



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“FUNCION DIASTÓLICA EN PACIENTES CON
HIPERTIROIDISMO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. LIDIA GABRIELA CASTRO GONZALEZ

ASESOR: DR. OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ



México, D.F; Febrero del 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Al dar gracias, tendría que mencionar a un gran número de personas, que han contribuido en mi vida.

Pero en primer lugar, agradezco a Dios, por mi existencia.

A mis padres, por su inagotable amor y absoluta confianza en mí.

A mi abuela, por su sabiduría y entrega total.

A mis hermanos, por existir y traer felicidad a mi vida.

A mis amigos, por ser una luz más en mi camino.

Todos juntos dan significado a mi vida.

A mis asesores, por estar siempre dispuestos a guiarme.

INDICE

1. RESUMEN.....	10
2. INTRODUCCION.....	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
4. OBJETIVO.....	22
5. JUSTIFICACION.....	23
6. MATERIAL Y METODOS.....	25
7. DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	27
8. RESULTADOS.....	30
9. DISCUSION.....	38
10. CONCLUSIONES.....	40
11. ANEXOS.....	41
12. BIBLIOGRAFIA.....	42

RESUMEN

“FUNCION DIASTOLICA EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO”

INTRODUCCION:

El hipertiroidismo es una enfermedad prevalente en un 2% en mujeres y en un 0.2% en hombres. El hipertiroidismo es un estado hiperdinámico que resulta de un exceso de síntesis y liberación de la hormona tiroidea. El hipertiroidismo causa enfermedad cardíaca y agrava la existente. Los hallazgos de la disfunción diastólica (DD) es una línea con observaciones en estudios anteriores en hipertiroidismo subclínico, endógeno y exógeno.

OBJETIVO:

Conocer las alteraciones en la función diastólica en los pacientes con hipertiroidismo.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo previamente estudiados y diagnosticados en el servicio de endocrinología, a los que se les realizó ecocardiograma, las mediciones se obtuvieron de acuerdo a la Sociedad Americana de Ecocardiografía, los signos de flujo doppler se obtuvieron por los métodos descritos de acuerdo a las Recomendaciones del Consenso Canadiense y Reporte Ecocardiográfico de la Disfunción Diastólica y se excluyeron pacientes con patología cardiovascular y pulmonar preexistente.

RESULTADOS:

De los 27 pacientes estudiados, 24 (88.9%) fueron mujeres con edad promedio 37.83 ± 12.99 y 3 hombres con edad de 38 ± 8.0 . Los niveles de T4 libre fueron de 3.84 ± 1.75 , de TSH de 0.059 ± 0.140 . Se encontró la función diastólica normal en 16 pacientes y 11 presentaron DD: patrón tipo 1 en 9, patrón tipo 2 en 2 y no se encontró ninguno con patrón tipo 3. En el grupo con DD la Relación E/A mostró un significativo decremento (0.982 ± 0.39 vs 1.75 ± 0.7 $p < 0.003$) lo que responde a un incremento en la Onda A (80.52 ± 23 vs 65.36 ± 22 $p < 0.099$), decremento de los valores de la Onda E (73.63 ± 14 vs 102.54 ± 20.1 $p < 0.000$), además el TRIVI fue prolongado (136.91 ± 20.14 vs 114.56 ± 19.5 $p < 0.008$), no hubo diferencia significativa en el TDE entre los dos grupos (224.45 ± 86.55 vs 191.44 ± 74.9 $p < 0.301$). 5 pacientes (18.51%) tuvieron hipertiroidismo subclínico, de estos 4 (80%) presentaban DD: 3 patrón tipo 1 y 1 patrón tipo 2. De los 22 (81.49%) pacientes con hipertiroidismo clínico, solo 7 (31.81%) presentaron DD: 6 patrón tipo 1 y 1 patrón tipo 2. Se encontró asociación entre el incremento de la onda E y los niveles T4 libre ($r = 0.587$; $p = 0.001$) y disminución de la onda A, lo que sugiere que la presencia de niveles altos de T4 no se asocia a disfunción diastólica en estos pacientes. La DD y los niveles de T4 libre confirma que entre mayores sean los niveles de T4 es menor la posibilidad de DD ($r = -0.41$; $p = 0.035$), encontrándose por otra parte que el hipertiroidismo subclínico se asocia más con DD ($r = 0.39$; $p = 0.042$).

CONCLUSIONES: En los pacientes con hipertiroidismo se encontraron parámetros ecocardiográficos compatibles con disfunción diastólica en el 40% (11 pacientes). Los tipos de disfunción diastólica fueron: Alteraciones de la relajación del VI, en 9 pacientes (81%) y patrón pseudonormalizado en 2 (19%). El incremento de los niveles de T4 libre se asocio a incremento de la velocidad de la Onda E.

INTRODUCCION

La prevalencia del hipertiroidismo ha sido estimada en un 2% en mujeres y 0.2% en hombres, 15% de los cuales ocurre en pacientes mayores de 60 años (1).

El hipertiroidismo es un estado hiperdinámico que resulta de un exceso de síntesis y liberación de la hormona tiroidea. La Tirotoxicosis es un término general referido a todas las causas de exceso de hormona tiroidea en el cuerpo, incluyendo ingesta exógena de preparaciones de hormona tiroidea. La presentación clínica del hipertiroidismo varía desde asintomático, hipertiroidismo subclínico a la tormenta tiroidea (2).

El hipertiroidismo causa enfermedad cardíaca y agrava la existente (1). Las anomalías cardiovasculares reportadas con hipertiroidismo incluyen arritmias, falla cardíaca, regurgitación mitral y tricúspideas, prolapso de la válvula mitral e hipertensión pulmonar (1).

Las arritmias son manifestadas por alteraciones cronotrópicas como la taquicardia sinusal, Fibrilación auricular y acortamiento del intervalo PR, las alteraciones inotrópicas que reflejan cambios en la función contráctil sistólica del corazón (incremento en el índice cardíaco, volumen, velocidad de acortamiento de la pared, así como decremento en el periodo de eyección), y efectos lusitrópicos relacionados con la relajación diastólica del corazón (3).

La taquicardia también reduce el tiempo en la diástole para la perfusión coronaria, decrementando el oxígeno miocárdico suplementario. La presencia de enfermedad cardíaca isquémica o hipertensiva puede comprometer la habilidad del miocardio para responder a la demanda metabólica del hipertiroidismo. La utilización de oxígeno miocárdico incrementa cerca del

34% por unidad de masa de miocardio en el promedio de los pacientes con hipertiroidismo. También puede causar angina de pecho en pacientes con arterias coronarias normales (3).

Los cambios cardiovasculares no son reversibles con el bloqueo beta-adrenérgico y pueden ser eliminados solamente por el tratamiento de la tirotoxicosis subyacente (3).

Ocasionalmente los pacientes con hipertiroidismo se acompañan de disnea con el ejercicio en ausencia de falla cardíaca por debilidad de los músculos esqueléticos e intercostales (3).

La falla cardíaca tiene múltiples factores como el flujo cardíaco elevado, el incremento de la demanda de oxígeno miocárdico, el decremento de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo, la reducción del llenado del ventrículo izquierdo y finalmente la frecuencia ventricular rápida (3).

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de muerte después del tratamiento del hipertiroidismo (3).

La tiroxina ha mostrado producir hipertrofia miocárdica e incremento en el consumo de oxígeno y utilización de ácidos grasos por el corazón. En modelos animales hipertiroides la administración de grandes dosis de tiroxina, incrementó la utilización de ácidos grasos libres por el corazón, lo cual fue acompañado de un aumento en la recaptura de glucosa (4). La hormona tiroidea tiene relevantes efectos en el sistema cardiovascular. La hormona tiroidea puede propiciar ambos efectos genómicos y no genómicos en los miocitos cardíacos. Los efectos genómicos de la hormona tiroidea son mediados por la activación transcripcional o represión de genes blanco

específico que encodan ambas proteínas, funcional y estructuralmente (5). Este proceso comienza con la entrada de la triyodotironina (T3), la hormona biológicamente activa, dentro del cardiomiocito a través de proteínas transportadoras específicas localizadas dentro de la membrana celular (6). Una vez en el cardiomiocito la T3 entra al núcleo e interacciona con activadores transcripcionales específicos o represores. La ocupación de estos receptores por T3, en combinación con cofactores reclutados, permite al complejo receptor- hormona tiroidea, ligar o liberar específicas secuencias de DNA (7). Entre varias proteínas cuya expresión es modulada a nivel transcripcional, las más extensivamente caracterizadas son las cadenas pesadas de miosina (8,9) y las proteínas del retículo sarcoplásmico involucrado en la regulación de la Calcio ATP asa y su cofactor inhibidor, fosfolamban (4,9).

Algunas líneas de evidencia sugieren que las anomalías de la función cardíaca en pacientes con disfunción tiroidea directamente reflejan los efectos de la hormona tiroidea sobre la Calcio ATP asa y fosfolamban, las cuales son involucradas primariamente en la regulación de las concentraciones de calcio sistodiastólico en cardiomiocitos (4, 9).

La Calcio ATP asa del retículo sarcoplásmico es responsable por el índice de calcio recapturado dentro del lumen del retículo sarcoplásmico durante la diástole, a su vez, es el principal determinante de la velocidad de relajación miocárdica después de la contracción (4,9). Sin embargo el desempeño de la Calcio ATP asa del retículo sarcoplásmico es influenciado por el nivel de expresión del fosfolamban (9). Con esto se demuestra que la hormona tiroidea regula hacia el alta la expresión de la Calcio ATP asa del retículo sarcoplásmico y la expresión hacia la baja del fosfolamban (4, 9).

La falla cardiaca diastólica responde a un tercio de todas las fallas cardiacas especialmente en la población senil con una mortalidad anual del 8%, es mas benigna que otras formas de falla cardiaca en las cuales la mortalidad anual es de 19% (10). El grupo europeo de estudio ha propuesto la primera recomendación para la determinación de la disfunción diastólica por métodos invasivos y no invasivos como complemento diagnostico para el síndrome clínico de falla cardiaca con función sistólica normal (10). Un patrón restrictivo de llenado mitral por ecocardiografía doppler, lo cual define severa disfunción diastólica e incremento critico en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, identifica a pacientes en quienes los síntomas son al menos parcialmente relacionados a enfermedad cardiaca. Evidencia de Hipertensión Arterial Pulmonar en reposo o inducida por ejercicio es un dato de falla cardiaca congestiva en cualquier nivel de disfuncionalidad, sin hacer caso de la función sistólica del ventrículo izquierdo (11).

Durante el ejercicio la presión capilar pulmonar permanece sin cambios, valores anormales > 15 mmHg son ocasionalmente observados con altos grados de ejercicio y flujo cardiaco. En condiciones fisiológicas la ausencia de significativo incremento en la presión diastólica del ventrículo izquierdo durante el ejercicio es debido parcialmente a mecanismos de adaptación cardiacos y sistémicos, tales como incremento en el índice de llenado e incremento de la relajación del ventrículo izquierdo. Por el contrario, significativa disfunción miocárdica es mas comúnmente asociada con disfunción atrial izquierda inducida por el estrés o basal como una consecuencia de mal adaptación dinámica diastólica el ventrículo izquierdo (11).

En la disfunción diastólica predomina la dificultad para el llenado del VI, sin que

se pueda evidenciar ningún trastorno en la contractilidad (fracción de eyección superior al 50%) (11).

La disfunción diastólica del VI puede aparecer por una gran variedad de situaciones, que pueden afectar a la relajación miocárdica, a la elasticidad del VI, a la interacción auriculoventricular, a una restricción pericárdica, a la presión intratorácica y a las propiedades pasivas de la cámara (12).

Dentro de las propiedades pasivas del VI tenemos la elasticidad del miocardio cambios en la longitud de la fibra miocárdica para una determinada tensión y la distensibilidad del VI, entendida como el cambio en el volumen del VI frente a un determinado cambio de presión (12).

Las propiedades pasivas del VI vienen definidas por la curva de relación presión-volumen. En la disfunción diastólica, el VI más rígido y menos distensible funciona con una pendiente de la curva presión-volumen mucho más pronunciada que en un corazón normal. Como consecuencia, estos pacientes son mucho más sensibles a pequeños aumentos de volumen, que producen un aumento de la presión diastólica y que, al transmitirse retrógradamente hacia la aurícula izquierda (AI) y las venas pulmonares, llega a producir congestión pulmonar, aun con volúmenes del VI relativamente normales (12).

Si se produce un enlentecimiento en la fase de relajación isovolumétrica del VI, disminuirá el gradiente de presión entre la AI y el VI, lo que también puede conducir a insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica (12).

Los trastornos en la relajación del VI pueden producirse por:

La recuperación del Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico es un proceso activo que consume ATP. Cualquier proceso que disminuya la disponibilidad de esas moléculas de ATP, como la isquemia o la hipoxia, producirán alteración en la relajación miocárdica (12).

La hipertrofia ventricular izquierda también afecta al proceso activo (que consume energía) de disociación de las proteínas contráctiles miocárdicas (12).

La relajación global del VI puede verse enlentecida por la falta de sincronización de determinadas áreas a la hora de relajarse en bloque (12).

En todos estos casos, la consecuencia de la disfunción diastólica es un aumento de las presiones en la AI, sin que aumente de forma paralela el volumen telediastólico del VI, conduciendo a un descenso del gasto cardíaco. El aumento de presión en la AI se transmitirá, retrógradamente, a las venas pulmonares, causando hipertensión pulmonar postcapilar y plétora en el territorio venoso, explicando las manifestaciones clínicas de ICC que encontramos (12).

En pacientes hipertiroideos el notable incremento de la frecuencia cardíaca enmascara el actual incremento de la precarga llevando a una infraestimación del alcance de los mecanismos de Frank-Starling para mejorar la función cardíaca (13). Adicionalmente hay evidencia de incremento de la precarga en pacientes con hipertiroidismo evidente. Algunos estudios han demostrado incremento en el volumen sanguíneo en pacientes hipertiroideos (14,15). Otros estudios han mostrado que el sistema renina-angiotensina-aldosterona es activado en pacientes hipertiroideos (16). Además la hormona tiroidea, ha

mostrado una regulación a la alta de la secreción de eritropoyetina , a su vez de la masa de células rojas sanguíneas, lo cual puede también contribuir a incrementar el volumen sanguíneo total (17,18,19), por otra parte el análisis de la función diastólica del ventrículo izquierdo en diferentes investigaciones han revelado invariablemente un incremento en los índices de llenado temprano del ventrículo izquierdo y disminución en el tiempo de relajación independiente del efecto de la frecuencia cardiaca (20,21,22,23). Este patrón de función diastólica es consistente con un mayor retorno venoso y un aumento en la succión ventricular, sugiriendo que la mejora en la función diastólica podría permitir que el incremento en el retorno venoso no cause cambios en la presión de llenado. Esta interpretación es sustentada por la observación de valores comparables de volumen y presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole en pacientes hipertiroideos y sujetos normales (23).

Por lo tanto es concebible que el incremento de la función cardiaca es a través de la ventajosa modulación de la carga hemodinámica más que a través del recurso de la reserva inotrópica (24). La pérdida de la contribución atrial al llenado ventricular y la reducción del tiempo diastólico pueden comprometer severamente la dinámica diastólica, incrementando la presión diastólica al final de la diástole y promoviendo la congestión sistémica (25).

La sociedad Americana de Ecocardiografía recomienda el uso de Doppler color modo M y doppler tisular para medición de los índices E/vp y E/E, respectivamente, para la investigación de las presiones de la aurícula izquierda en pruebas clínicas (11).

La monitorización del ecocardiograma en modo M del VI permite una medida continua de las dimensiones del VI a través del ciclo cardíaco, demostrando que los pacientes con HVI tienen una reducción en el incremento de los diámetros del VI durante la fase rápida de llenado de la diástole (12).

El ecocardiograma 2D proporciona información adicional sobre el grosor y el movimiento de la pared del VI, la función sistólica y las válvulas cardíacas: reflujos, estenosis, y el pericardio (12).

La aproximación al llenado diastólico del VI por ecocardiografía-Doppler se basa en la determinación de la velocidad del flujo diastólico transmitral y la curva de velocidad de las venas pulmonares. El análisis de la morfología de la curva de velocidades máximas del flujo transmitral, obtenida mediante la técnica Doppler, se ha impuesto como método accesible, barato y cómodo para valorar el estado de la función diastólica (12).

Los índices Doppler transmitrales que nos sirven para valorar la función diastólica del VI son: la velocidad máxima del llenado rápido o velocidad pico onda E, 85 ± 15 cm/s; la velocidad del llenado auricular o velocidad pico onda A, 56 ± 13 cm/s; la relación E/A, $1,6 \pm 0,5$ (siempre > 1); el tiempo de desaceleración, 199 ± 32 ms; el tiempo de relajación isovolumétrica, 69 ± 12 ms (< 40 años), 76 ± 13 ms (> 40 años); la fracción de llenado auricular, $27 \pm 6\%$ (< 60 años), $37 \pm 4\%$ (> 60 años) (12).

El índice E:A es una variable particularmente útil. Se calcula a partir de la velocidad máxima de llenado diastólico temprano obtenida por medio de examen del flujo con Doppler (representada por el punto E en la curva de flujo) y de la velocidad máxima de llenado con la sístole auricular (punto A). El índice E:A muestra las proporciones relativas de llenado ventricular que ocurren en

las fases temprana y tardía de la diástole. Normalmente, la mayor parte del llenado ventricular ocurre al comienzo de la diástole; en la disfunción diastólica debida a afección hipertrófica, el llenado temprano es impedido y el índice E:A disminuye. Tenga en mente una advertencia al interpretar estos datos: A medida que empeora la insuficiencia cardiaca, el índice E:A anormalmente bajo regresa de manera paradójica a la normalidad debido a que una mayor presión empuja la sangre hacia el ventrículo. Por esta razón, el índice E:A proporciona más información en las primeras fases de la enfermedad, antes de que aparezcan los signos y síntomas de Insuficiencia cardiaca(12).

Existen tres patrones de llenado patológico:

1. *Relajación anormal o prolongada:* el llenado diastólico precoz está disminuido y la fase de llenado por contracción auricular aumentada; se define como un índice E/A <1 o TDE mayor de 240 ms en personas menores de 55 años, y un índice E/A < 0.8 y TDE es mayor de 240 ms en personas mayores de 55 años (12). El tiempo de relajación isovolumétrica es de mas 90 ms.

2. *Patrón pseudonormal o pseudonormalización:* la enfermedad cardiaca progresa, la elasticidad del VI se reduce y aumenta la presión en la AI. Como consecuencia, el gradiente de presión protodiastólica y la onda E están aumentados, se acorta el TDE y hay una reducción de la onda A, el índice E/A es de 1 a 1.5, DT >240 ms, la relación PVd/PVs >1.5 o TRIVI < 90 ms o por la relación inversa del índice E/A menor de 1, si es posible con maniobras de Valsalva; existen alteraciones tanto en la relajación como en la elasticidad del VI (12).

3. Patrón restrictivo: el llenado depende de la presión auricular más elevada por disminución de la distensibilidad, y dicho llenado se adelanta hacia posiciones más iniciales de la diástole; como consecuencia se observa un aumento de la velocidad de la onda E, una disminución de la onda A y un aumento del índice E/A >1.5 , tiempo de relajación isovolumétrica < 70 ms, la relación PVd/PVS > 1.5 , TDE < 160 ms, tamaño de la aurícula izquierda > 5 cm (12).

Otra medición de gran interés en el estudio de la función diastólica del VI es la *curva de velocidad de las venas pulmonares*: la onda S, que ocurre durante la sístole del VI, depende de la relajación auricular y del movimiento del anillo mitral; la onda D, que ocurre durante la diástole del VI, refleja el llenado del VI, y la onda A, que es inversa a las otras dos, ocurre durante la contracción auricular y representa la elasticidad del VI. La principal indicación para estudiar el patrón de flujo de las venas pulmonares es para distinguir un llenado ventricular normal de una situación de pseudonormalización (12).

El Doppler tisular es salvajemente usado en la práctica diaria para medir la función diastólica del ventrículo izquierdo principalmente para diferenciar el patrón de llenado mitral pseudonormalizado del llenado normal (11).

Las consecuencias cardiovasculares del hipertiroidismo subclínico, definido por la supresión sérica de los niveles de TSH, concentraciones de T4 y T3 libre normal, no están bien establecidas (26).

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en pacientes con hipertiroidismo subclínico exógeno realizado por el departamento de endocrinología del Centro Medico Universitario de Leyden en noviembre del 2005, encontraron que el hipertiroidismo subclínico a largo plazo, tiene efectos profundos, en la función diastólica que son al menos en parte reversibles después de la restauración al eutiroidismo. Encontraron mejoría en la función sistólica (calculada por LVEF Y FS) en el grupo eutiroidico. Sin embargo debido a que los valores basales para el LVEF y FS estuvieron dentro de los rangos normales, la significancia clínica de estos hallazgos fueron limitados (26).

La mayoría de los hallazgos intrigantes en este estudio fue la aparente disfunción diastólica en el grupo de pacientes. Después de la reducción de la dosis de T4 un significativo y profundo incremento en el índice E/A se observo mientras que el índice E/A en el grupo con persistente supresión de TSH se mantuvo sin cambios. Esto fue confirmado con la investigación con Doppler tisular, demostrando un significativo incremento en la inicialmente baja E', en el grupo eutiroidico. Un efecto similar fue observado para el IVRT el cual fue prolongado en el basal y mejoro en el grupo eutiroidico (26).

Los hallazgos de la disfunción diastólica es una línea con observaciones en estudios anteriores en hipertiroidismo endógeno y exógeno, pero no en el estudio de Shapiro y colaboradores, donde la disfunción diastólica no fue encontrada. En dicho estudio se concluyo que el hipertiroidismo subclínico es acompañado por importante disfunción diastólica que al menos es parcialmente reversible. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para entender las consecuencias cardiacas de prolongado hipertiroidismo subclínico (26).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuales son las alteraciones en la función diastólica en los pacientes con hipertiroidismo?

OBJETIVO

Conocer las alteraciones en la función diastólica en los pacientes con hipertiroidismo.

Justificación

El hipertiroidismo puede agravar la enfermedad cardíaca preexistente y también puede ser causa de la enfermedad cardíaca (27). En pacientes con hipertiroidismo evidente, deterioro en la función diastólica puede presentarse y explicarse por el efecto no compensador de la hipertrofia ventricular izquierda en detrimento de los efectos benéficos de la hormona tiroidea sobre la función diastólica (26).

Los principales determinantes del incremento de la función ventricular en reposo en pacientes con hipertiroidismo evidente no han sido definitivamente establecidos (3).

El estado de alto flujo cardíaco resulta de una frecuencia cardíaca remarcadamente rápida y ligero aumento del volumen, que a su vez es asociado con un normal o marginalmente anormal tamaño del ventrículo izquierdo al final de la diástole y normal o marginalmente anormal decremento del tamaño del ventrículo izquierdo al final de la sístole. Como resultado, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, un índice que incluye la función de la cámara sistólica, característicamente esta incrementada en sujetos hipertiroides. Sin embargo este proceso esta sostenido por un verdadero incremento de la contractilidad miocárdica o por la interacción de factores hemodinámicas no claros (3).

Anormalidades cardiovasculares han sido reportadas en algunos estudios, pero no en todos, la mayoría de estos estudios son relacionados a hipertiroidismo subclínico exógeno, por el uso de dosis de T4 que suprimen TSH (26).

Ante la escasa evidencia de la presencia de disfunción diastólica en pacientes hipertiroides, y los hallazgos de estudios en pacientes con hipertiroidismo

subclínico endógeno, como causa de morbilidad, alteraciones en la calidad de vida e incremento de la mortalidad por alteraciones cardiacas, es necesario realizar estudios enfocados a conocer anomalías en la función diastólica y fundamentados en los hallazgos considerar el inicio de la terapia antitiroidea para prevenir la potencial progresión de mas avanzada enfermedad cardiaca (26).

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio:

Transversal Descriptivo

Universo de Trabajo

Pacientes con hipertiroidismo de reciente diagnostico o previamente conocidos, con Hipertiroidismo descompensado, seleccionados de la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, durante los meses de junio, julio y agosto del 2007, el diagnostico de hipertiroidismo se establecerá en base a niveles elevados de T4 libre y TSH suprimida, con T3 normal o elevada, y datos clínicos de hipertiroidismo.

VARIABLES

Variable Independiente: Hipertiroidismo,

Variable Dependiente: Alteraciones de la función Diastólica

Variables de Confusión: Edad.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable Independiente:

Definición Conceptual: El Hipertiroidismo, es el resultado de una excesiva síntesis y liberación de hormona tiroidea, la tirotoxicosis es definida como el estado de exceso de hormona tiroidea y no es sinónimo de hipertiroidismo (19). En pacientes con datos clínicos de hipertiroidismo, el diagnóstico puede establecerse por medio de la medición de TSH, T4 Y T3 libre. En la tirotoxicosis la TSH es suprimida, excepto cuando el hipertiroidismo es pituitaria dependiente. Una T4 elevada es vista en el 95% de los pacientes (28). Un

incremento de la T3 libre y T4 normal, ocurre en menos del 5% de los pacientes con hipertiroidismo (2).

Definición Operacional: Es una variable cualitativa con escala de medición nominal (presencia o no de hipertiroidismo)

Variable Dependiente:

Definición Conceptual: Disfunción diastólica, se caracteriza por una presión de llenado elevada y empeoramiento en el llenado ventricular con empeoramiento no significativo de la función sistólica (29). El Grupo Europeo de Estudio ha propuesto recomendaciones específicas para la determinación de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo por métodos invasivos y no invasivos (15). El diagnóstico de IC diastólica requiere la presencia de los tres criterios siguientes: historia de disnea, fatiga y edemas (síntomas y signos de IC), función sistólica del ventrículo izquierdo normal o sólo ligeramente alterada (fracción de eyección $> 45\%$ y diámetro telediastólico $< 3.2 \text{ cm/m}^2$ o volumen telediastólico $< 102 \text{ ml/m}^2$, y evidencia objetiva de aumento de la presión de llenado ventricular y/o alteración inequívoca de los índices de disfunción diastólica en el estudio ecocardiográfico Doppler (o en el estudio hemodinámica) (12,30).

Definición Operacional: es una variable cualitativa con escala de medición nominal (presencia o no de disfunción diastólica).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con hipertiroidismo de reciente diagnóstico, sin tratamiento
- Pacientes con hipertiroidismo en tratamiento médico, pero descompensados.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con valvulopatía mitral, diagnosticada durante realización de estudio ecocardiográfico
- Uso de medicamentos que modifiquen la medición de la función diastólica

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad estructural cardíaca o pulmonar previamente conocida.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Fueron seleccionados pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo entre los meses de Junio, Julio y Agosto del 2007. Fueron referidos por los médicos de Endocrinología, Medicina Interna, de la Consulta externa de los servicios de Endocrinología y Medicina Nuclear. Los criterios de inclusión fueron niveles de tiroxina libre sérica mayor de 1.9 ng/dl y con un concomitante decremento en la Hormona estimulante de Tiroides, ambos en pacientes con diagnóstico reciente y en pacientes con diagnóstico previamente conocido, pero con hipertiroidismo descompensado, se solicitó a los pacientes de manera verbal, su participación. Se establecieron dos grupos de pacientes, los que no habían recibido tratamiento y los que se encontraban en tratamiento, pero persistían hipertiroides. Fueron excluidos pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar previamente conocida.

Datos demográficos e historia clínica completa se obtuvo de todos los pacientes. Se realizaron mediciones de frecuencia cardíaca y presión sanguínea.

Estudio Ecocardiográfico

Estudio doppler, modo-M y bidimensional, fue realizado, con Equipo de Ecocardiografía modo M, bidimensional marca Philips modelo iE33 # serie 02RBCR con un transductor de 3.5 MHz. Todos los estudios fueron realizados y analizados por el mismo ecocardiografista experimentado. Las mediciones se obtuvieron de acuerdo a la Sociedad Americana de Ecocardiografía, Los signos de flujo doppler se obtuvieron por los métodos descritos de acuerdo a las Recomendaciones del Consenso Canadiense y Reporte Ecocardiográfico de la Disfunción Diastólica, con el transductor posicionado en el ápex cardíaco , para todas las mediciones siguientes: la velocidad del flujo diastólico temprano (pico E), velocidad del flujo del pico diastólico tardío (pico A), su índice (E/A), tiempo de desaceleración, tiempo de aceleración del llenado temprano, índice de desaceleración del pico E, y tiempo de relajación isovolumétrica.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizo estadística descriptiva para variables demográficas calculando porcentajes, medias y desviación estándar, para los parámetros ecocardiográficos se realizo solo estadística descriptiva.

Para determinar la diferencia entre los niveles de hormona estimulante de la tiroides y tiroxina libre entre los grupos de pacientes con los diferentes tipos de disfunción diastólica se utilizo la Prueba T de Student.

Se realizo análisis de correlación utilizando la Prueba r de Pearson para determinar la asociación entre disfunción diastólica, hipertiroidismo clínico y subclínico

Se realizo calculo de tamaño de muestra con la diferencia de media del tiempo de relajación isovolumétrica de un grupo control (85mseg) y un grupo con hipertiroidismo subclínico (93.5mseg), obteniendo un valor delta de 8 seg, calculando con paquete estadístico power and precision para Windows versión 2 con un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 90% obteniéndose un total de 20 pacientes.

CONSIDERACIONES ETICAS

En el estudio que se llevara a cabo, no se realizara ninguna intervención terapéutica ya que es parte del estudio del paciente con hipertiroidismo y no requiere consentimiento informado.

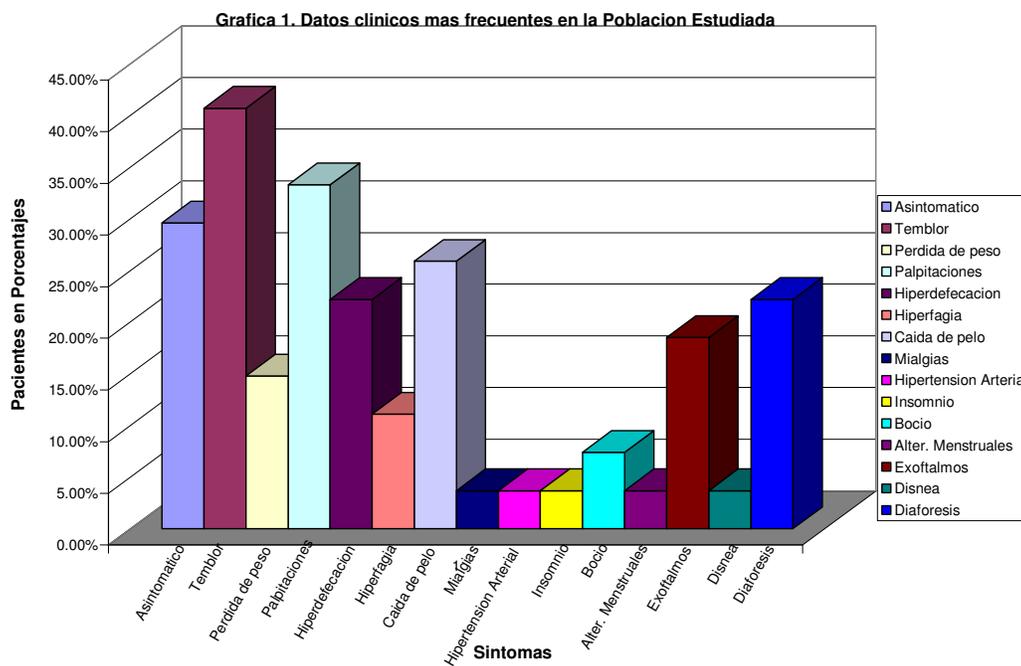
RESULTADOS

Veintisiete pacientes fueron incluidos en el estudio, 5 de los cuales presentaban hipertiroidismo subclínico, (Tabla 1) se incluyeron 24 (88.9%) mujeres con edad promedio 37.83 ± 12.99 y 3 hombres con edad de 38 ± 8.0 . Los niveles de T4 libre fueron de 3.84 ± 1.75 , de TSH de 0.059 ± 0.140 .

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes estudiados	
Pacientes (n=27)	
Características	media \pmDE
Edad Mujeres	37.83 ± 2.65
Edad Hombres	38 ± 4.6
FC(lat/min)	81.15 ± 14.5
TAS (mmHg)	115.19 ± 13.4
TAD (mmHg)	68.8 ± 11.2
TSH (ng/dl)	0.05937 ± 0.1408
T4 Libre(ng/dl)	3.84 ± 1.75

FC: Frecuencia cardiaca; TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica; TSH: Hormona Estimulante del tiroides; T4: tiroxina libre

Los síntomas mas frecuentemente encontrados en nuestro estudio fueron temblor en 11 (40.7%), palpitations en 9 (33.30%), y caída de pelo en 7 (25.90%). 8 (29.60%) pacientes, se encontraron asintomáticos al momento del estudio y el diagnóstico se realizó bioquímicamente. (Grafica 1)



Grafica 1. Datos Clínicos más Frecuentes en la Población Estudiada

Ecocardiografía Doppler

La fracción de expulsión, diámetros internos, movilidad segmentaria y global se encontraron dentro de parámetros normales en todos los pacientes estudiados. (Tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos Ecocardiográficos en los pacientes estudiados		
Pacientes (n=27)		
Parámetros	media ±DE	Valores Normales
DIVId (mm)	44.96±5.28	37-56
AI(mm)	38.52±54.23	19-40
Onda E (cm/seg)	90.76± 22.79	58-86
Onda A (cm/seg)	71.54±23.38	30-50
E/A (cm/seg)	1.44±0.71	1.3-2.5
E tisular (cm/seg)	13.67±3.39	8-14
TRIVI (cm/seg)	123.67±22.38	65-87
TDE (cm/seg)	204.89±79.95	160-240
FE (%)	70.33±8.49	64-83
FA (%)	40.04±6.59	24-44

DIVId: Diámetro del ventrículo izquierdo en diástole AI: Aurícula Izquierda ; Onda E: Velocidad de la onda E; Onda A: Velocidad de la onda A; E/A: Relación E/A; TRIVI: Tiempo de Relajación del Ventrículo Izquierdo; TDE: Tiempo de Desaceleración de la onda E; FE: fracción de Eyección; FA: Fracción de Acortamiento.

La función diastólica se estudio por ecocardiograma determinando el TRIVI, relación E/A, tiempos de desaceleración de la onda E, velocidad de onda E y A.

Se encontró la función diastólica normal en 16 pacientes y 11 presentaron alteraciones de la función diastólica como: alteraciones de la relajación en 9, patrón pseudonormalizado en 2 y no se encontró ninguno con patrón restrictivo.

En el grupo con disfunción diastólica la Relación E/A mostró un significativo decremento (0.982 ± 0.39 vs 1.75 ± 0.7 $p < 0.003$) lo que responde a un incremento en la velocidad de la Onda A (80.52 ± 23 vs 65.36 ± 22 $p < 0.099$), decremento de los valores de la Velocidad de la Onda E (73.63 ± 14 vs 102.54 ± 20.1 $p < 0.000$), además el Tiempo de Relajación Isovolumétrica del ventrículo izquierdo fue significativamente prolongado (136.91 ± 20.14 vs 114.56 ± 19.5 $p < 0.008$), no hubo diferencia significativa en el tiempo de desaceleración de la onda E entre los dos grupos (224.45 ± 86.55 vs 191.44 ± 74.9 $p < 0.301$). (Tabla 3)

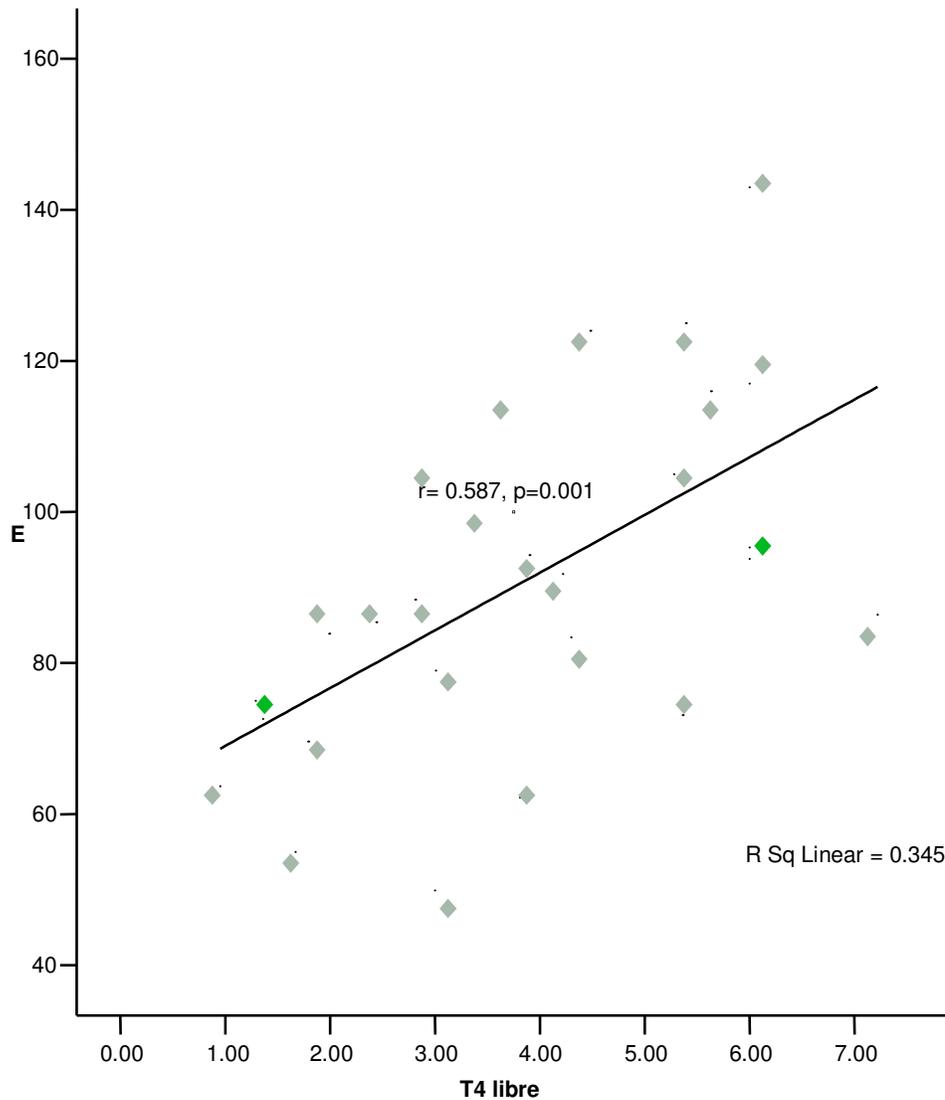
Tabla 3. Hallazgos Ecocardiograficos en los pacientes estudiados, con y sin disfunción diastólica.			
Pacientes (n=27)(t student´s)			
	Sin Disfunción Diastólica (n=16)	Con Disfunción Diastólica (n=11)	
<u>Parámetros</u>	<u>media ±std</u>		<u>valor P</u>
DIVId (mm)	44±4.41	46.36±6.297	0.261
AI(mm)	38.13±3.9	39±4.8	0.571
Onda E (cm/seg)	102.54± 20.1	73.63±14	0.000
Onda A (cm/seg)	65.36±22.1	80.52±23.1	0.099
E/A (cm/seg)	1.75±0.71	0.982±0.39	0.003
E tisular(cm/seg)	14±2.36	13±4.56	0.467
TRIVI (cm/seg)	114.56±19.5	136.91±20.14	0.008
TDE (cm/seg)	191.44±74.9	224.45±86.55	0.301
FE (%)	71.13±8.13	69.18±18.24	0.570
FA (%)	40.63±6.59	39.18±7.1	0.593

Los valores de P son entre los pacientes sin disfunción diastólica y los pacientes con disfunción Diastólica; DIVId: Diámetro del ventriculo izquierdo en diástole AI: Aurícula Izquierda ; Onda E: Velocidad de la onda E; Onda A: Velocidad de la onda A; E/A: Relación E/A; TRIVI: Tiempo de Relajación Isovolumétrica del Ventriculo Izquierdo; TDE: Tiempo de Desaceleración de la onda E; FE: fracción de Eyección; FA: Fracción de Acortamiento.

De los 27 pacientes estudiados 5(18.51%) tuvieron hipertiroidismo subclínico, de estos 4 (80%) presentaban alteraciones en la función diastólica: 3 alteraciones en la relajación y 1 patrón pseudonormalizado. De los 22(81.49%) pacientes con hipertiroidismo clínico, solo 7(31.81%) presentaron alteraciones en la función diastólica: 6 alteraciones en la relajación y 1 patrón pseudonormalizado. No se presentó en ninguno de los dos grupos patrón restrictivo.

Dos (7.4%) pacientes presentaron Insuficiencia mitral, 9 (33.3%) Insuficiencia tricúspidea., 5(18.5%) Insuficiencia tricúspidea y mitral, de estos solo 3 pacientes presentaban alteraciones en la función diastólica, en 5(18.5%) no se encontró ninguna valvulopatía.

Se encontró asociación entre el incremento de la velocidad de la onda E y los niveles T4 ($r= 0.587$; $p= 0.001$) y disminución de la onda A lo que sugiere que la presencia de niveles altos de T4 no se asocia a disfunción diastólica en estos pacientes.



Grafica 1. Correlación entre los valores de T4 libre y la velocidad de la onda E

La Disfunción diastólica y los niveles de T4 libre confirma que entre mayores sean los niveles de T4 es menor la posibilidad de disfunción diastólica ($r = -0.41$; $p= 0.035$), encontrándose por otra parte que el hipertiroidismo subclínico se asocia mas con disfunción diastólica ($r=0,39$; $p=0.042$)

Tabla 4. Niveles de Tiroxina Libre y Hormona Estimulante del Tiroides en los pacientes sin y con disfunción diastólica.			
Pacientes (n=27)(t student's)			
	Sin Disfunción Diastólica (n=16)	Con Disfunción Diastólica (n=11)	
Parámetros	media \pmstd		valor P
T4 Libre	4.3681\pm1.691	3.0755 \pm1.61	0.058
TSH	0.03250\pm0.0637	0.0984\pm0.2065	0.239

Los valores de P son entre los pacientes sin disfunción diastólica y os pacientes con Disfunción Diastólica;
T4: Tiroxina libre; TSH: hormona estimulante del Tiroides.

No se encontró correlación entre las cifras elevadas de T4, TSH suprimida y síntomas de hipertiroidismo con la presencia de disfunción diastólica.

Tabla 5. Niveles de Tiroxina Libre y Hormona Estimulante del Tiroides en los pacientes sin disfunción diastólica y con Patrón de llenado tipo 1 y 2.			
Pacientes (n=27)			
	Sin Disfunción Diastólica (n=16)	Alteración en la relajación (Patrón tipo 1) (n=9)	Pseudonormalizado (Patrón tipo 2) (n=2)
Parámetros	media \pmDE		
T4	4.3681\pm1.691	3.295 \pm1.68	2.085\pm1.025
TSH	0.03250\pm0.0637	0.1158\pm 0.2268	0.0200\pm0.0098

T4: Tiroxina libre; TSH: hormona estimulante del Tiroides

DISCUSION

El presente estudio reveló una asociación inversa entre el hipertiroidismo clínico y la presencia de alteraciones en la función diastólica, en una población de 27 pacientes, expresada por normalización de los valores de velocidad de la onda E, de la onda A, relación E/A, TRIVI, a mayores niveles de T4 libre, encontrando por tanto, alteraciones en la función diastólica, con incremento de la velocidad de la onda A, disminución de la relación E/A, en los pacientes con hipertiroidismo subclínico (5) incluidos en la muestra.

Estos hallazgos coinciden con lo sustentado en estudios previos, la mayoría de los cuales son enfocados en pacientes con hipertiroidismo subclínico endógeno o exógeno (3, 26).

Algunas líneas de evidencia sugieren que las anomalías de la función cardíaca en pacientes con disfunción tiroidea directamente reflejan los efectos de la hormona tiroidea sobre la Calcio ATP α y fosfolamban, las cuales son involucradas primariamente en la regulación de las concentraciones de calcio sistodiastólico en cardiomiocitos (4, 9).

La Calcio ATP α del retículo sarcoplásmico es responsable por el índice de calcio recapturado dentro del lumen del retículo sarcoplásmico durante la diástole, a su vez, es el principal determinante de la velocidad de relajación miocárdica después de la contracción (4,9). Sin embargo el desempeño de la Calcio ATP α del retículo sarcoplásmico es influenciado por el nivel de expresión del fosfolamban (9). Con esto se demuestra que la hormona tiroidea regula hacia el alta la expresión de la Calcio ATP α del retículo sarcoplásmico y la expresión hacia la baja del fosfolamban. (4, 9). Los cambios

en la regulación de estas proteínas y el estado de fosforilación de la fosfolamban pueden dar cuenta de la función diastólica alterada tanto en insuficiencia cardíaca como en enfermedad tiroidea (31).

La acción moduladora de la transcripción génica y las acciones extranucleares de la hormona tiroidea en el miocito cardíaco generan cambios en la performance de varios canales sodio, potasio y calcio en el miocardio, modificando los niveles intracelulares de los mismos. Esto incrementa el estado inotrópico y cronotrópico (31).

La regurgitación mitral ha sido reportada en asociación con hipertiroidismo. En nuestro estudio se encontró regurgitación mitral en 7.4% de los pacientes y tricúspidea en 33.3%. En un estudio realizado por Merce et al, encontraron regurgitación mitral moderada en 12% y tricúspidea en 12% de la población estudiada. Nosotros no observamos cambios anatómicos en las estructuras valvulares.

El hipertiroidismo puede también agravar la enfermedad cardíaca pre-existente, incluyendo cardiomiopatía y miocarditis, falla cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda. Ha sido sugerido como causa de infarto al miocardio, angina aun con arterias coronarias normales, arritmias cardíacas y muerte súbita. En nuestro estudio no se encontraron alteraciones en la contractilidad miocárdica y fracción de Eyección, ya que fue considerado un criterio de exclusión.

No se encontró relación entre los pacientes con tratamiento y sin tratamiento y la presencia de Disfunción Diastólica.

CONCLUSIONES

- 1- En los pacientes con hipertiroidismo se encontraron parámetros ecocardiográficos compatibles con disfunción diastólica en el 40% (11 pacientes).
- 2- Los tipos de disfunción diastólica fueron: Alteraciones de la relajación del VI en 9 pacientes (81%) y patrón pseudonormalizado en 2 (19%).
- 3- El incremento de los niveles de T4 libre se asocio a incremento de la velocidad de la Onda E.

ANEXOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION /HOJA DE RECOLECCION DE DATOS Función Diastólica en Pacientes con Hipertiroidismo

Nombre:

Afiliación:

Edad:

Sexo:

Peso:

TA :

FC :

TSH :

T4 :

Tiempo dx :

Sintomas y signos :

Tratamiento: no si ¿ cual ?

Parámetros para determinar función Diastólica y Sistólica por ecocardiograma

	Paciente con tratamiento	Paciente sin tratamiento
VTD		
VTS		
VE		
FA		
FE		
DIVD d		
TIVd		
DIVI d		
PPVI d		
TIV s		
DVI s		
PPVI s		
D E-S		
RaAo		
AI		
AD		
Sep Cúspide		
VC		
E		
A		
E/A		
E tisular		
Tiempo Desc.		
TRIVI		

OBSERVACIONES:

BIBLIOGRAFIA

1. Reid J, Wheeler S. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2005; 72: 623-30.
2. McKeown N, Tews M, Gossain V, Shah S. Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 669-685.
3. Kahaly GT and Dillmann WH. Thyroid Hormona Action in the Heart. *Endocrine Rewies* 2005; 26(5): 704-728.
4. Rubin B and Witte S. The Effect of Thyroxine on Lipid and Carbohydrate Metabolism in the Heart. *J Clin Invest* 1996; Vol. 45, N.8; 1326-1333.
5. Everts M, Verhoeven F, Bezstarosti K, et al. Uptake of thyroid hormone in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinol* 1996; 137: 4235-4242
6. Brent G. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331:847-853.
7. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993; 87: 1451-1460.
8. Ojamaa K, Klemperer J, MacGilvray, et al. Thyroid hormone and homodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart. *Endocrinol* 1996; 137:802-808.
9. Kiss E, Jakab G, Krantias E, et al. Thyroid hormone induced alteration in phospholambdan protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardical relaxation. *Circ Res* 1994; 75: 245-251.
10. European Study Group on Diastolic Heart Failure How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998; 19: 990-1003.

11. Arques S, Roux E, Luccioni R. Current Clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E`ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 16.
12. Amsterdam E, Cohn J, Konstam M, Pitt B. Diagnósticos Actuales de la Insuficiencia Cardiaca. *Med Att* 1995; 38-51.
13. Blondie B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med* 2002; 137 904-914.
14. Gibson J, Harris A. Clinical studies on the blood volume. V Hyperthyroidism and mixedema. *J Clin West* 1939; 18: 59-65.
15. Anthonisen P, Holst E, Thomsen A. Determination of cardiac output and other hemodynamic data in patients with hyper and hypothyroidism, using dye dilution technique. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12: 472-480.
16. Resnick L, Laragh J. Plasma rennin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci* 1980; 30. 584-586.
17. Graettinger J, Muenster J, Selverstone L, et al. A correlation of clinical and hemodinamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 1959; 39: 1316-1327.
18. Klein I, Levey G. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984; 144: 123-128.
19. Lewis BS, Ehrenfeld E, Lewis N, et al. Echocardiographic LV function in thyrotoxicosis. *Am Heart J* 1979; 97: 460-468.
20. Friedman M, Okada R, Ewy G, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in hyperthyroidism. *Am Heart J* 1982; 104: 1303-1308.

21. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 146-150.
22. Kahaly G, Wagner S, Nieswandt J, et al. Stress echocardiography in hyperthyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2308-2313.
23. Merillon J, Passa P, Chastre J, et al. Left Ventricular function and hyperthyroidism. *Br Heart J* 1981; 46: 137-143.
24. Biondi D, Palmieri E, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac function; the relative importance of heart rate loading conditions; and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968-974.
25. Magner J, Clark W, Allenby P. Congestive heart failure and sudden death in a young woman with thyrotoxicosis. *West J Med* 1998; 110:759-760.
26. Sgarbi J, Villaca F, Gaebeline B, Villar E, Romaldini J. The Effects of Early Antithyroid Therapy for Endogenous Subclinical Hyperthyroidism in Clinical and Heart Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (4) 1672-1677.
27. Merce J, Ferras S, Oltra C, Sanz E. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2005; 118: 126-131.
28. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Endocrinol 2005; Cap.320.
29. Crawford. M. *Current Diagnostic and Treatment in Cardiology* 2003; Second Edition.

30. Fazio S, Palmieri EA, Lombarda G, Biondi B. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System. The Endocrine Society 2004.
31. Perel C, Echin M. Insuficiencia Cardíaca y Tiroides/Daño Miocárdico en el hipotiroidismo. Insuf Cardíaca 2006; 1: 43-51.