



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA O. MOURET ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA ”

Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en
Pacientes Hipertiroideos Bajo Tratamiento Betabloqueador

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA

DR. PEDRO RIVERA LARA

Asesor: Dr. Milton Ernesto Guevara Valdivia
Dr. Pedro Mendoza Martínez
Dr. Rubén Baleon Espinoza
Dr. Joaquín Vargas Peñafiel

MEXICO, D.F. 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de División de Educación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “ La Raza ”

Dr. Rubén Baleon Espinosa

Titular del Curso

Dr. Pedro Rivera Lara

Residente de Tercer año de Cardiología de la UMAE Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional “ La raza ”

Número de Registro

R-2013-3501-3

INDICE

Caratula	1
Hoja de autorización de tesis	2
Indice	3
Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes	6
Material y métodos	10
Resultados	13
Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	27
Anexos	30

RESUMEN

Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Pacientes Hipertiroideos Bajo Tratamiento Betabloqueador

Objetivo: Determinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes hipertiroideos que reciben tratamiento con propanolol 40 mg cada 8 hrs y pacientes hipertiroideos con dosis bajas de propanolol.

Material y Métodos: Se realiza estudio observacional, transversal y descriptivo en el servicio de Cardiología y consulta externa de valoraciones de Endocrinología del CMNR. Se incluyeron 36 pacientes, divididos en 2 grupos. El primero recibió propanolol 40 mg cada 8 hrs y el segundo grupo dosis acorde criterio de médico tratante. Realizamos Holter 24 hrs, electrocardiograma, ecocardiograma y mediciones séricas de hormona tiroidea. Análisis estadístico: Para comparar y evaluar la variabilidad de la frecuencia cardíaca realizamos pruebas de normalidad mediante la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov, considerando un valor de $p > 0.05$ como una distribución homogénea, posterior a esto se utilizó prueba T para comparación de dos medias con distribución normal.

Resultados: La variabilidad de la frecuencia cardíaca en hipertiroideos el sistema nervioso parasimpático influyó en 91% de los casos, con bajo porcentaje de actividad del sistema nervioso simpático, 9.4%, $P < 0.05$. Sin diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos sobre el TP, rMSSD, SDNN, PNN50, LF Y HF.

Conclusión: La variabilidad de la frecuencia cardíaca es una herramienta útil para evaluar la actividad del sistema nervioso autónomo en pacientes con hipertiroidismo, logrando identificar que el sistema nervioso parasimpático es predominante sobre el sistema nervioso simpático, más acentuado con dosis de propanolol de 40 mg cada 8 hrs.

Palabras clave: Variabilidad de la frecuencia cardíaca, hipertiroidismo, betabloqueadores.

SUMMARY

Heart Rate Variability in Hyperthyroid Patients Treated Beta Blocker

Objective: To determine the heart rate variability in patients with hyperthyroidism who are treated with propranolol 40 mg every 8 hrs and hyperthyroid patients receiving low doses of propranolol.

Material and Methods: 36 patients were divided into 2 groups. The first received propranolol 40 mg every 8 hrs and the second group received propranolol chord criterion physician. We performed clinical record, 24 hrHolter, 12-lead electrocardiogram, echocardiogram and serum thyroid hormone measurements. We used univariate analysis to determine the characteristics of population, comparison and evaluation of heart rate variability was used kolomogorow-Smirnov test, considering a value $P > 0.05$ and T test to compare means.

Results: The heart rate variability in hyperthyroid patients, regardless of the dose received, the parasympathetic nervous system influences in 91% of cases, with a low percentage of sympathetic nervous system activity, 9.4%, $P < 0.05$. No statistically significant differences in both groups over the total power, rMSSD, SDNN, pNN50, LF and HF.

Conclusion: The heart rate variability is a useful tool to assess autonomic nervous system activity in patients with hyperthyroidism, and succeeded in identifying the parasympathetic nervous system is dominant over the sympathetic nervous system, more pronounced at doses of 40 mg propranolol every 8 hrs.

Keywords: heart rate variability, hyperthyroidism, beta-blocker.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El Hipertiroidismo es un desorden endocrinológico común que tiene importantes consecuencias clínicas a nivel cardiovascular, no solamente puede agravar una cardiopatía preexistente, sino también puede producirla (1). La enfermedad tiroidea genera cambios en la contractilidad cardíaca, incrementa la frecuencia cardíaca en reposo, aumenta el consumo miocárdico de oxígeno, aumenta el gasto cardíaco y disminuye las resistencias vasculares sistémicas.(2,3,4)

La Enfermedad de Graves, el Bocio Multinodular Tóxico y el Adenoma tóxico son las 3 causas más frecuentes de Hipertiroidismo, cuya su prevalencia mundial oscila entre 1% y 5% (5,6,7,8). Existe un aumento de la morbi-mortalidad en pacientes con manifestaciones de Hipertiroidismo y enfermedad cardiovascular, condicionado por el riesgo de fibrilación auricular (9-11), eventos embólicos, coronarios y de insuficiencia cardíaca sobre todo en pacientes mayores de 60 años(5).

El tratamiento del hipertiroidismo usualmente genera una mejoría clínica de la función cardíaca, sin embargo, la insuficiencia cardíaca congestiva puede progresar en algunos pacientes a pesar de tratamiento y ser irreversible. (12,13, 14) .

La afectación es predominante sobre el género femenino de un 9 a 15% en relación al género masculino. Sin embargo después de la octava década de la vida la incidencia de la enfermedad es igual.

La glándula tiroide secreta de forma primaria T4 en un 85% la cual es convertida por una 5' monodiodinación en T3 a nivel de hígado, riñón y músculo esquelético. El corazón a diferencia de estos órganos emplea para su funcionamiento T3 obtenida del suero, debido a que no existe actividad significativa de la Deionidasa

del miocito a nivel intracelular. La triyodotiroinina ejerce su mecanismo de acción a través de la unión a sus receptores nucleares de hormona, los cuales modulan la inducción de transcripción mediante el ligando a los elementos de respuesta de hormona tiroidea en las regiones promotoras de genes regulados (+). En un estado patológico como en el hipertiroidismo generan cambios en el funcionamiento miocárdico por ejemplo; se altera directamente la expresión de cadenas pesadas de alfa-miosina así como pérdida del equilibrio entre la producción de calcio-ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2) y el fosfolambam generando cambios en la concentración de cada uno de ellos (16).

Por tal motivo se ha sugerido que las hormonas tiroideas son responsables del desequilibrio en la recaptura del calcio por el retículo sarcoplásmico mediado por fosfolambam repercutiendo en las propiedades de contracción y relajación del miocardio. Así mismo se ha descrito que la sobreexpresión de receptores de Rianodina contribuye a la aparición de hipertrofia del músculo cardíaco por una mayor liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, todo inducido por el exceso de hormonas tiroideas (17).

Los efectos directos de la hormona tiroidea especialmente en el hipertiroidismo generan un aumento de trabajo del músculo cardíaco impuesto por una sobrecarga hemodinámica que culmina en la hipertrofia. Además altera la duración del potencial de acción y repolarización a través de mecanismos genéticos. La sobreestimulación de receptores B-adrenérgicos incrementan los niveles intracelulares de AMP cíclico acelerando la despolarización diastólica reflejado con un incremento de la frecuencia cardíaca en reposo.

Se ha sugerido que el hipertiroidismo manifiesta un estado hiperadrenérgico, sin embargo no existe evidencia que el exceso de hormona tiroidea incremente la sensibilidad del corazón a la estimulación adrenérgica (18).

Los síntomas más frecuentemente encontrados son palpitaciones en un 85%, taquicardia, intolerancia al ejercicio y en algunas ocasiones la aparición de fibrilación auricular. El gasto cardíaco se incrementa de un 50 a 300% como

resultado de un aumento en la frecuencia cardiaca, contractilidad, fracción de expulsión del VI, volumen sanguíneo circulante y disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Se cree que la intolerancia al ejercicio puede resultar de una incapacidad del corazón a elevar a rangos más altos la frecuencia cardiaca, FEVI y disminución de las resistencias vasculares sistémicas.

Se han realizado estudios donde se reportado la relación entre las manifestaciones clínicas y la hiperactividad adrenergica en el hipertiroidismo. Una de las características clínicas es el aumento de la frecuencia cardiaca en reposo, manifestado hasta en un 85% de los pacientes como palpitaciones (19).

En 1996 Cacciari et al estudiaron la función cardiaca autonómica en tirotoxicosis y reportaron disminución de la actividad parasimpática en pacientes no tratados. Sin embargo se sugiere que la tirotoxicosis puede inducir activación vagal refleja e inhibición simpática (20). La frecuencia cardiaca muestra variaciones relacionadas a la respiración, ciclo circadiano y ejercicio. Sin embargo el nodo sinusal se encuentra influenciado por el sistema nervioso a través de diversas acciones reflejas y factores corticales. Al incrementarse la estimulación vagal la liberación de acetilcolina tendrá dos efectos; el primero hiperpolariza las células de marcapasos y de forma secundaria la frecuencia de despolarización disminuye. Por el otro lado el sistema simpático incrementa la frecuencia de despolarización e incrementa la capacidad de conducir el impulso a través del sistema de conducción eléctrica de conducción miocárdico.

Se ha demostrado que la enfermedad hipertiroidea genera cambios moleculares, hemodinámicos y neurohormonales que deterioran la función miocárdica aumentando la morbilidad y mortalidad en los pacientes que la padecen. Por tal motivo se ha documentado en el estado hipertiroideo el desequilibrio simpático vagal, con la medición del análisis espectral sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca, mostrando un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático y una disminución en la modulación vagal (21).

Se han realizado protocolos con tratamiento betabloqueador a dosis altas para mejorar los síntomas condicionados por la estimulación adrenérgica excesiva y la respuesta vagal atenuada, encontrándose poco impacto en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (22).

La prevalencia del hipertiroidismo ha sido estimada hasta en un 2% en mujeres y 0.2% en hombres; 15% de los casos ocurre en pacientes mayores de 60 años, mientras que el 85% de los casos ocurre en personas jóvenes. El exceso de T3 y su actividad sobre el sistema cardiovascular tienen repercusiones clínicas, hemodinámicas y neurohormonales de forma importante que incrementa el riesgo de complicaciones como insuficiencia cardíaca, cardiopatía hipertrófica, arritmias de origen auricular y ventricular

A pesar de recibir tratamiento una vez hecho el diagnóstico de enfermedad hipertiroides el paciente regularmente ha cursado con un tiempo promedio de evolución natural de la enfermedad de aproximadamente 6 meses y hemos observado que el síntoma principal que persiste hasta en un 85% son las palpitaciones. Esto conlleva a un deterioro de su clase funcional y por lo tanto de la calidad de vida.

Ante la escasa información en México acerca del tema, el presente estudio nos brinda la posibilidad de evaluar la actividad del sistema nervioso simpático y parasimpático en pacientes con Hipertiroidismo que se encuentran con tratamiento betabloqueador a dosis óptima vs no estandarizada. Esto nos va a permitir identificar la relación que existe con el deterioro de la clase funcional y los síntomas.

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVOS:

Determinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los pacientes con hipertiroidismo bajo tratamiento betabloqueador, con propanolol a dosis de 40 mg cada 8 hrs y dosis inferiores del medicamento.

Determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores de SDNN-24, rMSSD, PNN50, LF, HF, Total power, medidas con el registro electrocardiográfico ambulatorio de 24 hrs, entre los pacientes hipertiroides que reciben tratamiento con propanolol a dosis de 40 mg cada 8 hrs y dosis subóptimas.

DISEÑO:

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo .

El estudio se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional La Raza en la Unidad Médica de Alta Especialidad el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, con una área de influencia en el Estado de México, Hidalgo y la zona Norte del DF; en el Departamento de Cardiología y Endocrinología. El reclutamiento de los pacientes fue en la consulta externa de valoraciones del servicio de endocrinología.

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra de 18 pacientes para cada grupo. El primero consistió en recibir tratamiento con propanolol a dosis que el médico endocrinólogo consideró adecuado acorde los síntomas y hallazgos clínicos, en tanto, el segundo grupo recibió la dosis de propanolol de 40 mg cada 8 hrs.

Los criterios de Inclusión fueron: paciente mayores de 18 años, derechohabientes al IMSS y que contarán con vigencia de derechos, que cursaran con diagnostico de Hipertiroidismo por el servicio de Endocrinología.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad cardiovascular congénita conocida, que se cursara con embarazo, portadores de cardiopatía isquémica, portadores de forma previa de trastorno del ritmo y/o de la conducción, pérdida de derechohabencia al IMSS y que no firmara el consentimiento informado.

Dichos pacientes recibieron tratamiento a base de Tiamazol como parte del protocolo de manejo del hipertiroidismo el cual se suspendido 14 días previos a la administración de yodo y se inició prednisona 7 días previos al yodo 131. Se otorgó una explicación detallada acerca del proyecto explicando que se realizaría monitoreo ambulatorio de la frecuencia cardiaca (Holter de 24 hrs) y Ecocardiograma en el 8vo piso del servicio de cardiología en el periodo de ventana de 14 días previos al Iodo 131.

Las variables del estudio fueron la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca a través del total power, rMSSD, SDNN, PNN50, LF Y HF.

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva: Para la comparación y la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se realizaron pruebas de normalidad mediante la prueba estadística de kolmogorow- Smirnof, considerando un valor de $p > 0.05$ como una distribución homogénea, posterior a esto se decidió el estadístico a utilizar, prueba T para comparación de dos medias con distribución normal, chi cuadrada

RESULTADOS

Se realizó un análisis estadístico univariado para determinar las características de los pacientes; de un total de 36 pacientes 36 (83%) fueron mujeres y 6 (16.7%) hombres, con un rango de edad de los 18 – 78 años de edad con una desviación estándar ($S \pm 13.1$) años y un promedio de 39.5 años, con diagnóstico de hipertiroidismo con un promedio de 2.49 años de evolución ($S \pm 3.1$ años); 88.9 % de los pacientes presentaba bocio, de los cuales la etiología fue en 17 pacientes (47.2%) BTD, 16 (44.4%) BMT y 3 (8.3 %) Nódulo tóxico.

Al investigar factores de riesgo de los pacientes encontramos, ninguno presentaba Hipertensión, solo 1 Diabetes Mellitus y 4 (11.1%) presencia de tabaquismo.

Al estudiar la sintomatología presentada por los pacientes 35 (97.2%) presentaron palpitaciones, 33 (91.7) disnea, 32 (88.9%) nerviosismo, 21 (61.1%) prolapso mitral, 29 (80.6%) con insuficiencia mitral leve y 6 (17.7%) moderada, 26(72.2%) insuficiencia tricuspídea leve, 8(22.2%) moderada y solo uno severa.

En cuanto a la medición de la frecuencia cardiaca se encontró una media de 81 lpm, ($S \pm 11.44$) latidos, en relación a la TAS una media de 117 mm/hs ($S \pm 10.23$) mm/hg, y para la TAD una media de 74 mm/hg ($S \pm 8.35$ mm/hg).

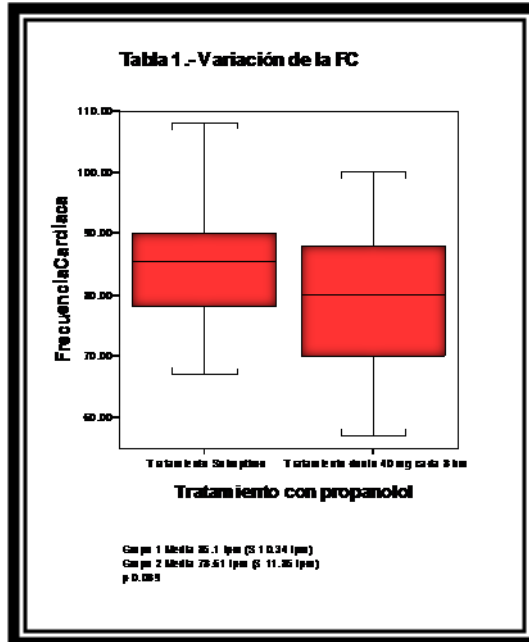
En relación a los niveles de hormonas tiroideas, para la T3 una media de 388.4 ($S \pm 164.02$), para T4 una media de 3.37 ($S \pm 3.10$) y TSH media de 0.00497 ($S 0.01$).

El estudio se dividió en dos grupos el primero recibiendo dosis subóptimo de tratamiento betabloqueador

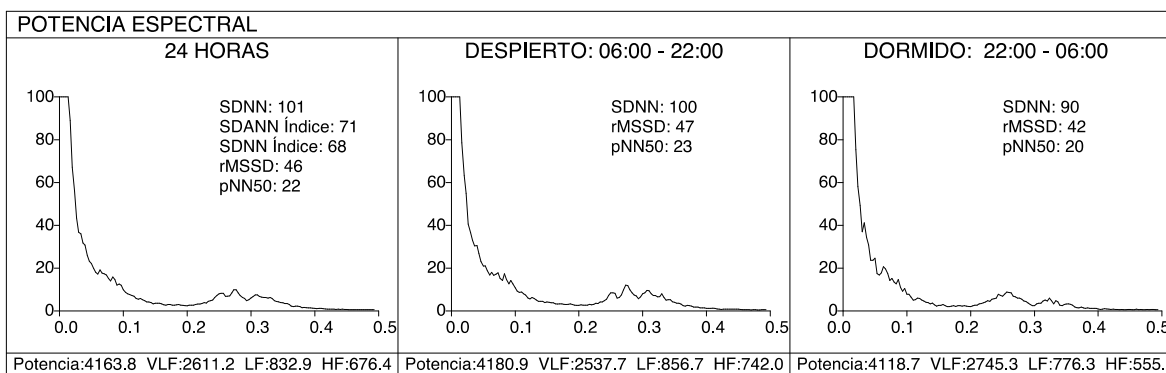
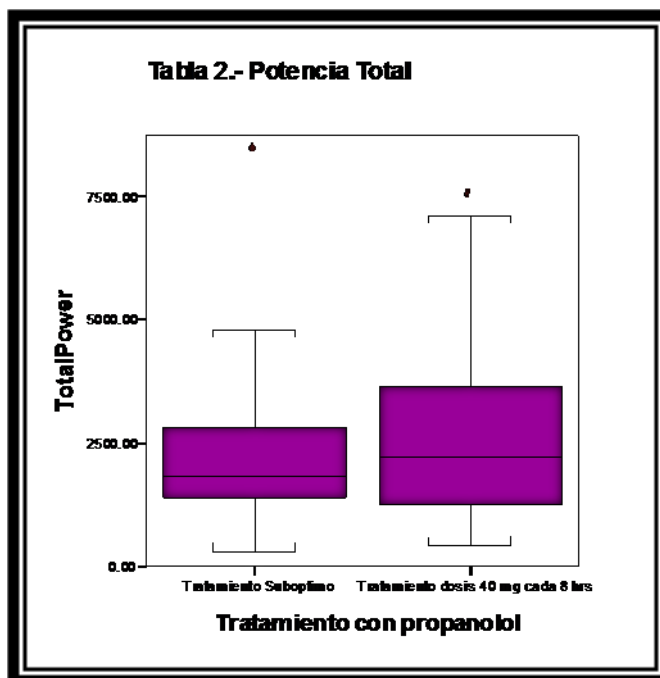
Para la comparación y la evaluación de la variabilidad cardiacas se realizaron pruebas de normalidad mediante la el estadístico de kolmogorow- Smirnof, considerando un valor de $p > 0.05$ como una distribución homogénea, posterior a esto se decidió el estadístico a utilizar, prueba T para comparación de dos medias con distribución normal

Para cada uno de los valores de los marcadores cardiacos se obtuvo la media y la desviación estándar de acuerdo al grupo de estudio, para la frecuencia cardiaca del grupo con tratamiento sub óptimo una media de 85.1 lpm ($S 10.34$ lpm) y para el otro grupo una media de 78.61 lpm, al aplicar el estadístico de T de Student se

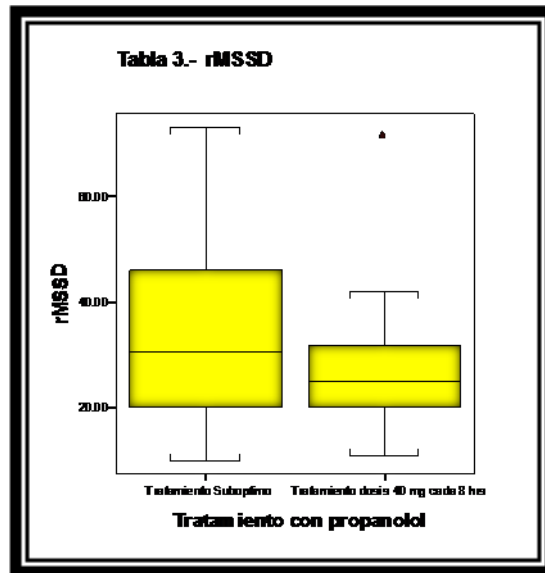
obtuvo un valor de p 0.89, es decir no se encontraron diferencias significativas en la distribución de la frecuencia cardíaca para ambos grupos (Gráfico 1).



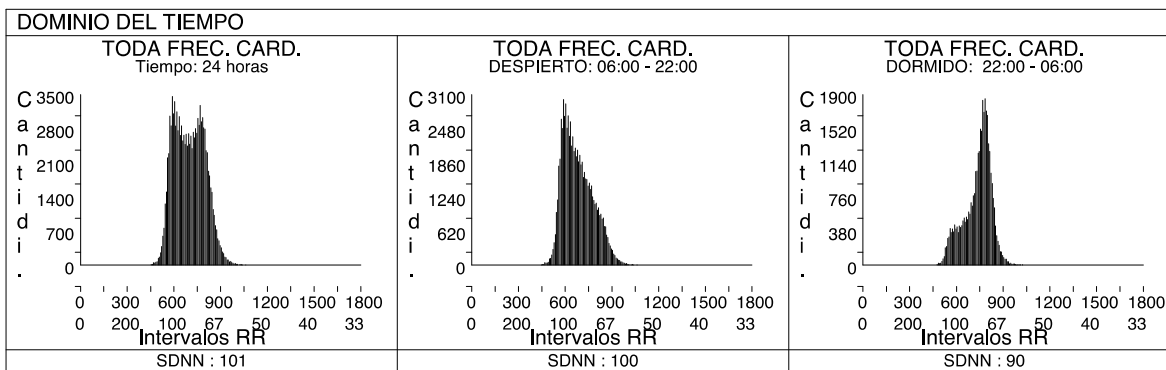
Al estudiar la variación de la potencia total encontramos para el grupo 1 una media de 2480 ($S \pm 1910$) y para el grupo 2 una media de 2685.11 ($S \pm 2016$), al aplicar el estadístico T se obtuvo un valor de p 0.757, indicando que las medias de la potencia total no difieren en ambos grupos (Gráfico 2).

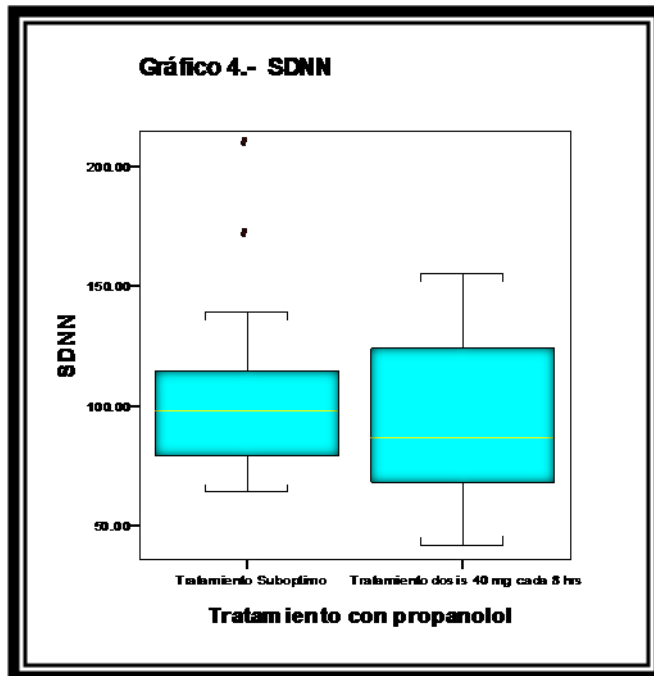


Al estudiar el valor de r MSSD, encontramos en ambos una media en el grupo de tratamiento subóptimo de 33.88 ($S \pm 18.07$) y de 28.05 ($S \pm 13.30$) para el grupo que recibió tratamiento óptimo, con un valor de p 0.278. (Gráfico 3)



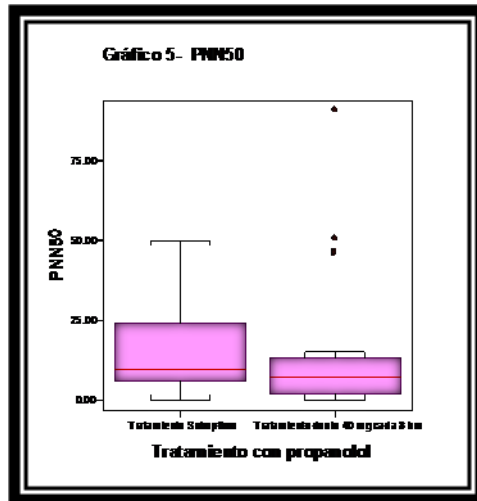
En cuanto al valor de SNDD la media que se encontró fue en el grupo 1 de 104.889 ($S \pm 36.74$) y de 93.22 ($S \pm 33.63$) en el grupo con dosis óptima de medicamento



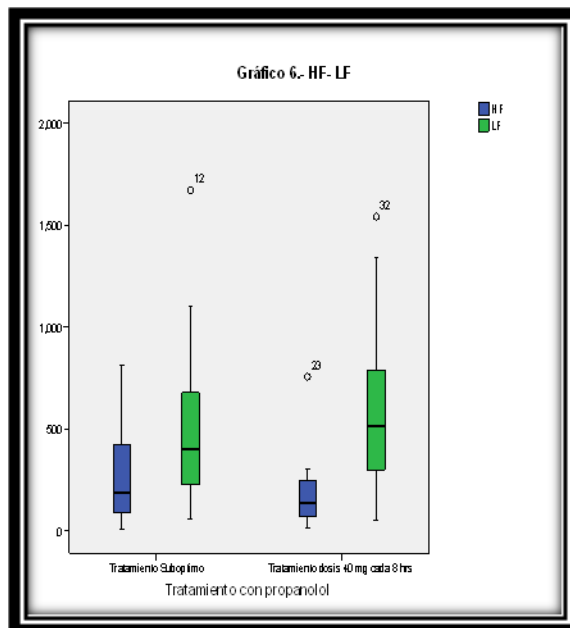


Al estudiar y realizar la prueba T Student para comparar las medias de los valores de ambos grupos en relación al PNN50 se obtuvo para el grupo 1 una media de 17.11 ($S \pm 17.27$) y 15.16 ($S \pm 24.44$) para el otro grupo, con un valor de $p = 0.779$. (Gráfico 5)

POTENCIA ESPECTRAL		FREC. MUY BAJA		BAJA FRECUENCIA		ALTA FRECUENCIA	
0.000 to 0.500 Hz		0.003 a 0.040 Hz		0.040 a 0.150 Hz		0.150 a 0.401 Hz	
	4163.8		2611.2		832.9		676.4
MINIO DEL TIEMPO	Total	Calificado	Media	SDANN	SDANN	SDANN	
	Latidos	Latidos	RR	ÍNDICE	ÍNDICE	ÍNDICE	rMSSD
	#	#	(mSeg)	(mSeg)	(mSeg)	(mSeg)	pNN50
Tiempo: 24 horas	123335	115677	692.2	101	71	68	46
							22



Para los valores de HF se encontró una media de 520 ($S\pm 398.3$) y 582 ($S\pm 428$) y para LF una media de 285 ($S\pm 269$) y 178 ($S\pm 170$), en ninguno de los casos encontramos diferencia significativas. HF $p 0.659$ y LF $p 0.167$.



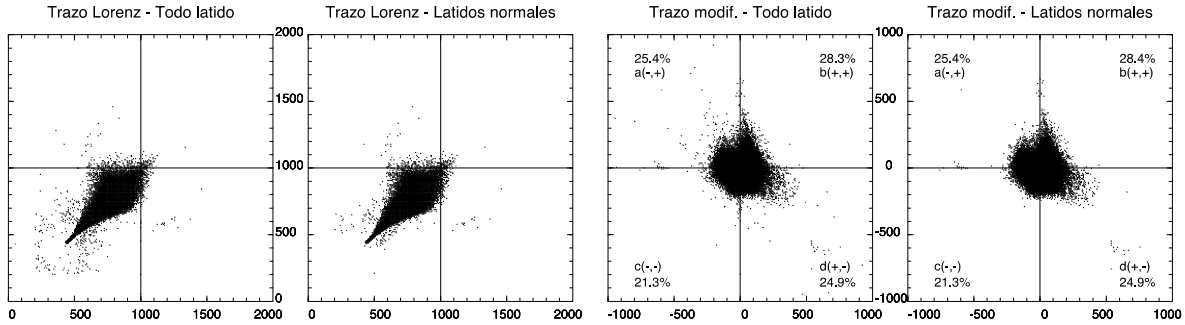


Tabla 1. Valores de marcadores de variabilidad cardiaca.

Tabla 1.- Características de las Variables				
		Media	S	<i>p</i>
FC	Tratamiento Subóptimo	85	10	0.089
	Tratamiento optimo	79	12	
Poder Total	Tratamiento Subóptimo	2481	1910.9	0.757
	Tratamiento optimo	2685	2016.4	
rMSSD	Tratamiento optimo	33.89	18.1	0.278
	Tratamiento subóptimo	28.06	13.3	
SDNN	Tratamiento subóptimo	104.9	36.7	0.327
	Tratamiento optimo	93.2	33.6	
PNN50	Tratamiento subóptimo	17.1	17.3	0.779
	Tratamiento optimo	15.2	23.4	
LF	Tratamiento subóptimo	520.6	398.4	0.659
	Tratamiento optimo	582.1	428.8	
HF	Tratamiento subóptimo	285	269.26	0.167
	Tratamiento optimo	178.4	170.90	

En la última grafica se muestran las diferencias de los tratamientos en simpatico y parasimpatico encontrando:

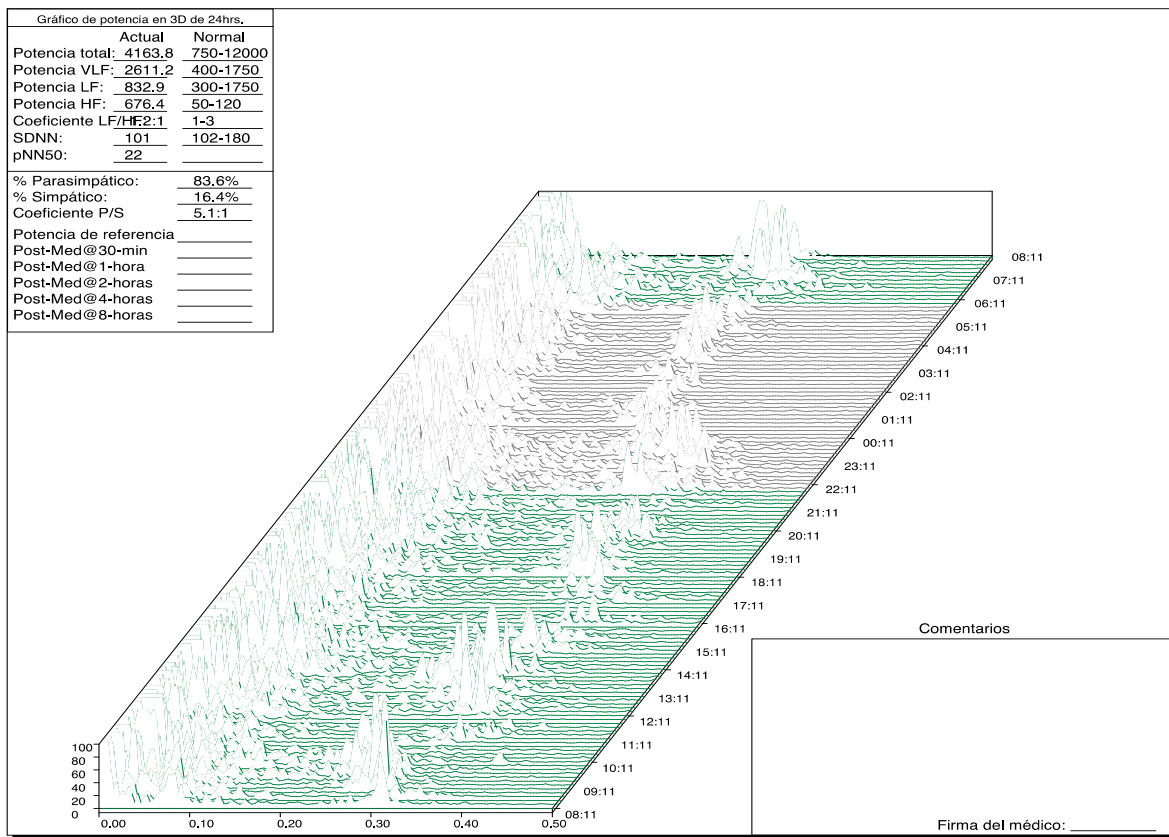
Tratamiento propanolol		N	Media	S
Parasimpático	Subóptimo	18	89.3889	4.94843
	Óptimo	18	93.2722	2.40949
Simpático	Subóptimo	18	12.4833	11.15586
	Óptimo	18	6.3167	2.27499

Al realizar las pruebas estadísticas encontramos diferencias significativas con valores de $p < 0.05$ en ambos grupos tanto en el simpático, como en el parasimpático.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Parasimpatico	Se han asumido varianzas iguales	9.361	.004	-2.993	34	.005
	No se han asumido varianzas iguales			-2.993	24.632	
Simpatico	Se han asumido varianzas iguales	4.322	.045	2.298	34	0.033
	No se han asumido varianzas iguales			2.298	18.412	

Se realizó un análisis multivariado, para determinar si las variables de los niveles de hormonas tiroideas podrían ser confusoras o modificadoras del efecto, al aplicar el estadístico CHI 2 para determinar si se encontraban diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento y estos valores, no se encontró para los valores de T3, T4L, y TSH diferencias estadísticamente significativa obteniendo valores mayores de p 0.05.



Posteriormente se realizó un análisis multivariado para determinar si la variable que habían resultado con significancia en las diferencias de medias mediante la prueba de T de Student era modificada por estos niveles de hormonas encontrando:

Análisis Multivariado

TSH * Parasimpático * Tratamiento con propanolol

Tratamiento con propanolol		Valor	gl	<i>p</i>
Tratamiento Suboptimo	Chi-cuadrado	47.5	52	0.65
Tratamiento dosis 40 mg cada 8 hrs	Chi-cuadrado	18	12	0.12

T3 * Parasimpático * Tratamiento con propanolol

Pruebas de chi-cuadrado

Tratamiento con propanolol		Valor	gl	<i>p</i>
Tratamiento Suboptimo	Chi-cuadrado	178.8	169	0.29
Tratamiento dosis 40 mg cada 8 hrs	Chi-cuadrado	176	168	0.36

T4L * Parasimpático * Tratamiento con propanolol

Pruebas de chi-cuadrado

Tratamiento con propanolol		Valor	gl	<i>p</i>
Tratamiento Suboptimo	Chi-cuadrado	204	195	0.31
Tratamiento dosis 40 mg cada 8 hrs	Chi-cuadrado	216	204	0.27

Análisis Multivariado

TSH * Simpático * Tratamiento con propanolol

Tratamiento con propanolol		Valor	gl	<i>p</i>
Tratamiento Suboptimo	Chi-cuadrado	47.5	52	0.65
Tratamiento dosis 40 mg cada 8 hrs	Chi-cuadrado	18	14	0.21

T3 * Simpático * Tratamiento con propanolol

Pruebas de chi-cuadrado

Tratamiento con propanolol		Valor	gl	<i>p</i>
Tratamiento Suboptimo	Chi-cuadrado	171.6	169	0.43
Tratamiento dosis 40 mg cada 8 hrs	Chi-cuadrado	210	196	0.23

T4L * Simpático * Tratamiento con propanolol

Pruebas de chi-cuadrado

Tratamiento con propanolol		Valor	gl	<i>p</i>
Tratamiento Suboptimo	Chi-cuadrado	204	195	0.32
Tratamiento dosis 40 mg cada 8 hrs	Chi-cuadrado	252	238	0.26

Discusión

Esta demostrado que la variabilidad de la frecuencia cardiaca se encuentra influido por el sistema nervioso autónomo, específicamente en el estado hipertiroideo con una predilección del sistema nervioso simpático, condicionando un incremento de la frecuencia de despolarización y capacidad de conducir a mayor velocidad el impulso a través del sistema de eléctrico de conducción miocárdico.

De esta manera la manifestación clínica inicial y que mas aqueja al paciente son las palpitations hasta en un 85% de los casos (18,19,20). Sin embargo recientemente se ha descrito que la tirotoxicosis puede inducir una actividad vagal refleja e inhibición simpática a través de 2 mecanismos; primero hiperpolariza las células de marcapasos y de forma secundaria la frecuencia de despolarización disminuye (21). Se han realizado estudios con medición sérica de catecolaminas para correlacionarla con la variabilidad de la frecuencia cardiaca, encontrándose con los mismos resultados.

Bajo estos antecedentes decidimos determinar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en dos grupos de estudio con tratamiento médico establecido a base de tiamazol y betabloqueador.

El primero grupo recibió dosis de propranolol a 40 mg cada 8 hrs y el segundo a dosis sub optimas que el médico tratante eligiera acorde la condición clínica del paciente y tiempo de evolución de la enfermedad.

Los hallazgos principales del estudio muestran que la frecuencia cardiaca en reposo no se obtuvo diferencias estadísticamente significativa con 85 lpm para el grupo de tratamiento sub optimo vs 78 lpm para el grupo optimo, p de 0.89.

Para la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes hipertiroideos, sin importar la dosis recibida, el sistema nervioso parasimpático es quien influye en el 91% de los casos, con un bajo porcentaje de actividad del sistema nervioso simpático con un 9.4%, p menor a 0.05.

Además no se encuentra diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos con los resultados sobre el total power, rMSSD, SDNN, PNN50, LF Y HF.

Al analizar la actividad parasimpática existe diferencias estadísticamente significativas, p menor de 0.05, en quienes reciben tratamiento optimo vs suboptimo, 93% vs 89,% respectivamente.

En la actividad simpática ocurre lo mismo, encontrando diferencias estadísticamente significativas, valor de p menor de 0.05, en quienes reciben tratamiento optimo y sub optimo, 6% y 12% respectivamente.

Con estos datos podemos decir que los paciente hipertiroideos quienes reciben dosis de propanolol a 40 mg cada 8 hrs tienen una mayor actividad parasimpática y menor actividad simpática comparado con los que reciben una dosis menor de propanolol.

Posteriormente empleamos un análisis multivariado para determinar si las concentraciones de hormona tiroidea tenían efecto sobre nuestro resultado sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas obteniendo valores de p mayores de 0.05.

Con los resultados obtenidos establecimos que los pacientes tratados con tiamazol y propanolol a dosis optimas de 40 mg cada 8 hrs, comparados con dosis menores, la variabilidad de la frecuencia cardiaca tiene una actividad parasimpática mayor en relación con el sistema nervioso simpático, sin importar la dosis recibidas de los medicamentos. Sin embargo es más acentuado en quienes recibieron la dosis optima con diferencia estadísticamente significativa. Así mismo las concentraciones séricas de hormona tiroidea no influyen en los resultados, como se puede observar en el análisis multivariado.

Conclusiones

La variabilidad de la frecuencia cardiaca es una herramienta útil para evaluar la actividad del sistema nervioso autónomo en el paciente con hipertiroidismo, logrando identificar en este estudio que el sistema nervioso parasimpático es quien predomina sobre el sistema nervioso simpático, siendo mas acentuado en quienes reciben la dosis de propanolol a dosis de 40 mg cada 8 hrs.

Limitaciones del estudio

No se realizaron mediciones de catecolaminas circulantes para correlacionar los datos obtenidos, así como un análisis de correlación de los hallazgos obtenidos con los síntomas de los pacientes. Sin embargo se requiere una muestra mayor de pacientes para lograr este tipo de análisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nananda F, Surks M, Daniels G, Subclinical Thyroid Disease Clinical Applications. *JAMA*2004;291:239-243
2. Gammage M, Osman F, Franklyn J, Holder R, Sheppard M, Cardiovascular Manifestations of Hyperthyroidism Before and After Antithyroid Therapy: A Matched Case-Control Study. *J Am Coll Cardiol*2007;49:71-81
3. Kahaly G, Kampmann C, Mohr-Kahaly S, Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease. *Thyroid* 2002;12:473–481
4. Biondi B, Cooper D, The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131
5. Cappola A, Fried L, Arnold A, Danese M, Kuller L, Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA* 2006;295:1033-1041
6. Cooper D, Hyperthyroidism. *Lancet* 2003;362:459–468
7. Franklyn J, Sheppard M, Maisonneuve P, Thyroid Function and Mortality in Patients treated for Hyperthyroidism. *JAMA* 2005;294:71-80
8. Biondi, B, Kahaly G, Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 431–443
9. Weetman A, Determinants of autoimmune thyroid disease. *Nat Immunol* 2001; 9: 769–770

10. Flynn R, MacDonald T, Jung T, Morris A, Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2159–2164
11. Haentjens P, Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B, Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 329–341
12. Biondi B, Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 343–345
13. Pearce E, et al. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid* 2010; 20: 369-373
14. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L, Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1675–1678
15. Klein I, Danzi S, Thyroid Disease and the Heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735
16. Silva E, Bianca S, Thyroid-Adrenergic Interactions: Physiological and Clinical Implications. *Thyroid* 2008;18(2):157-165
17. Biondi B, Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 343–345
18. Panagoulis C, Halapas A, Chariatis E, Driva P, Matsakas E, Hyperthyroidism and the Heart. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 169-175

19. Fadel B, Ellahham S, Ringel M, Hyperthyroid heart disease. *ClinCardiol* 2000; 23: 402–428
20. Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, Deller A, Gemma ML, Thomaset K et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81:828-2835.
21. Chen J, Chiu H, Tseng Y, Chu W. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decrease modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clinical Endocrinology* 2006;64:611-616.
22. Burggraaf J, Tulen J, Lalezari S et al. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. *Am JPhysiolEndocrinolMetab* 2001;281:E195-E195

Anexo 1:
Hoja de Captura de datos

Nombre: _____

No. Afiliacion: _____

Sexo: _____ **Edad:** _____ **Telefono:** _____

Tipo Hipertiroidismo: _____ **de**

Tiempo de evolución del Hipertiroidismo: _____

EF:
Peso: _____ **Talla:** _____ **IMC:** _____

FC: _____ **Presion Arterial Sistólica:** _____ **Presión Arterial Diastólica:** _____

Dosis de Betabloqueador: _____

Datos Clínicos	SI	NO
Palpitaciones		
Disnea		
Nerviosismo		
Temblor		

Holter 24 hrs

Variabilidad de la frecuencia cardiaca	
LF	
HF	

Total Power	
SDNN-24	
Indice SDANN	
Indice SDNN	
rMSSD	
PNN50	

Ecocardiograma

Insuficiencia Mitral	
Insuficiencia Tricuspeida	
Fracción de Expulsión del Ventriculo Izquierdo	
Presión Sisólica de la Arteria Pulmonar	
TAPSE	

Comentarios: _____
