientes presentan disfunción diastólica caracterizada por una relajación lenta y compromiso del llenado ventricular. La prevalencia en mujeres de edad avanzada es del 7 – 10%. (19) Se ha asociado a alteración en el metabolismo de los lípidos al igual que en el hipotiroidismo. También se ha visto asociado a PCR elevada, factor cardiovascular de riesgo ya conocido. Adicionalmente, el riesgo de aterosclerosis, enfermedad coronaria e infarto agudo del miocardio se encuentra aumentado en mujeres con hipotiroidismo subclínico. (25) (27)

No hay claridad acerca de si estos pacientes deben recibir tratamiento, sin embargo, se ha visto que desde el punto de vista cardiovascular los beneficios superarían los riesgos.

En conclusión, como vemos, la hormona tiroidea tiene efectos cardiovasculares directos e indirectos, cuyo desbalance produce síntomas y signos que pudieran minimizarse con su tratamiento. La persistencia de dichas alteraciones clínicas o subclínicas aumenta el riesgo cardiovascular. Además, los pacientes con patología cardiovascular presentan anomalías en el metabolismo de dicha hormona que a su vez van a comprometer aún más la función cardíaca.

TERMINOLOGÍA BÁSICA

- Síndrome coronario agudo: manifestación de la enfermedad coronaria, como conjunto de signos y síntomas que demuestran isquemia miocárdica y se presentan en forma de angina inestable, IAM SEST o IAM CEST.
- Angina inestable: angina de reposo, de más de 20 minutos de duración, de aproximadamente 1 semana de evolución. También se puede presentar como angina de reciente inicio, de 2 meses de evolución que limita la actividad física regular, o, la angina in crescendo, con menor esfuerzo físico.
- Infarto Agudo del Miocardio: evidencia de necrosis miocárdica, que se diagnostica por el aumento y posterior descenso de biomarcadores cardíacos, asociado a evidencia de isquemia miocárdica ya sea por síntomas de isquemia, cambios electrocardiográficos indicativos de isquemia, aparición de ondas Q patológicas o evidencia de alteración en la contractilidad de alguna de las paredes.
- IAM CEST: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierda de reciente aparición.
- IAM SEST: infarto agudo del miocardio sin elevación del ST, pero con depresión del ST, inversión de la onda T, elevación transitoria del ST o electrocardiograma normal.
- Hipotiroidismo: enfermedad que cursa con la disminución en la actividad de la glándula tiroidea, que lleva a síntesis insuficiente de hormona tiroidea.

- Hipotiroidismo subclínico: pacientes con niveles anormalmente elevados de TSH, con niveles de T4L en el rango normal.
- Falla cardíaca: estado en el cual el corazón es incapaz de bombear la cantidad de sangre necesaria para suplir las necesidades del organismo. Es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de disnea inicialmente con la actividad posteriormente en reposo, que se presenta asociado a alteraciones funcionales y estructurales del corazón. Puede estar favorecida por ejemplo por una valvulopatía, por hipertensión arterial o de manera más aguda por la presencia de un infarto agudo del miocardio. Puede estar determinada por disfunción diastólica o disfunción sistólica. Se puede manifestar con signos de bajo gasto y/o signos congestivos como el edema pulmonar. En el contexto de un IAM existe la clasificación de Killip y Kimball que permite estadificar su severidad.
- Arritmia: alteración normal del ritmo del corazón. Puede presentarse en forma de bradiarritmias, caracterizadas por frecuencias menores a 60 latidos por minuto, entre las cuales se encuentran las causadas por enfermedad del nodo sinusal, por enfermedad del nodo aurículo-ventricular o por bloqueo en el sistema His-Purkinge. Las taquiarritmias, caracterizadas por cualquier ritmo con frecuencia mayor a 100 latidos por minuto, que puede ser supraventriculares o ventriculares.
- Angina postinfarto: angina que se presenta posterior a un infarto agudo del miocardio establecido.
- Enfermedad coronaria multivazo: compromiso de dos o más vasos, con lesiones significativas mayores al 50%.

5. PROPÓSITO

El propósito de este estudio será demostrar el impacto de la disfunción tiroidea en la enfermedad coronaria y así definir la importancia del tamizaje del hipotiroidismo en pacientes con síndrome coronario agudo, con el fin de identificar pacientes enfermos, iniciar tratamiento y disminuir complicaciones cardiovasculares asociadas y mortalidad, entre otros.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general:

- Determinar la asociación entre la disfunción tiroidea (hipotiroidismo clínico y subclínico) y la presencia de complicaciones cardiovasculares (falla cardíaca, arritmias, angina postinfarto y muerte) en pacientes con síndrome coronario agudo que ingresan a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil.

6.2 Objetivos específicos:

- Describir las características de los pacientes según el nivel de TSH al ingreso a la Unidad de Cuidado Coronario

- Describir la incidencia de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes hospitalizados en la Unidad Coronaria de la Fundación Cardioinfantil entre el periodo de enero del 2009 y diciembre de 2009.

- Determinar la asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico con la presencia de falla cardíaca en pacientes con síndrome coronario agudo.

- Determinar la asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico con la presencia de angina postinfarto en pacientes con síndrome coronario agudo.

- Determinar la asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico con la presencia de taquiarritmias (fibrilación auricular, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) en pacientes con síndrome coronario agudo.

- Determinar la asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico con la presencia de bradiarritmias (bloqueo AV y ritmo de la unión) en pacientes con síndrome coronario agudo.

- Determinar la asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico con muerte en pacientes con síndrome coronario agudo.

- Determinar la asociación entre la presencia de TSH anormal y complicaciones cardiovasculares ajustando por las variables de confusión.

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico de cohorte con direccionalidad prospectiva y temporalidad retrospectiva.

La cohorte de pacientes expuestos estuvo compuesta por todos los pacientes con síndrome coronario agudo que ingresaron a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil entre el periodo de enero de 2009 y marzo de 2010, con TSH elevada, clasificados como hipotiroidismo clínico o subclínico.

La cohorte de pacientes no expuestos se obtuvo mediante la aleatorización de pacientes que fueron hospitalizados con diagnóstico de síndrome coronario agudo en la Unidad de Cuidado Coronario entre el periodo de enero de 2009 y marzo de 2010.

7.2 POBLACIÓN

7.2.1 Diana o blanco:

Pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, IAM SEST o IAM CEST) que ingresaron a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil entre el periodo de enero del 2009 y marzo de 2010.

7.2.2 Cohorte de pacientes expuestos:

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo al ingreso a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil.

- Pacientes mayores de 18 años.

- Pacientes a quien se les haya tomado niveles de TSH en las primeras 24 horas de su ingreso a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil y hayan sido clasificados como pacientes con hipotiroidismo clínico con un valor de TSH > 4.9 mIU/L y T4L < 0.8 ng/dl, o un valor de TSH ≥ 10 mIU/L sin importar el nivel de T4L; o clasificados como hipotiroidismo subclínico con un valor de TSH > 4.9 mIU/L y T4L normal (0.8 – 1.9).

7.2.3 Cohorte de pacientes no expuestos:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo al ingreso a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes a quien se les haya tomado niveles de TSH en las primeras 24 horas de su ingreso a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil y hayan sido clasificados como pacientes eutiroideos con un valor de TSH: 0.45 – 4.9 mIU/L.

7.2.4 Criterios de Exclusión para las dos cohortes:

- Pacientes que fallezcan en las primeras 6 horas del ingreso.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes clasificados inicialmente con diagnóstico de síndrome coronario agudo quienes no presentaban dicho diagnóstico al revisar la historia clínica.

7.3 MUESTRA.

7.3.1 Diseño de la muestra: Se tomaron dos cohortes. La cohorte de pacientes expuestos fue asignada de forma consecutiva y secuencial tomando todos los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que ingresaron a la Unidad de Cuidado Coronario de la Fundación Cardioinfantil en el periodo comprendido entre enero de 2009 y marzo de 2010 y que adicionalmente fueron diagnosticados como hipotiroidismo clínico o subclínico.

La cohorte de pacientes no expuestos se asignó de forma aleatoria de la base de datos de todos los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo en el periodo descrito, de la siguiente forma: se enumeró consecutivamente los pacientes de la base de datos de 1 hasta 1618, y con muestreo aleatorio simple se seleccionó aleatoriamente en el programa de Excel, los números aleatorios y posteriormente se multiplicaron por el total de la población más uno y se tomó la parte entera ($\text{Aleatorio} \times 1340 + 1$), seleccionándose una muestra de 258 pacientes. Si algunas de las historias clínicas de los pacientes escogidas no presentaban los criterios de inclusión descritos, se calculó un nuevo número aleatorio originado por Excel, para obtener otra historia clínica del paciente.

7.3.2 Tamaño de muestra: El cálculo de la muestra se realizó con el programa de EpiInfo Versión 6.0, preestableciendo un intervalo de confianza del 95%, un poder del 80%, una relación no expuestos/expuestos de 2:1 y un riesgo relativo de 1.5 de presentar falla cardíaca, arritmias, angina postinfarto y muerte en el contexto de un síndrome coronario agudo. (5) Se obtuvo una muestra de 130 pacientes expuestos y 260 pacientes no expuestos.

EpiInfo Version 6		Statcalc		November 1993				
Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)								
Sample Sizes for 30.00 % Disease in Unexposed Group								
Conf.	Power	Unex:Exp	Disease in Exposed	Risk Ratio	Odds Ratio	Sample Size Unexp.	Sample Size Exposed	Total
95.00 %	80.00 %	2:1	45.00 %	1.50	1.91	260	130	390
90.00 %	"	"				210	105	315
95.00 %	"	"				260	130	390
99.00 %	"	"				376	188	564
99.90 %	"	"				542	271	813
95.00 %	80.00 %	"				260	130	390
"	90.00 %	"				342	171	513
"	95.00 %	"				420	210	630
"	99.00 %	"				588	294	882
"	80.00 %	1:1				175	175	350
"	"	2:1				260	130	390
"	"	3:1				345	115	460
"	"	4:1				428	107	535
"	"	5:1				510	102	612
"	"	6:1				594	99	693

7.3.3 Unidad de muestreo: historias clínicas.

7.3.4 Unidad de observación: pacientes.

7.4 VARIABLES A ESTUDIO

La definición y operacionalización de las variables de estudio se encuentra en una tabla en el Anexo 1.

- Edad.
- Sexo.
- IMC.
- Niveles de TSH.
- Niveles de T4L (en caso de TSH anormal).
- Presencia si o no de falla cardiaca, arritmias, angina postinfarto o muerte.

- Antecedente de HTA, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia.
- Niveles de colesterol total, LDL y HDL.
- Antecedente si o no de tabaquismo.
- Número de vasos comprometidos (en caso de que sean llevados a estudio angiografico).
- Intervención percutánea: si/no.
- Intervención quirúrgica: si/no.

7.5 FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN

- Secundarias:

Historia Clínica de pacientes: Se tomaron datos sobre género, edad, peso, talla, diagnóstico, antecedentes y desenlaces, de las historias clínicas de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la unidad de Cuidado Coronario de la Fundación CardioInfantil entre enero de 2009 y marzo de 2010.

Base de datos de laboratorios: Se tomaron los niveles de TSH y T4 libres de los pacientes hospitalizados en la unidad de Cuidado Coronario de la Fundación CardioInfantil entre enero de 2009 y marzo de 2010.

Instrumento: para la recolección de los datos obtenidos de cada una de las historias clínicas se creó un instrumento que contiene todas las variables a estudio. (Ver anexo 2)

7.6 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS O CALIDAD DEL DATO.

Sesgo potencial	Estrategia de corrección
Clasificación - Información	Historias clínicas revisadas por uno de los investigadores.
Selección	Muestreo aleatorio
Digitación	Mediante codificación.
Manejo de base de datos	Conocimiento de variables estudiadas.
Confusión	Revisión adecuada de la literatura, descripción del comportamiento de variables durante el periodo de estudio. Controladas en los criterios de exclusión y con el análisis multivariado.

7.7 MATERIALES Y MÉTODOS

Una vez realizado el cálculo de la muestra, se procedió a realizar una selección aleatoria para tomar el grupo de pacientes no expuestos en el periodo comprendido entre enero de 2009 y marzo de 2010 que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente, el grupo de pacientes expuestos se obtuvo cruzando manualmente la base de datos del registro de TSH del laboratorio de la Fundación Cardioinfantil con la base de datos de la Unidad de Cuidado Coronario buscando identificar aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que ingresaron con TSH anormal.

Los criterios que definieron los pacientes expuestos y no expuestos fueron los siguientes:

- Expuestos: pacientes con hipotiroidismo clínico, definido como TSH \geq 4.94 mIU/L y T4L $<$ 0.8 ng/dl o TSH $>$ 10 ng/dl o con hipotiroidismo subclínico definido como TSH \geq 4.94mIU/L y T4L normal.
- No expuestos: pacientes con TSH normal: 0.45 – 4.9 mIU/l.

Tabla 1. Definición de niveles de TSH en pacientes expuestos y no expuestos.

	TSH (mIU/L)	T4L (ng/dl)
EXPUESTOS	Hipotiroidismo clínico: $>$ 4.9	$<$ 0.8
	Hipotiroidismo subclínico: $>$ 4.9	0.8 – 1.9
NO EXPUESTOS	TSH: 0.45 – 4.9	0.8 – 1.9

Posteriormente se realizó revisión de estas historias y diligenciamiento del instrumento. Una vez recolectada toda la información se construyó una base de datos en Excel versión 2007 y se realizaron los cálculos mediante el programa SPSS versión 17.0.

7.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que este es un estudio sin ninguna intervención, se clasifica como una investigación sin riesgo. Los niveles de TSH se toman de rutina a todos los pacientes a su ingreso en la unidad de cuidado coronario y por esto no fue necesaria la firma de un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Clínica de la Fundación Cardioinfantil y por el Comité de Investigaciones de la misma institución.

La información aquí descrita se utilizará como propósito exclusivo para investigación.

7.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de acuerdo a la naturaleza de las variables. Las variables cualitativas fueron analizadas con medidas de frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se estudiaron teniendo en cuenta las medidas de tendencia central como mediana, media y de dispersión, rango y desviación estándar. A las variables cuantitativas se les aplicó las pruebas de asimetría y de curtosis para probar normalidad y finalmente se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilk.

Para evaluar la asociación entre el hipotiroidismo clínico y subclínico, con los desenlaces, se utilizó la prueba de proporciones de χ^2 de Pearson y el riesgo relativo estimado teniendo en cuenta el intervalo de confianza del 95%.

El control de las covariables o de confusión del estudio para cada uno de los desenlaces se realizó mediante regresión logística incondicional, teniendo en cuenta las beta y riesgo relativos estimados sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Previa utilización del modelo se realizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow para confirmar el ajuste del modelo de esta. Las pruebas estadísticas evaluaron a un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$).

7.10 RESULTADOS

Se estudiaron en total 387 pacientes, 258 eutiroideos, 83 pacientes con hipotiroidismo clínico y 46 pacientes con hipotiroidismo subclínico. Dentro del grupo de pacientes eutiroideos 66.3% eran hombres y 33.7% mujeres. El 54.7% de los pacientes fueron mayores de 65 años y el factor de riesgo más frecuente fue la HTA (63.6%), seguida de la alteración de los niveles de LDL (52.3%). 32.6% ingresaron con diagnóstico de Angina inestable, 36% con diagnóstico de IAM SEST y 31.4% con diagnóstico de IAM SEST. El desenlace más frecuente fue angina postinfarto en un 6.6%, seguida de falla cardiaca en un 5.8% y taquicardia ventricular en 4.7% de los pacientes. Solo un paciente falleció durante

la hospitalización. La mayoría de pacientes (30%) presentaron lesiones angiográficas no significativas o coronarias sanas. 29.8% enfermedad de 1 vaso y enfermedad de 3 vasos en un 27.5%.

Del grupo de pacientes de pacientes expuestos, el 67% eran hombres y el 31% mujeres, la mayoría (50%) fueron mayores de 65 años. El 38% fueron pacientes con sobrepeso y 11% pacientes clasificados como obesos, según el IMC. El 41% ingresaron con diagnóstico de angina inestable, el 29% con diagnóstico de IAM CEST y el 27% con IAM SEST. La mayoría tenían antecedente HTA (68%), 43% antecedente de dislipidemia, enfermedad coronaria 37% y tabaquismo 42%. En cuanto al perfil lipídico de ingreso de estos pacientes el 52% presento LDL fuera de metas y el 60% HDL bajo. El 29.8% de los pacientes presentaron enfermedad coronaria de 3 vasos. El desenlace más frecuente fue falla cardiaca (13%), solo un 0.8% presentó Bloqueo AV completo y solo un 3.8% presentó ritmo de la unión. En cuanto a las taquiarritmias, solo un 4.6% presentó taquicardia ventricular y un 0.8% fibrilación ventricular. 6% de los pacientes presentaron fibrilación auricular y 6.9% angina postinfarto. El 32.8%% de los pacientes fueron llevados a revascularización percutánea y el 26% a revascularización quirúrgica. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas, antropométricas y de antecedentes en las cohortes de estudio. Ningún paciente en este grupo falleció durante la hospitalización. (TABLA 2).

TABLA 2. Características Demográficas, Antropométricas y Antecedentes de las cohortes a estudio.

Grupo	Hipotiroides			Total	p
	Eutiroides	Clínico	Subclínico		
Muestra	258	46	83	387	
Edad					
Mayores de 65 años	54.7%(110)	50.6%(42)	45.7%(21)	173	0.48
Menores de 65 años	45.3%(133)	49.4%(41)	54.3%(25)	199	0.48
Femenino					
Femenino	33.7%(87)	34.9%(29)	26.1%(12)	128	0.55
Masculino					
Masculino	66.3%(171)	65.1%(54)	73.9%(34)	259	0.55
IMC= Normal (18.5-24.9)	40.7%(94)	46.3%(37)	38.6%(17)	148	0.137
IMC = Sobrepeso(25-29.9)	46.3%(107)	36.3%(29)	45.5%(20)	156	0.137
IMC= Obesidad(30-39.9)	12.1%(28)	11.3%(9)	13.6%(6)	43	0.137
Angina Inestable	32.6%(83)	41%(34)	41.3%(19)	136	0.347
IAM SEST	36%(93)	28.9%(24)	26.1%(12)	129	0.347
IAM CEST	31.4%(81)	30.1%(25)	30.4%(14)	120	0.347
Antecedente de HTA	63.6%(164)	66.3%(55)	76.1%(35)	254	0.255
Antecedente de EC	32.2%(83)	37.3%(31)	39.1%(18)	132	0.513
Antecedente de Tabaquismo	35.5%(89)	41%(34)	45.7%(21)	144	0.257
Antecedente de Dislipidemia	43.8%(113)	41%(34)	45.7%(21)	168	0.855
Antecedente de ERC	3.1%(8)	7.2%(6)	8.7%(4)	18	0.114
Antecedente de DM	21.7%(56)	19.3%(16)	21.7%(10)	82	0.891
Colesterol Total	30.2%(78)	31.3%(26)	26.1%(12)	116	0.814
LDL	52.3%(135)	53%(44)	54.3%(25)	204	0.967
HDL	60.9%(148)	65.1%(54)	54.3%(25)	227	0.489
# Vasos comprometidos					
0	30.6%(79)	33.7%(28)	19.6%(9)	116	0.661
1	29.8%(77)	24%(20)	30.4%(14)	111	0.661
2	12%(31)	13.3%(11)	17.4%(8)	50	0.661
3	27.5%(71)	28.9%(24)	32.6%(15)	110	0.661
RVM Percutanea	43.8%(113)	33.7%(28)	32.6%(15)	156	0.336
RVM Quirurgica	21.3%(55)	24.1%(20)	30.4%(14)	89	0.386

Al realizar un análisis bivariado con la prueba χ^2 se evidenció que los pacientes con hipotiroidismo clínico o subclínico tienen el doble de riesgo de presentar falla cardiaca en el contexto de un síndrome coronario agudo (RR:2.2.IC 95%:1.1-4.3). También se encontró que tienen 3 veces más riesgo de presentar fibrilación auricular (RR:4.0.IC95%:1.22-13). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de las demás complicaciones: Bloqueo AV (RR:0.4.IC95%:0.04-3.4); Ritmo de

la Unión (RR:5.0.IC95%:0.98-25.4); taquicardia ventricular (RR:1.0.IC95%:0.38-2.6); fibrilación ventricular (RR:1.0.IC:95%0.09-10.9); angina postinfarto, (RR: 1.0. IC95%:0.48-2.3); (Ver Tabla 3).

TABLA 3. Asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico con los desenlaces.

Grupo	Eutiroideos	Hipotiroides	RR	IC	p
387 Pacientes	258	129			
Falla cardiaca	5.8%(15)	13.2%(17)	2.2	1.1-4.3	0.01
Angina postinfarto	6.6%(17)	7%(9)	1.0	0.48-2.3	0.88
TV	4.7%(12)	4.7%(6)	1.0	0.38-2.60	1.00
FV	0.8%(2)	0.8%(1)	1.0	0.09-10.9	0.74
FA	1.6%(4)	6.2%(8)	4.0	1.22-13.0	0.02
Ritmo del nodo	0.8%(2)	3.9%(5)	5.0	0.98-25.4	0.04
Bloqueo AV	1.9%(5)	0.8%(1)	0.4	0.04-3.3	0.34

Se realizó un análisis ajustado por variables de confusión utilizando la prueba de regresión logística y mostró que el hipotiroidismo es un factor de riesgo suficiente para producir falla cardiaca y fibrilación auricular. (Ver Tabla 4 y 5)

TABLA 4. Modelo de Regresión Logística de Falla Cardíaca Ajustado por Variables de Confusión.

VARIABLES	<i>P</i>	RIESGO RELATIVO ESTIMADO	IC 95%
HIPOTIROIDISMO	0.014	2.608	1.21-5.61
COLESTEROL TOTAL	0.621	0.78	0.29-2.09
HTA	0.603	1.241	0.55-2.79
DM	0.287	1.596	0.67-3.77
TABAQUISMO	0.576	0.794	0.35-1.78
HDL	0.713	0.861	0.38-1.91
LDL	0.218	0.581	0.24-1.37
SEXO	0.062	0.4	0.15-1.04
EDAD	0.285	1.539	0.69-3.39

TABLA 5. Modelo de Regresión Logística de Fibrilación Auricular Ajustado por Variables de Confusión.

VARIABLES	<i>P</i>	RIESGO RELATIVO ESTIMADO	IC 95%
HIPOTIROIDISMO	0.048	3.85	1.01-14.65
HTA	0.105	0.311	0.07-1.27
DM	0.342	2.06	0.46-9.14
IMC	0.622	1.24	0.51-2.99
EDAD	0.04	4.79	1.07-21.3
DISLIPIDEMIA	0.39	1.78	0.47-6.74
ENF. CORONARIA	0.06	0.139	0.01-1.13
TABAQUISMO	0.57	1.45	0.39-5.27

Al realizar un análisis bivariado con pacientes eutiroideos e hipotiroideos subclínicos no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de desenlaces cardiovasculares. Igualmente con los pacientes eutiroideos e hipotiroideos clínicos donde tampoco se encontró diferencias. Lo cual pudo haberse producido por el tamaño de la muestra el cual era pequeño, $n < 60$. (Ver Tabla 6, 7 y 8).

TABLA 6. Asociación entre hipotiroidismo clínico y subclínico vs eutiroidismo con los desenlaces.

Grupo	Eutiroidismo	Hipotiroidismo		P
		Clínico	Subclínico	
Falla cardiaca	5.8%(15)	9.6%(8)	19.6%(9)	0.07
Angina postinfarto	6.6%(17)	9.6%(8)	2.2%(1)	0.26
TV	4.7%(12)	2.4%(2)	8.7%(4)	0.26
FV	0.8%(2)	1.2%(1)	0%(0)	0.75
FA	1.6%(4)	7.2%(6)	4.3%(2)	0.03
Ritmo del nodo	0.8%(2)	2.4%(2)	6.5%(3)	0.02
Bloqueo AV	1.9%(5)	1.2%(1)	0%(0)	0.59

TABLA 7. Asociación entre hipotiroidismo subclínico y eutiroidismo con los desenlaces.

Grupo	Eutiroidismo	Hipotiroidismo Subclínico	RR	IC
387 Pacientes	258	46		
Falla cardiaca	5.8%(15)	19.6%(9)	0.29	0.13-0.63
Angina postinfarto	6.6%(17)	2.2%(1)	1.0	0.48-2.3
TV	4.7%(12)	8.7%(4)	0.53	0.18-1.5
FV	0.8%(2)	0%(0)		
FA	1.6%(4)	4.3%(2)	0.35	0.06-1.89
Ritmo del nodo	0.8%(2)	6.5%(3)	0.1	0.02-0.6
Bloqueo AV	1.9%(5)	0%(0)		

TABLA 8. Asociación entre hipotiroidismo clínico y eutiroidismo con los desenlaces.

Grupo	Eutiroidismo	Hipotiroidismo Clínico	RR	IC
387 Pacientes	258	83		
Falla cardíaca	5.8%(15)	9.6%(8)	0.60	0.26-1.37
Angina postinfarto	6.6%(17)	9.6%(8)	0.68	0.30-1.52
TV	4.7%(12)	2.4%(2)	1.93	0.44-8.44
FV	0.8%(2)	1.2%(1)	0.64	0.05-7.00
FA	1.6%(4)	7.2%(6)	0.21	0.06-0.74
Ritmo del nodo	0.8%(2)	2.4%(2)	0.32	0.04-2.24
Bloqueo AV	1.9%(5)	1.2%(1)	1.6	0.19-13.5

7.11 DISCUSIÓN

Muchos estudios han demostrado el papel del hipotiroidismo clínico en la enfermedad coronaria, básicamente por aumento en los niveles de LDL, presencia de hipertensión arterial diastólica, alteración en la coagulación y sus efectos directos sobre el músculo liso vascular.(28) Se ha demostrado también su asociación con otros factores de riesgo como son los niveles de homocisteína, de apolipoproteína B y de proteína C reactiva. (29) En cuanto al hipotiroidismo subclínico, no se sabe si realmente produce alteraciones significativas en el perfil lipídico, sin embargo su tratamiento ha demostrado disminución en los niveles de LDL.(30) La asociación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad coronaria ha sido demostrada por algunos estudios (31)(32), sin embargo otros no han logrado establecer una asociación.(33)

En la población descrita en este estudio, el 33% de los pacientes con síndrome coronario agudo presentaron disfunción tiroidea a su ingreso a la unidad (64.3% hipotiroidismo clínico y 35.6% hipotiroidismo subclínico). La prevalencia de hipotiroidismo descrita en el estudio del Dr. Otto Mayer (Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors) (28) fue de 11.5%. En este estudio, la mayoría de pacientes con disfunción tiroidea fueron hombres, contrario a lo descrito por Dr. Otto Mayer en el que la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo (23.4%) fueron mujeres. El 52% presentó

alteración en los niveles de LDL y 30% alteración en los niveles de colesterol total. La asociación entre niveles elevados de colesterol total y LDL con hipotiroidismo, está bien descrita en la literatura.(34) (35). Algunos estudios han demostrado prolongación de la vida media del LDL debido a disminución en el catabolismo, efecto que es reversible con el tratamiento. (36) Otros estudios en fibroblastos humanos han demostrado que la T3 inducida puede aumentar la degradación del LDL. (37)

El 19.8 % tenían antecedente de DM tipo 2. En el estudio del Dr. Otto Mayer la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 3-6%, similar a la de la población general. El hipotiroidismo también puede aumentar el riesgo cardiovascular produciendo hipertensión arterial diastólica.(33) En este estudio 68% de los pacientes tenían antecedente de HTA. En un estudio del doctor Saito I y cols , la prevalencia de hipertensión en 169 mujeres con hipotiroidismo clínico fue 3 veces mayor que en el grupo eutiroides de control (14.8%-5.5%)(38). En otro estudio, los pacientes eutiroides presentaron aumento en la presión arterial diastólica después de tiroidectomía y la hipertensión fue reversible con el tratamiento. (39) No hay muchos datos publicados en cuanto a la relación de hipertensión arterial e hipotiroidismo subclínico, sin embargo, Luboshitzky y cols encontraron que la presión diastólica era más alta en pacientes con hipotiroidismo subclínico. (40) Los mecanismos que explican la asociación entre hipertensión arterial e hipotiroidismo son el aumento en la resistencia vascular periférica y el aumento en la rigidez arterial. (41)

Al comparar la población de pacientes hipotiroideos con los pacientes eutiroides (66%), solo se pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas en la presencia de falla cardíaca (RR:2.2 IC:1.34-3.57), lo cual es congruente con lo descrito en la literatura.(42) La falla cardíaca se ha reportado como una de las complicaciones más frecuentes en pacientes hipotiroideos llevados a cirugía cardíaca (29% vs 6% $p<0.05$). (42) La disfunción diastólica es la causa más frecuente de falla cardíaca en pacientes con hipotiroidismo, básicamente caracterizada por alteración en la relajación del miocardio y en el llenado ventricular. La disfunción sistólica es menos frecuente. También se encontró diferencias significativas en cuanto a la presencia de fibrilación auricular, (RR:4 IC: 1.22-13) lo cual

fue llamativo teniendo en cuenta que esta taquiarritmia se asocia con mayor frecuencia a la presencia de hipertiroidismo. Del 5 al 15% de los pacientes con hipertiroidismo presentan fibrilación auricular y hasta un 13% de los pacientes con fibrilación auricular de causa no clara presentan elevación en los niveles de hormona tiroidea. (10)

No se encontró asociación entre disfunción tiroidea y la presencia de angina postinfarto o arritmias. En un estudio de pacientes llevados a revascularización miocárdica tampoco se detectaron diferencias en la frecuencia de arritmias ni en la frecuencia de infarto perioperatorio al comparar pacientes hipotiroideos con el grupo de pacientes eutiroideos (29% vs. 38% p: NS). (43)

Las diferencias encontradas en la presentación de falla cardíaca y fibrilación auricular en los pacientes con hipotiroidismo en el contexto de un síndrome coronario agudo, tienen impacto clínico relevante, ya que un adecuado tratamiento podrían disminuir la incidencia de dichas complicaciones y de esa forma disminuir costos y días de estancia hospitalaria.

Algunos pacientes con TSH normal pero con antecedente de hipotiroidismo (51 pacientes (19.8%)) fueron incluidos dentro del grupo de pacientes no expuestos, considerando que dado el tratamiento la enfermedad se encontraba controlada y no influiría en la aparición de desenlaces, sin embargo, no se conoce en que momento el hipotiroidismo deja de tener impacto sobre el sistema cardiovascular una vez se normalizan los niveles de TSH.

Según lo descrito en el presente estudio, la disfunción tiroidea en pacientes con síndrome coronario agudo puede aumentar el riesgo de desarrollar falla cardíaca y fibrilación auricular. Por esta razón es recomendado continuar el tamizaje de enfermedad tiroidea en las unidades de cuidado coronario, ya que el diagnóstico oportuno del hipotiroidismo y su tratamiento tienen impacto en la evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo.

7.12 CONCLUSIONES

- El hipotiroidismo clínico y subclínico está asociado con la presencia de falla cardíaca y fibrilación auricular en pacientes con síndrome coronario agudo.
- El hipotiroidismo clínico y subclínico no se asocia con la presencia de angina postinfarto, arritmias o muerte en pacientes con síndrome coronario agudo.

8. CRONOGRAMA

	AGO-SEP 2008	OCT-NOV	DIC-ENE	FEB-MAR 2009	ABR-MAY	JUN-JUL	AGO-SEP	OCT-NOV	DIC-ENE	FEB-MAR 2010	ABRIL
Pregunta de Investigación											
Elaboración del Protocolo											
Reclutamiento de Pacientes											
Revisión de Historias Clínicas											
Análisis de Resultados											

9. PRESUPUESTO

		FUENTE 1		FUENTE 2	
Elaboración del Protocolo	Papelería	\$ 40.000		\$ 40.000	
	Tinta de Impresión	\$ 100.000		\$ 0	
Reclutamiento de Pacientes	Papelería	\$ 0		\$ 50.000	
Revisión de Historias Clínicas	Papelería	\$ 40.000		\$ 40.000	
Análisis de Resultados		\$ 0		\$ 0	
TOTAL		\$ 180.000		\$ 130.000	\$ 310.000

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Fecha: _____

Nombre: _____ Edad: ____ Sexo: F M

HC: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

DX: _____

Antecedentes:

HTA ____ Dislipidemia ____ Enf. Coronaria ____ Hipotiroidismo ____

Diabetes Mellitus ____ ERC ____ Tabaquismo ____.

Laboratorios:

CT: _____ LDL: _____ HDL: _____ TG: _____ TSH: _____ T4L: _____

FE: _____

Complicaciones:

ICC: ____ TV: ____ FV: ____ FA: ____ Bloq. AV: ____ R.de la unión: ____

Angina postinfarto: ____ Muerte: ____

Vasos comprometidos: _____ Intervención Percutánea: _____.

RVM: _____ Otros: _____.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thom T, Haase N, et al. *Heart disease and stroke statistics 2006 update*. Circulation. AHA.105.171600.
2. Boland LL, Folsom AR, Sorlie PD, Taylor HA, Rosamond WD, Chambless LE et al. *Occurrence of unrecognized myocardial infarction in subjects aged 45 to 65 years (the ARIC study)*. Am J Cardiol. 2002;90:927-31.
3. <http://www.dane.gov.co>
4. <http://www.who.int/research/es/>
5. Steg, Philippe, Goldberg Robert. *Baseline Characteristics, Management practices, and In-Hospital Outcomes of Patients Hospitalized with Acute Coronary Syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. Am J Car Vol. 90 August 15, 2002.
6. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL et al. *Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults*. JAMA 2006;295:1033-41. .
7. Nicolas Rodondi, MD, MAS; Anne B. Newman, MD, MPH; Eric Vittinghoff, PhD; Nathalie de Rekeneire, MD; Suzanne Satterfield, MD; Tamara B. Harris, MS, MD; Douglas C. Bauer, MD *Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death*. Arch Intern Med. 2005;165:2460-2466
8. *Ministerio de Protección Social en el 2007: Informe sobre la Situación de Salud en Colombia*. Indicadores de Salud 2007. www.minprotecciónsocial.gov.co.
9. (*Organización Mundial de la Salud, World Health Report 2002*). www.who.int.
10. Braunwald. *Tratado de Cardiología. Texto de Medicina Cardiovascular*. España: Elsevier, 2009.
11. Göran K Hansson, M.D. *Inflammation, Atherosclerosis and coronary artery disease*. N Engl J Med 2005;352:1685-95.
12. Giovanni Davi, M.D. *Platelet Activation an Atherothromosis*. N Engl J Med 2007; 357:2482-94.
13. Klein I; Danzi Sara. *Thyroid Disease and the Heart*. Circulation. 2007; 116:1725-1735.

14. Fazio Serafino, et al. *Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System*. Recent Progress in hormone research 59:31-50 (2004).
15. Klein I, Ojamaa K. *Thyrotoxicosis and the heart*. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:51-62.
16. Klein I. *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. N. Engl. J Med, Vol 344, No 7. February 15, 2001.
17. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. *The Thyroid and the heart*. Circulation 1993;87:1435-41.
18. Fatourehchi V. *Is Subclinical Hypothyroidism a Risk Factor for Coronary Artery Disease?*. Int J Endocrinol Metab 2005; 2:63-66.
19. Bernadete Blondi. *Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart*. Ann. Intern. Med. 2002; 137: 904-914.
20. Fredlund BO. *Long QT interval and ventricular tachycardia of torsade de ponte type in hypothyroidism*. Acta Med Scand 1983;213: 231-5.
21. Ojamaa K, Lkemperer JD, Klein I. *Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle*. Thyroid 1996;6:505-12.
22. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. 2000. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med, 160:526-34.
23. Otto Mayer Jr, et al. *Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation with selected risk factors*. Vascular Health and Risk Management. 2006;2 (4) 499-506.
24. Wald DS, Law M, Morris. 2002. *Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis*. BMJ, Novembre 23 325;(7374):1202 325:1202-6.
25. Taddei S, Caraccio N, Virdis A et al. 2004. *Impaired endothelium dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol 88. No.8 pg 3731-3738.
26. Davi S, Cooper, M.D. *Subclinical Hypothyroidism*. N Engl J Med, Vol.345, no.4. Julio 26, 2001.

27. Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F. *Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk Factors for coronary heart disease?* Br Heart K. 1982; 46: 202-6.
28. Anne R. Cappola. *Hypothyroidism and Atherosclerosis.* The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88(6):2438-2444.
29. Staub JJ, et al. *Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues.* Am J Med 92:631.642.
30. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. *Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature.* J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2993-3001.
31. Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Burgi H. *Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease?* Br Heart J. 1981;46:202-6.
32. Dean JW, Fowler PB. *Exaggerated responsiveness to thyrotrophin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease.* Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290:1555-61.
33. Heinonen OP, Gordin A, Aho K, Punsar S, Pyorala K, Puro K. *Symptom less autoimmune thyroiditis in coronary heart-disease.* Lancet. 1972;1:785-6.
34. Scarbottolo L, Trezze E, Roma P et al. 1986. *Experimental hypothyroidism modulates the expression of the low density lipoprotein receptor by the liver.* Atherosclerosis, 59:329–33.
35. Thomson GR, Souter AK, Spengel FA et al. 1981. *Defects of receptor mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo.* Proc Natl Acad Sc USA, 78:2591–5.
36. Walton KW, Scott PJ, Dykes PW. *The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II. Alteration on the metabolism and turnover of ¹³¹I-low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis.* Clin Sci 29:217-238.
37. Chait A, Bierman EL, Albers JJ 1979. *Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts.* J Clin Endocrinol Metab 48:887-889.
38. Saito I, Saruta T. *Hypertension in thyroid disorders.* Endocrinol Metab Clin North Am, 1994 23:379–386

39. Fommei E, Iervasi G. *The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans.* J Clin Endocrinol Metab, 2002 87:1996–2000.
40. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L 2002 *Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism.* Thyroid 12:421–425.
41. Klein I, Ojamaa K 2000. *The cardiovascular system in hypothyroidism.* In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, edit. 8. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 777–782
42. Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, et al. 1977 *Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement.* N Engl J Med 296:1–6.
43. Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC, Daniels GH 1984. *Complications of surgery in hypothyroid patients.* Am J Med 77:261–266.