

**ASOCIACIÓN ENTRE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA Y DESENLACES CLÍNICOS,
ERGOESPIROMETRÍA Y ECOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON FALLA
CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA**

Autores:

Andres Hernán Beltrán Rodríguez

Gabriel Arcenio Londoño Zapata

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Posgrado de Medicina del Deporte

Posgrado de Cardiología

Bogotá

2020

**ASOCIACIÓN ENTRE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA Y DESENLACES CLÍNICOS,
ERGOESPIROMETRÍA Y ECOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON FALLA
CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA**

Investigadores Principales:

Andres Hernán Beltrán Rodríguez

Gabriel Arcenio Londoño Zapata

Asesores temáticos:

Dr. Oscar Leonardo Medina

Dr. Juan Manuel Sarmiento Castañeda

Asesor metodológico:

Dr. Fernán del Cristo Mendoza Beltrán

Dr. Fabián Cortes Muñoz

Dr. Alberto Lineros

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Posgrado de Medicina del Deporte

Posgrado de Cardiología

Bogotá

2020

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

A la Fundación Clínica Shaio y la Universidad El Bosque.

A mis asesores, los doctores Juan Manuel Sarmiento, Oscar Leonardo Medina, Fernán del Cristo Mendoza Beltrán, Fabián Cortes Muñoz y Alberto Lineros por todas las asesorías, correcciones, sugerencias y tiempo dedicado a la elaboración de esta tesis.

Dedicatoria

A la familia, amigos y colegas que aportaron con su conocimiento y apoyo.

Guía de contenidos

1. Introducción	10
2. Marco teórico	12
3. Problema de investigación	24
4. Justificación	27
5. Objetivos	28
5.1 Objetivo <i>general</i>	28
5.2 Objetivos <i>específicos</i>	28
6. Propósito	29
7. Diseño metodológico	30
7.1 Tipo de estudio	30
7.2 Población de referencia y muestra	30
7.3 Criterios de inclusión	30
7.4 Criterios de exclusión	31
7.5 Variables a estudio	31
7.6 Hipótesis	38
7.7 Recolección de datos	39
7.8 Análisis estadístico	40
8. Aspectos éticos	42
9. Flujograma	43
10. Resultados	45

11. Discusión	59
12. Conclusiones	71
13. Referencias bibliográficas	73

Lista de gráficos y tablas

Ilustración 1 Flujograma general (Página 43)

Ilustración 2 Caracterización de pacientes, Cuantificación de variables por cada grupo, y definición de variaciones significativas entre grupos de función tiroidea (Página 43)

Ilustración 3 Relación de asociación entre parametros con variación significativa entre grupos de función tiroidea , y desenlaces clinicos (Página 44)

Esquema 1. Recolección de datos y distribución de la muestra (Página 45)

Tabla 1. Características especiales de la población. (Página 45)

Tabla 2. Valores de función tiroidea estratificado por grupos (Página 48)

Tabla 3. Características generales de la población discriminada por subgrupos de función tiroidea (Página 49)

Tabla 4. Dispositivos y terapias avanzadas discriminados por subgrupos de función tiroidea (Página 54)

Tabla 5. Hospitalizaciones de causa cardiovascular discriminadas por subgrupos de función tiroidea (Página 54)

Tabla 6. Variables ecocardiográficas discriminadas por subgrupos de función tiroidea (Página 57)

Tabla 7. Variables ergoespirométricas discriminadas por subgrupos de función tiroidea (Página 58)

Gráfico 1. Variables de confusión en el estudio de la causalidad asociada a la disfunción tiroidea .Tabaquismo, actividad física, comorbilidades, manejo farmacológico en la Población por grupos de función tiroidea (Página 61)

Gráfico 2. Hallazgos ecocardiográficos por grupos de función tiroidea (Página 64)

Gráfico 3. Hallazgos maximales y submaximales en Ergoespirometría, por grupos de función tiroidea (Página 66)

Gráfico 4. Respuesta hemodinámica en ejercicio en grupos de función tiroidea (Página 68)

La falla cardíaca es una de las principales enfermedades en prevalencia global e incidencia creciente, que muestra evoluciones clínicas y desenlaces muy variables y difíciles de prever, derivando en morbilidad y mortalidad significativos. En estudios previos se ha encontrado relación de la función miocárdica con la variación en la función tiroidea, especialmente cuando ésta se encuentra reducida. El ecocardiograma y la ergoespirometría dan herramientas importantes para la estratificación y pronóstico de la falla cardíaca, pero su uso ha sido limitado a unas variables muy específicas en el pronóstico, por lo cual se planteó incluir nuevas variables para estudiar la asociación de la disfunción tiroidea en el pronóstico y desenlaces clínicos como mortalidad, hospitalizaciones, trasplante cardíaco o implante de dispositivos, en la falla cardíaca con fracción de eyección reducida, tomando como población los pacientes tratados por el grupo de Falla Cardíaca de la Fundación Clínica Abood Shaio.

Objetivo: Establecer la asociación entre la disfunción tiroidea, sobre desenlaces clínicos en mortalidad, hospitalizaciones, terapias avanzadas (trasplante cardíaco o implante de dispositivos), parámetros ecocardiográficos y ergoespirométricos, en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida.

Metodología: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva usando las bases de datos del Grupo de Falla cardíaca y el Centro de Prevención cardiovascular buscando diferencias significativas entre los grupos de Eutiroidismo, Hipotiroidismo subclínico e Hipotiroidismo manifiesto definido por su valor de TSH y T4 libre. Para aquellos que mostraron diferencia significativa se planteó asociarlos con desenlaces clínicos por medio de Hazard Ratio.

Resultados: De una muestra total de 105 individuos que cumplieron los criterios de inclusión, se clasificaron en 46.6% Eutiroidismo, 34.3% Hipotiroidismo manifiesto, 17.1% Hipotiroidismo subclínico. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) para ninguna variable, sin embargo, se observaron diferencias clínicas en VO2 pico y VO2 en primer umbral ventilatorio, OUES e índice cronotrópico de recuperación en el primer minuto, con resultados desfavorables para el grupo de Hipotiroidismo manifiesto, sin hallazgos consistentes para Hipotiroidismo subclínico. No se encontraron diferencias significativas en desenlaces clínicos.

Conclusión: No hay diferencias en parámetros ecocardiográficos entre los grupos estudiados, pero se encontraron diferencias clínicas en VO2 pico, VO2 en el primer umbral ventilatorio, OUES e índice de recuperación en primer minuto que estudios prospectivos podrían evaluar como nuevas herramientas para evaluación del pronóstico en Falla cardíaca con fracción de eyección reducida.

Palabras clave: Falla cardíaca, Hipotiroidismo, Ergoespirometría, Ecocardiografía

Heart failure is one of the main diseases in global prevalence and increasing incidence that shows variable clinical evolution and its outcomes are variable and difficult to predict, leading to significant morbidity and mortality. In previous studies, a relationship between myocardial function with variation in thyroid function has been found, especially when it is reduced. Echocardiogram and ergospirometry provide important tools for stratification and prognosis of heart failure, but their use has been limited to very specific prognostic variables; so, it was proposed to include new variables to study the association of thyroid dysfunction in prognosis and clinical outcomes such as mortality, hospitalizations, heart transplantation or device implantation, in patients with heart failure with reduced ejection fraction, taking as population the patients treated by the Heart Failure group from Clinical Foundation Abood Shaio.

Objective: To establish the association between thyroid dysfunction, on clinical outcomes in mortality, hospitalizations, advanced therapies (heart transplant or device implantation), echocardiography and ergospirometry parameters, in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Methodology: A retrospective cohort study was performed using the databases of the Heart Failure Group and the Center for Cardiovascular Prevention looking for significant differences between the Euthyroid, Subclinical Hypothyroidism, and Manifest Hypothyroidism groups defined by their TSH and free T4 value. For those who showed a significant difference, it was proposed to associate them with clinical outcomes using the Hazard Ratio.

Results: A total sample of 105 individuals met the inclusion criteria and were classified as 46.6% Euthyroid, 34.3% Manifest hypothyroidism, 17.1% Subclinical hypothyroidism. No statistically significant difference ($p > 0.05$) was found for any variable, however clinical differences were observed in peak VO_2 and VO_2 at the first ventilatory threshold, with unfavorable results for the group of manifest Hypothyroidism, OUES and chronotropic recovery index in the first minute, with no consistent findings for subclinical hypothyroidism. No significant differences in clinical outcomes were found.

Conclusion: There are no differences in echocardiographic parameters between the groups studied, but clinical differences were found in VO_2 peak, VO_2 in the first ventilatory threshold, OUES and recovery rate in the first minute that prospective studies could be evaluated as new tools for evaluating prognosis in patients with Heart failure with reduced ejection fraction.

Keywords: Heart Failure, Hypothyroidism, Ergospirometry, Echocardiography

1. Introducción

La falla cardíaca es, dentro de las enfermedades cardiovasculares, una de las principales en prevalencia global e incidencia creciente, que muestra evoluciones clínicas y desenlaces muy variables y difíciles de prever, derivando en morbilidad y mortalidad significativos, que la convierten en un problema de salud pública.

El estudio de la falla cardíaca está definido en múltiples guías de manejo para su estratificación, manejo y pronóstico por medio de variables subjetivas según clase funcional y variables objetivas como biomarcadores, medidas ecocardiográficas y valoración de consumo de oxígeno; La función tiroidea ha sido contemplada como un tamizaje opcional en el paciente con falla cardíaca, definiéndola como una potencial causa a corregir, en especial en presencia de cardiopatía dilatada, fibrilación auricular o prolongación del intervalo QT asociado; Además es un marcador que ha mostrado asociación pronóstica con mortalidad por todas las causas, lo cual ha incrementado su uso de rutina en esta población buscando asociación con evolución y pronóstico. Algunos estudios han encontrado relación de la función miocárdica con la variación en la función tiroidea, especialmente cuando ésta se encuentra reducida, pero al revisar los desenlaces estudiados, éstos se limitan a hospitalizaciones y mortalidad por todas las causas, sin correlacionar su asociación con variables funcionales y morfológicas dentro de su diseño.

El ecocardiograma y la ergoespirometría son reconocidos como herramientas importantes para la estratificación y pronóstico del paciente con falla cardíaca, entre los elementos que aportan, el de mayor predicción conocido es la fracción de eyección, mientras en el aspecto funcional, la objetivación de la clase funcional con el consumo de oxígeno pico y su cinética, así como otras

variables como la respuesta cronotrópica y presora durante el ejercicio y recuperación, presiones de CO₂ y O₂ al final de la espiración, entre otros, que han demostrado valor pronóstico en la evolución de falla cardiaca; Aún así, son escasas las asociaciones de estas variables en estudios de morbimortalidad.

Es conocida desde la fisiología, la función que tienen las hormonas tiroideas sobre la función del miocardio y la asociación de su alteración con una variación teórica sobre el cronotropismo e inotropismo, sin embargo, ¿Cuál es el efecto cuantitativo de la disfunción tiroidea sobre la función del miocardio en reposo y ejercicio?, este aspecto no ha sido suficientemente estudiado ni se ha correlacionado con desenlaces clínicos diferentes a la mortalidad por todos los casos dentro del contexto del paciente con falla cardiaca.

A partir de lo anterior, es claro que el paciente con falla cardiaca va a presentar valores anormales en la ecocardiografía y Ergoespirometría, pero queda la incógnita de ¿Qué diferencia puede hacer la presencia o no de la disfunción tiroidea sobre estas variables cómo modifican los desenlaces de morbimortalidad?, la respuesta es uno de los objetivos del presente estudio, con miras a definir un cambio respecto al paciente con falla cardiaca y función tiroidea normal; Por otro lado, se propone también dentro de este mismo análisis resolver otra pregunta, ¿Qué asociación pueden tener los cambios observados en el paciente con disfunción tiroidea con la evolución del paciente hacia desenlaces clínicos como hospitalizaciones o mortalidad específicamente de causa cardiovascular, implante de dispositivos y trasplante cardiaco?.

2. Marco teórico

Las enfermedades cardiovasculares abanderan como la primera causa de mortalidad en el mundo (1). Dentro de estas, la falla cardíaca demarca un papel fundamental tanto en la morbilidad como en la mortalidad, teniendo una prevalencia global de hasta el 1% con incidencia en aumento ante el mayor reconocimiento y métodos diagnósticos tempranos; En Colombia dicha prevalencia es hasta el 2.3% (2).

Dentro de las enfermedades endocrinas, la patología tiroidea es la más común, especialmente en regiones con falla de yodo, detectable entre el 5-10% de la población, con mayor prevalencia a mayor grupo de edad (3), encontrándose su prevalencia en 10 a 17% de la población con falla cardíaca en Europa. Es conocida la importancia de las hormonas tiroideas en la homeostasis cardiovascular y en la preservación de la estructura y función cardíaca, la función del sistema de conducción y la vasculatura periférica, así mismo se conoce cómo la alteración de la función tiroidea (tanto su deficiencia como exceso) se relaciona con alteraciones del funcionamiento cardiovascular. La disfunción tiroidea se ha relacionado con la aparición de dislipidemia, arritmias cardíacas, hipertensión arterial y falla cardíaca tanto por compromiso directo de la fibra miocárdica como por enfermedad coronaria cardíaca; todo ello en relación al aumento de la morbimortalidad cardiovascular.

Fisiología normal.

En condiciones fisiológicas, las hormonas tiroideas son liberadas desde la glándula en forma de tetrayodotironina (T4) y en menor proporción de triyodotironina (T3), ésta última la hormona metabólicamente activa, también una menor porción de triyodotironina reversa (T3r) que es un potente inhibidor de la acción celular; Estas circulan unidas a proteínas transportadoras y en forma libre. En los tejidos periféricos (principalmente el hígado, riñones y musculo esquelético) se

produce la conversión de T4 en T3, a través de la acción de la 5'-monodeyodinasas selenio-dependiente, y así da origen al 80% a 85% del total de T3 circulante. (4,5)

El miocardiocito no tiene la capacidad de conversión de T4 a T3, y los efectos moleculares y hemodinámicos son dependientes de la actividad de T3 a nivel nuclear como inductor de la transcripción génica, llevando a una cascada molecular encaminada a la estimulación de la termogénesis tisular y la expresión de diversas proteínas celulares regulatorias como estructurales relacionadas con la función contráctil, generando efectos sobre la función del miocardio y las células musculares lisas de los vasos sanguíneos (5).

Dentro de la regulación de la transcripción génica positiva a nivel de los miocardiocitos y musculatura esquelética está la mayor expresión de la cadena pesada de alfa-miosina, del receptor sarcoplásmico de Ca^{+2} dependiente de ATPasa (SERCA, por sus siglas en inglés), del canal $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPasa, receptor $\beta 1$ adrenérgico y del péptido natriurético auricular; En contravía, disminuye la expresión génica de la cadena pesada de beta-miosina y el fosfolamban, entre otros (4,5). En base a estas regulaciones positivas y negativas y su efecto sobre variantes genómicas y no genómicas en la célula muscular, es posible el cumplimiento adecuado de la función diastólica, especialmente en la relajación isovolumétrica, así como otros aspectos importantes como el trofismo normal del miocardiocito y funcionamiento correcto de los canales encargados del intercambio de Sodio y Potasio en las fases de despolarización y repolarización cardíaca.

Fisiopatología.

La baja actividad o disponibilidad de la T3 se expresa clínicamente en el complejo sindromático del hipotiroidismo o descrito también como síndrome de T3 baja; Los factores que se han vinculado con esta anomalía metabólica, describen la presencia de inhibidores de la conversión periférica como ácidos grasos libres, citoquinas, alteración de la función hepática; menor actividad de la T3 por mayor actividad de la T3r dada por disminución de su depuración o aumento en su producción periférica (mayor actividad catecolaminérgica), inhibidores de los transportadores sanguíneos, disminución de la captación tisular de T3 o de la actividad/sensibilidad tiroidea a la TSH (4-6). También se han descrito alteraciones de los niveles de TSH y T3 con ciertos grupos farmacológicos como catecolaminas, corticoides, diuréticos de asa, Antiinflamatorios no esteroideos, heparina y amiodarona.

La baja actividad de la T3 a nivel cardiovascular se expresa en cambios hemodinámicos como lo son el aumento de la resistencia vascular periférica, disminución de la frecuencia cardíaca con disminución del gasto cardíaco, expresado en disminución de la fracción de eyección y alteraciones en la función diastólica expresados en aumento del tiempo de relajación isovolumétrica (7). De ésta manera ,en el Hipertiroidismo se encuentra un disminución en la resistencia vascular periférica , con aumento de inotropismo y cronotropismo, disminuyendo así el umbral de trastornos de conducción y conllevando una disfunción diastólica , que culminará en un descenso del gasto cardíaco; Del extremo opuesto, en el Hipotiroidismo se encontrará un aumento en la resistencia vascular periférica con una reducción en inotropismo y cronotropismo , aumentando así la poscarga y generando sintomatología como el mixedema y el deterioro de la capacidad funcional. (4-6).

Además estos cambios están en relación a los hallazgos clínicos cardiovasculares de los pacientes con hipotiroidismo como bradicardia, hipertensión predominio diastólico, signos periféricos de

edema pretibial (mixedema) derrame pericárdico y alteraciones metabólicas asociadas como incremento de los niveles de colesterol (7). Otros cambios asociados son la predisposición a arritmias auriculares en mayor proporción y ventriculares, éstas últimas menos comunes, mediados por la prolongación del potencial de acción y del intervalo QT (mediado por la reducción de la conductancia de iones en el miocardiocito).

Disfunción tiroidea y falla cardíaca.

Ante los preceptos fisiológicos descritos, se ha planteado la relación de la disfunción tiroidea con la enfermedad cardiovascular, y ante la prevalencia común de estas enfermedades, con la falla cardíaca. Ante tal premisa, múltiples estudios han evaluado esta hipótesis tanto en pacientes con hipotiroidismo manifiesto como hipotiroidismo subclínico y en el síndrome de T3 baja. Se ha descrito en pacientes con hipotiroidismo subclínico el incremento del riesgo de cardiopatía isquémica con niveles de TSH >10mIU/L y aumento del riesgo cardiovascular con niveles de TSH >7mIU/L (8-11); para este mismo valor de TSH >10mIU/L se ha reportado la mayor incidencia de falla cardíaca en el análisis individual combinado de más de 25000 pacientes de seis cohortes (12); y previamente ya se había correlacionado la mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular con el estado de disfunción tiroidea (13).

No obstante, no se encuentran publicaciones que se enfoquen específicamente en los desenlaces cardiovasculares en población con falla cardíaca establecida. Recientemente se analiza este interrogante en una cohorte estadounidense de 1365 pacientes con falla cardíaca (14), documentando una correlación directa con el estado de hipotiroidismo subclínico y manifiesto con mayor severidad de los síntomas clasificados por la escala NYHA (New York Heart Association, por sus siglas en inglés) y en el desenlace compuesto de implante de dispositivo de asistencia

ventricular, trasplante cardíaco y todas las causas de mortalidad. Con puntos de corte para la asociación del riesgo para niveles de TSH >7mIU/L (para un HR de 3.25 con IC 95% de 1.96-5.39, $p<0.001$) y para los niveles de T3 <80ng/dL (para un HR de 2.12 con IC 95% de 1.65-2.72; $p<0.001$), con esto marcando un panorama importante de detección y posible intervención temprana en los pacientes con falla cardíaca, en aras de minimizar los desenlaces cardiovasculares adversos en este subgrupo de pacientes; No obstante, con un interrogante a dilucidar, ante la incertidumbre del impacto de la terapia de suplencia con derivados tiroideos (T3 o T4) específicamente en el grupo con falla cardíaca, puesto que es conocido el efecto molecular y la reversión de los cambios hemodinámicos en los pacientes con disfunción tiroidea de base. Inclusive, en escenarios específicos de falla cardíaca donde ya se han observado relaciones con la mortalidad en pacientes que ingresan con descompensación aguda de su falla cardíaca, con igual rendimiento pronostico a los péptidos natriuréticos (15) y como predictor de desenlaces en pacientes en diálisis con falla cardíaca sobrepuesta (16).

A pesar de la evidencia, las recomendaciones de las guías (17,18) están a favor del tamizaje de la disfunción tiroidea con la valoración de la TSH tanto en falla cardíaca crónica como aguda; sin indicaciones claras al respecto de intervenciones según los hallazgos, ni recomendación alguna en particular en sus actualizaciones (19,20).

Ergoespirometría en falla cardíaca.

La estratificación de riesgo en Falla Cardíaca es uno de los estándares de manejo en este grupo de pacientes, con miras a guiar el manejo y definir conductas para intervenir en el pronóstico adverso ya descrito; Para este objetivo, la ergoespirometría o prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET), es una prueba con reconocimiento y confiabilidad comprobada para la valoración fisiológica,

cardiaca y respiratoria, con aplicabilidad en definición de conducta y pronóstico en falla cardiaca (21-23).

De un grupo numeroso de datos que nos puede informar la ergoespirometría, se ha dado importancia a un subgrupo de variables que tiene representación en pronóstico de la enfermedad, el consumo de oxígeno pico ($VO_{2\text{pico}}$), $PETCO_2$, presencia de ventilación oscilatoria, pendiente de eficiencia ventilatoria (VE/VCO_2) y más recientemente se ha descrito la pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno OUES como marcador pronóstico (21).

El VO_2 pico ha sido definido como el principal marcador de pronóstico en falla cardiaca congestiva en pacientes con fracción de eyección preservada y reducida. En el estudio realizado por Mancini (24), se identificó un punto de corte de 14 ml/kg/min para guiar el paciente hacia trasplante cardiaco, demostrándose en este punto una menor supervivencia a un año. Recientemente se redujo este punto a 12 ml/kg/min para pacientes tratados con beta bloqueador.

Desde el estudio original de Mancini (24), varios estudios han demostrado que el VO_2 pico en ejercicio provee información valiosa en pacientes con falla cardiaca. Dentro de esta información, un hallazgo consistente ha sido la asociación de pobre supervivencia a corto plazo en pacientes con VO_2 menor a 10 ml/kg/min y que el desenlace en trasplante cardiaco puede ser diferido en aquellos pacientes con consumo mayor a 14 ml/kg/minuto (25). A pesar de que el consumo de oxígeno pico es considerado el estándar de oro para estratificación en pacientes con falla cardiaca, su uso se ve limitado por el acondicionamiento, motivación, función pulmonar, estructura muscular y niveles de hemoglobina. Por estas limitaciones muchos pacientes no van a lograr alcanzar cifras máximas en una prueba de ejercicio para permitir una decisión fiable. A partir de esta limitación, se han

estudiado medidas en ejercicio submáximo subrogativas de la capacidad funcional, una de las principales es el umbral ventilatorio, definido como el momento en el cual la producción de CO₂ se incrementa desproporcionalmente respecto al metabolismo dependiente de oxígeno. Sin embargo, dado que 25% de los pacientes no logran llegar a este punto, se ve en ocasiones limitado su uso y se hace necesario buscar otras posibilidades (22).

Mas allá del Consumo de oxígeno (VO₂ pico) aislado, La relación entre el consumo de oxígeno y la ventilación se expresa como OUES (Oxygen uptake efficiency slope, por sus siglas en inglés) o pendiente de eficiencia del consumo de oxígeno, que se calcula basado en un modelo logarítmico, en el cual una pendiente mayor representa una mejor eficiencia de consumo de oxígeno mientras que una pendiente más tenue implica la necesidad de una mayor ventilación para lograr un consumo de oxígeno. Estudios con protocolo de rampa han mostrado la importancia de la cinética del consumo de oxígeno, dando relevancia a la pendiente de eficiencia de VO₂ en relación a la ventilación, caracterizando esta variable como integrativa de función musculo-esquelética, cardiovascular y respiratoria. El umbral ventilatorio no puede obtenerse en 20 a 30% de los pacientes con falla cardiaca debido al desacondicionamiento severo. Antes de su introducción, se observaba una influencia significativa de la duración reducida del ejercicio sobre los valores pico del consumo de oxígeno y sobre la eficiencia ventilatoria, sin embargo, el OUES se ha observado estable durante la fase de la prueba en que las otras variables fallaban, y se encontró además que, normalizándola con el peso del paciente, presentaba valores menores en pacientes con VO₂ pico menor a 14 ml/kg/min. En una cohorte de 243 pacientes se encontró un riesgo de mortalidad dos veces mayor, asociado con valores de OUES por debajo de 1.47 l/min (25).

La cinética del consumo de oxígeno refleja la velocidad a la cual su entrega y utilización logra responder a la demanda metabólica de musculo esquelético desde el reposo a estado estable en

ejercicio. Un deterioro en esta cinética es una característica común en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida, directamente relacionándose con la severidad de la disfunción cardíaca. La investigación llevada a cabo por Hearon(26) encontró que durante ejercicio submáximo, en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada y reducida la cinética de consumo de VO_2 era más lenta que en controles sedentarios de su misma edad.

El consumo de oxígeno al alcanzar el umbral ventilatorio y el hecho de alcanzar este umbral también cuentan como importantes factores pronósticos, siendo la ausencia de este umbral un predictor de mal pronóstico, encontrándose mayor mortalidad a un año cuando este es alcanzado en un consumo de oxígeno de 10 ml/kg/minuto o menos, mientras que al ser alcanzado con un consumo de 18 ml/kg/min se asocia un mejor pronóstico.

La eficiencia ventilatoria VE/VCO_2 , descrita como la pendiente en la curva de relación entre la ventilación y VCO_2 , representa la cantidad de aire que es necesaria en esfuerzo para eliminar 1 litro de CO_2 ; Su papel pronóstico en termino de mayor riesgo de eventos se cuantifica en valores por encima de 34. En pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada, esta variable ha mostrado incluso mayor importancia sobre mortalidad y hospitalizaciones, de tal manera que es recomendado su uso dentro de la estimación de riesgo en todo paciente con falla cardíaca.

La respiración oscilatoria, consistente en una variación cíclica de la ventilación, mayor a 15% durante el 60% de la prueba es un hallazgo común en falla cardíaca, contando su presencia como un factor de pobre pronóstico. Según Corrá(27), este hallazgo se encontró en el 42% correspondiente a no sobrevivientes de una cohorte de pacientes con falla cardíaca.

Impacto de la disfunción tiroidea en ejercicio.

Varios estudios como el realizado por Siciliano (28) han mostrado la presencia de anomalías en la fibra muscular y función mitocondrial en pacientes con hipotiroidismo, encontrando una

alteración en la suplencia de energía extra mitocondrial en reposo y durante ejercicio respecto a controles. También desde el aspecto energético, se observó que las tasas de recuperación de fosfocreatina y del pH intracelular son más lentos que en la persona sin deterioro de función tiroidea. En un estudio de Siciliano (28) también se describió un alcance del umbral láctico a niveles menores de contracción muscular voluntaria en pacientes con hipotiroidismo.

En otras revisiones se ha hecho énfasis en el carácter multifactorial del hipotiroidismo en la intolerancia al ejercicio, dado por la influencia de diferentes sistemas como el cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético, autonómico y metabólico-energético. Se ha afirmado además, que a pesar de una suplencia hormonal, la intolerancia al ejercicio no siempre es reversible, principalmente en hipotiroidismo manifiesto, más que en su presentación subclínica.

Mutaciones en transportadores de hormonas tiroideas, así como polimorfismos genéticos resultan en una relativa menor disponibilidad de tejidos objetivo de triyodotironina. La revisión sistemática de Klein et al (29) estableció que el hipotiroidismo induce anomalías en el tejido pulmonar, vías aéreas superiores, musculatura respiratoria y control respiratorio. Dicha revisión mostró también que la ventilación deprimida en hipotiroidismo se debería a un deterioro en la fuerza de la musculatura respiratoria (30). El ejercicio y entrenamiento físico requieren una función coordinada del corazón, pulmones, circulación periférica y músculos para proveer la suplencia adecuada de energía, acciones en las cuales tienen un papel considerable las hormonas tiroideas. El hipotiroidismo involucra una alteración en el metabolismo mitocondrial en el músculo esquelético, aspecto no claramente demostrado en el hipotiroidismo subclínico. Además de esto el catabolismo de glucógeno se ha demostrado en el hipotiroidismo, limitando el sustrato para vías glucolíticas y oxidativas de la producción de ATP. Estos hallazgos se complementan además con una anomalía en balance del pH con una reducción en reposo respecto a controles y una

recuperación más lenta del mismo luego del ejercicio. Una evaluación del efecto de la disfunción tiroidea sobre calidad de vida y realización actividades de la vida diaria (31) mostró un deterioro en la calidad de vida del 62% y limitación en las actividades de vida diaria entre el 49 y 73%.

En estudios que han revisado la suplencia de Tiroxina y su impacto en la intolerancia al ejercicio, se observó que el 38% de pacientes con hipotiroidismo presentaba este problema, y luego de suplencia hormonal, la capacidad de trabajo máxima presentaba un aumento, aunque no había cambios en el apartado de potencia máxima en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Hay evidencia de que las alteraciones cardiovasculares y metabólicas vistas en el hipotiroidismo subclínico incrementan el riesgo de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y mortalidad. Se ha descrito que estos pacientes muestran menor eficiencia en la respuesta cardiopulmonar al ejercicio, sin embargo, en el aspecto de la cinética del VO_2 en reposo, ejercicio y recuperación no han sido esclarecido este comportamiento (7).

Respuesta cronotrópica, presora y respiratoria en disfunción tiroidea.

Estudios previos (32), encontraron que antes de recibir tratamiento, la frecuencia cardiaca en pacientes con hipotiroidismo manifiesto era menor en reposo y en ejercicio respecto a los controles, mientras no se observaron diferencias en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, posteriormente (33) se encontró que la presencia de falla cronotrópica fue mayor en pacientes con hipotiroidismo subclínico que en controles sanos y la disminución de la frecuencia cardiaca durante la recuperación fue más lenta en pacientes con hipotiroidismo subclínico que en controles.

En el aspecto de la respuesta presora, antes de recibir tratamiento, la presión sistólica y diastólica en reposo en pacientes con hipotiroidismo establecido y subclínico fue normal, así mismo sucedió con la elevación de la presión sistólica en el ejercicio. Luego de la suplencia hormonal, la

frecuencia cardiaca de los pacientes con hipotiroidismo establecido en reposo permaneció similar y la variabilidad del ritmo cardiaco incrementó respecto a la fase sin tratamiento.

En un estudio de Lankhaar (34), en 2014 pacientes con hipotiroidismo subclínico las cifras de presión arterial en recuperación no mostraron cambios luego de suplencia hormonal por seis meses. Por otro lado, luego de recibir suplencia, los pacientes con hipotiroidismo establecido mostraron mayor frecuencia cardiaca durante el ejercicio respecto a la fase sin tratamiento. Se ha postulado que la disnea asociada al hipotiroidismo está más probablemente asociada a deterioro de la fuerza de la musculatura inspiratoria y respiratoria, lo cual deriva en hipoxemia e hipercapnia. Aún en pacientes asintomáticos con hipotiroidismo puede haber un deterioro insidioso de la función respiratoria, aunque no suele ser la presentación típica de un hipotiroidismo primario (35,36).

Prueba de ejercicio en pacientes con disfunción tiroidea.

En disfunción tiroidea es posible entonces especular que factores centrales y periféricos están involucrados en una cinética del VO_2 ralentizada, especialmente enzimas musculares y procesos oxidativos. Las hormonas tiroideas activan procesos de producción de ATP, incrementando la respiración mitocondrial, lo cual sugiere que en disfunción de estas hormonas se reducirá la eficiencia del proceso de fosforilación oxidativa y esto se va a representar en los valores de una prueba de ejercicio. (37)

En el campo de la capacidad de ejercicio entonces, se observa capacidad alterada en el paciente hipotiroideo en las cifras de VO_2 , producción de CO_2 , pulso de oxígeno, ventilación y umbral ventilatorio, lo cual se ha demostrado en estudios como el de Biondi (38). En otro estudio se demostraron incrementos en la ventilación, consumo de oxígeno y frecuencia cardiaca a intensidades submáximas en pacientes hipotiroideos con suplencia adecuada, corroborando lo

previamente establecido (39). Varios estudios han reportado una cinética de recuperación del VO₂ un 23% más lenta que los controles sanos, lo cual implica un mayor costo metabólico al realizar tareas repetitivas y por consiguiente un deterioro en las actividades de la vida diaria (30). Los pacientes con hipotiroidismo antes de recibir tratamiento mostraban menor consumo de oxígeno, producción de CO₂ y ventilación además de menor fuerza diafragmática, gases arteriales anormales, anormalidades pulmonares de patrón restrictivo, la que en pacientes con hipotiroidismo subclínico, no se evidenció ninguna diferencia en lo descrito por Roeters en 2009 (40).

Disfunción tiroidea y ecocardiografía.

Son pocos los estudios, de bajo poder estadístico basados en series de casos y controles de pocos pacientes, que documenten la relación entre la disfunción tiroidea y cambios en variables ecocardiográficas. El más grande de ellos, el estudio de salud cardiovascular (41), que evaluó una cohorte de más de 3000 pacientes mayores de 65 años comparando el hipotiroidismo subclínico con el estado eutiroideo, encontrando que los valores de TSH >10 UI/ml se relacionaron con progresión a falla cardíaca (definida por una reducción de FEVI 40%) y como único parámetro ecocardiográfico con diferencia estadísticamente significativa, la velocidad pico de la onda E del flujo transmitral, como estimador de la función diastólica.

La relación disfunción sistólica en asociación al hipotiroidismo, medido por fracción de eyección, ha sido replicado incluso en modelos animales pos tiroidectomizados (42). Otros hallazgos descritos en la literatura son el derrame pericárdico, la dilatación de cavidades izquierdas (especialmente en los estados severos del hipotiroidismo o estados mixedematosos) (43), descritos por primera vez como “el mixedema cardíaco” (Zondek 1918); el aumento de la masa ventricular (44-46); Estos hallazgos con mayor nivel de asociación en hipotiroidismo manifiesto y con menor

frecuencia en el hipotiroidismo subclínico. Estos estudios de asociación en poblaciones pequeñas, no permiten clarificar una causalidad directa (aunque con plausibilidad biológica), además con múltiples variables de confusión como el grupo étnico, comorbilidades, efecto de medicación (amiodarona), entre otras. De ello parte que la gran mayoría de estudios se enfocan en la asociación con la disfunción sistólica definida por una FEVI <40% (47,48).

Recientemente Sato (47), intentó evaluar múltiples parámetros ecocardiográficos; en un análisis prospectivo a un mes luego del alta hospitalaria por descompensación de falla cardíaca en pacientes eutiroides o con hipotiroidismo subclínico. Evaluaron la FEVI por método Simpson biplano, el volumen de la aurícula izquierda, la función diastólica a través de la relación de la velocidad flujo transmitral temprano con la velocidad del anillo mitral (relación E/e'), la función del ventrículo derecho por cálculo del cambio del área fraccional y el diámetro de la vena cava inferior; no obstante, no lograron encontrar diferencias significativas entre los subgrupos.

De interés especial, es la relación que se ha demostrado en distintas series de casos y controles, entre la mejoría de los parámetros ecocardiográficos (función sistólica, diastólica como en reversión de la dilatación de cavidades y disminución de la masa ventricular) con el tratamiento y normalización de los estados de hipotiroidismo en promedio a un año de tratamiento (45,46,50,51); aunque paradójicamente estos hallazgos también se han inducido en pacientes bajo terapia supresora TSH en población con carcinoma de tiroides simulando los estados de hipotiroidismo subclínico posteriores a la terapia definitiva (51,52); poniendo en controversia los cambios cardíacos documentados por ecocardiografía en la población con disfunción tiroidea.

Relación de la función tiroidea con cambios ergoespirométricos, ecocardiográficos y desenlaces clínicos, ¿qué se conoce?

Previamente se describió correlación entre hipotiroidismo subclínico y pronóstico en pacientes con falla cardíaca posterior al alta de una agudización por falla cardíaca, tomó como herramientas de comparación la función tiroidea, sodio sérico, BNP, PCR, FEVI, volumen atrial izquierdo, E/e' de la válvula mitral, diámetro de la vena cava, VO₂ pico y pendiente de eficiencia de ventilación. Basándose en esto realizó curvas ROC para mortalidad por todas las causas y para eventos cardíacos mayores, encontrando una relación directa de riesgo con las variables bioquímicas, no así con las ecocardiográficas (47).

El meta-análisis que compila la información en los pacientes con hipotiroidismo subclínico, previo 2015 actualizado al 2019 con cuatro estudios adicionales (48), de igual manera comparó la relación entre disfunción tiroidea y pronóstico, específicamente en población con falla cardíaca y fracción de eyección reducida, incluyendo una población de 6222 pacientes, que incluyeran en sus desenlaces mortalidad por toda causa y hospitalizaciones por causa cardiovascular; reportando una relación entre hipertiroidismo subclínico y mortalidad por todas las causas aunque no una asociación franca con muerte y hospitalización por causa cardiovascular postulando la disfunción tiroidea, especialmente el hipotiroidismo subclínico como factor pronóstico importante a largo plazo, pero sin definir correlación entre las mediciones realizadas y los desenlaces finales.

3. Problema de investigación

La medición de la función tiroidea está recomendada dentro de las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento para los pacientes con falla cardíaca, apoyada en estudios que han encontrado asociación entre mortalidad y morbilidad en pacientes con hipotiroidismo establecido o subclínico. En dichos estudios se han omitido variables funcionales, morfológicas, metabólicas y desenlaces clínicos cardiovasculares con impacto pronóstico en esta población y que hacen parte de la evaluación habitual del paciente con falla cardíaca con fracción de eyección reducida. Así mismo, se desconoce el comportamiento en nuestra población de dicha asociación lo cual limita el impacto y el conocimiento de las intervenciones en este grupo.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la asociación de la disfunción tiroidea con desenlaces clínicos, parámetros ecocardiográficos y ergoespirométricos de pacientes con Falla cardíaca congestiva con fracción de eyección reducida en la Fundación Clínica Shaio entre Enero de 2013 y Julio de 2019?

- P: Pacientes con Falla cardíaca con fracción de eyección reducida de la Fundación Clínica Abood Shaio
- I: Disfunción tiroidea
- C: Función tiroidea normal
- O: 1. Desenlaces clínicos.
2. Parámetros ergoespirométricos
3. Parámetros ecocardiográficos
- T: Seis años. Retrospectivo (base de datos hospitalaria de adquisición prospectiva)

4. Justificación

El papel de las hormonas tiroideas sobre el inotropismo y cronotropismo cardíaco es un tema muy estudiado, entre ellas, actualmente se ha definido como principal mediador sobre el miocardio, a la triyodotironina y se han descrito los efectos negativos en el síndrome de T3 bajo sobre la respuesta ventricular en reposo, ejercicio y recuperación. A partir de esto, en las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la falla cardíaca, se recomienda, dentro de la evaluación inicial del paciente, la medición de TSH únicamente, como marcador de la función tiroidea. Hasta el momento, el conocimiento del papel de las hormonas tiroideas se ha basado en conocimiento fisiológico y en estudios que han encontrado asociación estadística de disfunción tiroidea con mortalidad por todas las causas, sin embargo, no se ha descrito de una forma cuantitativa el impacto que pueda tener la disfunción tiroidea en la función miocárdica y en desenlaces clínicos diferentes a la mortalidad por todas las causas.

La Asociación americana de la Tiroides en su documento *Thyroid and Cardiovascular disease* en 2019 describe varios grupos de estudio en los cuales hay pendientes estudios potentes sobre aspectos como la biología, genética, conducción, vasculatura periférica y miocardio en relación a la función tiroidea, y sugieren acciones como: 1. Estudios que definan los subgrupos de pacientes con disfunción tiroidea que sean susceptibles de estrategias preventivas específicas y de terapias intervencionistas relacionadas a la enfermedad cardiovascular y 2. Ensayos clínicos enfocados en el mejoramiento del desempeño y desenlaces cardiovasculares a través del tratamiento con hormona tiroidea. Basado en estos vacíos y sugerencias pendientes de analizar, se propone realizar un estudio retrospectivo analítico que permita integrar la función tiroidea con mediciones morfológicas y funcionales del miocardio, para tener como finalidad el establecimiento de una relación de asociación objetiva con desenlaces clínicos en morbilidad y mortalidad por causa cardiovascular.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Establecer la asociación entre la disfunción tiroidea, sobre desenlaces clínicos en mortalidad, hospitalizaciones, terapias avanzadas (trasplante cardíaco o implante de dispositivos), parámetros ecocardiográficos y ergoespiométricos, en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida.

5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar las variables sociodemográficas, clínicas, ecocardiográficas, y ergoespiométricas de pacientes con falla cardíaca congestiva y fracción de eyección reducida en relación a su estado eutiroideo o disfunción tiroidea.
- Determinar la relación en los parámetros con valor pronóstico de la ergoespiometría de pacientes con falla cardíaca congestiva y fracción de eyección reducida, caracterizados de acuerdo a su función tiroidea.
- Determinar la relación en los parámetros con valor pronóstico ecocardiográficos de pacientes con falla cardíaca congestiva y fracción de eyección reducida, caracterizados de acuerdo a su función tiroidea.
- Establecer la relación de asociación entre la exposición a disfunción tiroidea y los desenlaces en mortalidad, hospitalizaciones, terapias avanzadas (implante de dispositivos, trasplante cardíaco), parámetros ergoespiométricos y ecocardiográficos de pacientes con falla cardíaca congestiva y fracción de eyección reducida.

6. Propósito

Partiendo de la meta del presente estudio de correlacionar y determinar la asociación de la función tiroidea normal o alterada en pacientes con falla cardiaca reducida, los resultados pueden tener implicaciones en todos los momentos de atención de este subgrupo de pacientes, incluyendo una correlación más exacta en el tamizaje de función tiroidea dentro del contexto del paciente con falla cardiaca o el establecimiento de la función tiroidea como parámetro de decisión de tratamiento en pacientes con falla cardiaca y también como valor pronóstico en desenlaces clínicos.

Ahora, se hará claridad en la metodología del estudio, en que éste se encuentra localizado en un punto inicial de la línea de tiempo, sin tener en cuenta intervenciones conservadoras o invasivas sobre los pacientes, ya que el factor diferencial está definido estrictamente por la función tiroidea. Sin embargo, basado en la caracterización inicial que se realice de esta población y resultados que puedan relacionar de forma positiva o negativa la función tiroidea con mediciones morfológicas, funcionales y desenlaces clínicos desde esta cohorte retrospectiva, se podrían plantear nuevas comparaciones prospectivas con cohortes de pacientes pre y post intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

7. Diseño metodológico

7.1 Tipo de estudio

Estudio con enfoque cuantitativo analítico. Cohorte retrospectiva de base hospitalaria.

7.2 Población referencia y muestra.

Expuestos: Pacientes con diagnóstico de falla cardíaca congestiva con fracción de eyección reducida, con disfunción tiroidea, registrados en la base de datos de la Fundación Clínica Shaio desde Enero de 2013 hasta Julio de 2019.

No expuestos: Pacientes con diagnóstico de falla cardíaca congestiva con fracción de eyección reducida, sin disfunción tiroidea, registrados en la base de datos de la Fundación Clínica Shaio desde Enero de 2013 hasta Julio de 2019.

Muestra: Por conveniencia.

7.3 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Paciente en seguimiento por el grupo de Falla cardíaca de Fundación Clínica Shaio
- Pacientes con falla cardíaca congestiva con fracción de eyección reducida (<40%)
- Pacientes con evaluación de la función tiroidea, sin tener en cuenta suplencia hormonal o no.
- Pacientes en quienes se haya realizado al menos una valoración con Ergoespirometría.
- Pacientes en quienes se haya realizado al menos una valoración con Ecocardiografía transtorácica.

7.4 Criterios de exclusión

- Pacientes en el grupo de Falla Cardíaca congestiva, quienes no hayan sido valorados para función tiroidea.
- Pacientes con diagnóstico de falla cardíaca con fracción de eyección preservada o en quienes se demuestre inconsistencia en cifras de fracción de eyección en las bases de datos al inicio del programa de Falla Cardíaca.

7.5 Variables a estudio

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA	VALORES
INDEPENDIENTES				
TSH	Hormona estimulante tiroidea	Cuantitativa	Razón	mUI/L
T4L	T4 libre	Cuantitativa	Razón	ng/ml
T3	Triyodotironina	Cuantitativa	Razón	ng/ml
DESCRIPCION DE LA MUESTRA				
TALLA	Estatura	Cuantitativa	Razón	Centímetros
PESO	Masa corporal total	Cuantitativa	Razón	Kilogramos
IMC (Índice de masa corporal)	Razón entre Masa corporal total en Kg y el cuadrado de la talla en metros	cuantitativa	Intervalo	Kg/m ²

Actividad física	Cumplimiento de recomendaciones de actividad física	Cualitativa	Nominal	Activo – inactivo - Sedentario
Diabetes mellitus	Antecedente de Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Tabaquismo		Cualitativa	Nominal	1. Activo 2. Extabaquismo 3. Niega
Dislipidemia	Antecedente de Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Si No
Hipertensión arterial	Antecedente de Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa	Nominal	Si No
Etiología de la falla cardiaca	Origen de la falla cardiaca	Cualitativa	Nominal	1, Isquémica 2, Hipertensiva 3, Idiopática-hipertrófica 4, Idiopática-dilatada 5, Valvular reumática 6, Valvular-no reumática 7, Fibrosis Endomiocárdica 8, Taquicardiomiopatía 9, Cardiomiopatía periparto

				<p>10, Endocrina metabólica</p> <p>11, Congénita</p> <p>12, Alcohólica</p> <p>13, Tuberculosis</p> <p>14, Cardiomiopatía por HIV</p> <p>15, Post quimioterapia</p> <p>16, Chagas</p> <p>17, Infiltrativas</p>
Clase funcional NYHA	Clasificación funcional para realizar actividades de la vida cotidiana según la New York Heart Association	Cualitativa	Ordinal	<p>I No limitación de la actividad física</p> <p>II Limitación ligera de la actividad física habitual.</p> <p>III Disnea provocada por actividad física menor que la habitual.</p> <p>IV Disnea con mínimos esfuerzos o en reposo</p>
Signos y síntomas		Cualitativa	Nominal	<p>1. Tos nocturna</p> <p>2, Edema bilateral</p> <p>3, Ortopnea</p> <p>4, Disnea paroxística nocturna</p> <p>5, Dolor torácico</p> <p>6, Distención venosa yugular</p>

				7, Estertores 8, Cardiomegalia en radiografía 9, Galope s3 10, Presión venosa central aumentada 11, Pérdida de peso* 12, disnea con el ejercicio 13, hepatomegalia 14, derrame pleural 15, taquicardia
FEVI %	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Razón	Numero en porcentaje
DEPENDIENTES				
VO ₂ pico relativo	Consumo de oxígeno pico en prueba máxima	Cuantitativa	Continua	ml/kg/min
VE/VO ₂ pendiente	Pendiente de la Relación entre la Ventilación minuto y la producción de CO ₂	Cuantitativa	Intervalo	Anormal >34 Normal < 34
Ventilación oscilatoria	Presencia o no de criterios de Ventilación oscilatoria (15% aumento de amplitud durante mas del 60% de la prueba)	Cualitativa	Nominal	1.Si 2. No

VO ₂ en VT1	Consumo de oxígeno al alcanzar Umbral ventilatorio	Cuantitativa	Continua	ml/kg/min
Respuesta Presora	Comportamiento de la presión arterial en ejercicio durante prueba máxima	Cualitativa	Nominal	Hipertensiva, normal, hipertensiva
Indice cronotrópico	Comportamiento de la frecuencia cardiaca en ejercicio durante una prueba máxima	Cuantitativa	Continua	Normal 0.8-1.3 lenta < 0.8 acelerada >1.3
PETCO ₂ en reposo	Presión de CO ₂ al final de una espiración en reposo	Cuantitativa	Razón	1. <35mmHg 2. 35 a 45mmHg 3. >45mmHg
OUES	pendiente de Eficiencia del consumo de oxígeno	Cuantitativa	Intervalo	Normal: > 1.47L/min Anormal: < 1.47L/min
Hipertrofia ventricular		Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Tipo de hipertrofia ventricular		Cualitativa	Nominal	1.Concéntrica 2.Excéntrica
Valvulopatías		Cualitativa	Nominal	1, estenosis aortica moderada 2, estenosis aortica severa 3, falla mitral moderada 4, falla mitral severa 5, falla aortica moderada

				6, falla aortica severa 7, falla tricúspidea moderada 8, falla tricúspidea severa 9, estenosis mitral moderada 10, estenosis mitral severa 11, estenosis tricúspidea severa 12, estenosis tricúspidea moderada 13, falla pulmonar moderada 14, falla pulmonar severa 15, estenosis pulmonar moderada 16, estenosis pulmonar severa
Presencia de válvula protésica		Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Dilatación de la aurícula izquierda		Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Dilatación del Ventrículo izquierdo		Cualitativa	Nominal	1.Si 2 NO
Disfunción diastólica		Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Grado de disfunción diastólica	Clasificación ASE	Cualitativa	Ordinal	1.Grado 1 2.Grado 2

				3.Grado 3
CAF	Cambio de área fraccional	Cuantitativa	Razón	Numero en porcentaje
TAPSE	Excursión sistólica del anillo tricúspideo	Cuantitativa	Razón	Numero en mm
Hallazgos en pericardio		Cualitativa	Nominal	1.Normal 2.Derrame 3.Calcificado
DESENLACES				
Hospitalizaciones por motivo cardiovascular en un año	Numero de hospitalizaciones en un año por motivo Cardiovascular	Cuantitativa	Razón	Numero de hospitalizaciones
Mortalidad cardiovascular	Evento de muerte por motivo cardiovascular registrado en Fundación clínica Shaio	Cualitativa	Nominal	SI - NO
Mortalidad por todos los motivos	Eventos de muerte por cualquier causa registrada en Fundación Clínica Shaio	Cualitativa	Nominal	SI - NO
Implante de CDI (cardiodesfibrilador)	Requerimiento de cardio desfibrilador implantable	Cualitativa	Nominal	SI - NO

Implante de RCT (terapia de resincronización)	Requerimiento de cardioresincronizador implantable	Cualitativa	Nominal	SI - NO
Implante de DAVI (dispositivo de asistencia ventricular)	Requerimiento de dispositivo de asistencia ventricular a largo plazo	Cualitativa	Nominal	SI - NO
Trasplante cardiaco	Indicación de trasplante cardiaco	Cualitativa	Nominal	SI - NO

7.6 Hipótesis

- Ha: La incidencia de desenlaces clínicos (Mortalidad por causa cardiovascular, Hospitalizaciones por causa cardiovascular, implantación de dispositivos, trasplante cardiaco) en pacientes con falla cardiaca congestiva con FEVI reducida con disfunción tiroidea es diferente a los pacientes con función tiroidea conservada.

H0: La incidencia de desenlaces clínicos (Mortalidad por causa cardiovascular, Hospitalizaciones por causa cardiovascular, implantación de dispositivos, trasplante cardiaco) en pacientes con falla cardiaca congestiva con FEVI reducida con disfunción tiroidea es igual a los pacientes con función tiroidea conservada.

- Ha: Las variables ergoespirométricas con valor pronóstico en pacientes con falla cardiaca congestiva con FEVI reducida con disfunción tiroidea es diferente a los pacientes con función tiroidea conservada

H0: Las variables ergoespirométricas con valor pronóstico en pacientes con falla cardiaca congestiva con FEVI reducida con disfunción tiroidea es igual a los pacientes con función tiroidea conservada

- Ha: Las variables ecocardiográficas con valor pronostico en pacientes con falla cardiaca congestiva con FEVI reducida con disfunción tiroidea es diferente a los pacientes con función tiroidea conservada.

H0: Las variables ecocardiográficas con valor pronóstico en pacientes con falla cardiaca congestiva con FEVI reducida con disfunción tiroidea es igual a los pacientes con función tiroidea conservada.

7.7 Recolección de datos

De acuerdo a los códigos CIE-10 y base de datos de historias clínicas impresas identificados se procedió a consultar los registros de la Fundación Clínica Shaio en la base de datos del Grupo de Falla cardiaca, para identificar a los pacientes con los diagnósticos establecidos durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2013 y Junio de 2019, se filtraron basados en los criterios de inclusión y exclusión. Se procedió a cruzar los pacientes seleccionados con la base de datos de pruebas funcionales proporcionada por el Centro de Prevención Cardiovascular del área de Pruebas funcionales de la Fundación Clínica Shaio, para registrar y calcular las variables ergoespirométricas; Posteriormente se cotejarán los datos del instrumento en la plataforma RedCap, con el fin de estandarizar un único formato para el análisis de variables, finalmente se

consultaran individualmente cada una de las historias clínicas para corroborar información de variables ecocardiográficas (Hipertrofia ventricular, Valvulopatías, Dilatación auricular izquierda, Dilatación ventricular izquierda, Disfunción Diastólica , Fracción de cambio de área CAF y Desplazamiento del anillo tricúspideo TAPSE) y ergoespirométricas (VO_2 pico, VO_2 en primer umbral ventilatorio, Pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno OUES, Eficiencia ventilatoria VE/VCO_2 , Presión al final de espiración de CO_2 $PETCO_2$, ventilación oscilatoria) para finalizar reuniéndolas en una base de datos única de Excel donde se organizarán las variables medidas de forma directa y se calcularán las que deriven de éstas.

7.8 Análisis estadístico.

Caracterización de la población

Se distribuyeron los pacientes que cumplan con FEVI menor o igual a 40%, en seguimiento por el grupo de Falla Cardíaca de la Fundación Clínica Shaio, de acuerdo a su función tiroidea valorada con TSH, en los seis meses previos o posteriores a la valoración de ingreso al grupo de Falla Cardíaca; Así, se previeron cinco grupos:

- Hipotiroidismo manifiesto: Diagnóstico en historia clínica y/o bajo tratamiento con levotiroxina (sin importar el valor de TSH y/o T4L) y/o perfil tiroideo con TSH elevada y T4 disminuida
- Hipotiroidismo subclínico: Diagnóstico en historia clínica y/o ausencia de tratamiento con levotiroxina con perfil tiroideo con TSH elevado y T4 normal
- Eutiroidismo (TSH normal, T4 normal).
- Hipertiroidismo manifiesto: Diagnóstico en historia clínica y/o bajo tratamiento con antitiroideos y/o perfil tiroideo (TSH reducida, T4 elevada)

- Hipotiroidismo subclínico: Diagnóstico en historia clínica y/o ausencia de tratamiento con antitiroideos con perfil tiroideo con TSH reducida y T4 normal.

Entre estos grupos se describieron variables sociodemográficas y clínicas tales como edad, datos antropométricos, genero, comorbilidades, síntomas y actividad física.

Cambios en biomarcadores, ergoespirometria y ecocardiografía

En cada uno de los cinco grupos inicialmente propuestos se buscaron los valores de variables ecocardiográficas, ergoespirométricas y biomarcadores en la base de datos RedCAP, y se calcularon medidas descriptivas para cada variable. A continuación, se realizaron el análisis de normalidad y posteriormente se buscaron diferencias significativas entre los grupos para cada variable (VO_2 pico, VE/VCO₂, OUES, Ventilación oscilatoria, Variables morfológicas ecocardiográficas y NTProBNP). Se tomaron aquellas que se consideraron estadísticamente significativas para correlacionarlas finalmente con las diferencias en desenlaces clínicos.

Relación de asociación entre cambios de las variables y desenlaces clínicos.

Finalmente, las variables ergoespirométricas y ecocardiográficas que mostraron cambios estadísticamente significativos se planteó analizarlas por medio de Hazard ratio para definir una relación de asociación en el pronóstico de la falla cardiaca.

8. Aspectos éticos

De acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la investigación planteada es considerada sin riesgo ya que “emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio” adicionalmente, al tratarse de un estudio de cohorte retrospectivo de base hospitalaria se prescinde del uso de consentimiento informado.

Para su ejecución fueron considerados los lineamientos dados en la declaración de Helsinki y se solicitó aval ético por parte del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Clínica Shaio. Cada una de las acciones tomadas durante esta investigación tuvieron como marco de referencia los principios éticos en investigación, de esta forma prevalecieron los principios de beneficencia, no maleficencia, equidad y justicia. Este protocolo contó con la participación de diferentes investigadores quienes se comprometieron a guardar confidencialidad y absoluta reserva en el manejo de la información, a través de la firma del acuerdo de confidencialidad.

9. Flujogramas

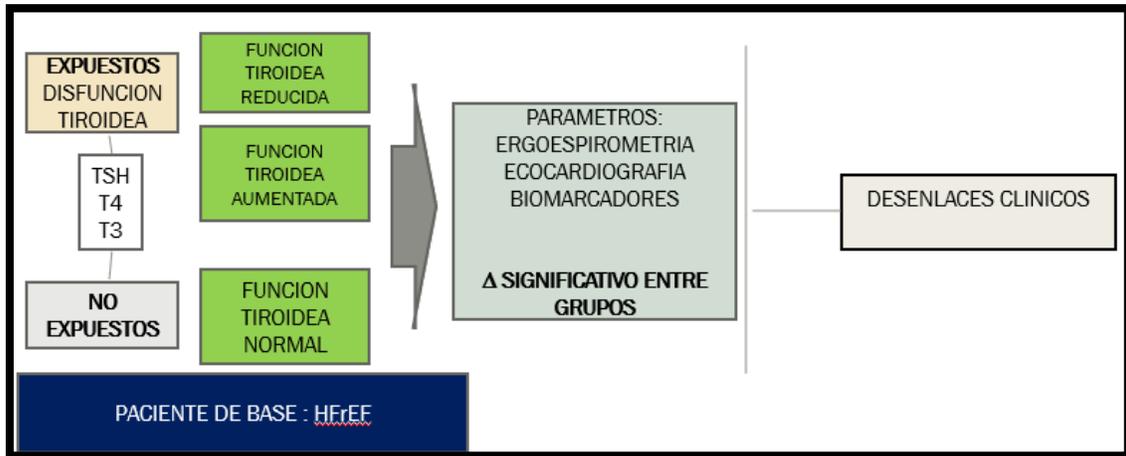


Ilustración 4 Flujograma general

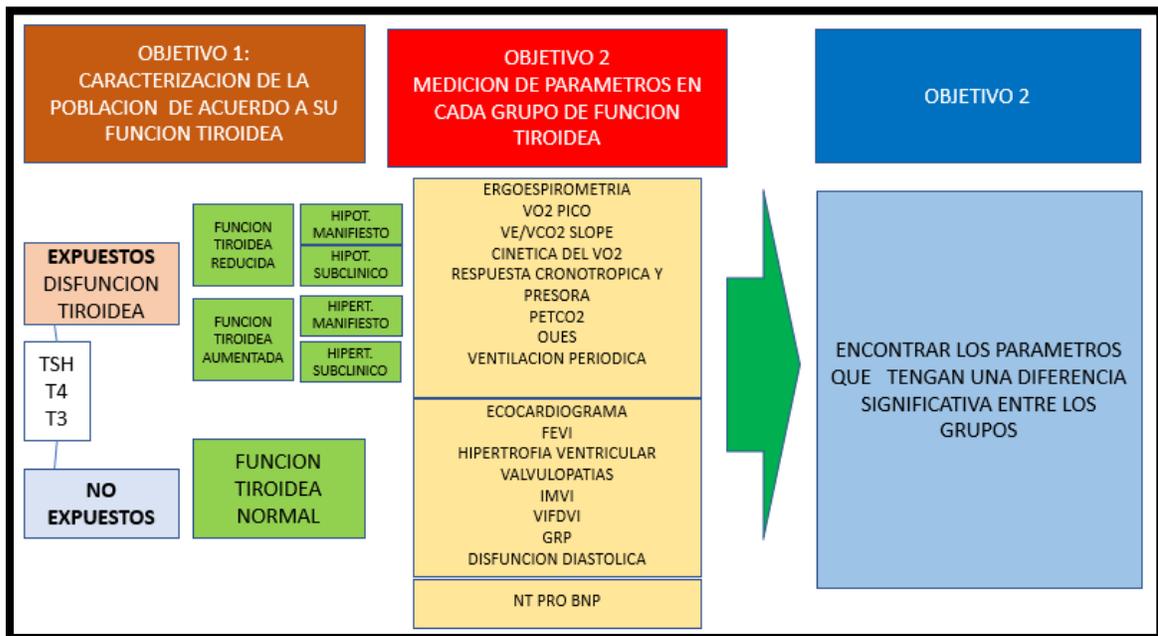


Ilustración 5 Caracterización de pacientes (Objetivo 1) , Cuantificación de variables por cada grupo, y definición de variaciones significativas entre grupos de función tiroidea (Objetivo 2)

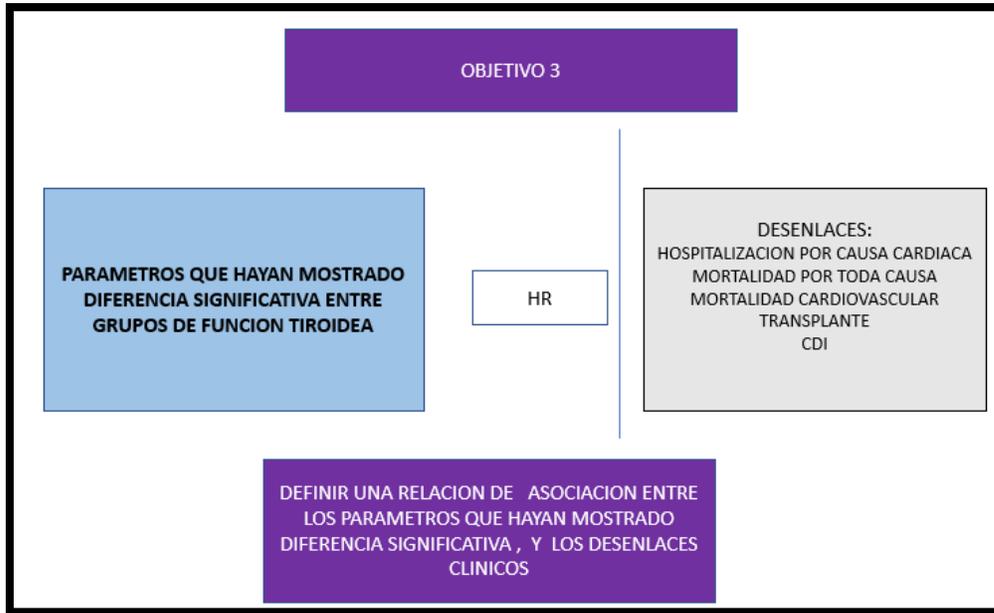
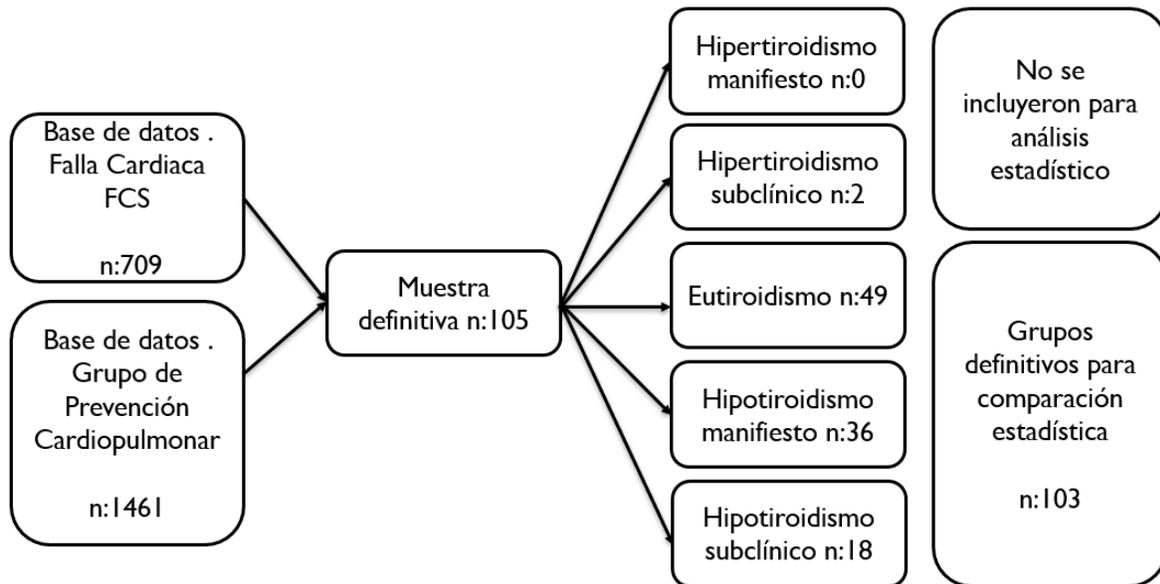


Ilustración 6 Relación de asociación entre parámetros con variación significativa entre grupos de función tiroidea , y desenlaces clínicos (Objetivo 3).

10. Resultados

De los 709 pacientes de la base de datos de Falla Cardíaca, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, de la población bajo seguimiento por el grupo de Falla Cardíaca en la Fundación Clínica Shaio, 105 cumplieron los criterios de elegibilidad para el análisis. La distribución de la población fue 29 mujeres (27.6%) y 76 hombres (72.4%); con una media de edad de 55.2 años (rango 19-82 años), como se resume en la tabla 1.



Esquema 1. Recolección de datos y distribución de la muestra

Tabla 1. Características especiales de la población.

VARIABLE	Total n total = 105	
	n, media o mediana	% o DE
Edad (Años)	55,2	15,71%
Genero		
Hombres	76	72,4%
Mujeres	29	27,6%

Talla (Metros)	1,65	DE 0,08
Peso (Kilogramos)	68,3	14,1%
IMC (kilogramos/metro cuadrado)	24,9	DE 4,6
Actividad Física (Número de personas)		
Activo	30	28,6%
Inactivo	17	16,2%
Sedentario	58	55,2%
Tabaquismo (Número de personas)		
Activo	3	2,9%
Extabaquismo	40	38,1%
Nunca tabaquismo	62	59%
Comorbilidades (Número de personas)		
Hipertensión arterial	49	46,7%
Dislipidemia	54	51,4%
Diabetes	30	28,6%
Fibrilación auricular	32	30,5%
Etiología de ICC (Número de personas)		
Isquémica	45	42,9%
Dilatada idiopática	24	22,9%
Chagásica	7	6,7%
Valvular	14	13,3%
Otras	15	14,3%
Rehabilitación cardiaca indicada (Número de personas)	35	33,3%
VO₂ pico (ml/kg/min) (RIQ)	16,6	11,9 - 21,3
NT pro BNP, (RIQ)	2560	731,5 - 6760,0
FEVI (%)	22,7	DE 10,1
Hipertrofia VI (Número de personas)	64	61%
Tipo de Hipertrofia		
Concéntrica	1	1%
Excéntrica	63	60%
Desenlaces		

Cantidad de hospitalizaciones por causa cardiovascular (Número de personas)		
0	19	18,1%
1	38	36,2%
2	25	23,8%
3	13	12,4%
4	5	4,8%
5	5	4,8%
Muerte (Número de personas)	5	4,8%
Muerte por causa cardiovascular	1	1%
Implante CDI (Número de personas)	66	62,9%
Implante CRT (Número de personas)	13	12,4%
Indicación trasplante cardíaco (Número de personas)	31	29,5%
Trasplante cardíaco realizado (Número de personas)	8	7,6%
DAVI (Número de personas)	1	1%
Marcapaso (Número de personas)	8	7,6%
<i>Siglas: IMC Índice de masa corporal, DE Desviación estándar, VO₂ Consumo de Oxígeno, NT Pro BNP Péptido natriurético cerebral fracción N terminal, FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, VI Ventrículo Izquierdo, CDI Cardiodesfibrilador, CRT Cardiorresincronizador, DAVI Dispositivo de asistencia ventricular</i>		

La distribución de los grupos según su función tiroidea (ver Tabla 2), se distribuyó en 49 eutiroideos (46.6%), en este grupo los valores de función tiroidea se distribuyeron con una mediana TSH 2.46 mUI/L (RIQ 1.64 – 3.6), de T4L 17.5 ng/dL (RIQ 14.8 – 19.9) y T3T 5.4 ng/dL (RIQ 4.74 – 6.59)

Tabla 2. Valores de función tiroidea estratificado por grupos

	Total		Eutiroides (n=49)		Hipotiroidismo manifiesto (n=36)		Hipotiroidismo subclínico (n=18)	
	media o mediana	% o RIQ	media o mediana	% o RIQ	media o mediana	% o RIQ	media o mediana	% o RIQ
Función tiroidea								
TSH, mediana (RIQ)	3,68	1,98 - 6,27	2,46	1,64 - 3,66	6,42	3,0 - 7,4	5,8	5,3 - 9,3
T4L, mediana (RIQ)	18,9	16,0 - 22,6	17,5	14,8 - 19,9	21,9	17,2 - 25,7	17,9	15,9 - 20,6
T3T, mediana (RIQ)	4,9	4,0 - 6,2	5	4,74 - 6,59	5,1	3,4 - 5,8	4,2	5,5
Uso de Levotiroxina (Número de personas)	38	36,2% de la muestra	0	0	38	100% del grupo de hipotiroidismo o manifiesto	0	0
<i>Siglas: TSH Hormona estimulante tiroidea , T4L Tiroxina libre , T3T Triyodotironina total, RIQ Rango intercuartílico .</i>								

Los restantes 54 pacientes pertenecientes al grupo con Hipotiroidismo (51.4%); de este grupo 18 eran hipotiroides subclínicos (17.1%), en este grupo los valores de función tiroidea se distribuyeron con una mediana TSH 5.8 mUI/L (RIQ 5.3 – 9.3), de T4L 17.9 ng/dL (RIQ 15.9 – 20.6) y T3T 4.2 ng/dL (RIQ 4.2 - 5.5) y 36 pacientes con hipotiroidismo manifiesto (34.3%) todos ellos bajo con suplencia con levotiroxina, en este grupo los valores de función tiroidea se distribuyeron con una mediana TSH 6.42 mUI/L (RIQ 3.0 – 7.4), de T4L 21.9 ng/dL (RIQ 17.2-25-7) y T3T 5.1 ng/dL (RIQ 3.4 – 5.8). Menos del 1% fueron hipertiroideos.

Dentro de las comorbilidades reportadas se destacan el tabaquismo activo (2.8%) con extabaquismo (38%); hipertensión arterial (46.6%), dislipidemia (51.4%), diabetes mellitus tipo 2 (28.6%) y fibrilación auricular (30.5%).

En cuanto a variables generales y características clínicas de los pacientes, discriminadas por función tiroidea, como se muestra en la Tabla 7, no se documentaron diferencias significativas respecto a las comorbilidades, etiología de la falla cardíaca, estado clínico funcional determinado por la escala NYHA ni respecto a los síntomas de falla cardíaca. Respecto al tratamiento

farmacológico la distribución de la población fue similar, excepto que el manejo con IECA fue más frecuente en los pacientes con estado eutiroideo, no obstante, al comparar los subgrupos entre IECA/ARA/ARNI versus ninguno de ellos, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Las únicas diferencias se registraron en los subgrupos de géneros, ante más representación del género hombre en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y más representación del género mujer en los pacientes con hipotiroidismo manifiesto.

Tabla 3. Características generales de la población discriminada por subgrupos de función tiroidea

VARIABLE	1. Eutiroideo (n=49)		2. Hipotiroidismo manifiesto (n=36)		3. Hipotiroidismo subclínico (n=18)		p
	n, media o mediana	% o DE	n, media o mediana	% o DE	n, media o mediana	% o DE	
							<i>ns</i>
Edad (Años)	52,9	16,4%	59,3	15%	53	13,4%	
Genero (Número de personas)							<i><0,05</i>
Hombres	38	77,6%	20	55,6%	16	88,9%	<i><0,05</i>
Mujeres	11	22,4%	16	44,4%	2	11,1%	
Talla (Metros)	1,66	DE 0,09	1,62	DE 0,07	1,68	DE 0,07	<i>ns</i>
Peso (Kilogramos)	69,4	14,8%	66,5	12,8%	68,8	15,9%	<i>ns</i>
IMC (Kilogramos/metro cuadrado)	25	DE 4,6	25,3	DE 4,7	24,1	DE 4,9	<i>ns</i>
Actividad Física (Número de personas)							
Activo	12	24,5%	11	30,6%	6	33,3%	
Inactivo	9	18,4%	5	13,9%	3	16,7%	
Sedentario	28	57,1%	20	55,6%	9	50%	
Tabaquismo (Número de personas)							
Activo	2	4,1%	0	0	1	5,6%	<i>ns</i>

Extabaquismo	21	42,9%	12	33,3%	6	33,3%	<i>ns</i>
Nunca tabaquismo	26	53,1%	24	66,7%	11	61,1%	<i>ns</i>
Comorbilidades (Número de personas)							
Hipertensión arterial	23	46,9%	16	44,4%	9	50%	<i>ns</i>
Dislipidemia	25	51%	18	50%	10	55,6%	<i>ns</i>
Diabetes	11	22,4%	13	36,1%	6	33,3%	<i>ns</i>
Fibrilación auricular	14	28,6%	13	36,1%	5	27,8%	<i>ns</i>
Etiología de Falla cardiaca (Número de personas)							
Isquémica	27	55,1%	11	30,6%	6	33,3%	<i>ns</i>
Dilatada idiopática	6	12,2%	11	30,6%	7	38,9%	<i>ns</i>
Chagásica	1	2%	5	13,9%	1	5,6%	<i>ns</i>
Valvular	7	14,3%	3	8,3%	3	16,7%	<i>ns</i>
Otras	8		6	16,7%	1	5,6%	<i>ns</i>
RHBC (Número de personas)	21	42,9%	7	19,4%	7	38,9%	<i>ns</i>
Medicamentos (Número de personas)							
Beta bloqueador	49	100%	36	100%	18	100%	<i>NA</i>
IECA	14	28,6%	3	8,3%	2	11,1%	<i><0,05</i> <i>I vs 2</i>
ARA/ARNI	29	59,2%	28	77,8%	13	72,2%	<i>ns</i>
Calcio antagonista	2	4,1%	1	2,8%	1	5,6%	<i>ns</i>
Amiodarona	7	14,3%	6	16,7%	3	16,7%	<i>ns</i>
Digital	10	20,4%	10	27,8%	3	16,7%	<i>ns</i>
Ivabradina	12	24,5%	6	16,7%	6	33,3%	<i>ns</i>
ARM	38	77,6%	30	83,3%	13	72,2%	<i>ns</i>
NYHA ingreso (Número de personas)							
I	7	14,3%	3	8,3%	2	11,1%	<i>ns</i>

II	9	18,4%	8	22,2%	2	11,1%	<i>ns</i>
III	23	46,9%	17	47,2%	10	55,6%	<i>ns</i>
IV	10	20,4%	8	22,2%	4	22,2%	<i>ns</i>
Síntomas (Número de personas)							
Disnea	43	87,8%	34	94,4%	17	94,4%	<i>ns</i>
DPN	11	22,4%	8	22,2%	5	27,8%	<i>ns</i>
Ortopnea	9	18,4%	5	13,9%	5	27,8%	<i>ns</i>
Dolor torácico	17	34,7%	19	52,8%	6	33,3%	<i>ns</i>
Edemas	24	49%	17	47,2%	9	50%	<i>ns</i>
Ingurgitación yugular	24	49%	12	33,3%	10	55,6%	<i>ns</i>
Tos	2	4,1%	2	5,6%	2	11,1%	<i>ns</i>
Palpitaciones	2	4,1%	1	2,8%	2	11,1%	<i>ns</i>
<i>Siglas: RHBC Rehabilitación cardiaca, IECA Inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina, ARA Bloqueadores de receptor de Angiotensina II, ARNI Inhibidor de receptores de Angiotensina y Neprilisina, ARM Antagonista de receptor de mineralocorticoide, DPN Disnea Paroxística nocturna, IMC Índice de masa corporal, NYHA Clase funcional según la New York Heart Association.</i>							

La etiología de la falla cardíaca por orden de frecuencia de origen isquémica (42.9%), cardiomiopatía dilatada idiopática 24 pacientes (22.9%); dentro de las dilatadas con posible etiología, dos de estos pacientes por taquicardiomiopatía, por cardiopatía tóxica pos quimioterapia cada uno y dos pacientes con confirmación de mutación genética relacionada con la enfermedad (mevalonato kinasa); 14 pacientes con origen valvular de su cardiopatía (13.3%), de origen chagásica (6.6%) y por miocardiopatía inflamatoria (3.8%). Otras etiologías reportadas en menor proporción fueron de origen infiltrativa (por hemocromatosis), isquémica congénita por síndrome de Blind-White-Garland (ALCAPA - Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery – por sus siglas en ingles), fibrosis endomiocárdica, ventrículo izquierdo no compacto y miocardiopatía periparto.

Dentro de los síntomas reportados, la mayoría de los pacientes estaban en clase funcional NYHA III (47.6%) y IV (22.9%), en menor proporción NYHA II (18.1%) y clase I (11.4%), los síntomas de mayor prevalencia fue la disnea (91.4%), el dolor torácico anginoso (41%), los edemas periféricos (48.6%) y los síntomas por congestión (44.8%), disnea paroxística nocturna (23.8%) y ortopnea (19%); en correlación a los síntomas por biomarcadores, los valores de NT-proBNP con mediana de 2560 pg/mL (RIQ 731.5 – 6760).

En cuanto al tratamiento de la falla cardíaca, un 35% de los pacientes habían ingresado o fueron remitidos a rehabilitación cardíaca en la primera valoración; respecto al tratamiento farmacológico, el 100% de los pacientes estaban en terapia con beta bloqueadores, un 19% con Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y 67.6% con Sacubitrilo/Valsartan (ARNI); sólo un 13.3% no recibían algún tratamiento IECA, ARA o ARNI debido a intolerancia o contraindicación; un 22.9% en terapia con Ivabradina y 79% con antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). Un 16% de los pacientes estaban en manejo con amiodarona, igual porcentaje en terapia con digoxina y solo un 4% en terapia con calcio antagonistas no dihidropiridínicos.

Respecto a las variables antropométricas y de valoración funcional por ergoespirometría la talla media fue 1,65m (DE ± 0.08) con media de peso 68.3 Kg (DE ± 14.15) para un IMC de 24.9 (DE ± 4.6). La distribución de la actividad física fue 30 activos (28.6%), sedentarios 58 (55.2%) e inactivos 17 (16.2%). El VO₂ pico (ml/kg/min) presentó una mediana de 16.6 (RIQ 11.9-21.3); el VO₂ al primer umbral ventilatorio (VT1) con una media de 11.2 (DE ± 4.29) correspondiente al VO₂ predicho con una media de 52.2% (DE ± 18.3). Dentro de los parámetros ergoespirométricos de pronóstico en falla cardíaca se describen la presencia de ventilación oscilatoria solo en 6%, la pendiente de eficiencia ventilatoria (VE/VCO₂ slope) presentaban una mediana de 32.9 (RIQ 27.9-

38.5), la presión de dióxido de carbono al final de la espiración (PETCO₂) con una mediana de 32.9 (RIQ 27.9 – 38.5), la pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno (OUES) con mediana de 1.3 (RIQ 0.93 – 1.7). Otros parámetros de importancia reportados fueron el índice cronotrópico con media de 0.44 (DE ± 0.28), el índice de recuperación con mediana de 10 (RIQ 4.5 - 17) y la respuesta presora al ejercicio que fue hipotensiva en 17.1%, plana en 27.6% y normal en 52.4%.

Respecto a las variables ecocardiográficas reportadas con impacto pronóstico en falla cardíaca, la distribución de la fracción de eyección FEVI con media del 23% (DE ± 10) la hipertrofia ventricular se reportó en el 62% (el 98% excéntricas y 2% concéntrica); La presencia de valvulopatía se distribuyó en falla mitral moderada/severa en un 41%, falla tricuspídea moderada/severa en un 14%, falla aórtica moderada/severa en un 6.6%, y un caso con estenosis mitral, un caso estenosis aórtica, un caso de falla pulmonar; de estos el 14% con prótesis valvular (de estos 14 pacientes seis con cambio valvular quirúrgico y ocho intervenidos con reparo valvular mitral percutáneo con Mitra Clip). Cumpliendo criterio de dilatación auricular izquierda (81%) y dilatación del ventrículo izquierdo (80%); la disfunción diastólica en quienes era posible su valoración (no determinada en pacientes con fibrilación auricular ni plurivalvulopatía o prótesis valvular) estaba presente en el 61% (grado I el 34.4%, grado II 34.4% y grado III el 31.2%). Respecto a la función ventricular derecha, los parámetros reportados con valor pronóstico fue el área de acortamiento fraccionado (CAF) con distribución media 25% (DE ± 11.4) y el acortamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) con media de 15.4 mm (DE ± 4.3); el derrame pericárdico se reportó en 21.9%, sin reporte de taponamiento, pericarditis constrictiva ni engrosamiento pericárdico.

Del total de pacientes, 31 (29.5%) fueron indicados como candidatos a estudios e ingreso a lista de trasplante cardíaco, de los cuales se llevaron a cabo en ocho pacientes (7.6%) en el año siguiente

a la valoración; la necesidad de implante de algún dispositivo fue reportada en 62.9% para cardiodesfibrilador implantable (CDI), terapia de resincronización cardíaca (12.4%), marcapasos en 7.6% y solo en un paciente fue indicado y exitoso el implante de dispositivo de asistencia ventricular (Heart Mate 3). (Tabla 3)

Tabla 4. Dispositivos y terapias avanzadas discriminados por subgrupos de función tiroidea

Dispositivos (numero)	Eutiroides (n=49)		Hipotiroidismo manifiesto (n=36)		Hipotiroidismo subclínico (n=18)		p
	Media	%	Media	%	Media	%	
Implante CDI	30	61,2%	24	66,7%	11	61,1%	ns
Implante CRT	3	6,1%	8	22,2%	2	11,1%	ns
Estudio trasplante cardiaco	13	26,5%	13	36,1%	5	27,8%	ns
Indicación DAVI	0	0	1	2,8%	0	0	NA
Marcapaso	3	6,1%	4	11,1%	1	5,6%	ns

Siglas: CDI Cardiodesfibrilador, CRT Cardiorresincronizador, DAVI Dispositivo de asistencia ventricular

Con el seguimiento al año del ingreso al programa de Falla Cardíaca, los desenlaces clínicos fueron hospitalizaciones por cualquier causa con una mediana de 1 (rango entre 0 a 5) hospitalizaciones al año; la distribución de dichas hospitalizaciones fueron un 18% para ninguna, 36.2% para una hospitalización, 23.8% para dos hospitalizaciones, 12.4% para tres hospitalizaciones y para cuatro o más un 9.6%. (Tabla 4)

Tabla 5. Hospitalizaciones de causa cardiovascular discriminadas por subgrupos de función tiroidea

Cantidad de hospitalizaciones por causa cardiovascular (Número de personas)	Eutiroides (n=49)		2.Hipotiroidismo manifiesto (n=36)		3.Hipotiroidismo subclínico (n=18)		p
	Media	%	Media	%	Media	%	
0	11	22,4%	6	16,7%	2	11,1%	ns
Al menos una	38	77,5%	30	83,3%	16	88,9%	ns

1	19	38,8%	13	36,1%	6	33,3%	<i>ns</i>
2	8	16,3%	8	22,2%	7	38,9%	<i>ns</i>
3	8	16,3%	4	11,1%	1	5,6%	<i>ns</i>
4	1	2%	4	11,1%	0	0	<i>ns</i>
5	2	4,1%	1	2,8%	2	11,1%	<i>ns</i>

La mortalidad por cualquier causa se presentó en cinco pacientes (4.8%) y la mortalidad de causa cardiovascular solo en un paciente (0.9%); ante la baja incidencia de estos desenlaces, no se realizaron análisis estadísticos comparativos en este grupo, las características basales de esta población fueron: El 80% de la población hombres, con edad media 47.6 años (rango 31-74 años), el valor medio de TSH fue 2.5 mUI/L (DE \pm 3.3), todos catalogados como eutiroideos; la etiología de la falla cardíaca en este grupo fue de origen isquémica (80%) y valvular (20%), el 60% en clase funcional NYHA III y en clase funcional NYHA I y III 20% cada uno; la FEVI promedio de este grupo fue de 14% (DE \pm 10) y NTproBNP de 2427.4 (DE \pm 504.7). Respecto al tratamiento sin diferencias respecto al grupo global, 100% en terapia beta bloqueadora y 100% con algún IECA/ARA/ARNI, 60% con ARM y 30% con Ivabradina, digital y amiodarona.

El 80% de los pacientes se reportaron como sedentarios y solo el 40% había sido dirigido al programa de rehabilitación cardiovascular; en la valoración funcional ergoespiométrica fue numéricamente menor en este subgrupo con el VO₂ pico (ml/kg/min) media de 11.53 (DE \pm 2.76); el VO₂ al primer umbral ventilatorio (VT1) de 7.76 (DE \pm 3.35); ninguno de ellos con ventilación oscilatoria, la VE/VCO₂ slope de 49.6 (DE \pm 11.9) única variable mayor que la del grupo basal, que implica peor pronóstico, la PETCO₂ de 25.2 (DE \pm 2.5), la OUES de 0.6 (DE \pm 0.32). En las variables ecocardiográficas todos con dilatación auricular y ventricular izquierda, dos de ellos con valvulopatía mitral y tricuspídea moderada, con variables de disfunción ventricular derecha CAF

13.93% (DE \pm 11.3) y TAPSE de 14.9mm (DE \pm 2.2). Solo el 20% de la mortalidad total fue por causa cardiovascular, el restante correspondió a disfunción multiorgánica en contexto infeccioso y una complicación quirúrgica vascular de un pseudoaneurisma aórtico.

Respecto a los desenlaces clínicos para su análisis, se realizó un análisis bivariado entre el estado de disfunción tiroidea respecto a las hospitalizaciones, entre los 19 pacientes que no presentaron hospitalizaciones no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, el 22.4% fueron eutiroides, el 16.7% hipotiroidismo manifiesto y el 11.1% con hipotiroidismo subclínico ($p > 0.05$). Entre los que tuvieron al menos una hospitalización 86 pacientes (82%), de estos el 77.5% fueron eutiroides, el 83.3% reportados con hipotiroidismo manifiesto y el 88.9% con hipotiroidismo subclínico. Como se muestra en la tabla No 4, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con al menos una hospitalización, ni estratificados según el número de hospitalizaciones.

En el análisis de los pacientes con indicación o implante de dispositivo (Cardiodesfibrilador implantable – CDI; terapia de resincronización cardíaca – CRT; Marcapasos), así como el requerimiento de terapias avanzadas (Trasplante cardíaco o implante de dispositivo de asistencia ventricular – DAVI) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos estratificados según su función tiroidea, ver Tabla 3.

Respecto a las variables ecocardiográficas discriminadas por función tiroidea (Tabla 5) tampoco se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos, la presencia de válvula protésica (bien fuese implante valvular quirúrgico, o reparo valvular percutáneo) fue más representativo en el subgrupo de pacientes con hipotiroidismo manifiesto, condicionado a su vez

por ser el grupo con mayor representación de pacientes con falla mitral (30.6%) la cual fue la válvula con mayor intervención entre los subgrupos dado que de estos ocho pacientes (7.6% del total) fueron intervenidos con reparo valvular percutáneo con sistema MitraClip como fue descrito.

Tabla 6. Variables ecocardiográficas discriminadas por subgrupos de función tiroidea

Variables ecocardiográficas	Eutiroideo (n=49)		Hipotiroidismo manifiesto (n=36)		Hipotiroidismo subclínico (n=18)		p
	Media	%	Media	%	Media	%	
FEVI, media (DE)	23,8	10,3%	20,2	10,3%	20,7	9,4%	<i>ns</i>
Hipertrofia VI	27	55,1%	24	66,7%	11	61,1%	<i>ns</i>
Tipo de Hipertrofia							
Concéntrica	0	0	1	2,8%	0	0	<i>NA</i>
Excéntrica	27	55,1%	24	66,7%	11	61,1%	<i>ns</i>
Valvulopatía							
EAO severa	1	2%	0	0	0	0	<i>NA</i>
EM severa	1	2%	0	0	0	0	<i>NA</i>
IAo moderada	0	0	0	0	1	16,7%	<i>NA</i>
IAo severa	2	4,1%	0	0	3	5,6%	<i>ns</i>
IM moderada	9	18,4%	5	13,9%	3	16,7%	<i>ns</i>
IM severa	9	18,4%	11	30,6%	5	27,5%	<i>ns</i>
IP moderada	1	2%	0	0%	0	0	<i>ns</i>
IT moderada	2	4,1%	0	0%	1	5,6%	<i>ns</i>
IT severa	5	10,2%	5	13,9%	2	11,1%	<i>ns</i>
Válvula protésica	5	10,2%	28	77,8%	5	27,8%	<i>ns</i>
Dilatación AI	37	75,5%	32	88,9%	15	83,3%	<i>ns</i>
Dilatación VI	38	77,6%	29	80,6%	15	83,3%	<i>ns</i>
Disfunción Diastólica	31	63,3%	25	69,4%	7	38,9%	<i>ns</i>
Grado Disfunción Diastólica							

1	11	22,4%	6	16,7%	4	22,2%	<i>ns</i>
2	9	18,4%	11	30,6%	2	11,1%	<i>ns</i>
3	11	22,4%	8	22,2%	1	5,6%	<i>ns</i>
CAF, media	22,6	DE13,2	25,9	DE10,6	27,8	DE 9,3	<i>ns</i>
TAPSE	17	DE 5,1	15,3	DE 4,3	15,5	DE 3,1	<i>ns</i>
<i>FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo , VI Ventrículo Izquierdo, AI Aurícula izquierda, IAo Insuficiencia aortica, EAo Estenosis Aortica, IM Insuficiencia mitral , EM Estenosis mitral, IT Insuficiencia tricúspidea, ET Estenosis tricúspidea ,IP Insuficiencia pulmonar, EP Estenosis pulmonar, CAF Fracción de cambio de área ,TAPSE Desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo.</i>							

En relación a las variables antropométricas y funcionales determinadas por ergoespirometría discriminadas por función tiroidea (Tabla 6), tampoco se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos, la talla fue estadísticamente significativa mayor entre los pacientes con hipotiroidismo subclínico comparado con los pacientes hipotiroidismo manifiesto, no obstante esta diferencia no se evidenció al comparar con el índice de masa corporal (IMC). Aunque no estadísticamente significativo, numéricamente fue mayor el porcentaje de pacientes con ventilación oscilatoria y con respuesta presora hipotensiva en el subgrupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Tabla 7. Variables ergoespirométricas discriminadas por subgrupos de función tiroidea

Ergoespirometría	Eutiroides (n=49)		Hipotiroidismo manifiesto (n=36)		Hipotiroidismo subclínico (n=18)		<i>p</i>
	Media	% o DE	Media	% o DE	Media	% o DE	
VO₂ pico (ml/kg/min), mediana (RIQ)	16,7	13,3 - 20,4	13,7	10,8 - 20,8	19,5	15,5 - 22,3	<i>ns</i>
VO₂ VT1 (ml/kg/min), media (DE)	11,3	4	10,2	4,3	12,8	4,4	<i>ns</i>
VT1 %VO₂max, media (DE)	50	19,4	54,1	17,6	51,9	16,1	<i>ns</i>
Ventilación oscilatoria	2	4,1%	2	5,6%	2	11,1%	<i>ns</i>
VE/VCO₂ slope, mediana (RIQ)	32,9	27,1 - 40,7	33	29,3 - 39,2	30,1	22,1 - 37,6	<i>ns</i>
Índice Cronotrópico, media (DE)	0,46	0,29	0,4	0,25	0,41	0,25	<i>ns</i>

Índice de Recuperación, mediana (RIQ)	11	5, 0 - 22,0	8,5	2,8 - 24,5	8	4,0 - 17,3	<i>ns</i>
Respuesta presora							
Hipertensiva	7	14,3%	7	19,4%	3	16,7%	<i>ns</i>
Hipotensión	27	55,1%	16	44,4%	11	61,1%	<i>ns</i>
Normal	14	28,6%	11	30,6%	4	22,2%	<i>ns</i>
Plana	1	2%	2	5,6%	1	0,5%	<i>ns</i>
OUES (RIQ)	1,28	0,93 - 1,71	1,23	0,9 - 1,6%	1,5	1,0 - 1,9%	<i>ns</i>
PETCO₂ en reposo, mediana (RIQ)	25,81	DE 3,43	26,5	DE 4,2	25,3	DE 2,84	<i>ns</i>
<i>Siglas: VO₂ Consumo de Oxígeno, VT1 Primer Umbral Ventilatorio, IC índice cronotrópico, IR índice de recuperación, VE/VCO₂ Slope Eficiencia ventilatoria, OUES Oxygen uptake efficiency slope, PETCO₂ Presión de CO₂ al final de la espiración.</i>							

Como se evidenció , no se encontró diferencia estadísticamente significativa mediante prueba t de Student para ninguna de las variables de Ecocardiografía y Ergoespiometría que fueron planteadas, sin embargo, se observaron diferencias que clínicamente tendrían importancia , estas son la fracción de eyección del ventrículo izquierdo , Cambio de área fraccional del ventrículo derecho CAF , desplazamiento del anillo tricuspídeo TAPSE , VO₂ pico , VO₂ en primer umbral ventilatorio e índice de recuperación. Para ar claridad a esto se calculó el poder estadístico basado en comparación de medias , variación de las variables , tamaño de la muestra y Alpha 0.05, encontrando los siguientes valores. FEVI: 35%, CAF : 23,1%, TAPSE : 55% VO₂ pico : 92%, VO₂ en primer umbral : 22.4%, Índice de recuperación : 20.7%, OUES: 16,7%. A partir de lo anterior , para el presente estudio no se consideran variables con diferencia significativa, aunque se sugiere concordancia con los estudios previos para un papel pronóstico del consumo de oxígeno pico. Estas bajas cifras de poder estadístico posiblemente se relacionen con una muestra pequeña respecto a la ideal (225) para confiabilidad del 95% y error del 5% , además de la alta variación de los resultados.

11. Discusión

Los resultados encontrados en el presente estudio de cohorte retrospectiva permiten guiar el entendimiento de el papel de la disfunción tiroidea sobre la evolución clínica del paciente con falla cardiaca con fracción de eyección reducida, descartando una diferencia en los patrones ecocardiográficos entre pacientes eutiroideos e hipotiroideos tanto manifiestos como subclínicos, pero mostrando en la evaluación en ejercicio una diferencia clínica en los valores de VO_2 pico , Porcentaje del VO_2 pico en primer umbral ventilatorio, OUES (Pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno) e índice de recuperación de la frecuencia cardiaca en el primer minuto.

En la muestra elegida de la base de datos del grupo de Falla cardiaca en Fundación Clínica Shaio en el periodo de tiempo entre Enero de 2016 y Julio de 2019 no fue posible cumplir con la asociación de la patología tiroidea con los desenlaces clínicos propuesto Indicación de dispositivos y trasplante cardiaco, por ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos estudiados, sin embargo, las diferencias clínicas evidenciadas sugieren variables con potencial para estudio fisiopatológico y pronóstico en estudios prospectivos de mayor tiempo de seguimiento en pacientes con falla cardiaca y disfunción tiroidea coexistentes.

Caracterización.

La muestra contó con un total de 105 individuos, en su mayoría hombres (72,4%) en edad promedio de 55+/-15 años. Lo propuesto en un principio incluía una comparación entre Hipotiroidismo e Hipertiroidismo versus controles eutiroideos, sin embargo, de 107 pacientes iniciales, únicamente dos entraban en la categoría de hipertiroidismo subclínico, ninguno en hipertiroidismo manifiesto, por lo cual se definió analizar los grupos de hipotiroidismo manifiesto y subclínico versus controles

eutiroideos con falla cardíaca y fracción de eyección reducida. La población con disfunción tiroidea fue baja en el grupo, aunque el grupo de hipotiroidismo subclínico (17.1%) fue comparativamente similar respecto a lo reportados en las distintas series y meta análisis con rangos entre 4-20% (42); los valores medidos de función tiroidea (TSH, T4L y T3T) son biométricamente similares a los reportados en otros estudios, no obstante en la población evaluada hubo un número muy bajo de estudios analíticos de T3T (n = 15), por lo cual la definición de la función tiroidea se basó en valores de TSH y T4.

El grupo poblacional evaluado fue pequeño a pesar de la alta prevalencia de Falla cardíaca en nuestro país de 2% aproximadamente según las estadísticas nacionales (2); no obstante la población evaluada es una población especial, en estadios más avanzados y severos de falla cardíaca, evidenciado en un 68.6% de la muestra con clasificación funcional NYHA III y IV ,motivo por el cual se encuentran en seguimiento en un grupo especializado de Falla Cardíaca de un centro de alta complejidad, de este punto puede partir la diferencia del porque no se replica la evidencia de otros estudios publicados con características similares (14).

La población descrita fue homogénea y mostró distribución similar en variables de confusión como tabaquismo activo, comorbilidades, actividad física y terapia médica óptima en un gran porcentaje y en proporciones similares en los tres grupos. (Gráfico 1).

Dentro de las terapias adjuntas, se destaca el alto porcentaje de pacientes con asistencia a programa de rehabilitación cardiovascular (33%), terapia que ha demostrado su impacto en esta población, especialmente en aquellos con falla cardíaca de etiología isquémica (55).

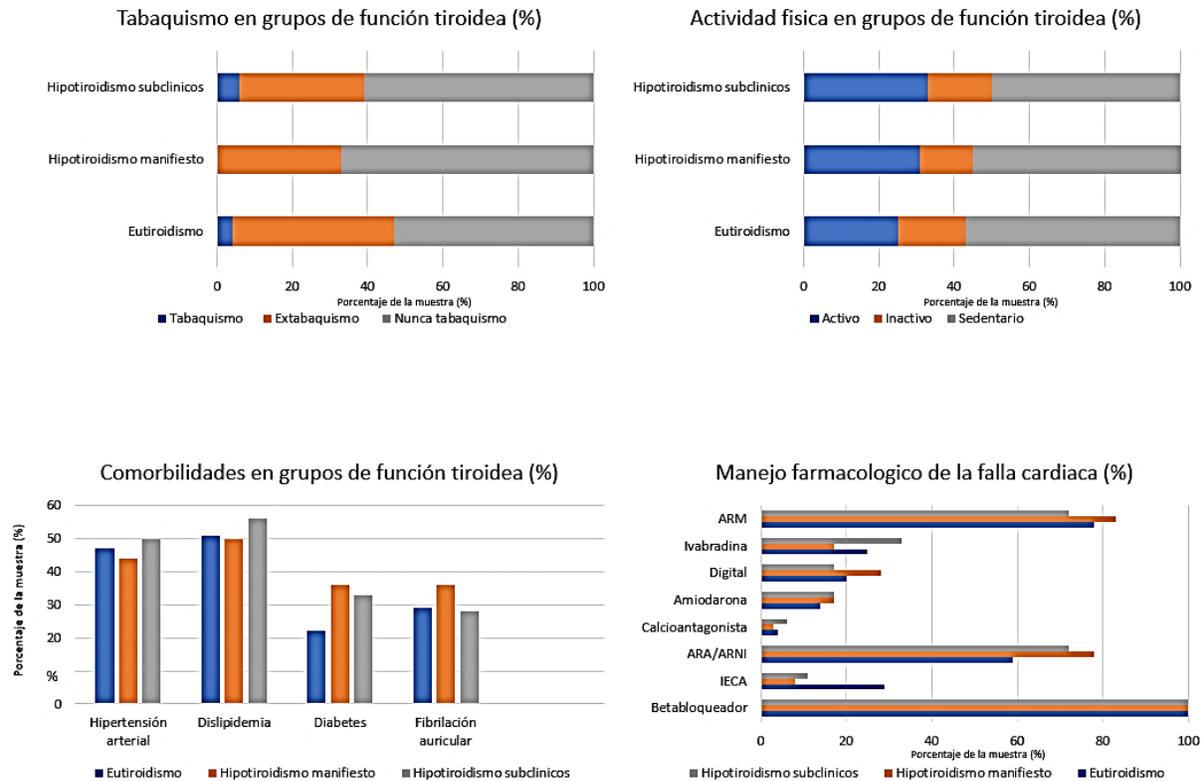


Gráfico 1. Variables de confusión en el estudio de la causalidad asociada a la disfunción tiroidea .Tabaquismo, actividad física, comorbilidades, manejo farmacológico en la Población por grupos de función tiroidea . Siglas: IECA Inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina, ARA Bloqueadores de receptor de Angiotensina II, ARNI Inhibidor de receptores de Angiotensina y Neprilisina, ARM Antagonista de receptor de mineralocorticoide.

Desenlaces clínicos

Mortalidad

El desenlace en mortalidad por todas las causas y por causas cardiovasculares se planteaba ser comparado con el estudio de Yang et al (48), donde se comprobó una asociación de mayor mortalidad y hospitalizaciones por todas las causas en hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico, sin tener en cuenta la causalidad específica por motivo cardiovascular.

Si bien la mortalidad cardiovascular asociada a falla cardíaca es alta (50% a tres años) dependiente de múltiples factores pronósticos (1), la incidencia de eventos de mortalidad en el presente estudio fue baja, por el seguimiento a corto plazo en un año y otros factores que impactan en este desenlace, uno de gran impacto es el seguimiento estricto en un programa especializado multidisciplinario de

falla cardíaca, con las intervenciones que devienen de este, como se describe el alto porcentaje de pacientes con terapia médica óptima avalada por guías (17-20), impacto ya descrito con otros modelos internacionales con los seguimientos ambulatorios por grupos de falla cardíaca (55). Desafortunadamente, ante el bajo número de desenlaces reportados en la muestra, no fue posible realizar análisis comparativos, por lo cual no es posible concluir en este estudio la asociación de disfunción tiroidea con el desenlace de mortalidad en este grupo.

Hospitalización

La variable de hospitalización a un año de seguimiento no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes eutiroideos versus aquellos con disfunción tiroidea, un 82% de los pacientes en la población evaluada presentó al menos una hospitalización sin demostrarse una diferencia entre la primera o más hospitalizaciones en relación a la función tiroidea; porcentualmente fue más frecuente que la población con hipotiroidismo subclínico tuviera al menos una hospitalización o más (88.9%) y en aquellos que tuvieron más de tres hospitalizaciones el porcentaje fue mayor para este subgrupo, seguido en frecuencia del grupo de Hipotiroidismo manifiesto (83.3%), mayores que la cifra para el grupo de Eutiroideos (77.5%), en concordancia a los reportes descritos en la literatura(48), no obstante no hubo una diferencia estadísticamente significativa; esto puede ser resultado del tamaño de muestra pequeño, deberán hacerse estudios ulteriores, a mayor escala para corroborar tales hallazgos y valorar posibles diferencias significativas en esta población. Según lo anterior, de la misma manera que sucedió con el desenlace mortalidad, no fue posible cumplir con el objetivo de asociar diferencias en la función tiroidea con desenlaces de hospitalización.

Indicación de dispositivos y trasplante cardiaco

La indicación de Cardiodesfibrilador no mostró diferencia significativa entre los tres grupos, aunque de forma numérica porcentual parece haber una mayor presencia en el grupo de Hipotiroidismo manifiesto en la indicación de Cardiorresincronizador , podría esto indicar dentro del efecto de la patología tiroidea instaurada sobre el paciente con falla cardíaca y FEVI reducida , que pueden coexistir trastornos de conducción que aún no se presentan en fase subclínica, pero es un aspecto a profundizar en nuevos estudios. En acuerdo con esta posibilidad se encuentra porcentualmente el doble de pacientes con marcapaso en el grupo de Hipotiroidismo manifiesto respecto a los grupos de Eutiroides y de Hipotiroidismo subclínico, pero sin una diferencia estadísticamente significativa que permita una conclusión definitiva en el presente estudio.

En la indicación de trasplante cardíaco no se observaron diferencias significativas entre los grupos y respecto al Dispositivo de asistencia ventricular sólo se contó con un individuo correspondiente al grupo de Hipotiroidismo manifiesto.

Ecocardiografía

Son escasos los estudios de disfunción tiroidea con variables ecocardiográficas, el estudio de Sato y colaboradores (47) evaluó este subgrupo tras un mes después de una compensación de falla cardíaca agudizada; los datos evaluados en el presente estudio se toman en un periodo de seis meses previo y/o posterior al ingreso al programa de falla cardíaca bajo terapia médica óptima; esto pueda impactar en algunas de las variables ecocardiográficas que son modificables según el estadio y compensación de la falla cardíaca; no obstante, en el estudio de Sato solo hubo asociación de la disfunción tiroidea con la disfunción diastólica, no replicado en el presente estudio ni con las otras variables ecocardiográficas descritas; nuevamente uno de los factores de confusión es el estadio avanzado de estos pacientes con FEVI severamente reducidas, un gran porcentaje con dilatación severa de cavidades izquierdas, con disfunción ventricular derecha asociada. El derrame

pericárdico, que se ha descrito en asociación con los estados hipotiroideos, tuvo una baja representación del 22%, no obstante, la población evaluada estaba bajo seguimiento ambulatorio y bajo control de perfiles tiroideos, grupo en el que se espera una menor proporción de mixedema asociado (Gráfico 3). En resumen, en el apartado ecocardiográfico, a pesar de la explicación teórica de la función de la triyodotironina sobre la síntesis de cadenas pesadas alfa de mioglobina en el cardiomiocito y el fosfolamban, parece no reproducirse al menos en el apartado ecocardiográfico en reposo, de acuerdo con la ausencia de hallazgos en estudios previos. Esto anula la hipótesis planteada para el aspecto ecocardiográfico y limita el cumplimiento del objetivo de este objetivo, sin embargo, se observa que hubo una diferencia numérica en las variables dirigidas a valorar el ventrículo derecho CAF y TAPSE, por lo cual se sugiere que a pesar del bajo poder en el presente estudio, serían variables interesantes para tener en cuenta en estudios posteriores.

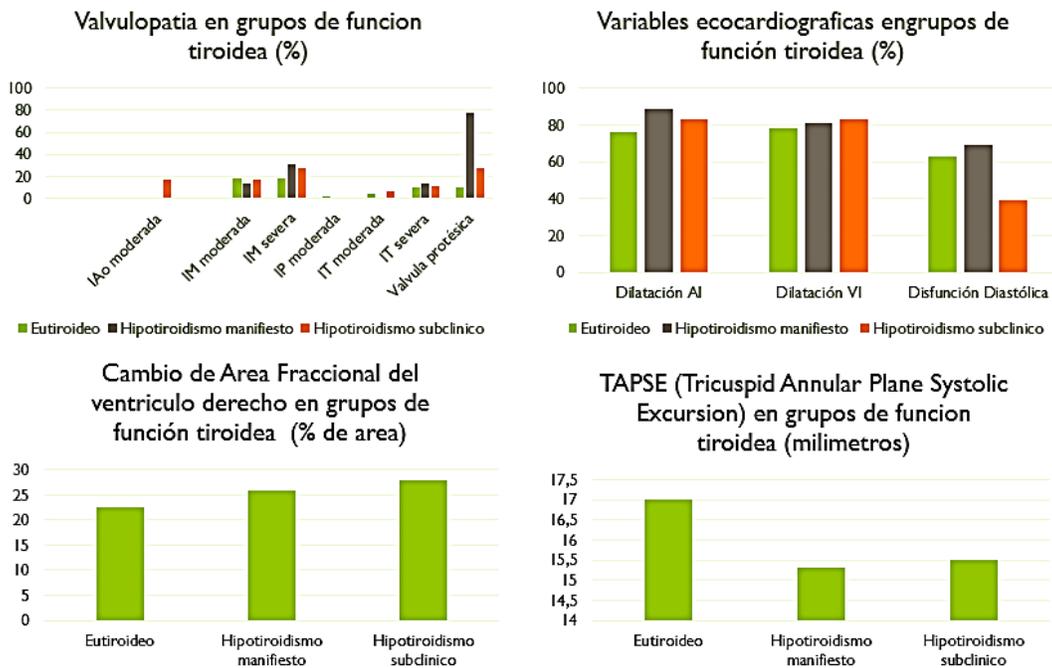


Gráfico 2. Hallazgos ecocardiográficos por grupos de función tiroidea. FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, VI Ventrículo Izquierdo, AI Aurícula izquierda, IAo Insuficiencia aortica, EAO Estenosis Aortica, IM Insuficiencia mitral, EM Estenosis mitral, IT Insuficiencia tricúspidea, ET Estenosis tricúspidea

Ergoespirometria

- *Consumo de oxígeno (VO_2)*

Se encontró una población con un VO_2 pico medio de 16 ml/kg/min, similar a la encontrada en el estudio de Sato et al (47) donde utilizando las variables VO_2 pico y pendiente de VE/ VCO_2 en pacientes con Eutiroidismo e hipotiroidismo subclínico mostraron una diferencia significativa del VO_2 pico de 15,9 \pm 4,6 ml/kg/min vs 14 \pm 3,8 ml/kg/min y mayor pendiente de VE/ VCO_2 en el grupo con hipotiroidismo subclínico (33,8 \pm 7,8 vs 38,1 \pm 7,2); En el presente estudio sin embargo, los resultados no son similares, mostrando valor promedio de VO_2 pico mayor en los pacientes con hipotiroidismo subclínico respecto al grupo de pacientes eutiroides (16,7 vs 19,5 ml/kg/min), aunque si se observaron menores valores en el grupo de hipotiroidismo manifiesto (13,7 ml/kg/min), el cual no fue valorado en estudios previos.

Al revisar la base de datos, se encontró en el grupo de Hipotiroidismo subclínico que el aumento de su media correspondía a 2 pacientes con VO_2 pico en valores de 20,1 y 23,2 ml/Kg/min; Al calcular la media sin estos datos aislados, el valor se asemeja al del grupo de Hipotiroidismo manifiesto. Por tanto, ante esta aclaración y el poder estadístico calculado de 92%, se considera de la misma manera que en el estudio de Sato, que la variable VO_2 pico mantiene un papel importante en el pronóstico del paciente con falla cardíaca y podría verse afectado con la coexistencia de disfunción tiroidea, podría ser considerada en estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra.

- *Pendiente de la relación VE/VCO₂*

De forma igualmente contradictoria al estudio de Sato (47), la pendiente de VE/VCO₂ en el grupo de hipotiroidismo subclínico con valor de 30.1 en este estudio fue menor que en los pacientes eutiroides de 32.9, en el caso de esta variable también se encontró menos favorable para los pacientes con hipotiroidismo manifiesto respecto al hipotiroidismo subclínico, pero no hubo diferencia con el grupo de eutiroides. Ver Gráfico 3.

Aparte de estas variables evaluadas por Sato (47), en el presente estudio se exploraron otras variables submaximales representantes de la cinética del consumo de oxígeno, la primera de éstas, el valor de consumo de oxígeno y porcentaje de VO₂ pico en el primer umbral ventilatorio, para el cual se encontró un menor valor en el grupo de hipotiroidismo manifiesto respecto a los otros dos grupos, obteniendo un valor de VO₂ de 10.2(54.1% de VO₂ pico) vs 11.3ml/kg/min (50% de VO₂ pico) y 12.8(51.9% de VO₂ pico) del grupo de eutiroides e hipotiroidismo subclínico respectivamente ; Estos datos no mostraron diferente estadísticamente significativa , sin embargo respecto a lo conocido por el estudio de Hearon (26), los hallazgos de este estudio muestran entonces para el grupo de Hipotiroidismo manifiesto un valor de VO₂ en primer umbral ventilatorio en límites establecidos de asociación a mayor mortalidad.

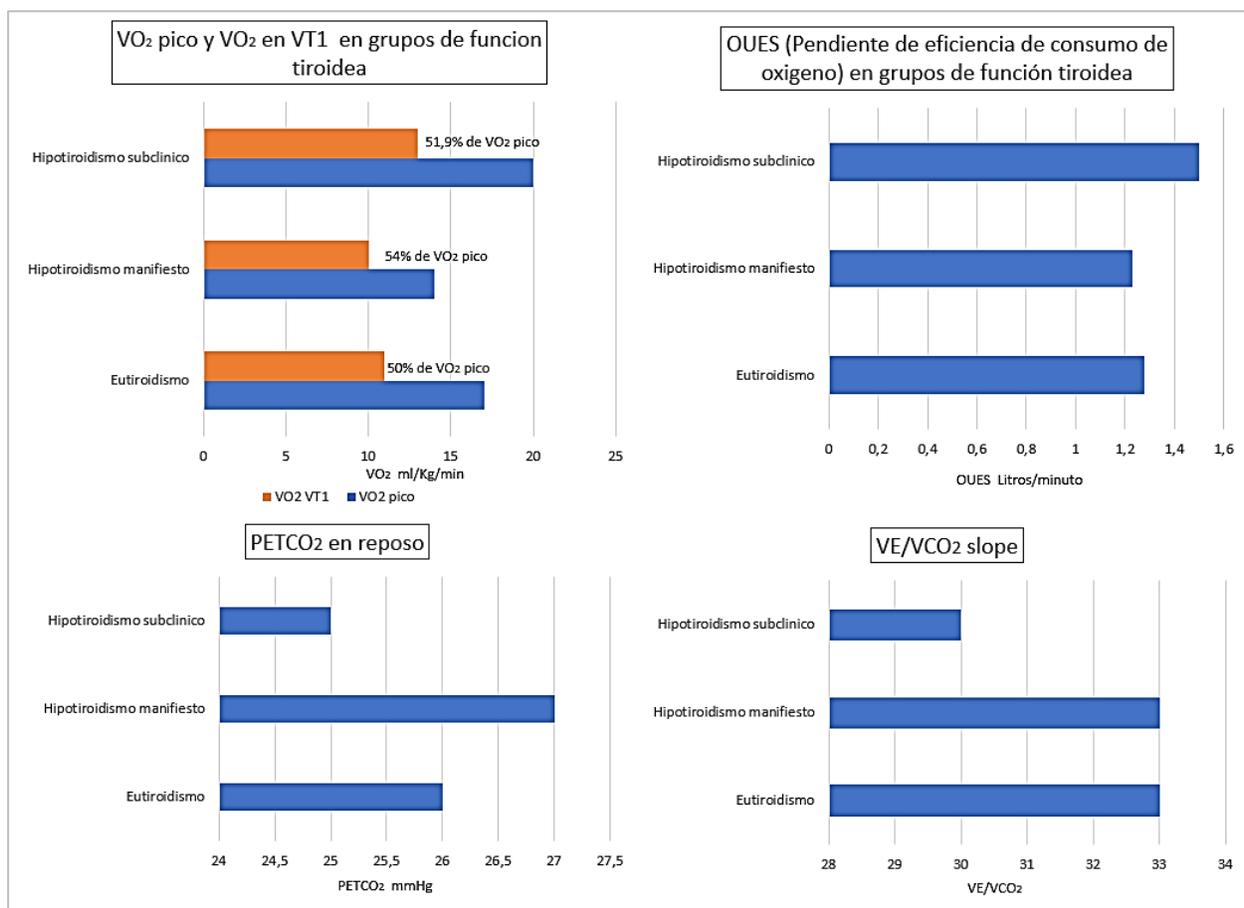


Gráfico 3. Hallazgos máximos y submáximos en Ergoespirometría, por grupos de función tiroidea. Siglas VO₂ Consumo de Oxígeno, VT1 Primer Umbral Ventilatorio, IC índice cronotrópico, IR índice de recuperación, VE/VCO₂ Slope Eficiencia ventilatoria, OUES Oxygen uptake efficiency slope, PETCO₂ Presión de CO₂ al final de la espiración.

- *Pendiente de la eficiencia de consumo de oxígeno OUES*

El OUES (Oxygen uptake efficiency slope por sus siglas en inglés), no mostró diferencia estadísticamente significativa en los grupos de Hipotiroidismo manifiesto y subclínico respecto al grupo de eutiroidismo, sin embargo, se observó un valor numérico menor en el grupo de hipotiroidismo manifiesto (1.25 vs 1.23), y un valor mayor en el grupo de 1.5 en el grupo de hipotiroidismo subclínico, recordando un valor de pronóstico favorable en 1.47 o mayor (25). A partir de lo anterior, esta variable podría ser prometedora en estudios ulteriores dado su carácter

estable en intensidades submaximales, para dar mayor claridad al efecto de la disfunción tiroidea en falla cardiaca. Ver Gráfico 3.

- *Presión al final de espiración de CO₂ PETCO₂*

En contraste con la mayoría de variables anteriores que muestran menor favorabilidad para el grupo de Hipotiroidismo manifiesto, la cifra de PETCO₂ para el grupo de Hipotiroidismo subclínico fue menos favorable, sin embargo, no se observa una diferencia numérica estadísticamente significativa que permita establecerlo como un marcador potencial en pronóstico en esta población. Su valor de corte para mal pronóstico en falla es definido en valores menores de 33 mmHg, y en el presente estudio se encontraron valores para eutiroideos 25.81, Hipotiroidismo manifiesto 26.5mmHg, Hipotiroidismo Subclínico 25,3mmHg, esto permite concordar con su valor pronóstico en pacientes con falla cardiaca, sin embargo no se puede correlacionar con la existencia de disfunción tiroidea.

- *Respuesta hemodinámica*

En el aspecto de respuesta hemodinámica al ejercicio, se evidenció una incompetencia cronotrópica similar en los 3 grupos, similar a lo que mostraba el estudio de Mainenti (39) donde reportaba índice cronotrópico de 0.85 en hipotiroidismo subclínico respecto a 0.94 en eutiroideos, sin embargo a pesar de la similitud, en el presente estudio se encontró que el índice cronotrópico se situó en 0.46 para eutiroideos, 0.4 en hipertiroideos manifiestos y 0.41 para hipotiroidismo subclínico, posiblemente relacionado con manejo farmacológico no tenido en cuenta en el estudio de Sato.

A pesar de este comportamiento similar en ejercicio, en recuperación se evidenció una diferencia de tres unidades en el índice de recuperación a favor del grupo de eutiroides respecto a los grupos de disfunción tiroidea; Éste hallazgo en concordancia con el estudio realizado por Sunita (35), donde se encontró mayor frecuencia cardíaca al minuto de recuperación, en pacientes con hipotiroidismo subclínico, esto de acuerdo al postulado de una disfunción parasimpática en Hipotiroidismo, que se establece y persiste a pesar de tener una correcta suplencia hormonal. Ver Gráfico 4.

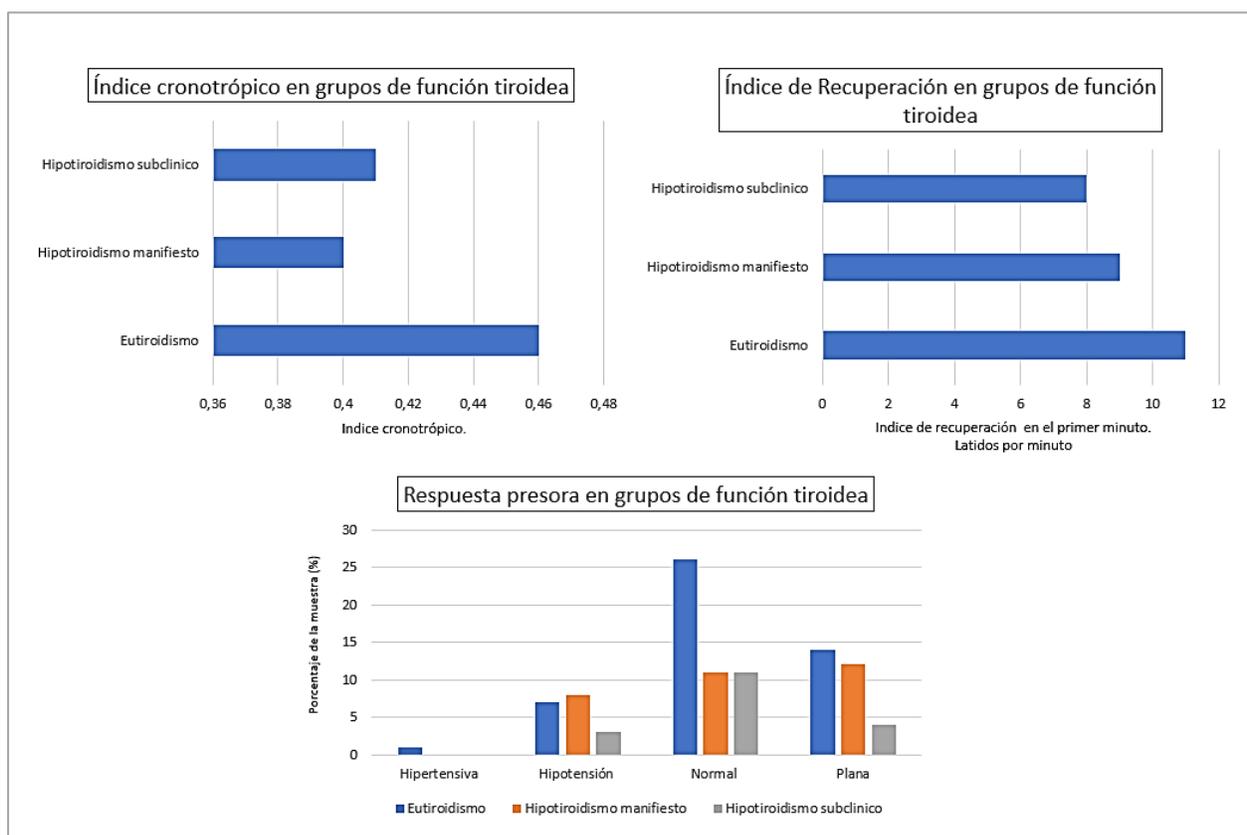


Gráfico 4. Respuesta hemodinámica en ejercicio en grupos de función tiroidea

Resumiendo el apartado de evaluación de los pacientes en ejercicio, no se logró cumplir con el objetivo de crear criterios nuevos para la evaluación del pronóstico del paciente con falla cardíaca a través de la ergoespirometría, pero los hallazgos en variables como el VO_2 pico, VO_2 en el primer umbral ventilatorio, OUES e índice cronotrópico de recuperación, permiten dar un paso adelante

para la comprensión y cumplimiento de este objetivo a largo plazo dadas las diferencias clínicas encontradas y la observación del hipotiroidismo establecido como un factor limitante o persistente a pesar de su manejo.

En conjunto estos hallazgos en ejercicio, dan una idea del impacto de la disfunción tiroidea sobre la capacidad cardiopulmonar y sobre el comportamiento del paciente con falla cardiaca, en acuerdo con estudios como el de Lankhaar, Mainenti, Yang o Fontana (56,39,48,34), donde consistentemente asocian un estado de hipotiroidismo manifiesto pre tratamiento con una función pulmonar disminuida y un desempeño reducido en ejercicio, sin embargo en los estudios previos, al suplir con levotiroxina, mencionan un retorno a la normalidad en respuesta hemodinámica y en capacidad cardiopulmonar (39), aspecto que en el presente estudio es totalmente contradicho, dado que se encuentra que la presencia de enfermedad tiroidea a pesar de estar tratada, condiciona resultados menos favorables en el paciente con falla cardiaca. Dentro de las posibilidades que destacan en dichos estudios para explicar este condicionamiento en el paciente con hipotiroidismo se encuentran el efecto hormonal sobre el trofismo de los cardiomiocitos, el efecto metabólico a nivel mitocondrial, modulación energética sobre el musculo esquelético, modulación simpática y efecto relajante en vasculatura periférica (56,34,48). En estos aspectos se pudo contribuir parcialmente en este estudio, al incluir variables como el OUES (25) y la eficiencia ventilatoria, PETCO₂, que incluyen de manera integral los aspectos cardiacos, vasculares, pulmonares y musculares en un solo conjunto. Así, ante la ausencia de diferencias significativas en el aspecto de ecocardiografía, con relativa diferencia numérica en OUES se podría sugerir que el impacto de la disfunción tiroidea sobre la capacidad cardiopulmonar en el paciente con falla cardiaca corresponde a un origen multifactorial, muscular, autonómico y energético, antes que a un aspecto morfológico

en el cual únicamente se encontró variación en presencia de reemplazo valvular, mas no en otros parámetros planteados.

Fortalezas y debilidades

Las fortalezas del estudio reposan en el hecho de la valoración de población con falla cardíaca en estadios avanzados (NYHA III-VI), multicomorbidos, con tratamiento médico óptimo; es el primer estudio, que evalúe múltiples tópicos de pronóstico en falla cardíaca tanto como variables demográficas, comorbilidades, variables ecocardiográficas y ergoespirométricas, desenlaces de mortalidad y hospitalización y de requerimiento de dispositivos.

Las debilidades del presente estudio datan del análisis retrospectivo de la información almacenada en bases de datos (de colección prospectiva y seguimiento estricto en la institución en mención); en la escasa muestra recolectada ante los criterios de inclusión para obtener información completa de los pacientes, de ser un estudio unicéntrico. Al ser un estudio observacional, no se puede dar una conclusión definitiva respecto al riesgo pronostico asociado de la disfunción tiroidea en falla cardíaca, por lo cual motiva a la realización de estudios prospectivos multicéntricos.

12. Conclusiones

Entre los pacientes con disfunción tiroidea (hipotiroidismo manifiesto e hipotiroidismo subclínico) y falla cardíaca con fracción de eyección reducida en la población relacionada en este estudio, no se logró establecer alguna asociación en los desenlaces clínicos de mortalidad u hospitalizaciones de causa cardiovascular a un año, ni establecer mediante hallazgos estadísticamente significativos, un parámetro cuya diferencia pueda ser sugerida para establecerse como marcador pronóstico en falla cardíaca con disfunción tiroidea.

Dentro de las variables entre grupos de hipotiroidismo subclínico y manifiesto no se evidenciaron diferencias significativas en el aspecto morfológico valorado desde la ecocardiografía, observándose en todos los grupos un predominio de hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo y una mayor incidencia de valvulopatía mitral y reemplazo valvular en hipotiroidismo manifiesto, sin cambios significativos en aurícula izquierda, TAPSE o CAF, e incluso encontrándose cifras más desfavorables en disfunción diastólica para el grupo de eutiroidismo. Esto entra en contradicción con la explicación teórica biológica del papel de la disfunción tiroidea sobre la modulación sarcoplásmica de la síntesis de cadenas pesadas de mioglobina y fosfolamban.

Respecto a la valoración ergoespirométrica, numéricamente se evidenciaron algunas diferencias que pueden mostrar una alteración funcional en el grupo de hipotiroidismo manifiesto aun con suplencia hormonal en las variables VO_2 pico, VO_2 en primer umbral ventilatorio, Pendiente de VE/VCO_2 y OUES además de una diferencia en la respuesta hemodinámica en recuperación desfavorable también para el grupo de hipotiroidismo manifiesto. Esto podría dar una idea a

esclarecer, de que el establecimiento de la enfermedad tiroidea puede implicar un defecto irreversible sobre el sistema nervioso parasimpático y sobre la gestión energética mitocondrial y de fosfocreatina que podría estudiarse mediante otros métodos como la Variabilidad del ritmo cardiaco. Sin embargo, queda la incógnita respecto al Hipotiroidismo subclínico, ¿En qué momento se debería actuar para prevenir estos efectos negativos autonómicos y energéticos que nos sugieren los resultados en el paciente con enfermedad tiroidea establecida a pesar de la suplencia hormonal? , es un vacío que persiste en el conocimiento, pero en el cual se sugiere que las variables submaximales incluidas en el presente estudio podrían ser útiles en estudios prospectivos.

Hay una tendencia hacia peores desenlaces en los pacientes con hipotiroidismo subclínico pero la diferencia no es significativa en la población evaluada; posiblemente la enfermedad cardíaca avanzada, el seguimiento en un grupo de Falla Cardíaca avanzada, la terapia médica óptima y terapias adjuntas avanzadas en este subgrupo, impacten en los desenlaces de estos pacientes independiente de la función tiroidea. Los hallazgos motivan a la generación de estudios prospectivos a mayor escala para explorar la verdadera asociación entre disfunción tiroidea y falla cardíaca; Así mismo, la necesidad de explorar a futuro los beneficios de la terapia de suplencia hormonal en estos pacientes para modificar el pronóstico de la falla cardíaca.

13. Referencias bibliográficas

1. Benjamin, EJ., Hunter, P., Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528.
2. Gomez E. Introducción, epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(S1):6-12.
3. Garmendia M., Santos Palacios S., Guillen-Grima F., Galofri J.C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99(3). – P. 923-31.
4. Gomberg-Maitland M¹, Frishman WH. Thyroid hormone and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1998;135:187-96.
5. Soto, JR, Verbeke. Thyroid dysfunction and heart. *rev. Med. Clin. Condes* - 2015; 26(2) 186-19.
6. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1026-7.
7. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular syndrome. *N Engl J Med* 2001; 334: 501-509.
8. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295:1033–1041. doi: 10.1001/jama.295.9.1033.

9. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365–1374. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
10. Collet TH, Gusssekloo J, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172:799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402.
11. Åsvold BO, Vatten LJ, Bjørø T, et al. Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range and risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis of 14 cohorts. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1037–1047. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0930.
12. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126:1040–1049. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
13. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010;122:385–393. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.9179222.
14. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. Heart failure 2018 Dec;11(12):e005266.
15. Chuang CP, Jong YS, Wu CY, Lo HM. Impact of triiodothyronine and N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide on the long-term survival of critically ill patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:845-50
16. Prado-Uribe MC, et al. La disminución de triyodotironina se asocia con la elevación del péptido natriurético cerebral N-terminal y con la mortalidad en pacientes en diálisis. *Nefrología*

Madrid. 2017, vol.37, n.6, pp.598-607. ISSN 1989-2284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.015>.

17. Clyde W. Yancy , Mariell Jessup , Biykem Bozkurt , Javed Butler , Donald E. Casey Jr , Mark H. Drazner , Gregg C. Fonarow , Stephen A. Geraci , Tamara Horwich , James L. Januzzi. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240–e327.
18. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200.
19. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Oct;21(10):1169-1186. doi: 10.1002/ejhf.1531. Epub 2019 Aug 30.
20. Clyde W. Yancy , Mariell Jessup , Biykem Bozkurt , Javed Butler , Donald E. Casey Jr , Monica M. Colvin , Mark H. Drazner , Gerasimos S. Filippatos , Gregg C. Fonarow. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161.

21. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 Jan;20(1):3-15. doi: 10.1002/ejhf.979. Epub 2017 Sep 18.
22. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016 Aug;4(8):607-16. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.022. Epub 2016 Jun 8.
23. Wilson Nadruz Jr , Erin West , Morten Sengeløv, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *JAHA.*2017. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006000>.
24. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure.. *Circulation.* 1991.
25. Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, Nellens P, Andries E, Vanderheyden M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *Am Heart J.* 2005 Jan;149(1):175-80.
26. Hearon Jr CM, Sarma S, Dias KA, Hieda M, Levine BD. Impaired oxygen uptake kinetics in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2019 Oct;105(20):1552-1558.
27. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications.*Chest.* 2002 May;121(5):1572-80.
28. Siciliano G, Monzani F, Manca ML, Tessa A, Caraccio N, Tozzi G, et al. Human mitochondrial transcription factor A reduction and mitochondrial dysfunction in Hashimoto's hypothyroid myopathy. *Mol Med.* 2002 Jun;8(6):326-33.

29. Schlenker EH. Effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing: Human studies and animal models. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012 Apr 30;181(2):123-31. doi: 10.1016/j.resp.2012.02.007. Epub 2012 Feb 28.
30. Sadek SH, Khalifa WA, Azoz AM. Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Annals of thoracic medicine* 2017 Jul;12(3):204-208.
31. Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK, et al. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol.* 2006 Apr;154(4):501-10.
32. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017;13(2):55–59. doi:10.14797/mdcj-13-2-55
33. Akcakoyun M1, Emiroglu Y, Pala S, et al. Heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with subclinical hypothyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Jan;33(1):2-5. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02567.x. Epub 2009 Nov 9.
34. Lankhaar JAC, de Vries WR, Jansen, Jaap A. C. G, Zelissen PMJ, Backx FJG. Impact of Overt and Subclinical Hypothyroidism on Exercise Tolerance: A Systematic Review. *Research Quarterly for Exercise and Sport* 2014 Jul 3;85(3):365-389.
35. Sunita, Mahajan AS, Jain A, Singh N, Mishra T. Heart rate and blood pressure response to exercise and recovery in subclinical hypothyroid patients. *International journal of applied & basic medical research* 2013 Jul;3(2):106-110.
36. Hackney AC, Saeidi A. The thyroid axis, prolactin, and exercise in humans. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 2019 Dec;9:45-50.
37. Werneck FZ, Coelho EF, et al. Pulmonary Oxygen Uptake Kinetics During Exercise in Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2014 Jun 1;24(6):931-938.

38. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Dec;81(12):4224-8.
39. Mainenti M, Vigário P, Teixeira P, Maia M, Oliveira F, Vaisman M. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009 May;32(5):470-473.
40. Roeters et al 2009 Baumgartnera C., Bluma RM., Rodondia N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14058. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2014.14058>
41. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction, Cardiac Function, and the Risk of Heart Failure The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1152–9.
42. Francisco JC, Cunha RC, Cardoso MA, Simeoni RB, Guarita-Souza LC, et al. (2013) The Effects of Total Thyroidectomy on Cardiac Function in Old Rats using Echocardiographic Measures. *J Clin Exp Cardiol* S11: 006. doi:10.4172/2155-9880.S11-006
43. Quari, FA. Hypothyroidism Associated with Echocardiographic Abnormalities. *Intern Med* 2017, 7:2.
44. Varma R, Jain AK, Ghose T. Heart in hypothyroidism--an echocardiographic study. *J Assoc Physicians India.* 1996 Jun;44(6):390-2.
45. Rawat B, Satyal A. An echocardiographic study of cardiac changes in hypothyroidism and the response to treatment. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2004 Jul-Sep;2(3):182-7.
46. González Vélchez F, Castillo L, Pi J, Ruiz E. Cardiac manifestations of primary hypothyroidism. Determinant factors and treatment response. *Rev Esp Cardiol.* 1998 Nov;51(11):893-900.

47. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients. *Can J Cardiol.* 2018 Jan;34(1):80-87. doi: 10.1016/j.cjca.2017.10.021. Epub 2017 Nov 8.
48. Yang, G., Wang, Y., Ma, A. *et al.* Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*19, 83 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1055-x>.
49. Mishra TK, Routray SN, Das S, Behera M. Left ventricular dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and its reversibility after hormone therapy. *J Assoc Physicians India.* 2005 Nov;53:943-6.
50. Almira hadžović-džuvo et al.: echocardiographic evaluation of cardiac function in female patients with thyroid disorders. *Bosnian journal of basic medical sciences* 2010; 10 (2): 114-115
51. Hoftijzer HC, Bax JJ, Heemstra KA, Bleeker GB, Delgado V, van der Klaauw AA, Romijn JA, Smit JW, Corssmit EP. Short-term overt hypothyroidism induces discrete diastolic dysfunction in patients treated for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest.* 2009 Mar;39(3):204-10.
52. Vahid Reza Dabbagh Kakhki1, Afsoon Fazli Nezhad2, Seyed Rasoul Zakavi1, Esmaeel Rahmani1, Ramin Sadeghi1, Narjes-Khatoon Ayati. Echocardiographic left ventricular functional changes in acute hypothyroidism vs. subclinical hyperthyroidism in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Iran J Nucl Med* 2011;19(2):28-37
53. Howlett, O. Mann, R. Baillie, R. Hatheway, A. Svendsen, R. Benoit, *et al.* Heart failure clinics are associated with clinical benefit in both tertiary and community care settings: Data from the Improving Cardiovascular Outcomes in Nova Scotia (ICONS) registry. *Can J Cardiol*, 25 (2009), pp. 306-311

54. Fernán Mendoza, Claudia Jaramillo, Marcela Poveda, Efraín Gómez, Silvia Martínez y Andrés Felipe Canro Contrapulsación externa aumentada, un tratamiento no invasivo recomendado para la angina refractaria, valoración de la clase funcional y la calidad de vida. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(3):230-240
55. R. Taylor, A. Brown, S. Ebrahim, *et al*. Exercise based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 116 (2004), pp. 682-692
56. Fontana M, Passino C, Poletti R, Zyw L, Prontera C, Scarlattini M, et al. Low triiodothyronine and exercise capacity in heart failure. *International Journal of Cardiology* 2010;154(2):153-157.