

Sindrome del enfermo eutiroides en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada: prevalencia, características clinicas y pronostico

EDUARDO R. PERNA, MARIA DEL CARMEN BANGHER', PABLO M. ALVARENGA, STELLA M. MACIN, NELSON G. RIOS, ROLANDO E. PANTICH, JUAN P. CIMBARO CANELLA, EDUARDO F. FARIAS, JORGE R. BADARACCO, ELOISA JANTUS², MONICA BRIZUELA²

RESUMEN

Objetivo

El presente trabajo se realizo con el proposito de evaluar los hallazgos clinicos, la prevalencia y el pronostico del sindrome del enfermo eutiroides con triyodotironina baja (SEE3) en la insuficiencia cardiaca descompensada (ICD).

Material y metodos

Entre octubre de 1997 y julio de 1999 se incluyeron prospectivamente 79 pacientes admitidos con diagnostico de ICD no asociada con sindrome coronario agudo. Se determinaron los niveles de triyodotironina (T3), tiroxina total (T4) y tirotrifina (TSH) dentro de las 24 horas del ingreso. El SEE3 se definio por el hallazgo de T3 < 80 ng/ml con concentracion de TSH normal.

Resultados

El SEE3 se identifico en 18 pacientes (23%). En este grupo, la edad media fue similar a la de aquellos sin sindrome del enfermo eutiroides (67 ± 11,9 *versus* 63 ± 13,5 años, p = ns), con predominio del sexo masculino (89 *versus* 46%, p = 0,001). La etiologia fue isquemica en el 42%, hipertensiva en el 24% y valvular en el 18%, sin diferencias entre ambos grupos. Los antecedentes, los hallazgos clinicos, la clase funcional y las determinaciones de laboratorio fueron similares en los pacientes con SEE3 y sin el. El tratamiento empleado en los enfermos con el sindrome incluyo con mayor frecuencia dobutamina (36% *versus* 13% p = 0,005) y nitroprusiato de sodio (50% *versus* 25% p = 0,03). Los pacientes con SEE3 tuvieron durante la internacion una incidencia mayor de falla cardiaca refractaria (22,2 *versus* 4,9%, p = 0,043) asi como una sobrevida acumulativa a 24 meses menor (48,9 *versus* 91,2%, *log rank test* p = 0,016).

Conclusion

El SEE3 se detecto en 1 de 4 pacientes con falla cardiaca avanzada. Fue clinicamente indistinguible de aquellos sin la alteracion hormonal, excepto por un predominio del sexo masculino. Sin embargo, el SEE3 se caracterizo por peor evolution intrahospitalaria y mayor mortalidad en el seguimiento. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 434-442.

Palabras clave Insuficiencia cardiaca descompensada - T3 bajo - Sindrome del enfermo eutiroides - Pronostico

INTRODUCCION

La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo, que comienza con una alteración en la función ventricular izquierda, pero que involucra anomalías bioquímicas, hormonales, metabólicas y funcionales extracardiacas importantes. (1) En pacientes eutiroideos se han descrito cambios en el metabolismo y en las concentraciones periféricas de hormonas tiroideas cuando sufren una enfermedad extratiroidea severa, (2-6) con el resultado de una disminución de la conversión periférica de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) y un incremento de la síntesis de T3 reversa. (2, 3, 7) Este cuadro, conocido en particular como síndrome de T3 baja, es la forma más común de presentación del síndrome del enfermo eutiroideo; también existen casos con T4 baja y formas combinadas. Este síndrome se ha detectado en pacientes ancianos sometidos a cirugía de urgencia, en enfermedades crónicas como insuficiencia hepática o renal, desnutrición, neoplasias y diabetes, así como en enfermedades agudas como infarto de miocardio, infecciones sistémicas severas, traumatismos (8-10) y en la insuficiencia cardiaca. (11-13)

Las anomalías hormonales encontradas en el síndrome del enfermo eutiroideo con T3 baja (SEE3) incluyen reducción de los niveles de T3 total y libre (T3L), T4 total normal a ligeramente aumentada, T4 libre normal y TSH normal o levemente disminuida. (4, 14) Estudios previos han relacionado este síndrome con prolongación de la internación y tasas de mortalidad mayores en diferentes entidades, como luego de un procedimiento quirúrgico, cirrosis, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio. (3, 11, 15)

Con la hipótesis de que las anomalías periféricas de las hormonas tiroideas podrían detectarse en la falla cardiaca descompensada y que esto se asociaría con mala evolución en el corto y el largo plazos, se diseñó el presente trabajo con el objetivo de determinar la prevalencia, el perfil clínico y el pronóstico en la internación y en el seguimiento del síndrome del enfermo eutiroideo en un amplio espectro de pacientes hospitalizados por IC.

MATERIAL Y METODOS

Población

El diseño del estudio fue observacional, prospectivo e incluyó pacientes consecutivos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios y en Internación General de un solo centro, con insuficiencia cardiaca descompensada (ICD), ingresados desde el 1° de octubre de 1997 al 1° de julio de 1999; de acuerdo con los criterios de Framingham modificados. Los criterios mayores fueron disnea paroxística nocturna, in-

gurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, estertores pulmonares y/o edema pulmonar, tercer ruido y fracción de eyección $\leq 35\%$. Los criterios menores incluyeron edema periférico, tos nocturna, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, frecuencia cardiaca > 120 latidos por minuto y derrame pleural. El diagnóstico de ICD se hizo en presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor y dos criterios menores.

Los criterios de exclusión fueron: síndrome coronario agudo dentro de los 30 días (angina inestable o infarto agudo de miocardio) y diagnóstico previo de enfermedad tiroidea. La angina inestable se definió por dolor precordial anginoso, con características de empeoramiento de una angina crónica estable (episodios más frecuentes, de mayor duración o precipitados por menor actividad), inicio dentro de los 30 días previos a la consulta o dolor precordial de reposo o ante esfuerzos mínimos. Estos síntomas debían acompañarse de alguno de los siguientes: 1) cambios isquémicos en el electrocardiograma (ascenso transitorio $\geq 0,1$ mV o descenso del segmento ST $\geq 0,05$ mV a 80 milisegundos del punto J o cambios de la onda T), 2) evidencia previa de enfermedad coronaria: infarto de miocardio, revascularización coronaria, cinecoronariografía anormal con lesiones en al menos una arteria coronaria $\geq 70\%$, 3) una prueba funcional previa positiva para isquemia, 4) presencia de dos o más factores de riesgo para cardiopatía isquémica o probabilidad intermedia a alta de la Guía de Expertos americana. (16) El infarto agudo de miocardio (IAM) se diagnosticó por la presencia de 2 de los 3 criterios habituales: dolor precordial anginoso de más de 30 minutos de duración, aparición de nuevas ondas Q y alteraciones enzimáticas (CPK mayor de 2 veces el valor máximo normal o CK-MB mayor del 7% de la CPK). El diagnóstico previo de enfermedad tiroidea se basó en el antecedente de uso de terapia de sustitución hormonal o fármacos antitiroideos antes de la hospitalización o en el diagnóstico establecido por un médico.

Protocolo de estudio

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de investigación y docencia de nuestra institución, los pacientes fueron informados y no se requirió firma de consentimiento. A todos ellos se les efectuó historia clínica completa, examen físico, ECG de 12 derivaciones, radiografía de tórax y ecocardiograma bidimensional durante la internación. Las determinaciones de laboratorio incluyeron hemograma, glucemia, urea, creatinina, ionograma sérico y dosaje dentro de las 24 horas del ingreso de tiroxina total (T4), triyodotironina total (T3) y tirotrófina (TSH).

La ecocardiografía bidimensional se realizó dentro de las 48 horas de la admisión, con un equipo Siemens Sonoline SI 1200 (Siemens Ultrasound Incorporated, San Ramon, California, USA). Las imágenes se adquirieron en vistas estándares y la fracción de eyección se calculó por el método de Simpson.

El seguimiento promedio de 6 meses se realizó en todos los casos a través de consultas ambulatorias o contacto telefónico.

Técnica analítica de hormonas tiroideas

Las muestras obtenidas por punción venosa se centrifugaron y los sueros se almacenaron a -20°C hasta el momento de su procesamiento. Para la determinación de T3, T4 y TSH se realizaron inmunoensayos, basados en la tecnología de electroquimioluminiscencia (Elecsys, Roche). Los ensayos fueron de tipo competitivo para T3 y T4 y de tipo *sandwich* para TSH y se realizaron con un autoanalizador Elecsys 2010. Los coeficientes de variación interensayo e intraensayo para los tres analitos fueron $< 8\%$ en todos los casos. Los rangos de referencia para cada hormona son: T3 = 80-200 ng/dl, T4 = 4,5-12,5 ng/dl, TSH = 0,25-4,5 mU/ml. Los médicos tratantes y el personal de laboratorio desconocían los resultados de las determinaciones y la evolución de los pacientes, respectivamente.

Definiciones y puntos finales

La etiología isquémica se estableció por evidencias claras de infarto de miocardio previo, revascularización coronaria, isquemia en prueba funcional o estenosis $> 50\%$ en al menos una arteria coronaria principal.

El síndrome del enfermo eutiroideo (SEE3) se definió cuando el nivel de T3 fue menor de 80 ng/ml y la TSH se encontraba en rango normal.

El punto final primario fue mortalidad por todas las causas registrada durante la internación o en el seguimiento. Como puntos finales secundarios se consideraron la incidencia de falla cardíaca refractaria, reinternaciones y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Se definió falla cardíaca refractaria a la falta de respuesta al tratamiento con vasodilatadores y diuréticos endovenosos durante las primeras 48 horas de internación y que requirieran inotrópicos y/o vasodilatadores endovenosos y/o monitoreo con catéter de Swan-Ganz. Se registraron las reinternaciones por todas las causas y se consideró hospitalización por falla cardíaca cuando reunieran los mismos criterios de admisión en el estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó mediante la prueba de chi cuadrado para variables cualitativas y el valor de p se calculó de acuerdo con las pruebas de Mantel-Haenszel y exacta de Fisher. Se calculó además el riesgo mediante los *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cuantitativas se informan como media \pm DE y se analizaron mediante la prueba de ANOVA o la de Kruskal-Wallis según el tipo de distribución. Se consideraron significativas aquellas diferencias con una probabilidad de error menor del 5%. Para el análisis de supervivencia se construyeron las curvas por el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de Mantel y Cox (*log rank test*). El valor pronóstico del síndrome del enfermo eutiroideo se evaluó a través de un análisis de regresión logística múltiple en *stepwise* (*backward*). Este modelo incluyó, además del SEE3, otros marcadores pronósticos reconocidos en la insuficiencia cardíaca, como sexo masculino, clase funcio-

nal, falla cardíaca biventricular, fibrilación auricular, hipoperfusión periférica, bloqueo de rama izquierda, cardiomegalia $> 0,55$, fracción de eyección y sodio sérico. El análisis se realizó con el programa Epi-Info 6 y el paquete SAS.

RESULTADOS

Se incluyeron 79 pacientes con edad promedio de $65 \pm 13,2$ años y 56% de sexo masculino. Los factores de riesgo más frecuentes fueron hipertensión y diabetes; el 20% tenían antecedentes de infarto. Más de dos tercios de los enfermos tuvieron el diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca y la mitad registraba al menos una internación por descompensación (Tabla 1).

Anormalidades de hormonas tiroideas

En 18 pacientes (23%) se hallaron anomalías compatibles con SEE3. Los niveles hormonales en individuos con SEE3 y sin él se detallan en la Tabla 2. Entre los 61 pacientes sin SEE3, se detectaron 33 con TSH normal (entre 0,25 y 4,5 mU/ml), 23 tuvieron niveles altos de TSH ($> 4,5$ mU/ml) y 5 presentaron valores bajos ($< 0,25$ mU/ml) (Gráfico 1).

Comparación de pacientes con SEE3 y sin él

Las características generadas de los individuos con SEE3 y sin él se muestran en la Tabla 1. La proporción de varones en el grupo con SEE3 fue del doble respecto del grupo sin SEE3. Los factores de riesgo, la etiología de la falla cardíaca y la clase funcional fueron similares en ambos grupos.

El examen físico al ingreso fue comparable en las dos poblaciones de pacientes, excepto por una prevalencia mayor de reflujo hepatoyugular en los pacientes con SEE3. Las formas graves de presentación, como edema de pulmón o hipoperfusión periférica tuvieron igual incidencia en ambas.

Los exámenes complementarios no mostraron diferencias significativas en enfermos con síndrome del enfermo eutiroideo o sin él. Si bien la fracción de eyección fue menor en el grupo SEE3, esta diferencia no alcanzó niveles de significación estadística. La mitad de la población fue evaluada con cinecoronariografía y la prevalencia de enfermedad coronaria fue similar en ambos grupos. En el laboratorio solo el nivel de glucemia fue menor en los pacientes con SEE3 (Tabla 2).

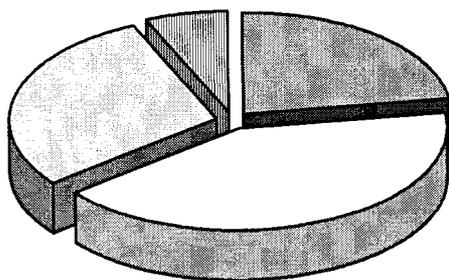
El tratamiento empleado en la internación y al alta se detalla en la Tabla 3. Los pacientes con síndrome del enfermo eutiroideo requirieron con mayor frecuencia el uso de inotrópicos, así como de vasodilatadores endovenosos. Sin embargo, la prescripción de fármacos al alta fue semejante.

Tabla 1
Características generales de la población total y de pacientes con SEE3 y sin el

Variable	Toda la población 79 (100%)	Sin SEE3 61 (77%)	Con SEE3 18 (23%)	p
Edad, media (\pm SE)	65 (13,2)	63,3 (13,5)	67,2 (12)	0,2
Masculino, n (%)	44 (56)	28 (46)	16 (89)	0,001
Hipertension, n (%)	51 (65)	40 (67)	11 (62)	0,7
Diabetes, n (%)	18 (23)	12 (20)	6 (33)	0,22
Dislipidemia, n (%)	17 (22)	13 (21)	4 (22)	0,9
Tabaquismo, n (%)	19 (24)	14 (23)	5 (29)	0,4
Alcoholismo, n (%)	15 (19)	12 (20)	3 (17)	0,7
Infarto previo, n (%)	17 (22)	11 (18)	6 (33)	0,14
Diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca, n (%)	55 (70)	43 (71)	12 (67)	0,7
Clase funcional habitual, n (%)				
I-II	43 (54)	36 (59)	7 (41)	0,28
III-IV	36 (46)	25 (41)	11 (59)	
Etiología, n (%)				
Isquemica	33 (42)	24 (39)	9 (50)	0,42
Hipertensiva	19 (24)	14 (23)	5 (28)	0,67
Valvular	14 (18)	11 (18)	3 (17)	0,89
Otras	13 (16)	12 (20)	1 (5)	0,28
Uso previo de amiodarona, n (%)	23 (29)	18 (29,5)	5 (28)	0,90
Internación previa, n (%)	42 (53)	30 (49)	12 (67)	0,19

Tabla 2
Resultados de laboratorio

Variable	Sin SEE3	Con SEE3	p
Hematocrito, %	39,6 \pm 6,7	41,4 \pm 6,1	0,3
Creatinina, mg/dl	1,29 \pm 0,5	1,44 \pm 0,6	0,1
Urea, g/L	0,59 \pm 0,2	0,62 \pm 0,3	0,18
Sodio, mEq/L	139,8 \pm 4,3	139,5 \pm 5,5	0,8
Potasio, mEq/L	4,0 \pm 0,6	3,9 \pm 0,4	0,2
Glucemia, g/L	1,44 \pm 0,6	1,18 \pm 0,4	0,04
T3, ng/dl	109 \pm 54,1	60 \pm 12,6	< 0,0001
T4, ng/dl	9,44 \pm 4,9	9,31 \pm 3,5	0,92
TSH, mU/ml	4,91 \pm 7,7	1,6 \pm 1,0	0,09



OSíndrome del enfermo eutiroideo
DSin SEE3 - TSH normal
USin SEE3 - TSH alta
EJSin SEE3 - TSH baja

Gráfico 1. Anormalidades tiroideas en la insuficiencia cardiaca descompensada. SEE3: síndrome del enfermo eutiroideo.

Tabla 3
Tratamiento durante la internación y en el momento del alta

Variable	Sin SEE3	Con SEE3	p
Diuréticos, mg/día	174 \pm 258	256 \pm 277	0,25
Nitroprusiato de sodio, n (%)	15 (25)	9 (50)	0,03
Nitroglicerina EV, n (%)	15 (25)	9 (50)	0,03
Dobutamina, n(%)	8 (13)	6 (36)	0,005
Dopamina, n(%)	3 (5)	1 (6)	0,91
IECA-ATII, n (%)	54 (89)	17 (95)	0,7
Digoxina, n (%)	35 (58)	6 (33)	0,06
Betabloqueantes antes, n (%)	8 (13)	5 (28)	0,09
Anticoagulantes, n (%)	23 (38)	4 (22)	0,2
Amiodarona, n (%)	22 (36)	6 (33)	0,8
Aspirina, n (%)	31 (51)	8 (44)	0,6
Bloqueantes de canales de calcio, n(%)	4 (7)	2 (11)	0,5
Espironolactona, n(%)	13 (21)	6 (3)	0,2

IECA-ATII: inhibidores de la enzima de conversión/bloqueantes de receptores de angiotensina. EV: endovenoso.

Evolución en el corto y el largo plazo de pacientes con SEE3 y sin el

La duración de la hospitalización en pacientes con SEE3 y sin este síndrome fue de 5,4 versus 7,9 días ($p = ns$), con una incidencia de falla cardiaca refractaria claramente superior en individuos portadores de SEE3 (OR = 5,5, IC 95% = 0,9-36,7) y de mortalidad intrahospitalaria baja en ambos grupos. Al final del seguimiento la proporción de pacientes hospitalizados por todas las causas fue levemente superior en el grupo SEE3, con un por-

centaje de hospitalización semejante ante por insuficiencia cardíaca descompensada, pero sin diferencias significativas en ambos eventos. La tasa de mortalidad fue cuatro veces mayor en los sujetos con síndrome del enfermo eutiroideo (OR = 5,48, IC 95% = 1,29-23,3) (Tabla 4) y la supervivencia acumulativa a los 24 meses fue del 48,9% *versus* 91,2% en pacientes con SEE3 presente o ausente, respectivamente (*log rank test p = 0,016*) (Gráfico 2). En el análisis multivariado, el SEE3 fue un marcador independiente de mortalidad en el seguimiento (OR = 21,2, IC 95% = 2,27-199) (Tabla 5).

DISCUSION

Los resultados del presente trabajo demuestran que las alteraciones de las hormonas tiroideas son altamente prevalentes en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y que afectan a más de la mitad de la población. El síndrome del enfermo eutiroideo se detectó en el 23% de los casos, se caracteriza por ser clínicamente indistinguible, con predominio del sexo masculino, pero con un pronóstico de corto y largo plazo adverso.

En condiciones fisiológicas, las hormonas tiroideas son liberadas desde la glándula en forma de T4 y en menor proporción de T3; ambas circulan unidas a proteínas transportadoras y en forma libre. (14, 17, 18) Además, existen niveles

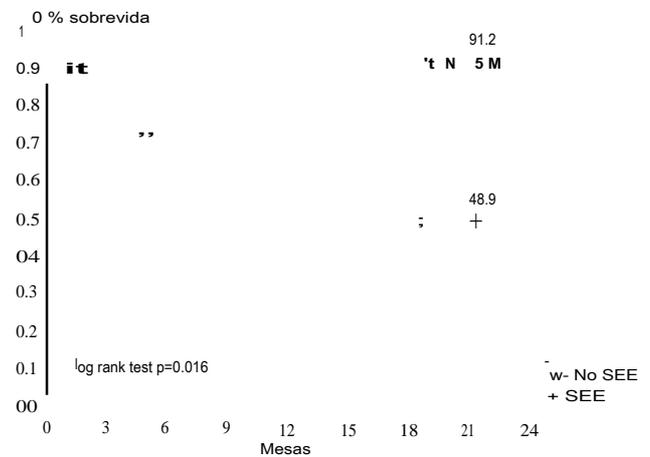


Gráfico 2. Curvas de supervivencia a los 24 meses de Kaplan-Meier.

circulantes bajos de T3 reversa (rT3), un metabolito inactivo por sí solo, pero que es un potente inhibidor competitivo a nivel celular. (3, 17) En el hígado se produce la conversión de T4 en T3, la hormona metabólicamente más activa, principalmente a través de la acción de la 5'-deyodinasa selenio-dependiente, y así da origen al 80% a 85% del total de T3 circulante. (14, 17) En menor proporción, la 5'-deyodinasa selenio-independiente convierte el resto de T4 en rT3. (14, 17) La altera-

Tabla 4
Eventos durante la internación y en el seguimiento

Eventos	Sin SEE3	Con SEE3	p
Internación			
Duration, días	5,4 ± 4	7,9 ± 6,3	0,22
Falla cardíaca refractaria, n (%)	3 (4,9)	4 (22,2)	0,043
Muerte, n (%)	1 (1,6)	0 (0)	0,50
Seguimiento			
Reinternación, n (%)	30 (49)	12 (66,7)	0,19
Reinternación por insuficiencia cardíaca, n (%)	14 (24,6)	4 (23,5)	0,60
Muerte, n (%)	4 (6,5)	5 (27,8)	0,019

Tabla 5
Análisis de regresión logística múltiple

Variables	p	OR (IC 95%)
Sexo masculino (si/no)	0,96	
Clase funcional habitual (I-IV)	0,94	
Falla biventricular (si/no)	0,56	
Fibrilación auricular (si/no)	0,59	
Bloqueo de rama izquierda (si/no)	0,13	
Hipoperfusión periférica (si/no)	0,23	
Cardiomegalia? 0,55 (si/no)	0,42	
Sodio plasmático (mEq/L)	0,98	
Fración de eyección (%)	0,46	
Síndrome del enfermo eutiroideo (sUno)	0,007	21,2 (2,27-199)

cion clave en el SEE3 es una reduccion periferica en la deiodinacion de T4 a T3 con el incremento subsiguiente de los niveles de rT3 (5, 7, 9, 14). Tambien se ha descripto un sindrome caracterizado por reduccion de T4, llamado sindrome de T4 bajo. (19)

Otros autores han estudiado la relacion entre SEE3 e insuficiencia cardiaca. Hamilton y colaboradores (11) estudiaron 84 pacientes con falla cardiaca avanzada (fraction de eyeccion del $18\% \pm 5\%$) en quienes demostraron una prevalencia mayor del 50% de niveles bajos de T3 o incremento de rT3, con tiroxina libre normal. En esta serie, un indice T3 libre/rT3 bajo se asocio con peor funcion ventricular, menor natremia y mayores presiones de llenado ventricular izquierdo. Mas aun, este subgrupo mostro una sobrevida menor a las 6 semanas y al ano. Opasich y colaboradores (14) hallaron una incidencia del 18% en una poblacion con IC moderada a severa y, en enfermos con IC clase I-II, tambien se demostraron manifestaciones tempranas del SEE3. (20)

Diversos factores se han vinculado con esta anomalía metabólica, (2, 14) entre ellos la presencia de inhibidores de la conversión periférica como ácidos grasos libres, (7) citoquinas que inhiben a la 5-mono-deiodinasa (21) y alteración de la función hepática. (3, 22) Otros mecanismos implicados en la génesis del SEE3 incluyen disminución del *clearance* de rT3 con incremento consecuente de los niveles circulantes, (19) menor respuesta de la glándula tiroidea a la acción de la TSH, (23) inhibidores de transportadores en sangre de hormonas tiroideas, (24) glucosilación alterada de la TSH con reducción en la actividad biológica, (25) niveles elevados de catecolaminas que pueden generar una producción alternativa de rT3, (26) y disminución de la captación tisular de T3 y T4. (23) Ciertos fármacos pueden inducir SEE3, entre ellos la dopamina (por inhibición de la secreción de TSH), (26) dobutamina, (27) glucocorticoides, (28) furosemida, (29) antiinflamatorios no esteroideos (29) y heparina. (30) Es bien conocido el efecto de la amiodarona sobre la función tiroidea, debido al nivel elevado del contenido de yodo, al provocar inhibición de la conversión de T4 en T3, lo cual genera una reducción del 20% al 25% en los niveles de T3, con una prevalencia de hipotiroidismo del 5% al 25% e hipertiroidismo en el 3% a 10% en individuos tratados con este agente. (18) Si bien su uso puede provocar hallazgos en el laboratorio típicos del SEE3, el porcentaje de utilización de amiodarona en pacientes con SEE3 y sin el fue similar (36% y 33%). En esta serie, el uso de furosemida fue comparable en ambos grupos. A pesar de que el uso de do-

pamina y dobutamina fue mayor en pacientes con SEE3, el muestreo dentro de las 24 horas excluye algún efecto relacionado con estos fármacos.

La relación entre SEE3 y falla cardiaca podría considerarse meramente un mecanismo de adaptación frente a la reducción del catabolismo. (11, 23) Sin embargo, existe evidencia considerable a favor de un papel en la fisiopatología de la IC. En primer lugar, hay una similitud entre las anomalías cardiovasculares encontradas en el SEE3 y en el hipotiroidismo. (11) Los efectos sobre el sistema circulatorio de las hormonas tiroideas incluyen acciones hemodinámicas y celulares. (14, 17, 18) A nivel hemodinámico provoca un incremento en la frecuencia cardiaca y del consumo periférico de oxígeno, lo cual genera mayor contractilidad. La acción directa sobre el músculo liso de las arteriolas de resistencia genera disminución en la resistencia vascular sistémica, el efecto más importante, lo cual conlleva un incremento del gasto cardiaco. Adicionalmente, la reducción de la resistencia vascular sistémica ocasiona una disminución inicial del volumen de llenado arterial, gatillando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con retención de sodio, agua y, finalmente, aumento del volumen plasmático. El efecto celular incluye acciones nucleares, con activación de los genes relacionados con la función contractil y de relajación, y extranucleares, con incremento del inotropismo y el cronotropismo. Todas estas modificaciones son mediadas por la T3; por lo tanto, la reducción observada en el SEE3 semeja una situación de hipotiroidismo, a pesar de TSH normal (mantenida por niveles adecuados de T4). En contraposición, a pesar de que un número importante de pacientes sin SEE3 presentó TSH elevada (correspondiente a hipotiroidismo o a fases evolutivas de su enfermedad general), existió una diferencia pronunciada en la evolución entre ambos grupos. Se podría inferir que el SEE3 tiene neto origen periférico, no vinculado a hipotiroidismo de origen glandular.

Otro elemento a favor del papel fisiopatológico es su importancia en el pronóstico. Si bien el cuadro clínico fue semejante, la evolución en el corto plazo se asoció con falla cardiaca más severa y la sobrevida a los 24 meses fue menor en los pacientes sin SEE3. Esta situación es comparable al 37% *versus* 100% en pacientes con índice T3 libre/rT3 bajo y sin el comunicada en falla cardiaca avanzada. (11) En ambas series la alteración tiroidea se comportó como un predictor independiente de mortalidad. En los casos con IC moderada a severa, si bien el pronóstico fue diferente, no se comportó como marcador de riesgo. (13) En pacientes

estables existen grados menores de síndrome del enfermo eutiroides, que responde a una carga de factor liberador de tirotrófina. (20) Tomados juntos, estos datos demuestran que existe un gradiente de severidad y de importancia del SEE3 que está vinculado a la gravedad de la falla cardíaca. Mas aun, se ha comunicado la reversión de las alteraciones de hormonas tiroideas en pacientes sometidos a trasplante cardíaco. (13)

Las tasas de pacientes sin SEE3, con TSH elevada o disminuida, fueron sorprendentemente elevadas. Si estas situaciones se consideran exclusivamente como hipotiroidismo e hipertiroidismo, respectivamente, podrían afectar negativamente la comparación con el SEE3 y limitarían la interpretación de los resultados. Sin embargo, un posible sesgo en contra de la importancia de SEE puede excluirse debido a las claras diferencias observadas. Las alteraciones de TSH por sí solas no deben atribuirse exclusivamente a este síndrome sino que pueden corresponder a una fase de la enfermedad general o ser secundarias a fármacos (amiodarona, dobutamina).

Finalmente, la importancia de la identificación de este síndrome como factor agravante de la IC está dado por la posibilidad de utilizar en forma terapéutica hormonas tiroideas. (14, 31-33) Se ha evidenciado que la administración en infusión de T3 incrementa el gasto cardíaco y disminuye la resistencia vascular sistémica. Por su parte, la terapia de sustitución produjo mejoras hemodinámicas en IC avanzada (34) y redujo el uso de diuréticos y el requerimiento de inotrópicos en pacientes sometidos a revascularización miocárdica. (35)

Implicaciones clínicas

La importancia de las alteraciones secundarias a anomalías de las hormonas tiroideas han sido destacadas por las guías actuales para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. (36, 37) El dosaje de TSH se ha recomendado en aquellos casos sin causa aparente de IC o sin evidencias claras de mecanismos descompensadores. Sin embargo, la TSH normal no permite excluir otras alteraciones como el SEE3, para lo cual sería necesario incluir T3 y T4.

Uno de los aspectos más promisorios radica en la posibilidad futura del tratamiento corrector. Para ello se han empleado T3, T4 y sus análogos (ácido 3,5 diiodotiropropionico [DITPAI]). (32) La administración en infusión en pacientes con shock cardiogénico, asistencia ventricular y soporte inotrópico permitió estabilizar el cuadro hasta el trasplante. Sin embargo, estos estudios se encuentran aun en una etapa inicial como para ser recomendados para su uso habitual.

Limitaciones

El presente trabajo incluyó un número pequeño de pacientes, con un espectro amplio de patologías que cursaron con IC severa; incluso individuos en tratamiento con amiodarona. Si bien estos hechos fueron uniformemente distribuidos en grupos con SEE3 y sin él, no puede excluirse algún efecto en la evolución.

El protocolo no incluyó el dosaje de rT3, así como de T3 y T4 libre, por lo que no se pudo evaluar el índice de T3 libre/rT3. La práctica excluye el uso de rutina de estas determinaciones.

CONCLUSIONES

El SEE3 se detectó en 1 de 4 pacientes con falla cardíaca avanzada. Este grupo fue clínicamente indistinguible de aquellos sin la alteración hormonal, excepto por un predominio del sexo masculino. Sin embargo, el SEE3 se caracterizó por peor evolución intrahospitalaria y mayor mortalidad en el seguimiento, por lo que debería evaluarse su implicación en el manejo de estos enfermos.

SUMMARY

SICK EUTHYROID SYNDROME IN PATIENTS WITH UNCOMPENSATED HEART FAILURE: PREVALENCE, CLINICAL PROFILE AND PROGNOSIS

AIM

To evaluate clinical findings, prevalence and prognosis of euthyroid sick syndrome with low triiodothyronine (ESS) in patients with congestive heart failure.

Methods

Between 10-97 and 07-99, seventy nine patients with uncompensated heart failure, non related to acute coronary syndrome, were prospectively admitted. Total triiodothyronine (T3); total thyroxine (T4) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured in samples obtained within the first 24 hours after admission. ESS was diagnosed in association with a T3 value of less than 80 ng/ml and a normal serum TSH concentration.

Results

Euthyroid sick syndrome was found in 18 patients (23%). They were older than the non-sick euthyroid syndrome (non ESS) group (67±11.9 vs. 63±13.5 years old, p = ns) and a male predominance was observed (89% vs. 46% p = 0.001). Etiology was found to be coronary heart disease in 42%, hypertension in 24% and valve dis-

ease in 18%, with **no differences between SES and non ESS groups. There were no significant differences between both groups in relation to history, clinical findings and functional class. Patients in SES group were treated more frequently with dobutamine (36% vs. 13% p = 0.005) as well as IV nitroprussiate (50% vs. 25% p = 0.03). The incidence of refractory heart failure was 22.2% vs. 4.9% in SES and non ESS groups, and two-years cumulative survival was 48.9% vs. 91.2%, respectively (log rank test p = 0.016).**

Conclusions

SES was diagnosed in one out of four patients with uncompensated heart failure. There were not clinical differences between ESS and non ESS group, except for male predominance. However, SES group showed worse in-hospital course and a higher long-term mortality, therefore its role in this setting should be evaluated.

Key words: Heart failure - low T3, euthyroid sick syndrome - **prognosis**

BIBLIOGRAFIA

- Piepoli M, Coats AJ. Chronic heart failure: A multisystem syndrome. *Eur Heart J* 1996; 17: 1777-1778.
- Van den Berghe G. Euthyroid sick syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:89-91.
- Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: A review. *Altern Med Rev* 2000; 5: 306-333.
- Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
- Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM y col. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1983; 98: 946-957.
- Mocchegiani E, Imberti R, Testasecca D y col. Thyroid and thymic endocrine function and survival in severely traumatized patients with or without head injury. *Int Care Med* 1995; 21: 334-341.
- Chopra IJ, Huang TS, Beredo A y col. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3"-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 666-672.
- Ingenbleek Y. Thyroid function in nonthyroid illnesses. *En: De Visscher M, editor. The thyroid gland.* New York: Raven Press; 1980. pp 499-527.
- Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA y col. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine estate of acute non thyroidal illnesses. A non compartmental analysis. *J Clin Invest* 1982; 69: 526-535.
- Eber B, Schumacher M, Langsteger W y col. Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction. *Cardiology* 1995; 86: 152-156.
- Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M y col. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 91-95.
- Hamilton MA. Prevalence and clinical implications of abnormal thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: S48-53.
- Opasich C, Pacini F, Ambrosino N y col. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1860-1866.
- Gomberg-Maitland M, Frishman WH. Thyroid hormone and cardiovascular disease. *Am Heart J* 1998; 135: 187-196.
- Friberg L, Drvota V, Bjelak AH y col. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Ain J Med* 2001; 111: 699-703.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW y col. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
- Dillmann W. The thyroid. *En: JC Bennet, F Plum, editors. Cecil textbook of Medicine.* 20' ed. Philadelphia: Saunders Cc; 1996. pp 1227-1229.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular syndrome. *N Engl J Med* 2001; 334: 501-509.
- Docter R, Krenning EP, de Jong M y col. The sick euthyroid syndrome: Changes in thyroid hormones serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 499-518.
- Shanoudy H, Soliman A, Moe S y col. Early manifestations of "sick euthyroid" syndrome in patients with compensated chronic heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 146-152.
- Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S y col. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 603-614.
- Henson LC, Heber D. Whole body protein breakdown rates and hormonal adaptation in fasted obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 316-319.
- Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? *N Engl J Med* 1995; 333: 1562-1563.
- Chopra I, Huang TS, Beredo A y col. Serum thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroidal illnesses. *Metabolism* 1986; 35: 152-159.
- Lee HY, Suhl J, Pekary AE y col. Secretion of thyrotropin with reduced concanavalin-A-binding activity in patients with severe nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 942-945.
- Van den Berghe G, de-Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 731-737.
- Lee HY, Chen P, Rao H y col. Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotropin (TSH). *Clin Endocrinol* 1999; 50: 486-492.
- Spencer C, Eigen A, Shen D y col. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987; 33:1391-1396.
- Stockigt J, Lint CF, Barlow JW y col. Interaction of furosemide with serum thyroxine binding sites. In vivo and in vitro studies and comparison with other inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1025-1026.
- Jaume JC, Mendel CM, Frost PH y col. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevation in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid* 1996; 6: 79-87.
- Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: Possibilities for therapy. *Thyroid* 1996; 6: 527-529.
- Spooner PH, Morkin E, Goldman S. Thyroid hormone and thyroid hormone analogues in the treatment of heart failure. *Coronary Artery Dis* 1999; 10: 395-399.

33. Pennock GD, Raya TE, Bahl JJ y col. Combination treatment with captopril and the thyroid hormone analogue 3,5 diiodothyropropionic acid. A new approach to improving left ventricular performance in heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1289-1298.
34. Malik FS, Mehra MR, Uber PA y col. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock. *J Card Fail* 1999; 5: 31-37.
35. Klemperer JD, Klein I, Gomez M y col. Thyroid hormone treatment after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1522-1527.
36. Hunt SA, Baker DW, Chin MH y col. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: An executive summary of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-2113.
37. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.