



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y HEMODINÁMICAS
EN PACIENTES CON HIPERTESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y
DISFUNCIÓN TIROIDEA DEL SERVICIO DE CARDIO-NEUMOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. IVÁN DARÍO HERNÁNDEZ ERAZO

**PROFESORES DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA:**

PROFESOR TITULAR: Dr. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y HEMODINÁMICAS
EN PACIENTES CON HIPERTESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y
DISFUNCIÓN TIROIDEA DEL SERVICIO DE CARDIO-NEUMOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. IVÁN DARIO HERNANDEZ ERAZO

**ASESOR DE TESIS:
DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO**

**PROFESORES DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA:
PROFESOR TITULAR: Dr. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LOPEZ**



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2016

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y HEMODINÁMICAS EN PACIENTES
CON HIPERTESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y DISFUNCIÓN TIROIDEA DEL
SERVICIO DE CARDIO-NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

DR. IVÁN DARIO HERNÁNDEZ ERAZO

Dr. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ
Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

Dr. ANTONIO SEGOVIA PALOMO
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y HEMODINÁMICAS EN PACIENTES
CON HIPERTESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y DISFUNCIÓN TIROIDEA DEL
SERVICIO DE CARDIO-NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

DR. IVÁN DARÍO HERNÁNDEZ ERAZO

DIRECTOR DE TESIS

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO
Médico Adscrito al Servicio Endocrinología H.G.M.

ÍNDICE

Capítulo I	RESUMEN	1
	ABSTRAC	2
Capítulo II	ANTECEDENTES	3
	MATERIALES Y METODOS	9
Capítulo IV	RESULTADOS	11
Capítulo V	DISCUSIÓN	14
	CONCLUSIONES	16
Capítulo VI	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
Capítulo VII	ANEXOS Y FIGURAS	21

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y HEMODINÁMICAS EN PACIENTES CON HIPERTESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y DISFUNCIÓN TIROIDEA DEL SERVICIO DE CARDIO-NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Introducción: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es poco frecuente, debilitante, y según los casos, puede ser fatal y tener elevada mortalidad. El tratamiento tardío puede conducir a insuficiencia cardíaca derecha y daño de múltiples órganos. Su diagnóstico suele ser tardío. Dentro de su etiología se ha observado asociación con enfermedad tiroidea, y la afección más frecuente es el hipotiroidismo primario, siendo un factor importante en el empeoramiento de HAP y con mejoría de los síntomas después de la restauración de la función normal de la tiroides.

Objetivo: Analizar y describir las características clínicas, bioquímicas, hemodinámicas y pruebas de función tiroidea en pacientes con HAP desde el 2012 al 2015 atendidos en el Hospital General de México.

Diseño: Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo.

Pacientes y Métodos: Se revisaron treinta tres expedientes completos de pacientes mayores de 18 años de edad, pertenecientes a grupos I y V de la clasificación de HAP quienes ingresaron al servicio de Cardio-neumología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" desde enero de 2012 hasta enero del 2015. Se evaluaron los patrones hemodinámicos por cateterismo cardíaco del ventrículo derecho, se realizó pruebas de caminata de seis minutos, pruebas de función tiroidea, y se evaluó su asociación con la presión de la arteria pulmonar (PAP) y la capacidad funcional de los pacientes. Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico SPSS 22.

Resultados: En este estudio, el 82% de los participantes eran mujeres. La PAPm fue de $56.3 \text{ mmHg} \pm 20$ y la media de la Tirotropina (TSH) fue de $7.27 \text{ mUI/ml} \pm 5.79$. Se detectó hipotiroidismo subclínico en 7 pacientes (21.2%). Se encontró una relación inversa entre el nivel de TSH y la clase funcional (NYHA) con mejoría una vez se restaure la función normal de la tiroides, pero no hubo relación significativa entre estos parámetros.

Conclusiones: HAP se asocia con hipotiroidismo subclínico, baja capacidad funcional del paciente, y es más común en la insuficiencia del ventrículo derecho.

Palabras Clave: Hipertensión arterial pulmonar, tirotropina, hipotiroidismo, clase funcional, presión arterial pulmonar media.

CHARACTERISTICS CLINICAL, BIOCHEMICAL AND HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HIPERTESIÓN AND THYROID DYSFUNCTION CARDIO-PNEUMOLOGY SERVICE GENERAL HOSPITAL OF MÉXICO

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is rare, debilitating, and as the case may be fatal and has high mortality. Delayed treatment can lead to right heart failure and multiple organ damage. They are usually diagnosed late. Within its etiology it has been observed association with thyroid disease, and the condition is most common primary hypothyroidism, being an important factor in worsening of PAH and symptomatic improvement after the restoration of normal thyroid function factor.

Objective: analyze and describe the characteristics clinical, biochemical, hemodynamic and thyroid function tests in patients with PAH from 2012 to 2015 attended at the General Hospital of Mexico.

Design: This is a descriptive, observational, longitudinal and retrospective study.

Patients and Methods: Thirty three full records of patients over 18 years of age, belonging to groups I and V of the classification of PAH who were admitted to the Cardio-Pneumology Hospital General de Mexico were reviewed "Dr. Eduardo Liceaga" from January 2012 to January 2015. Hemodynamic patterns for cardiac catheterization of the right ventricle were assessed, testing six-minute walk, thyroid function tests performed and evaluated its association with pulmonary artery pressure (PAP) and functional capacity of patients. The data were analyzed using SPSS statistical software 22.

Results: In this study, 82% of participants were women. MPAP was 56.3 ± 20 mmHg and mean thyrotropin (TSH) was 7.27 mIU / ml ± 5.79 . Subclinical hypothyroidism was detected in 7 patients (21.2%). an inverse relationship between the level of TSH and functional class (NYHA) with improved once normal thyroid function is restored, but there was no significant relationship was found between these parameters.

Conclusions: PAH is associated with subclinical hypothyroidism, low functional capacity of the patient, and is more common in the failure of the right ventricle.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, thyroid stimulating hormone, hypothyroidism, functional class, mean pulmonary arterial pressure.

II. ANTECEDENTES

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad compleja que genera discapacidad a quien la padece y que, según los casos, puede tener elevada mortalidad. Su etiología es diversa y su diagnóstico suele ser tardío. Dentro de su etiología se ha observado asociación con enfermedad tiroidea la cual es una de las patologías más frecuentes en endocrinología; con una creciente incidencia a nivel mundial, dado el avance y el aumento en la frecuencia de uso de las diversas herramientas tecnológicas y técnicas de apoyo diagnóstico¹⁻².

La HAP se define, como: a) presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg registrados por cateterismo cardíaco derecho en reposo y de 30 mmHg durante el ejercicio, b) además de lo anterior, requiere demostrarse una presión capilar pulmonar o presión de la aurícula izquierda < 15 mmHg, c) la resistencia vascular pulmonar > 3 mmHg y d) presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg por ecocardiograma (leve de 40 a 54 mmHg, moderada de 55 a 64 mmHg y grave > 65 mmHg)³.

Varios de los consensos han adoptó la clasificación originada en el Cuarto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Dana Point y que no difiere de la Clasificación clínica de hipertensión pulmonar realizada en el 2003 en el Tercer Simposium Mundial sobre HAP realizado en Venecia Italia.

Se describen cinco grupos clínicos de HAP⁴.

- Grupo 1 HAP idiopática, hereditaria, inducida por fármacos y asociada a: Enfermedades del tejido conectivo, VIH, hipertensión portal, enfermedad cardíaca congénita, anemia hemolítica crónica, HAP persistente del recién nacido, enfermedad veno-oclusiva pulmonar.
- Grupo 2 HAP asociada a enfermedad cardiovascular izquierda
- Grupo 3 HAP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia
- Grupo 4 HAP debida a enfermedad embolica y/o tromboembólica crónica
- Grupo 5 HAP por misceláneos en donde los desórdenes metabólicos como los trastornos tiroideos están involucrados.

Las principales alteraciones observadas en la HAP son la vasoconstricción, la remodelación y la trombosis in situ, además hay disfunción endotelial, lo que conduce a una producción alterada de vasodilatadores, como óxido nítrico, prostaciclina y aumento de la expresión de vasoconstrictores y mitógenos, tales como la endotelina-1, además la HAP puede ser el resultado de enfermedades relacionadas con la circulación pulmonar, o secundaria a enfermedades que afectan de forma indirecta la circulación pulmonar como sería el caso del hipotiroidismo que puede causar trastornos a nivel del sistema respiratorio como hipoventilación e hipoxia, además en pacientes con hipotiroidismo se ha encontrado un fenómeno autoinmune asociado con daño endotelial y reactividad vascular causada por una disminución en los niveles de hormona tiroidea e inflamación que pueden empeorar la concomitante HAP⁵⁻⁶. El fenómeno de Raynaud, que se observa en pacientes con HAP idiopática, también se produce en pacientes con hipotiroidismo y puede mejorar con la administración de suplementos de la hormona tiroidea⁷.

Se sabe que los pacientes con HAP e hipotiroidismo están asociadas con varias enfermedades autoinmunes, lo que plantea la hipótesis de un mecanismo fisiopatológico autoinmune en común, por lo cual se debe tener una alta sospecha diagnóstica, con el fin de implementar y brindar rápidamente los estudios y tratamiento adecuados⁸.

A nivel histopatología la HAP muestra diversas alteraciones que comprometen las distintas capas arteriales en forma difusa o focal y que varían aun en el mismo paciente, afectando predominantemente a las arterias de pequeño calibre, que son los vasos que intervienen en la resistencia pulmonar sin ser patognomónicas. Algunas lesiones son comunes a todos los grupos de HAP donde se observa: hipertrofia de la media (reversible), hiperplasia de la íntima concéntrica o asimétrica y proliferación de la adventicia o trombosis in situ⁹.

El espectro de enfermedad tiroidea relacionada con HAP es muy amplia, desde hace años se ha descrito una mayor frecuencia de enfermedad tiroidea en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), que en la población general, sin embargo, en los pacientes diagnosticados de HAP, la afección tiroidea más frecuente es el

hipotiroidismo primario, siendo un factor importante en el empeoramiento de HAP y con mejoría de los síntomas después de la restauración de la función normal de la tiroides¹⁰.

La relación fisiopatológica entre la HAP y enfermedad de la tiroides sigue siendo poco clara, la asociación entre enfermedad tiroidea (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y pacientes con anticuerpos anti-tiroglobulina presentes) representan el síndrome de la enfermedad tiroidea autoinmune, cuya asociación se deriva de una susceptibilidad inmunogenética en común cuya frecuencia con que ocurre esta asociación varía según las series¹¹.

En la serie publicada por Li y colaboradores donde se analizaron una muestra de 356 pacientes con HAP y 698 controles emparejados por sexo sin HAP se observó que de los pacientes con HAP, 85 pacientes (24%) tenían enfermedad de la tiroides, al igual que 107 pacientes (15%) de los controles, EL aumento de la prevalencia fue más prominente en el Grupo 1 de la OMS. En La mayoría de los pacientes tenían enfermedad tiroidea leve, predominantemente hipotiroidismo subclínico con nivel de TSH (5 a 10 mUI/L)¹².

En el estudio prospectivo realizado por Landau y col, donde analizaron 63 pacientes con HAP encontraron que hasta un 49% presentaba enfermedad tiroidea autoinmune¹³.

En otro estudio retrospectivo realizado por Curnock y col, la prevalencia de hipotiroidismo en 41 pacientes con HAP (PAP > 25 mmHg en reposo, según estimaciones de la cateterización cardiaca derecha) se encontró que era del 22,5%¹⁴.

En otro estudio retrospectivo realizado por Chu y col, donde se analizaron a 63 pacientes con HAP, La disfunción de la glándula tiroides se determinó mediante el examen clínico (presencia de bocio) y mediante la medición bioquímica de TSH y T4 libre, la disfunción del sistema inmune se determinó por medición serológica de anticuerpos contra tiroglobulina y peroxidasa tiroidea, donde se observó una alta frecuencia de autoanticuerpos de tiroglobulina (30%)¹⁵.

A pesar de que estudios retrospectivos anteriores han sugerido una asociación entre HAP y disfunción tiroidea, hay que mencionar que la mayoría de estudios y reportes de casos son retrospectivos y se caracterizaron por una evaluación incompleta de la enfermedad tiroidea, ya que la mayoría solo determinó la presencia de disfunción

tiroidea por evaluación bioquímica (niveles de TSH y tiroxina libre [FT4]), pero no se realizaron pruebas para ver la presencia de auto-anticuerpos tiroideos, de tal manera que no se hizo distinciones entre enfermedad de tipo autoinmune, inducida por medicamentos, post-quirúrgica, u otras causas de hipotiroidismo e hipertiroidismo¹⁰.

El solapamiento inmunogenético entre HAP y enfermedad tiroidea autoinmune está apoyado en la observación frecuente de que el uso de interferón- α se ha demostrado que induce trastornos autoinmunes, más comúnmente enfermedad tiroidea autoinmune y desarrollo de HAP¹⁶.

Una gran grupo de investigadores evalúan la asociación entre la enfermedad tiroidea autoinmune, HAP y cierto tipo de mutaciones como las que se encuentran en el gen que codifica el receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2), y el gen del receptor de activina la quinasa 1 (ALK1), BMP2 y ALK1 son miembros de la familia de receptores del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la BMP2 está codificada por un gen ubicado en el cromosoma 2q 31-32. Estas han sido descritas como causantes de HAP idiopática esporádica y familiar⁸.

En el estudio de Roberts et al. En donde trataron de determinar la frecuencia de BMP2 en 75 niños y 66 adultos con HAP además de determinar si los parámetros clínicos como la enfermedad tiroidea y los anticuerpos antinucleares definen los sujetos positivos de mutación. Cabe destacar que todos los pacientes positivos de mutación BMP2 tuvieron enfermedad tiroidea y fueron positivos a la prueba de anticuerpos antinucleares¹⁷. Es posible que las mutaciones en BMP2 puedan conducir a enfermedad tiroidea autoinmune al causar anomalías en la diferenciación de células T.

En las familias con mutaciones BMP2, se ha comunicado la anticipación genética, es decir, el comienzo más precoz de la enfermedad en las sucesivas generaciones. Serían necesarios otros estudios con el fin de confirmar la asociación entre la enfermedad de la tiroides y las mutaciones BMP2, así como para determinar los posibles mecanismos asociados.

Un hecho importante es la baja penetrancia de las mutaciones en BMP2. Ello implica que deben existir otros factores asociados a estas, ya sean genéticos o ambientales, para iniciar la enfermedad y se ha planteado la posibilidad de que los medicamentos que se utilizan para tratar a los pacientes con HAP como las

prostaciclina, agonista de receptor endotelial e inhibidores de 5-fosfodiesterasa, pueden causar un desequilibrio en la activación de otros receptores de TGF- β , junto con BMPR2 mutado o ALK1, afectando a la tiroides, en los pacientes con HAP, hay un aumento de la liberación de la A2 vasoconstrictor tromboxano y disminución de la liberación de prostaciclina (prostaglandina I₂-PGI₂). La infusión intravenosa continua de prostaciclina (epoprostenol), así como análogo de la prostaciclina inhalada (iloprost) se utilizan en el tratamiento de la HAP¹⁸.

En un estudio que incluyó a 78 niños y 134 adultos con HAP, se pidió pruebas de función tiroidea. De los 134 adultos, 26 pacientes tenían enfermedad tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo), y de estos 26 pacientes 20 pacientes estaban bajo tratamiento con PGI₂, de estos 20 pacientes, 11 pacientes desarrollaron disfunción tiroidea después de que se inició el tratamiento con PGI₂¹⁹.

La endotelina-1 que es un péptido vasoconstrictor potente derivado del endotelio tiene importantes propiedades mitogénicas, se ha observado una asociación entre HAP y el aumento de la endotelina-1 en las células endoteliales vasculares. Diversos tratamientos que se han utilizado en HAP como el Sildenafil, un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, desarrollado inicialmente para el tratamiento de la disfunción eréctil, el Bosentan, un antagonista del receptor de endotelina-1, se han utilizado como tratamiento de HAP debido a sus propiedades vasodilatadoras, sin embargo un estudio reciente en ratas ha mostrado que el hipotiroidismo postquirúrgico causa agotamiento del factor relajante derivado del endotelio, asumiendo que los efectos del Sildenafil y el Bosentan sólo son posibles en presencia de niveles adecuados de hormonas tiroideas²⁰.

Los efectos de las hormonas tiroideas a nivel cardiovascular incrementan el inotropismo y cronotropismo traduciéndose en incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad del ventrículo izquierdo y el volumen sanguíneo como resultado de un aumento de la reabsorción tubular de sodio, además de presentar disminución de la resistencia vascular periférica debido a la producción excesiva de óxido nítrico, estos son los principales factores fisiopatológicos que determinan la elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar. En un estado de hipertiroidismo las manifestaciones clínicas características a nivel cardiovascular son taquicardia sinusal, fibrilación

auricular, aumento del gasto cardíaco por efecto del hipertiroidismo sobre el sistema nervioso simpático, y elevación de la presión de la arteria pulmonar.

Mayor sensibilidad a las catecolaminas, disminución del tono colinérgico, aumento del metabolismo de las sustancias vasodilatadoras pulmonares intrínsecas y disminución del metabolismo de los vasoconstrictores, que en conjunto dan como resultado un aumento en la resistencia vascular pulmonar. Por otra parte, un aumento en el gasto cardíaco podría causar daño endotelial, y por lo tanto aumentar la resistencia vascular pulmonar.

En varios casos, se ha demostrado que la tirotoxicosis puede ser un factor importante en el empeoramiento de HAP, incluso con mejoría de la sintomatología después de lograr restaurar la función tiroidea.²¹

A pesar de que el ecocardiograma Doppler puede dar información imprecisa en la determinación presiones reales en comparación con la evaluación invasiva, esta se puede llevar a cabo como prueba de cribado no invasiva que puede detectar HAP. Una alta prevalencia de HAP, detectada por ecocardiografía Doppler, se ha observado en pacientes con hipertiroidismo, sin embargo el vínculo fisiopatológico de estas dos condiciones no han sido claramente identificados.²²

En el estudio de Sugiura y col, donde se analizaron 50 pacientes enfermedad de Graves a quienes se les realizó ecocardiografía Doppler, 18 pacientes (36%) tenían HAP, además tuvieron mayor resistencia vascular pulmonar, gasto cardíaco y anticuerpo contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TRAb) en comparación con aquellos sin HAP, ($p < 0,001$, $p = 0,028$ y $p > 0,001$, respectivamente).²³

TRAb se une a la los receptores de TSH y estimula una producción anormalmente alta de las hormonas tiroideas marcando un papel patogénico importante en la enfermedad de Graves.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo, en donde se revisaron expedientes completos de pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier género, quienes ingresaron al servicio de Cardio-neumología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" con diagnóstico de HAP durante el periodo comprendido desde enero de 2012 hasta enero del 2015, posteriormente seleccionamos los expedientes de pacientes que pertenecen a los grupos I y V de la clasificación de HAP de la conferencia de Venecia, en el periodo comprendido entre enero del 2012 y enero de 2015.

Se analizaron los expedientes de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión:

- 1) Pacientes a los cuales se les haya confirmado hipertensión arterial pulmonar por cateterismo cardiaco derecho en el periodo 2012-2015, con un valor de la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg registrados por cateterismo cardíaco derecho en reposo que pertenezcan al I y al V de la clasificación de Venecia de Hipertensión arterial pulmonar.
- 2) Pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de Hipertiroidismo por resultados de pruebas de función tiroidea fuera de rangos con tiroxina libre (T4L) $> 1,8$ ng/dl (ensayo inmunorradiométrico; rango de referencia, 0,7 a 1,8 ng/dL), triyodotironina libre (T3L) $> 4,2$ pg/ml (ensayo inmunorradiométrico; rango de referencia, 1.8 a 4.2 pg/ml) con una disminución concomitante en los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) < 0.4 mUI/L (ensayo de tercera generación; rango de referencia, de 0,4 a 4.12 mUI/L según recomendaciones de la asociación americana de tiroides ATA y la asociación americana de endocrinólogos clínicos AACE).
- 3) Pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de Hipotiroidismo por resultados anormales de las pruebas de función tiroidea con niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) > 4.12 mUI / L (ensayo de tercera generación; rango de referencia, de 0,4 a 4.12 mUI/L según recomendaciones de la ATA y AACE); los niveles de tiroxina libre $< 0,7$ ng/dl (ensayo inmunorradiométrico; rango de referencia, 0,7 a 1,8 ng/dL).
- 4) Que lleven seguimiento regular en la clínica de Cardio-neumología del Hospital General de México.

Se excluyeron a pacientes con expedientes clínicos incompletos, expedientes clínicos de pacientes que ya no acudieron a citas de seguimiento y/o que se desconoce desenlace, aquellos pacientes que pertenecen a otros grupos diferentes al I y al V de la clasificación de Venecia de Hipertensión arterial pulmonar y aquellos pacientes con antecedente de cáncer de pulmón, hígado, enfermedad cardíaca estructural.

Se analizaron 42 casos que ingresaron al servicio de Cardio-neumología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" con diagnóstico de HAP durante el periodo comprendido desde enero de 2012 hasta enero del 2015. De este número 9 expedientes fueron no elegibles, ya que estos pacientes no pertenecían a los grupos I y V de la clasificación de Venecia de HAP. De todos los expedientes al final fueron incluidos 33 expedientes en el estudio (Figura 1), al cumplir con los criterios de inclusión previamente mencionados.

Se obtuvieron las variables de expedientes completos que cumplieran con los criterios de inclusión, como edad, género, peso corporal, talla, edad, IMC, pruebas de función tiroidea (TSH, T3L, T4L), perfil lipídico, química sanguínea, BNP, FEVI, PSAPm, TAPSE, prueba de caminata de 6 minutos, PAPm, PaO₂.

El análisis estadístico se utilizó T student para variables de muestras independientes, las variables categóricas se reportaron mediante porcentajes, las variables numéricas mediante promedio (media) \pm desviación estándar, a través del programa SPSS versión 22. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 33 pacientes (tabla 1), 27 mujeres (82%), y 6 hombres (18%) (Gráfica 1), de los cuales, 14 pacientes (42.4%) tenían diagnóstico de disfunción tiroidea, 13 pacientes (39.4%) con hipotiroidismo primario y 1 paciente (3.03%) con hipertiroidismo primario. La edad media de los pacientes, fue de 42 ± 19 años (extremos de 17 a 76 años).

El estudio de función tiroidea se realizó en los 33 pacientes, Se detectó disfunción tiroidea en 14 pacientes (42.4%) (tabla 2), en las patologías tiroideas encontradas la cifra de TSH fue superior a 4.12 mU/ml en 13 pacientes (42.4%), media de TSH 12.1 mUI/ml, (máximo: 29.5 y mínimo: 6.12; DE de 6.4), media de T3 libre fue de 2.7 pg/ml (máximo: 4.18 y mínimo: 0.68; DE ± 1.01), media de T4 libre fue de 0.87 ng/dl (máximo: 1.35 y mínimo: 0.37; DE ± 0.27). 6 pacientes (18.2%) tenían hipotiroidismo clínico y 7 (21.21%) hipotiroidismo subclínico. En 7 pacientes en los que la TSH fue superior a 10 mU/ml se empleó tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Se diagnosticó a 1 (3.03%) paciente de hipertiroidismo (Grafica 3).

Las características basales de la población de pacientes se muestran en la Tabla 3. La alteración más frecuente detectada en esta serie fue el hipotiroidismo subclínico con una frecuencia más elevada que la mencionada en otros trabajos, seguida hipotiroidismo primario. 17 (51.5%) tenían HAPI y 16 tenían HAPA, 6 (18.2%) tenían cardiopatía incluida dentro del grupo I y V, 10 (30.3%) tenían colagenopatías (Grafica 2), 14 (42,4%) estaban en situación funcional III y IV de la clasificación funcional de la New York Heart Association. El estudio de Patología Tiroidea se realizó sólo en los que pertenecían a los grupos I (13 pacientes) y V (1 paciente) de la clasificación de Venecia, con exclusión previa de pacientes pertenecientes a otros grupos de esa clasificación.

Se compararon distintas variables epidemiológicas, clínicas y hemodinámicas entre los pacientes con y sin PT (tabla 3). No se encontraron diferencias en relación con la edad, el sexo, el tipo de HAP (asociada o idiopática).

Del total de 14 pacientes 7 (50%) requirió tratamiento de la PT. A pesar de conseguir la normalización de la función tiroidea con tratamiento farmacológico sea sustitución y/o bloqueante (Levotiroxina, Tiamazol), los cambios a nivel hemodinámico, ecocardiográfico y funcional no fueron estadísticamente significativos. Las comparaciones de los niveles de hormonas tiroideas con la ecocardiografía, hemodinámica y los parámetros funcionales se presentan en las Tablas 4 y 5, en detalle.

Los pacientes con disfunción tiroidea a los que estudiaron mediante Ecocardiografía Transtorácica (ETT) al inicio y otro cuando la función tiroidea se había normalizado con tratamiento, encontraron que la FEVI% en los pacientes con cifras elevadas de PAPm es normal.

Antes de iniciar el tratamiento de la patología tiroidea, se compararon los hallazgos ecocardiográficos, hemodinámicos y funcionales (Figura 1). Se observó que la media del nivel de TSH de la TAPSE ≤ 15 mm fue de 10.9 mUI/ml, y TAPSE ≥ 15 mm fue de 12.8 mUI/ml (P = 0,3); de la FEVI ≥ 45 % era 11.25 mUI/ml (P = 0,26); PSAP ≥ 40 mmHg fue de 11.25 mUI/ml (P=0.26); Prueba de caminata de 6 minutos ≤ 400 metros fue 0.23 mUI/ml, y en la prueba de caminata de 6 minutos ≥ 400 metros fue de 13.9 mUI/ml (p = 0,23); PAP media ≥ 25 mmHg fue de 11.25 mmHg (P=0.23); BNP ≤ 100 pg/ml fue 10.35 mUI/ml, y BNP ≥ 100 pg/ml fue de 13.5 mUI/ml (P = 0,24); PaO₂ $\leq 65\%$ fue 10.2 mUI/ml, y PaO₂ $\geq 65\%$ fue de 11.5 mUI/ml (P = 0,23). Los niveles de T4L de la TAPSE ≤ 15 mm fue de 0.8 ng/dl, y TAPSE ≥ 15 mm fue de 1.2 ng/dl (P = 0,3); FEVI ≥ 45 % era 1.24 ng/dl (P = 0,27); PSAP ≥ 40 mmHg fue de 1.24 ng/dl (P=0.27); Prueba de caminata de 6 minutos ≤ 400 metros fue 0.23 mUI/ml, y en la prueba de caminata de 6 minutos ≥ 400 metros fue de 1.35 mUI/ml (p = 0,23); PAP media ≥ 25 mmHg fue de 1.24 mmHg (P=0.23); BNP ≤ 100 pg/ml fue 1.33 mUI/ml, y BNP ≥ 100 pg/ml fue de 0.88 mUI/ml (P = 0,24); PaO₂ $\leq 65\%$ fue 1.24 mUI/ml, y PaO₂ $\geq 65\%$ fue de 0.88 mUI/ml (P = 0,23).

Posterior al tratamiento de la patología tiroidea, se realizaron estudios de control en donde se compararon hallazgos ecocardiográficos, hemodinámicos y funcionales. Se observó que la media del nivel de TSH de la PSAP ≥ 40 mmHg fue de 3.74 mUI/ml y PSAP ≤ 40 mmHg fue de 3.12 mUI/ml ($P=0.23$); Prueba de caminata de 6 minutos ≤ 400 metros fue 4.69 mUI/ml, y en la prueba de caminata de 6 minutos ≥ 400 metros fue de 3.1 mUI/ml ($p = 0,23$); PAP media ≥ 25 mmHg fue de 3.5 mmHg, y PAP media ≤ 25 mmHg fue de 0.72 mmHg ($P=0.24$). Los niveles de T4L de la PSAP ≥ 40 mmHg fue de 1.19 ng/dl y PSAP ≤ 40 mmHg fue de 1.37 ng/dl ($P=0.55$); Prueba de caminata de 6 minutos ≤ 400 metros fue 1.18 ng/dl, y en la prueba de caminata de 6 minutos ≥ 400 metros fue de 1.35 ng/dl ($p = 0,36$); PAP media ≥ 25 mmHg fue de 1.6 ng/dl, y PAP media ≤ 25 mmHg fue de 1.2 ng/dl ($P=0.24$).

Sin embargo a pesar de que no hubo cambios estadísticamente significativos en los parámetros ecocardiográficos, hemodinámicos y funcionales, en el análisis comparativo, encontramos que a los pacientes a los cuales se les dio tratamiento sustitutivo y/o bloqueante de la patología tiroidea hubo mejoría en la clase funcional al cambiar de clase III (36.4%) y IV (6%) previo a tratamiento a clase II (36.4%) y III (9%) (Gráfica 4).

V. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Discusión

La frecuencia de patología tiroidea, 42.4% en esta serie de pacientes con HAPI y HAP asociada fundamentalmente a colagenopatías y cardiopatías congénitas sin disfunción ventricular sistólica, ni diastólica izquierda, es similar a la descrita por Chu et al (49%) y superior a la descrita en otras publicaciones (tabla 6). Esta variabilidad se debe, probablemente, a la diferente metodología empleada.

Esta situación de HAP y disfunción tiroidea está descrita en numerosas publicaciones, en donde se han estudiado mediante ETT al inicio y otro cuando la función tiroidea se había normalizado con tratamiento, encontrando que la FEVI% en los pacientes con cifras elevadas de PAPm es normal. Aunque la mayoría de los parámetros hemodinámicos analizados fueron similares en ambos grupos, los que presentaban PT tenían una peor situación funcional [mayor número de pacientes en CF III y IV, 12 (36.4%) y 2 (6%); con una $p = 0,92$]. Los pacientes con y sin PT no se diferenciaron en cuanto a edad, sexo, presencia de cardiopatías pertenecientes al grupo I y/o colagenopatías.

Hay que mencionar que la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo primario utilizaban prostanoides (Iloprost) y podría asociarse a desarrollo de disfunción tiroidea. En 1998, Robbins et al publicaron una encuesta realizada por médicos de 19 centros especializados en HAP, con datos de 500 pacientes tratados con prostanoides (epoprostenol); consideraron la disfunción tiroidea como una complicación tardía de este tratamiento, aunque no describieron su frecuencia. Diferentes autores han planteado la posibilidad de que el tratamiento con prostaciclina (PGI₂) podría inducir o acelerar el desarrollo de patología tiroidea; no obstante, esta circunstancia no se ha comprobado en otras series. En el presente trabajo no se puede establecer con certeza que la PGI₂ induzca la disfunción tiroidea.

Aunque el uso de prostanoides (iloprost) fue mucho mayor en los pacientes con Hipotiroidismo primario (85.7%), los pacientes ya habían iniciado tratamiento con este

fármaco, asumiendo que los pacientes se encontraban en una etapa tardía de la enfermedad en las que hay necesidad de utilizar PGI2.

En esta cohorte de pacientes con HAP, no se realizó toma de anticuerpos antitiroideos por lo que no se pudo corroborar el mecanismo autoinmunitario subyacente para ambas entidades propuesto por Chu et al. La patología tiroidea, en su gran mayoría, es el paradigma de enfermedad autoinmunitaria órgano específica. Por lo que su frecuencia al igual que ocurre con determinados procesos autoinmunitarios sistémicos, podría explicar y predecir de manera anticipada mecanismos patogénicos de naturaleza autoinmunitaria en el desarrollo de la HAP.

En resumen, los datos del presente trabajo ponen de manifiesto la elevada prevalencia de PT (42.4%) descrita en pacientes con HAP. Dada su alta frecuencia y la relación con el tiempo de evolución de la HAP, podría pensarse que es una manifestación de la enfermedad en vez de un factor de riesgo para esta o una enfermedad asociada.

Este hecho, junto con el potencial empeoramiento hemodinámico que la PT comporta, justifica que su valoración este incluida en todo protocolo de estudio y de seguimiento de los pacientes con HAP.

En general, 94% de los pacientes con patología tiroidea tenían clase funcional II o III según la New York Heart Association (NYHA), que era superior al de otros estudios. No hubo relaciones significativas con respecto a la edad, sexo o nivel de TSH, y no se encontró correlación significativa entre los parámetros de PAP medias y de tiroides. Sin embargo, se encontró un aumento en el nivel de TSH está relacionado con una disminución en los valores TAPSE de < de 15.

La tiroides es uno de los órganos más importantes implicados en la hemodinámica del cuerpo humano. Las asociaciones entre trastornos de la tiroides (hipo o hiper) y la HAP se han reportado en muchos casos y el tratamiento conduce a la modificación de la

HAP. Se han realizado pocos estudios que han evaluado la función tiroidea en la HAPI. Puesto que el hipotiroidismo subclínico se puede ver en las enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia del VD en la HAPI puede contribuir al aumento de los niveles de TSH y la baja capacidad funcional de estos pacientes. Trastornos inmunológicos a veces puede ser la causa de la enfermedad de la tiroides, y "autoanticuerpos" también pueden contribuir a la vía fisiológica de HAP en estos pacientes.

En este estudio, la relación significativa demostrada entre los parámetros hemodinámicos y la clase NYHA podría haber sido debido al número limitado de pacientes en NYHA clase IV, y la insuficiencia del VD grave. En consecuencia, alteración de la función tiroidea es más a menudo relacionada con insuficiencia del ventrículo derecho, y no debido precisamente a la HAP. La comprobación rutinaria de pruebas de tiroides se recomienda para pacientes con HAP, especialmente los de la insuficiencia del VD (que podría ser la causa de la baja capacidad funcional). Sea o no el tratamiento del hipotiroidismo puede mejorar los síntomas de HAP debe ser evaluado en ensayos adicionales.

CONCLUSIONES

1. El hipotiroidismo subclínico se puede ver en los pacientes con HAPI con relación a un aumento del tamaño del ventrículo derecho, disminución del TAPSE, baja capacidad funcional (NYHA), y un mal pronóstico; Sin embargo, se nota ninguna relación con la PAPm y los parámetros hemodinámicos. Sea o no el tratamiento con sustitución hormonal beneficioso, esto debe ser investigado en estudios futuros.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Luigi Bartalena, Lelio Baldeschi, Alison Dickinson, Anja Eckstein, Pat Kendall-Taylor, Claudio Marcocci, Maarten Mourits, Petros Perros, Kostas Boboridis, Antonella Boschi, Nicola Curro, Chantal Daumerie, George J Kahaly, Gerasimos E Krassas, Carol M Lane, John H Lazarus, Michele Marino, Marco Nardi, Christopher Neoh, Jacques Orgiazzi, Simon Pearce, Aldo Pinchera, Susanne Pitz, Mario Salvi, Paolo Sivelli, Matthias Stahl, Georg von Arx and Wilmar M Wiersinga. (2008). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology*, 158, 273–285.
- 2- John H. Lazarus. (2012). Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26, 273–279.
- 3- Marius N. Stan and Rebecca S. Bahn. (2010). Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*, 20:7, 776-783.
- 4- Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nystrom E, Ponjavic V, Taube A, Tarring O, Wallin G, Asman P, Lundell G (2009). Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine¹³¹. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 3700–3707
- 5- Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J (1994). Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol/Eur Fed Endocr Soc*, 130, 494–497.
- 6- Kung AW, Yau CC, Cheng A (1994). The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 542–546.
- 7- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, Mann K, Steuhl KP, Esser J, Morgenthaler NG (2004). Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61, 612–618.
- 8- Peter J. Dolman. (2012). Evaluating Graves' Orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26, 229–248
- 9- Rundle FF (1945). Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clinical Science*, 5, 177–194.

10- Rundle FF (1960). Ocular changes in Graves' disease. *The Quarterly Journal of Medicine*, 29, 113–126.

11- María Rosa Alhambra Expósito, María Ángeles Gálvez Moreno, Paloma Moreno Moreno, Inmaculada Prior Sánchez, Concepción Muñoz Jiménez, Pedro Benito López. (2013). Clinical efficacy of intravenous glucocorticoid treatment in Graves' ophthalmopathy. *Endocrinología y Nutrición*, 60(1), 10-14.

12- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*, 17, 456–520.

13- Lai A, Sassi L, Compri E, et al (2010). Lower dose prednisone prevents radioiodine associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 1333 - 1337.

14- Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. (2011). Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 320 - 332.

15- Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al (2005). Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 5234 - 5240.

16- Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, et al (2001). High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 24, 152 - 158.

17- Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, et al (2007). Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 17, 357- 362.

18 - Marino M, Morabito E, Brunetto MR, et al (2004). Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 14, 403 - 406.

19- Marcocci C, Watt T, Altea MA, et al (2012). Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol*, 166 (2), 247 - 253.

20- Bahn R. (2012) High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now? *Thyroid*, 22, 1 - 2.

- 21- Ebner R, Devoto MH, Weil D, et al (2004). Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol*, 88, 1380 - 1386.
- 22- Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, et al (1986). Cyclosporin and prednisone versus prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*, 16, 415 - 422.
- 23- Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al (1989). Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 321, 1353 - 1359.
- 24 - Perros P, Weightman DR, Crombie AL, et al (1990). Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol*, 122, 8 - 12.
- 25- Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, et al (2004). Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 5910 - 5915.
- 26- Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, et al (2006). Randomized, double-blind, placebo controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4817 - 4824.
- 27- El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, et al (2009). Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol*, 130, 252 - 258.
28. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al (2006). Efficacy of rituximab treatment for thyroid associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*, 154, 511 - 517.
- 29- Marius N. Stan, James A. Garrity, Rebecca S. Bahn (2014). The Evaluation and Treatment of Graves' Ophthalmopathy. *Med Clin N Am*, 96, 311–328
- 30- Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, et al (2008). Orbital radiation for Graves' ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 115, 398 - 409.
- 31- Prummel MF, Mourits MP, Blank L, et al (1993). Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*, 342, 949 - 954.
- 32- Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al (2004). A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 15 - 20.

33- Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, et al (2000). Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial [see comment]. J Clin Endocrinol Metab, 85, 102 - 108.

34- Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al (1991). Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. J Endocrinol Invest, 14, 853 - 860.

35- Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al (2003). Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab, 88, 3561 - 3566.

36- Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, et al (2004). Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. Ophthalmology, 111, 1557 - 1562.

VII. ANEXOS

TABLAS, CUADROS, GRÁFICAS Y FIGURAS

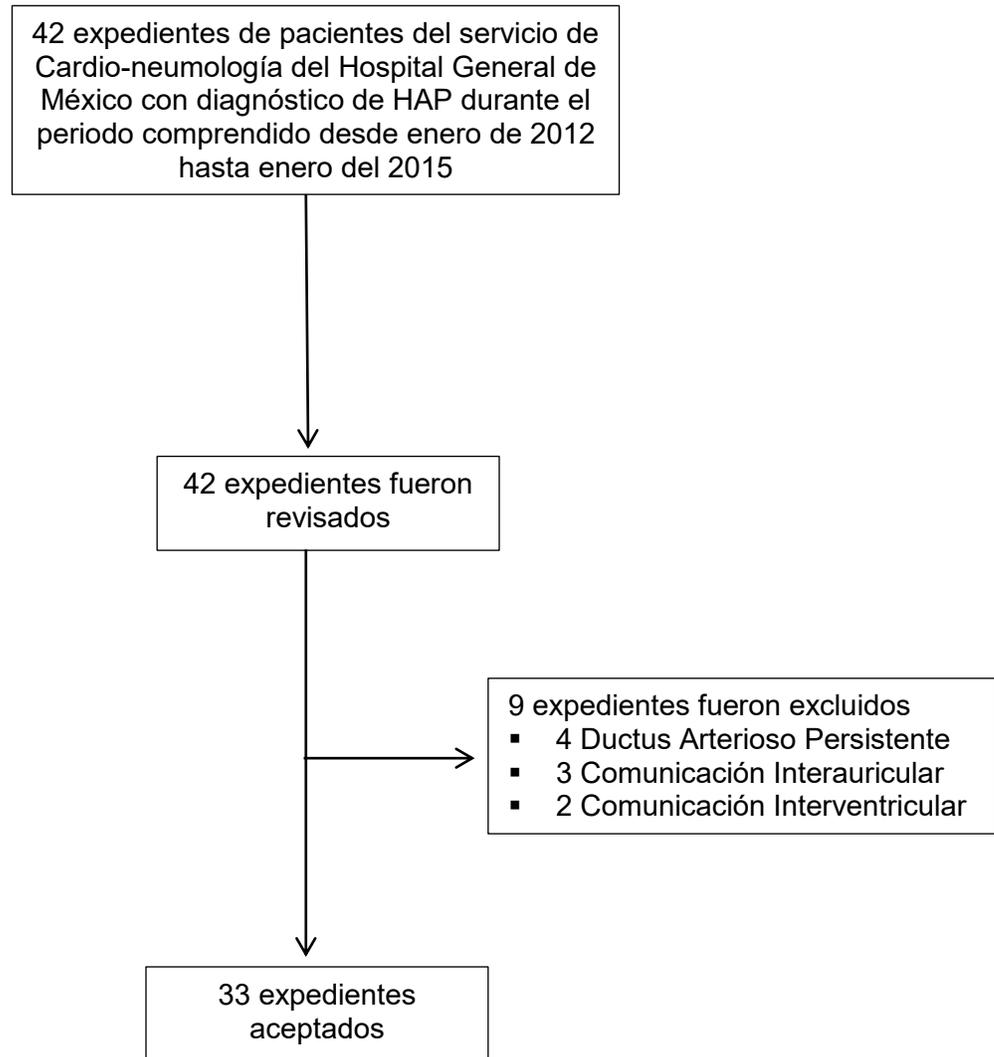


Figura 1. Diagrama de Flujo

Tabla 1. Pacientes con Hipertensión arterial pulmonar.

	Pacientes, n (%)
Idiopática	17 (51.5)
Asociada a colagenosis	10 (30.3)
ED	6 (18.18)
LES	1 (3.03)
SAF	1 (3.03)
Síndrome de Sjogren	1 (3.03)
Artritis reumatoide	1 (3.03)
Asociada a otros procesos	6 (18.2)
HAP posterior a la corrección de cardiopatía	2 (6.06)
Síndrome de Eisenmenger	4 (12.1)
Total	33

ED: Esclerodermia, LES: Lupus Eritematoso Sistémico, SAF: Síndrome Anticuerpo Antifosfolípido, HAP: Hipertensión Pulmonar Arterial.

Tabla 2. Resumen patología tiroidea en 13 de 42 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (30%).

Valores TSH	Pacientes, n	Descripción	Pacientes, n
TSH superior a 4.12 mUI/L	13	Hipotiroidismo clínico	8
		Hipotiroidismo subclínico	5
TSH inferior a 0.4 mUI/L	1	Hipertiroidismo primario	1
TSH normal	28		
Total	42		14

TSH: tirotropina.

Tabla 3. Características del total de la serie y de los grupos con y sin patología tiroidea.

Pacientes, n (%)	Total n = 29	Con PT n = 14 (42.4)	Sin PT n = 19 (57.6%)	P
Edad, media (DE)	42 (19)	40 (15.6)	43 (20.6)	0.90
Sexo (varón/mujer)	6/27	2/12	4/15	0.82
Tipo HAP				
Idiopática	17 (51.5)	11 (35.7)	6 (31.6)	0.46
Asociada a Cardiopatía	6 (18.2)	1 (50)	5 (26.3)	0.46
Asociada a Colagenopatía	10 (30.3)	2 (14.3)	8 (25)	0.46
Clase funcional, n (%) (NYHA)				
II	19 (57.6)	9 (64.3)	10 (52.6)	0.925
III	12 (36.4)	4 (28.6)	8 (42.1)	0.925
IV	2 (6)	1 (7.1)	1 (5.3)	0.925
Clase funcional seguimiento, n (%) (NYHA)				
I	18 (54.6)	8 (57)	10 (52.6)	0.92
II	12 (36.4)	5 (35.7)	7 (36.8)	0.92
III	3 (9)	1 (7.1)	2 (10.5)	0.92
Peso, media (DE)	58 (13)	51.9 (13)	61.4 (12.4)	0.34
Talla, media (DE)	1.52 (0.097)	1.48 (0.06)	1.54 (0.10)	0.72
IMC, media (DE)	24.8 (5)	23.5 (4.5)	25.5 (5.32)	0.40
Diagnósticos, n (%)				
DM tipo 2	4 (12.1)	2 (14)	2 (10.5)	
HAS	8 (24.2)	1 (7)	7 (36.8)	
Sd. Down	4 (12.1)	3 (21.4)	1 (5.26)	
Otros	25 (75.7)	8 (57)	17 (89.4)	
Síntomas, n(%)				
Disnea	29 (87.8)	13 (93)	16 (84.2)	0.90
Dolor torácico	3 (9)	1 (7)	2 (10.5)	0.95
Tos	6 (18.2)	1 (7)	5 (26.3)	0.31
Cianosis	14 (42.4)	4 (28.6)	10 (52.6)	0.63
Acropaquias	8 (24.2)	2 (14.3)	6 (31.6)	0.73
Palpitaciones	7 (21.2)	3 (21.4)	4 (21)	0.79

Edema de miembros inferiores	9 (27.3)	3 (21.4)	6 (31.6)	0.70
Aumento 2do ruido pulmonar	18 (54.5)	10 (71.4)	8 (42.1)	0.23
Impulso paraesternal	15 (45.4)	9 (64.3)	6 (31.6)	0.32
Diagnóstico por IMC, n (%)				
Bajo peso	3 (9.1)	1 (7)	2 (10.5)	0.67
Normal	14 (42.4)	7 (50)	7 (36.8)	0.67
Sobrepeso	12 (36.4)	5 (35.7)	7 (36.8)	0.67
Obesidad Grado I	3 (9.1)	1 (7)	2 (10.5)	0.67
Obesidad Grado II	1 (3)	0	1 (5.2)	0.67
TSH, media (DE)	7.27 (5.79)	11.25 (7)	4.34 (1.7)	0.028
T3L, media (DE)	2.89 (1.55)	3.18 (2.1)	2.67 (1.0)	0.027
T4L, media (DE)	1.36 (1.75)	1.2 (1.28)	1.48 (2)	0.016
FEVI %, media (DE)	61.9 (8.9)	62 (6.74)	61.7(10.4)	0.55
PSAP mmHg, media (DE)	81.6 (18.8)	80.4 (16)	82.5 (21.1)	0.08
PSAP control mmHg, media (DE)	53.5 (27.9)	55 (20.5)	52.5 (32.8)	0.01
TAPSE, media (DE)	9 (5.24)	10.3 (3.9)	8 (5.6)	0.06
Caminata 6 minutos, media (DE)	445 (48.2)	316 (103)	490 (58.2)	0.34
Caminata 6 minutos control, media (DE)	316 (103)	348 (103.6)	293 (98)	0.07
PAPm, media (DE)	56.3 (20)	59 (21)	54.1 (19.4)	0.42
PAPm control, media (DE)	50.2 (20.7)	54.4 (22.5)	47.1 (19.2)	0.87
PaO₂, media (DE)	57,9 (11.9)	59 (12)	59.7 (11.7)	0.83
Hemoglobina, media (DE)	15.9 (2.4)	17 (1.8)	15.1 (2.4)	0.56
Hematocrito, media (DE)	49 (8.3)	52 (6.5)	47.1 (9)	0.09
Ácido Úrico, media (DE)	5.6 (1.8)	6.5 (2)	4.9 (1.35)	0.03
Pacientes sin prostanoides,				
Bosentán, n (%)	29 (88)	13 (92.8)	16 (84.2)	0.76
Sildenafil, n (%)	4 (12)	2 (14.2)	2 (10.5)	0.18
Tratamiento con prostanoides,				
Iloprost, n (%)	24 (72.7)	12 (85.7)	12 (63.1)	0.14

HAP: hipertensión arterial pulmonar; NYHA: New York Heart Association; PAPm: presión arterial pulmonar media; TSH: Tirotropina, T4L: Tiroxina libre, T3L: Triyodotironina libre, PT: patología tiroidea; resultados se expresan como medias ± Desviaciones Estándar.

Tabla 4. Comparación de niveles de hormonas tiroideas con hallazgos ecocardiográficos, hemodinámicos y parámetros funcionales en pacientes con HAP y PT (n =14)

	TSH, mUI/ml	T3L, pg/ml	T4L, ng/dl
TAPSE			
≥ 15, mm	12.8	3.38	0.8
≤ 15,mm	10.9	3.78	1.2
P Value	0.3	0.3	0.3
FEVI %			
≥ 45 %	11.25	3.18	1.24
≤ 45 %	0	0	0
P Value	0.26	0.27	0.27
PSAP mmHg			
≥ 40 mmHg	11.25	3.18	1.24
≤ 40 mmHg	0	0	0
P Value	0.26	0.25	0.26
Caminata 6 minutos			
≥ 400 metros	9.7	2.4	0.94
≤ 400 metros	13.9	3.62	1.35
P Value	0.23	0.23	0.23
PAPm			
≥ 25 mmHg	11.25	3.18	1.24
≤ 25 mmHg	0	0	0
P Value	0.23	0.23	0.23
BNP			
≥ 100 pg/ml	13.5	2.46	0.88
≤ 100 pg/ml	10.35	3.47	1.33
P Value	0.24	0.24	0.24
PaO2			
≥ 65 %	11.5	2.07	0.88
≤ 65 %	10.2	3.81	1.24
P Value	0.23	0.23	0.23

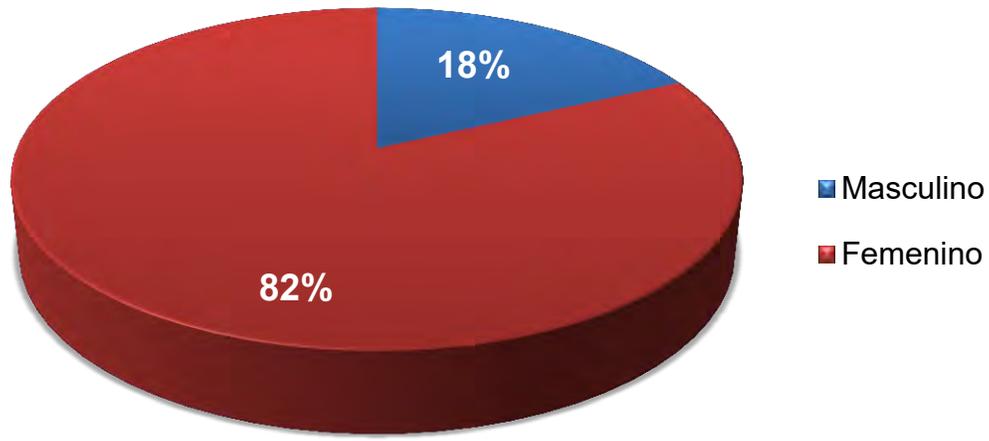
BNP: péptido natriurético cerebral, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspide; PAPm: presión media de la arteria pulmonar; PaO2: presión parcial arterial de oxígeno, PT: Patología tiroidea.

Tabla 5. Comparaciones de niveles de hormona tiroidea con hallazgos ecocardiográficos, hemodinámicos y parámetros funcionales posterior a tratamiento de sustitución y/o bloqueo de síntesis de hormonas tiroideas en pacientes con HAP y PT (n =14)

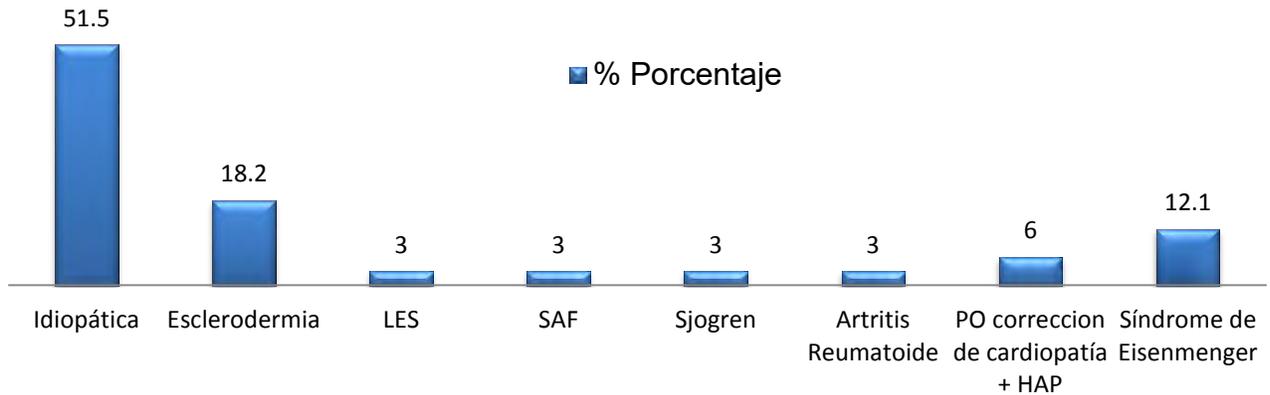
	TSH control, mUI/ml	T3L control, pg/ml	T4L control, ng/dl
PSAP mmHg			
≥ 40 mmHg	3.74	1.9	1.19
≤ 40 mmHg	3.12	2.93	1.37
P Value	0.23	0.429	0.55
Caminata 6 minutos			
≥ 400 metros	3.1	2.97	1.35
≤ 400 metros	4.69	1.78	1.18
P Value	0.23	0.25	0.36
PAPm			
≥ 25 mmHg	3.5	1.59	1.6
≤ 25 mmHg	0.72	2.4	1.2
P Value	0.24	0.25	0.24

BNP: péptido natriurético cerebral, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspide; PAPm: presión media de la arteria pulmonar; PaO2: presión parcial arterial de oxígeno, PT: Patología tiroidea.

Gráfica 1. Porcentaje de mortalidad de acuerdo al sexo

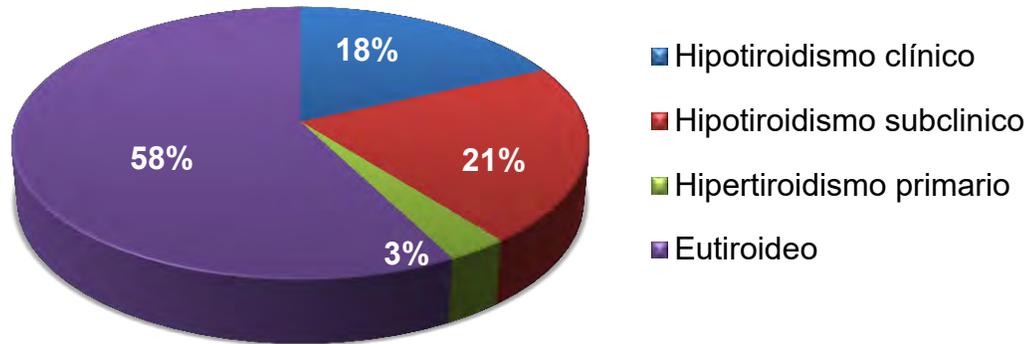


Gráfica 2. Patologías asociadas a HAP



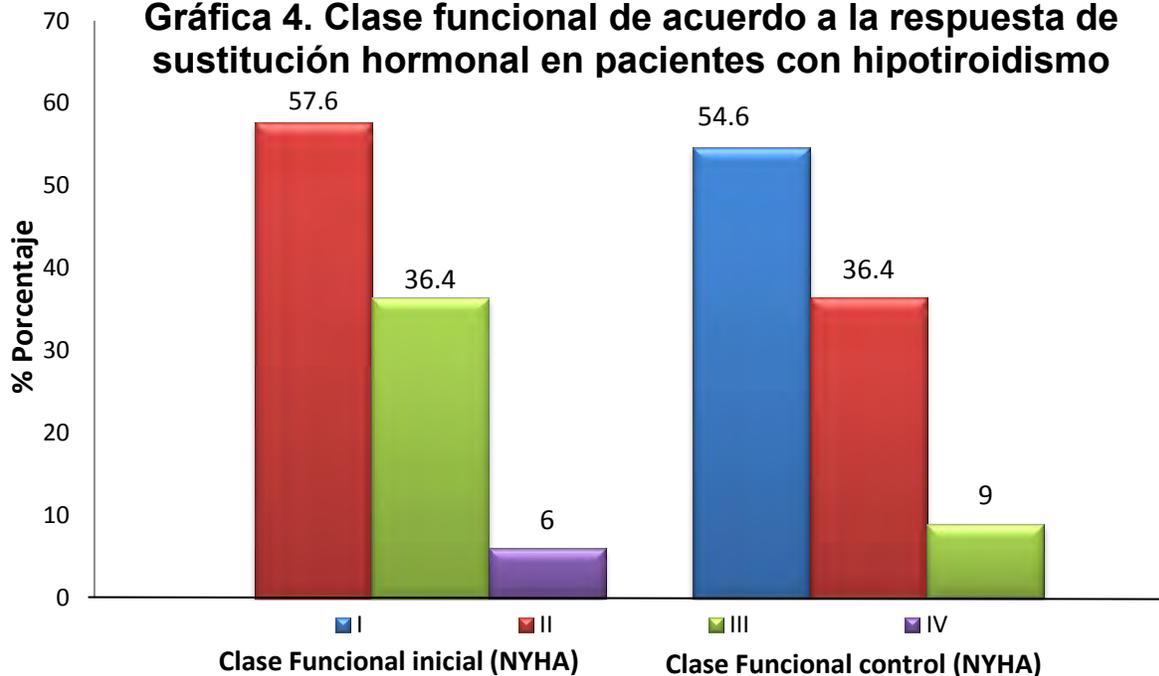
En esta cohorte de pacientes del grupo I y V de la clasificación de Venecia de Hipertensión Arterial Pulmonar, la principal causa fue la idiopática en el servicio de cardio-neumología del Hospital General de México con 51.5% del total durante el año 2012 al 2015.

Gráfica 3. Distribución de pacientes según resultados de pruebas de función tiroidea en pacientes con HAP



El Hipotiroidismo subclínico fue la principal causa de patología tiroidea asociada a HAP en el servicio de cardio-neumología del Hospital General de México con 215% del total durante el año 2012 al 2015.

Gráfica 4. Clase funcional de acuerdo a la respuesta de sustitución hormonal en pacientes con hipotiroidismo



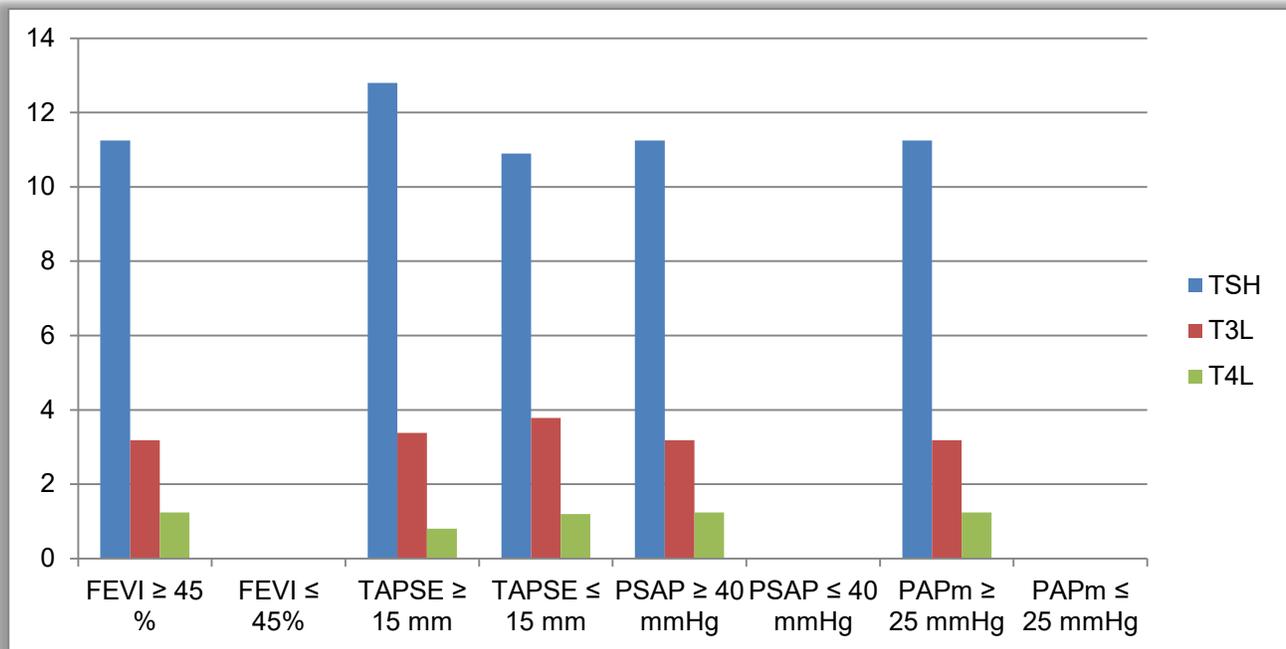


Figura 1. Comparaciones de niveles de hormona tiroidea con hallazgos ecocardiográficos, hemodinámicos y parámetros funcionales en pacientes con Hipertensión arterial pulmonar y disfunción tiroidea (n =14)

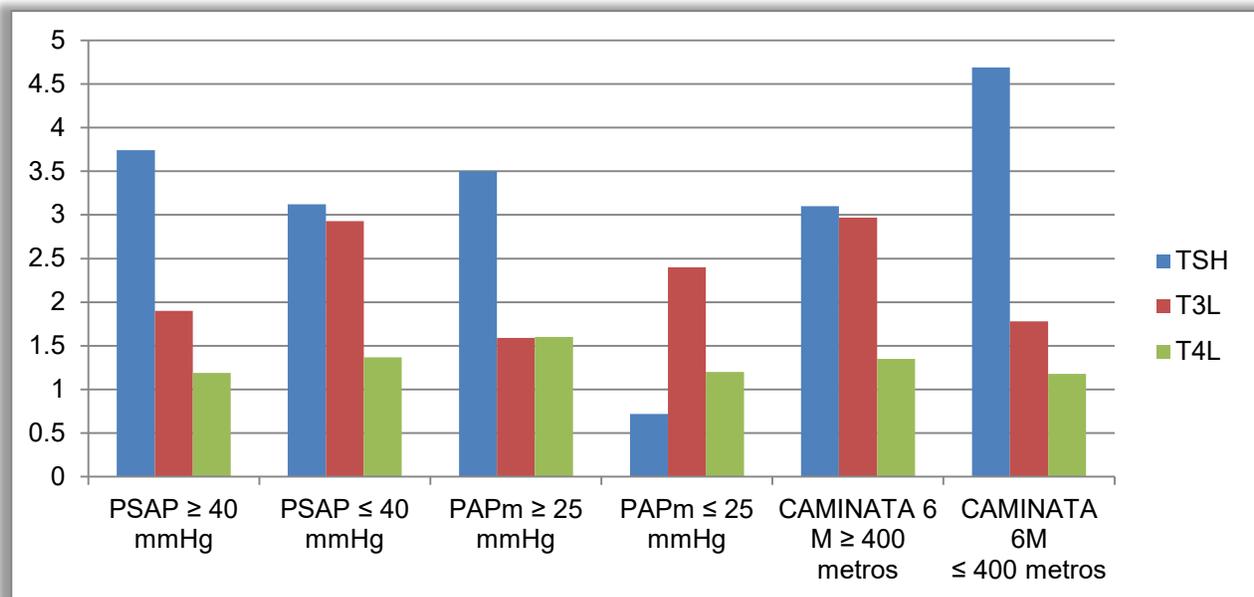


Figura 2. Comparaciones de niveles de hormona tiroidea con hallazgos ecocardiográficos, hemodinámicos y parámetros funcionales posterior a tratamiento de sustitución y/o bloqueo de síntesis de hormonas tiroideas en pacientes con Hipertensión arterial pulmonar y disfunción tiroidea (n =14).