



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**CAMBIOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNCIÓN  
VENTRICULAR POSTERIORES A UN AÑO DE TRATAMIENTO  
CON LEVOTIROXINA EN HIPERTIROIDISMO  
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN**

**2020**

**PRESENTADA POR  
ELIANA ALEJANDRA RAFAEL HORNA**

**ASESOR  
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
CARDIOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ  
2020**



**Reconocimiento - Compartir igual  
CC BY-SA**

El autor permite a otros re-mezclar, modificar y desarrollar sobre esta obra incluso para propósitos comerciales, siempre que se reconozca la autoría y licencien las nuevas obras bajo idénticos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**CAMBIOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNCIÓN  
VENTRICULAR POSTERIORES A UN AÑO DE TRATAMIENTO  
CON LEVOTIROXINA EN HIPERTIROIDISMO  
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN  
2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
ELIANA ALEJANDRA RAFAEL HORNA**

**ASESOR  
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO**

**LIMA, PERÚ  
2020**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definiciones de términos básicos	18
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>19</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	19
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>21</b>
4.1 Tipos y diseño	21
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	22
4.4 Procesamiento y análisis de datos	27
4.5 Aspectos éticos	27

<b>CRONOGRAMA</b>	28
<b>PRESUPUESTO</b>	29
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	30
<b>ANEXOS</b>	34
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

Las hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4), actúan en casi todas las células nucleadas y son esenciales para el crecimiento normal y el metabolismo energético. El hipotiroidismo se define como la disfunción de la glándula tiroides, analíticamente representada con la producción insuficiente T3 y T4 con elevación de los valores séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), en presencia o ausencia de síntomas. Con subregistro global, en los países con suficiente yodo, la prevalencia de esta enfermedad varía del 1% al 2% y aumenta al 7% en individuos de entre 85 y 89 años. En el estudio NHANES III, la prevalencia general fue del 4,6%. Esta cifra fue similar en individuos blancos e hispanos, pero fue notablemente menor en ascendencia afrocaribeña (1.7%) (1). Se desconoce la proporción de personas que padecen hipotiroidismo en el Perú; sin embargo, se conoce, en un subgrupo de poblaciones, la prevalencia en mayores de 65 años, varía entre el 1% al 4,8%, con predominio del sexo femenino (2).

Los efectos del hipotiroidismo en el aparato cardiovascular se expresan con la reducción del gasto cardíaco, disminución de la frecuencia cardíaca, aumento de la resistencia vascular periférica y disfunción diastólica (3). También se evidencian cambios significativos en los factores de riesgo ateroscleróticos modificables como hipercolesterolemia, hipertensión diastólica, aumento del grosor de la íntima media de la carótida y reducción del óxido nítrico endotelial, que acompaña al hipotiroidismo manifiesto. Todas estas características clínicas son reversibles con reemplazo hormonal (4). Estos efectos repercuten principalmente sobre cambios en la configuración cardíaca previos a los síntomas (hipotiroidismo subclínico), enfatizando en la función diastólica, con relajación miocárdica lenta y un llenado ventricular deteriorado.

Los cambios anatómicos del hipotiroidismo se pueden evidenciar en la ecocardiografía: incremento del espesor parietal septal, aumento de la masa ventricular, disfunción diastólica, reducción de la fracción de eyección en respuesta al esfuerzo, entre otros. Estos hallazgos son atribuidos a cambios producidos a nivel miocárdico y sistémico por el déficit hormonal, mayor permeabilidad de capilares con posterior fuga de proteínas en el espacio intersticial, alteración linfática drenaje, y retención de sal y agua, cambios en el metabolismo del calcio celular, variación de ciertos receptores e intercambiadores de membrana, aumento en las resistencias periféricas y otros (5). Todo esto puede tener un impacto negativo en el pronóstico; la disfunción diastólica ventricular izquierda aislada, tiene una relación con una mayor morbilidad y mortalidad en la población general (4). Sin embargo, poco se conoce sobre los cambios anatómicos y la respuesta con la terapia de sustitución hormonal (levotiroxina) (5).

La disfunción diastólica tiene inferencias terapéuticas esenciales y puede ayudar a los médicos a planificar estrategias de intervención oportuna. Una manera de evaluar de forma no invasiva es la ecocardiografía, donde se puede realizar la medición de las velocidades de entrada mitral mediante Doppler de onda pulsada (PWD) y las velocidades anulares mitrales mediante ecocardiografía Doppler tisular (TDE) para evaluar la disfunción diastólica (6).

El presente estudio se llevará a cabo para evaluar función ventricular sistólica y diastólica, en pacientes con hipotiroidismo y su respuesta con terapia hormonal al año de tratamiento.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son cambios ecocardiográficos de función ventricular posteriores a un año de tratamiento con levotiroxina en hipertiroidismo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el 2020?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar los cambios ecocardiográficos de función ventricular posteriores a un año de tratamiento con levotiroxina en hipertiroidismo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el 2020.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Establecer las características ecocardiográficas de la función ventricular de pacientes con hipotiroidismo antes de recibir terapia de reemplazo hormonal.

Describir la terapia médica de reemplazo hormonal en los pacientes con hipotiroidismo.

Identificar los cambios ecocardiográficos de la función ventricular de pacientes con hipotiroidismo luego de recibir terapia de reemplazo hormonal por un año.

Relacionar la respuesta al tratamiento, luego de recibir terapia de reemplazo hormonal, según valores referenciales normales de TSH y cambios ecocardiográficos.

## **1.4 Justificación**

La presente investigación es un estudio relevante ya que la actividad tiroidea influye en la función cardíaca. Regulan la transcripción de proteínas estructurales y reguladoras en el sistema cardiovascular, predisponen la inflamación crónica, cambios tisulares (alteración del colágeno, deshidratación) y hemodinámicos a través de su efecto sobre los músculos lisos de la pared arterial. Todos estos pueden alterar la función cardíaca y, junto con la aterosclerosis, aumentar el riesgo de manifestaciones cardiovasculares.

Así mismo, no está documentado el comportamiento de dicha deficiencia hormonal en población peruana y su respuesta al tratamiento. Con la información obtenida, permitirá recomendar medidas de control e

intervención oportuna para dicha patología y reducir el impacto en la calidad de vida que el hipotiroidismo produce en la función cardiaca.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable, se contará con la muestra proveniente de consultorio de endocrinología, se dispondrá de recursos financieros (autofinanciamiento) y materiales suficientes para las necesidades del desarrollo de la investigación.

Es políticamente factible investigar ya que se contará como el permiso del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen para recolectar información, así como el del jefe de los servicios de endocrinología y cardiología. Se realizará el seguimiento de los pacientes previa autorización mediante consentimiento informado y la información de los pacientes será codificada para mejor confidencialidad.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En 2017, Malhotra et al. desarrollaron en India, un estudio tipo casos y controles sobre la prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (LVDD) en pacientes con hipotiroidismo subclínico y la respuesta de la disfunción con la terapia con L-tiroxina donde evaluaron mediante 2D, Doppler de onda pulsada (PWD), de onda continua (CWD) y ecocardiografía tisular (TDE). Los pacientes con LVDD recibieron terapia con L-tiroxina con reevaluación a 6 meses después. Concluyeron que los índices ecocardiográficos para dicha disfunción mostraron una mejoría significativa después de 6 meses de tratamiento con este fármaco (7).

En el mismo año, Behera et al. desarrollaron un estudio transversal, sobre cambios cardiovasculares en pacientes con hipotiroidismo recientemente detectados en el este de la India, donde se encontró que es común en mujeres, entre 17 y 47 años, Los hallazgos de la eco 2D fueron normales en 30% de los casos; el derrame pericárdico fue la característica más común, en 16, lo que representa un 26,7% (8).

En el año 2015, Erkan et al., en un estudio piloto, investigaron la respuesta de la disfunción diastólica a la terapia de reemplazo de hormona tiroidea (THRT) en mujeres. Un estudio piloto donde se evaluaron mujeres con hipotiroidismo subclínico y eutiroides; se realizaron evaluaciones bioquímicas, hormonales y ecocardiográficas basales y de seguimiento. Concluyen que la ecocardiografía Doppler tisular puede ser una herramienta útil para controlar la respuesta de la disfunción diastólica a la terapia de reemplazo de hormona tiroidea en pacientes con SH. Los hallazgos sugieren que THRT puede revertir la disfunción diastólica en mujeres con SH (9).

Prahlad et al., en una investigación observacional retrospectiva, mostraron que el tratamiento de SCH con levotiroxina se asoció con menos eventos de cardiopatía isquémica en individuos más jóvenes, pero esto no fue evidente en adultos mayores. Además, varios estudios en este tipo de pacientes han demostrado que SCH tiene un efecto protector o nulo en el riesgo de enfermedad CV. Varios metaanálisis de tipo prospectivo de cohorte, que proporcionaron 542 494 años-persona de seguimiento, mostró que el SCH se relaciona con un mayor riesgo de accidentes CV y mortalidad en aquellos con niveles séricos más altos de TSH, particularmente en los de  $> 10\text{mU/l}$ , independientemente de la edad (10).

En un estudio de corte prospectivo, en la universidad Clínica de Endocrinología y Clínica Universitaria de Cardiología en Macedonia, Razvi et al. compararon a 40 pacientes con hipotiroidismo subclínico versus sanos, se concluyó que los individuos tuvieron cambios sutiles en ciertos parámetros que indican la participación sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y que sigue que los parámetros son reversibles con el tratamiento óptimo de reemplazo de hormona tiroidea (11).

En un estudio prospectivo en Japón, publicado en el año 2018, Nakova et al. clasificaron a pacientes con falla cardíaca y valores de TSH y T4, comparan parámetros de ecocardiografía pruebas de ejercicio pulmonar, cateterismo cardíaco y evalúan la mortalidad por todas las causas según el valor de cada grupo, donde se concluye que el hipotiroidismo subclínico, podría ser asociado con pronóstico adverso, acompañado con hipertensión arterial pulmonar en pacientes con falla cardíaca (12).

En el año 2017, en un estudio de casos y controles en India, Yuthika et al. estudian la prevalencia de la disfunción diastólica ventricular izquierda (LVDD) en pacientes con hipotiroidismo subclínico (SCH) y la respuesta a la terapia con L-tiroxina. Incluyó a 67 pacientes con SCH que asistían a un hospital de atención terciaria en Uttarakhand, India, y 67 controles sanos pareados por

edad y sexo. Dicha disfunción diastólica se evaluó mediante 2D, Doppler de onda pulsada (PWD), onda continua (CWD) y ecocardiografía tisular (TDE). Los pacientes con LVDD recibieron terapia con L-tiroxina con reevaluación a 6 meses después y se concluyó que esta ocurre comúnmente en pacientes con SCH y que puede detectarse oportunamente mediante ecocardiografía y revertirse con la terapia con L-tiroxina (13).

Se realizó un estudio por Behera et al. en la India, de corte transversal, con el objetivo de estudiar todos los cambios cardiovasculares asociados con el hipotiroidismo recientemente detectado y conocer la participación cardiovascular en el SCH. Un total de 60 pacientes con dicha patología recientemente detectados, diagnosticados por evaluación clínica y confirmados por el análisis de la hormona tiroidea mediante el método de inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA), fueron sometidos a examen cardiovascular, electrocardiograma, ecocardiografía y prueba de Tread mill. Fue un diseño basado en un método de muestreo aleatorio que se llevó a cabo durante 2 años en el departamento de Medicina General del MKCG Medical College Hospital, Berhampur, Odisha, India. Se encontró que el hipotiroidismo es común en mujeres, máximo entre los 17 y los 47 años. La mayoría de los pacientes no presentaron alteraciones cardiovasculares; sin embargo, los cambios observados fueron anomalías en el ECG, derrame pericárdico, hipertensión y disfunción diastólica. Se realizó un estudio sistemático para conocer los efectos tempranos en el sistema cardiovascular. Se concluye que la detección temprana y el inicio de la terapia de reemplazo hormonal pueden minimizar los cambios asociados (14).

En el año 2014, se realizó un estudio prospectivo, pequeño, en el cual Lekarski et al. analizaron el efecto de la terapia con L-tiroxina en la normalización de las irregularidades cardíacas en pacientes con SH. Se incluyeron 25 pacientes con SH y 25 en eutiroideo y se comparó la frecuencia de irregularidades en los exámenes físicos, ecocardiográficos, electrocardiográficos (en reposo y de 24 horas) en ambos grupos examinados. También se analizó la efectividad de un tratamiento de seis meses de SH y el impacto de la normalización de la TSH en los resultados de las pruebas anteriores, se concluye que la normalización

del nivel de TSH después de un período de tratamiento de seis meses contribuye a cambios positivos con respecto a los parámetros cardíacos esenciales en algunos pacientes (15).

La respuesta ecocardiográfica a la terapia de reemplazo con levotiroxina se evaluó, además, en niños. En Turquía, Catli et al. se realizó un estudio que buscaba pruebas que sugieran un tratamiento para el hipotiroidismo subclínico (SH) infantil mediante la evaluación de las funciones del ventrículo izquierdo (LV) de niños con SH mediante el modo M y la ecocardiografía Doppler tisular (TDE). Al inicio y 6 meses después de que se logró el eutiroidismo, se realizaron el modo M y TDE y se evaluaron las funciones del LV. Parámetros de pretratamiento del grupo SH se comparó con los de los controles y los parámetros posteriores al tratamiento. Se incluyeron 31 niños con SH y 32 sanos con eutiroides. Los grupos tuvieron índices similares de edad, género, pubertad y masa corporal. Se concluyó que SH se asocia con alteraciones subclínicas en la función del ventrículo izquierdo, y el reemplazo de LT4 puede mejorar los parámetros sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo. Sin embargo, dado que SH es, generalmente, un proceso autolimitante, estas mejoras, en las funciones de LV, pueden asociarse con el curso natural de la enfermedad y/o el crecimiento lineal fisiológico de los niños (16).

Se realizó un estudio en el año 2017, de corte prospectivo, por Arslan et al, con el objetivo de investigar las funciones cardíacas con hipotiroidismo congénito (HC) en los recién nacidos y los cambios después de la terapia de sustitución con levotiroxina, medidos con ecocardiografía Doppler tisular y una ecocardiografía convencional. Se incluyó 30 neonatos con CH y 34 controles sanos. La ecocardiografía se realizó en línea de base, 2ª semana y 6º mes de terapia. Se encontró que la función sistólica del corazón fue normal. Las velocidades: mitral de E y las relaciones mitral E / A fueron significativamente más bajas en los pacientes al inicio del estudio. Los índices de Tei fueron significativamente más altos y se detectó una correlación negativa significativa entre los niveles de tiroxina libre y los índices de Tei. Cuando se comparan los hallazgos ecocardiográficos precoces y tardíos posteriores al tratamiento, se detectó una diferencia no significativa. Concluyeron que los recién nacidos con

HC pueden presentar disfunción cardíaca sistólica y diastólica, que puede revertirse con el tratamiento de sustitución temprana con L-T4. El índice de índice de Tei debe medirse además de la ecocardiografía convencional (17).

Teniendo en cuenta que el hipotiroidismo subclínico (SCH) se asocia con aterosclerosis, desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular. Se realizó un estudio en India, en el año 2018, por Sato et al. con el fin de aclarar el efecto del SCH en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, la hemodinámica subyacente y la capacidad de ejercicio. Se dosó TSH y T4 en 1100 pacientes con insuficiencia cardíaca consecutiva y se divide en grupo de eutiroidismo e hipotiroidismo, se comparó los parámetros de ecocardiografía, pruebas de ejercicio cardiopulmonar y cateterización cardíaca, y se evaluó la tasa de eventos cardíacos y la mortalidad por todas las causas entre los 2 grupos. Se encontró que en aquellos con SCH tuvieron el consumo de oxígeno pico, por respiración, más alto y presión arterial pulmonar media más alta que los del eutiroidismo (consumo de oxígeno pico por respiración, la tasa de eventos cardíacos y la mortalidad por todas las causas fueron significativamente más altas en el grupo SCH que en el grupo eutiroidismo, el SCH fue un predictor de la tasa de eventos cardíacos y la mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por lo que se concluye que esta enfermedad podría estar asociada con un pronóstico adverso, acompañado de una capacidad de ejercicio disminuida y una mayor presión arterial pulmonar, en pacientes con insuficiencia cardíaca (18).

En el año 2017, Shrivastava et al. realizaron un estudio observacional donde incluyó 90 pacientes en el Colegio Popular de Ciencias Médicas de Bhopal. Se realizaron pruebas de función tiroidea, electrocardiograma y ecocardiografía. Los cambios cardiovasculares fueron analizados con los niveles de TSH. Se encontró que más del 65% de los sujetos tenían cambios significativos. Las características observadas en el electrocardiograma fueron bradicardia sinusal en 35.5%, complejos de baja tensión en 16.6%, Inversión de onda t en 7.8%, bloqueo completo de rama derecha del haz de His en 4.4% y prolongación QTc, en el 2,2% de los casos. En el examen ecocardiográfico, el hallazgo más común fue disfunción diastólica observada en el 20% de los pacientes. Esto

fue seguido por derrame pericárdico y engrosamiento del septum interventricular en 16.6%. Este aumento se vio también en pared posterior del ventrículo izquierdo en el 11,1% del total. Este trabajo sugiere que es importante evaluar los cambios cardiovasculares, mediante imágenes cardiacas, en pacientes de hipotiroidismo primario y recibir tratamiento oportuno para retardar la progresión de enfermedad (19).

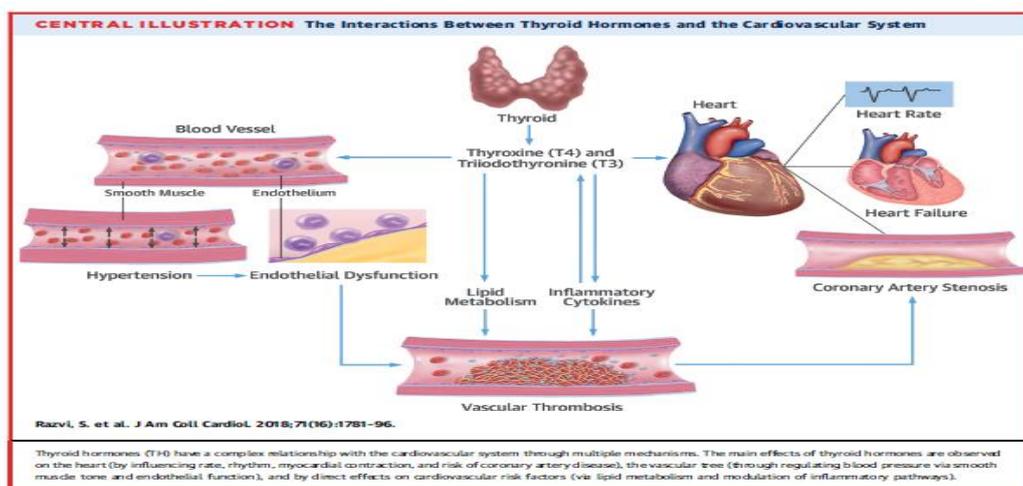
En el año 2012, Bornschein et al. realizaron un estudio cruzado y de uso aleatorio, catorce mujeres fueron asignadas a dosis diarias o semanales de LT4. Después de seis semanas, cambiaron los regímenes. Los parámetros tiroideos se midieron al inicio del estudio, y después de 42 y 84 días. Los síntomas de ecocardiograma e hipertiroidismo se evaluaron antes y cuatro horas después de la ingesta de LT4. Se encontró que en el tratamiento de dosis semanal, los niveles de fT4 fueron más altos después de tomar LT4 y más bajos siete días después de la última dosis; en la sexta semana hubo un pequeño decrecimiento en los niveles de T3. La TSH se mantuvo sin cambios y no hubo síntomas de hipertiroidismo ni manifestaciones ecocardiográficas. Por lo que la dosis semanal conduce a aumentos transitorios en fT4, sin hipertiroidismo ni síntomas cardíacos. Ese enfoque parece ser una alternativa segura para el tratamiento del hipotiroidismo (20).

## **2.2 Bases teóricas**

El hipotiroidismo (H) se define como la situación clínica caracterizada por el déficit de hormonas tiroideas: triyodotironina (t3) y/o tiroxina (t4), con hormona tirotrófica (TSH) elevada, el cual afecta aproximadamente del 6 al 8% de la población. La causa más común de hipotiroidismo primario es la tiroiditis de Hashimoto, que se conoce como manifiesta y subclínica según el nivel de TSH en suero. Si el nivel de TSH es alto, pero el nivel de T3 y / o T4 es bajo y no hay síntomas manifiestos de hipotiroidismo clínico, se evalúa como hipotiroidismo subclínico. Cuando la TSH es de 4 a 10 mUI / L, se evalúa como leve, pero cuando TSH > 10 mUI / L, se denomina hipotiroidismo subclínico grave (21).

## Mecanismos moleculares y celulares de la fisiología de la acción de la función tiroidea

La función tiroidea está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides a través de un mecanismo clásico de retroalimentación endocrina. La hormona liberadora de tirotrópica (TRH) se secreta a nivel del hipotálamo y estimula la hipófisis anterior para producir la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que, a su vez, impulsa a la glándula tiroides a liberar hormona tiroidea (TH). Los niveles de esta hormona regulan la producción y liberación de TRH y TSH (21). La TSH tiene una relación lineal con los niveles de tiroxina (T4); por lo tanto, incluso los cambios leves en las concentraciones de TH conducen a grandes cambios en la TSH. Por lo tanto, la TSH sérica es un marcador robusto del estado de TH sistémico. Los principales yodados son T4 y triyodotironina (T3). Ambos tienen efectos biológicos; Sin embargo, T3 es considerada la hormona activa y más potente. La regulación de la retroalimentación negativa normal de la función tiroidea se ve interrumpida por una enfermedad, que incluye afecciones como el infarto agudo de miocardio (IAM) o la insuficiencia cardíaca (IC), y se caracteriza por una reducción de la TH sérica sin un aumento concomitante en los niveles de TSH en circulación (denominada no tiroidea). enfermedad y se explica más adelante). Con el reconocimiento de que la TSH es extremadamente sensible a los cambios sutiles en las concentraciones de TH en circulación, y con el advenimiento de los ensayos de TSH de alta sensibilidad, los médicos pueden detectar cambios sutiles en la función tiroidea, lo que lleva al concepto de tiroides subclínica enfermedad (21).



**Ilustración 1:** Interacción entre hormonas tiroideas y el sistema cardiovascular (11).

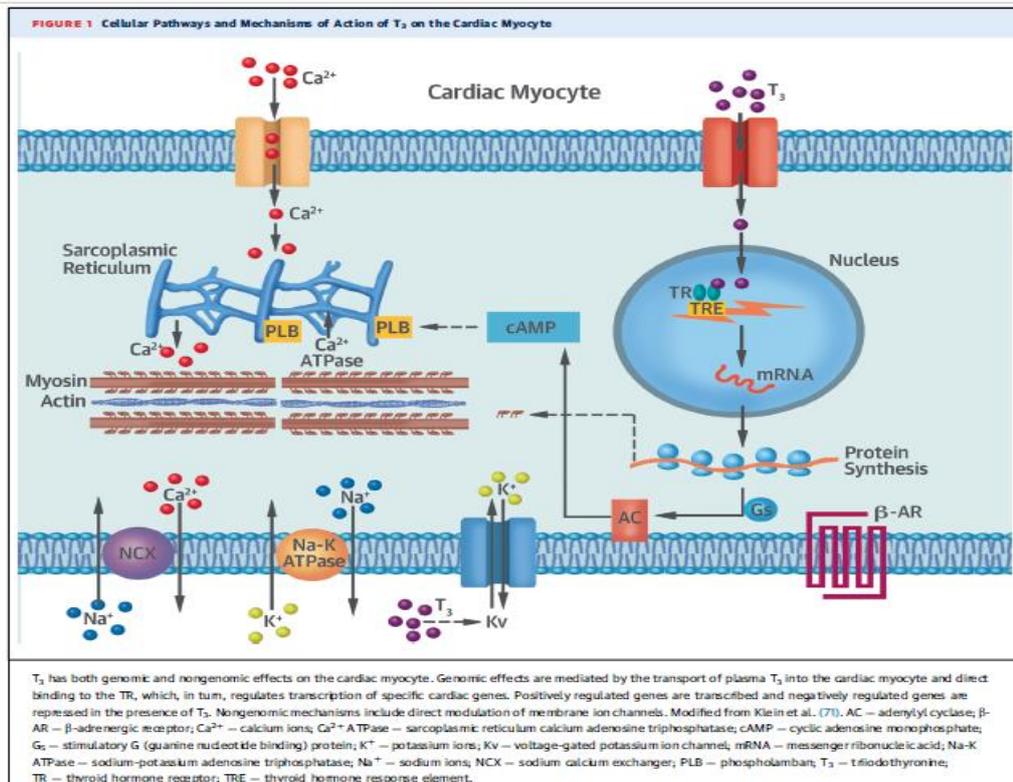
### **Acción sobre los miocitos cardíacos**

Los efectos genómicos de la TH están mediados por los receptores nucleares de TH ubicados en el compartimento intracelular. Los receptores de proteínas se unen a T3 con mayor afinidad que T4 (22). En los mamíferos, estas proteínas receptoras existen en 2 isoformas, a y b (TRa y TRb), y se unen a los elementos de respuesta de TH en las regiones promotoras de los genes que responden a la TH. TRa y TRb activan la expresión de genes regulados positivamente en presencia de T3 y reprime la expresión en su ausencia. Se ha demostrado que la isoforma TRa1 desempeña un papel importante en la regulación de los genes cardíacos. El aparato contráctil del miocito cardíaco contiene las cadenas pesadas de miosina (MHC),  $\alpha$  y  $\beta$  ( $\alpha$ -MHC y  $\beta$ -MHC).  $\alpha$ -MHC, la miosina rápida, y  $\beta$ -MHC, la miosina lenta, están reguladas positiva y negativamente por T3, respectivamente. La contractilidad cardíaca está además regulada por varias proteínas cardíacas importantes, como el retículo sarcoplásmico calcio adenosina trifosfatasa (SERCA2) y su contrapartida inhibidora del fosfolamban (PLB). SERCA2 funciona para bombear iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) nuevamente al retículo sarcoplásmico en la fase de relajación de la contracción del miofilamento. SERCA2 está regulado positivamente por T3, mientras que PLB está regulado negativamente. Juntos, son responsables de la cinética de la entrada de iones de calcio en (y el posterior flujo de salida) del retículo sarcoplásmico. El secuestro y la liberación de calcio eficientes son esenciales para la contracción y la relajación de los miocitos cardíacos energéticamente óptimos. Este efecto lusitrópico de la TH es una característica de la regulación de la contractilidad de los miocitos por T3 (23). Se ha informado una disminución del ciclo del calcio en el miocito cardíaco en la función diastólica alterada del hipotiroidismo, con el envejecimiento en humanos y en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca. Otros genes cardíacos importantes regulados por TH incluyen aquellos que codifican las proteínas TR mismas, los canales de iones de potasio ( $\text{K}^+$ ) dependientes de voltaje ( $\text{Kv}1.5$  y  $\text{Kv}4.2$ ), y el intercambiador de iones de sodio / calcio ( $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ ) (NCX1) (23).

Además de los efectos genómicos de T3 descritos anteriormente, TH (tanto T4 como T3) ejercen efectos no genómicos en el miocito cardíaco y, como se

explica más adelante, en la vasculatura. Los efectos no genómicos suelen ser independientes del receptor y se producen en gran medida en la membrana plasmática, regulando la actividad del transportador de iones (24). Los mecanismos no genómicos se identifican por su rápida velocidad de acción. Varios canales de iones que están regulados transcripcionalmente por TH también están regulados post-traduccionalmente por mecanismos no genómicos. Estos mecanismos combinados a nivel del miocito auricular son responsables, en parte, de la capacidad de T3 para aumentar la frecuencia cardíaca. La otra vía que media el efecto cronotrópico de la tirotoxicosis se relaciona con la disminución del tono vagal y el tono adrenérgico mejorado característico del hipertiroidismo (25).

A diferencia de las hormonas esteroideas, la T3 no es soluble en lípidos y debe ser transportada al citoplasma de las células sensibles a TH. Se han identificado varias familias de transportadores de TH, incluidos los polipéptidos cotransportadores de Na<sup>+</sup>-taurocolato, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos independientes de Na<sup>+</sup>, los transportadores de aminoácidos heterodiméricos de tipo L y, quizás lo más importante, los transportadores de monocarboxilato (MCT) 8 y 10, que son altamente específicas para las yodotironinas. MCT8 y 10 se expresan en el corazón de roedor, pero no está claro si tienen un papel en el corazón humano. En los seres humanos, las mutaciones de MCT8 son la causa del síndrome de Allan-Herndon-Dudley, un síndrome ligado a X con defectos tiroideos y neurológicos específicos y anomalías de la frecuencia cardíaca, lo que sugiere un papel para el transporte de THT en tejidos cardíacos humanos. MCT10 tiene una mayor afinidad por T3 que por T4, y una capacidad aún mayor para transportar T3 que por MCT8 (26). Los genes que responden a TH del miocito cardíaco se expresan en función del T3 sérico y no del T4, lo que implica que T4 no se transporta a través del sarcolema del miocito ni se desyodina en T3. Por lo tanto, la expresión óptima del gen de los miocitos sigue dependiendo de los niveles séricos de T3, y si disminuyen, a pesar del hecho de que los niveles de TSH y T4 pueden ser normales, el corazón expresará un fenotipo hipotiroideo.



**Ilustración 2:** Mecanismo de acción y vías celulares de T<sub>3</sub> en el miocito cardíaco (11).

El hipotiroidismo manifiesto se diagnostica cuando la TSH sérica está elevada y las TH circulantes son bajas y prevalece en el 0,2% a 2% de los adultos no embarazadas. El hipotiroidismo manifiesto tiene varias manifestaciones cardíacas, incluida una reducción del gasto cardíaco, una disminución de la frecuencia cardíaca y un aumento de la resistencia vascular periférica y la disfunción diastólica. También hay cambios significativos en los factores de riesgo ateroescleróticos modificables, que incluyen hipercolesterolemia, hipertensión diastólica, aumento del grosor de la íntima-media carotídea y reducción del óxido nítrico endotelial, que acompañan al hipotiroidismo manifiesto. Todas estas características clínicas son reversibles con el reemplazo de TH. Hipotiroidismo subclínico (SCH) se diagnostica cuando los TH séricos están dentro de su rango de referencia en presencia de concentraciones séricas elevadas de TSH. SCH puede clasificarse como grado 1 (TSH > 4.0 o 4.5, pero < 10 mU / l) o grado 2 (TSH > 10 mU / l). De hecho, la mayoría (al menos el 80%) de los pacientes con hipotiroidismo tienen SCH. Sin embargo, existe una falta de consenso sobre lo que constituye el límite superior "normal" de la TSH, lo que lleva a una controversia sobre la

definición, la prevalencia y la importancia clínica de la SCH. La prevalencia declarada de SCH en los informes publicados oscila entre el 4% y el 10% de la población adulta, siendo más común en mujeres y personas mayores (25,26).

Este amplio rango refleja que una variedad de factores puede influir en los niveles séricos de TSH, como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la raza, los hábitos de fumar, la ingesta de yodo, el tiempo de muestreo, las condiciones médicas y los tratamientos concomitantes, más las concentraciones de corte de la TSH sérica utilizada.

La anomalía cardíaca más frecuente observada en el SCH es la disfunción diastólica debido a un deterioro del llenado y relajación ventricular. La SCH también puede afectar la relajación de las células musculares lisas vasculares, induciendo aumentos en la resistencia vascular sistémica y la rigidez arterial, así como cambios en la función endotelial mediante la reducción de la disponibilidad de óxido nítrico, sin una significación clínica aparente. Los estudios de población respaldan estos hallazgos, con la cohorte de Whickham Survey que revela mayores presiones sanguíneas sistólica y diastólica y concentraciones de colesterol total en SCH individuals than in eutyroid controls, y el estudio EPIC-Norfolk (Investigación prospectiva europea de cáncer, Norfolk) que informa un riesgo cardiovascular (CV) más grave (27,28).

Hay pruebas contradictorias de estudios poblacionales sobre la asociación de SCH con enfermedad CV y mortalidad. Varios estudios observacionales de individuos que viven en la comunidad han demostrado un mayor riesgo de enfermedad CV. Además, el SCH después del ingreso por un problema cardíaco agudo se ha asociado con un aumento de hasta 3,6 veces en la mortalidad cardíaca y un aumento de 2,3 veces en la muerte general. Sin embargo, esta relación no se ha confirmado en todos los estudios. Esta discrepancia en los resultados entre las diversas cohortes probablemente se deba a las diferencias en las poblaciones subyacentes estudiadas y el diseño del estudio (29). Uno de los principales factores que influyen en el riesgo de CV en las poblaciones con SCH es la edad, y varias observaciones han

concluido que las personas mayores con SCH pueden tener un riesgo menor de enfermedad CV que las más jóvenes. A pesar de los riesgos CV conocidos asociados con el SCH, faltan pruebas de alta calidad para el tratamiento, principalmente porque los datos actuales se derivan de estudios observacionales o pequeños ensayos de intervención con factor de riesgo cardíaco cambios como resultados. Los ensayos de levotiroxina en SCH que utilizan marcadores sustitutos han mostrado una mejoría en la función del ventrículo izquierdo, la función endotelial vascular, las partículas lipídicas aterogénicas o la función mitocondrial cardíaca (30).

El hipotiroidismo podría inducir remodelado cardiaco de múltiples maneras: Primero, por disminución de algunas enzimas (incluyendo el trasportador de calcio intracelular) el cual genera cambios en la expresión de proteínas contráctiles (31). Por otra parte, la inflamación crónica (32) y los cambios en el tejido (alteración del colágeno, deshidratación, orientación de la fibra miocárdica y la distribución capilar) en condición de hipotiroidismo, podría ser responsable de la disfunción cardiaca (33). Por lo que se ha especulado que el hipotiroidismo subclínico y el hipotiroidismo leve son signos iniciales de hipotiroidismo cardiovascular (34).

## 2.1 Definición de términos básicos

**Hipotiroidismo:** Trastorno en el cual la glándula tiroides no produce la cantidad suficiente de ciertas hormonas importantes como T4 y T3.

**Hipotiroidismo subclínico:** Alteración en la función de la glándula tiroidea expresado con pocos o muy inespecíficos síntomas. Se diagnostica al obtener valores de TSH elevados (por encima del rango de referencia del laboratorio) pero con una T4 libre normal en la muestra de sangre.

**Isquemia miocárdica:** Flujo de sangre insuficiente hacia el músculo cardiaco a través de las arterias coronarias.

**Insuficiencia cardíaca:** Incapacidad del corazón de mantener flujo sanguíneo adecuado a los demás órganos del cuerpo.

**Ecocardiografía:** Método para registrar gráficamente la posición y el movimiento del corazón y de los tejidos adyacentes mediante técnicas

estándares de ultrasonido para producir imágenes en corte transversal de dos dimensiones del corazón e imágenes en tiempo real en 3D. Se puede visualizar en modo M, 2D y 3D. Además, se puede complementar con otras técnicas como el Doppler tisular o contrastes.

**Fracción de eyección del ventrículo izquierdo:** Mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto a la diástole.

**Función diastólica del ventrículo izquierdo:** Función cardíaca en donde se produce relajación muscular, llenado del ventrículo izquierdo y perfusión a arterias coronarias.

**Derrame pericárdico:** Es la acumulación de líquido en el espacio pericárdico, considerándose más de 50ml.

**Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo:** Condición en la cual, para mantener gasto cardíaco normal, la presión de llenado se encuentra aumentada ocasionando cambios morfológicos para soportar dicho aumento de presión.

**Volumen de aurícula izquierda:** Volumen medido en aurícula izquierda, rango normal oscila de 16-34 ml/m<sup>2</sup>.

**Medida de vena cava inferior:** Estima la presión de la aurícula derecha basado en el tamaño y la colapsabilidad.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

La disfunción ventricular producida por hipotiroidismo y diagnosticada por ecocardiografía se reduce después de un año con tratamiento con levotiroxina.

### 3.2 Variables y su operacionalización

	Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
L A B O R A T O R I O	Valor TSH	Cantidad de hormona estimulante de tiroides	Cuantitativa	Valor de hormona estimulante de tiroides en miliunidades internacionales por mililitro	Razón	Normal: 0.55 – 4.78 uUI/ml	Valores laboratorio
	Valor T4	Cantidad de hormona tiroxina	Cuantitativa	Valor de hormona tiroxina en nanogramos por decilitro	Razón	Normal: 0.89 – 1.76 ng/dl	Valores laboratorio
E C O C A R D I O G R A F Í A	Función sistólica del VI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Porcentaje de sangre expulsada del ventrículo izquierdo con cada latido.	Razón	Normal: >50% Leve: 40-50% Severa: <40%	Ecocardiografía
	Función diastólica del VI	Patrón de relajación de ventrículo izquierdo	Cualitativa	Tipo de patrón de relajación según características descritas en metodología.	Ordinal	Normal TIPO I TIPO II TIPO III	Ecocardiografía
	Función sistólica del VD	Fracción de acortamiento del ventrículo derecho.	Cuantitativa	Porcentaje de sangre expulsada del ventrículo derecho con cada latido.	Razón	Normal: ≥35% Disfunción: <35%	Ecocardiografía
V O L U M E N A U R Í C U L A I Z Q U I E R D A	Volumen aurícula izquierda	Volumen de aurícula izquierda medido en 4 y 2 cámaras (2D)	Cuantitativa	Volumen promedio (medido en 4 y 2 cámaras) indexado, descrito en unidades mililitro por metro cuadrado.	Razón	Normal: 16-34ml/m2 Leve: 35-41ml/m2 Moderada: 42-48 ml/m2 Severa: >48 ml/m2	Ecocardiografía

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

Según la intervención del investigador el presente estudio es observacional; según el alcance, analítico; según el número de mediciones de las variables de estudio, longitudinal; según el momento de recolección de datos, prospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Se considerará a todos los pacientes con reciente diagnóstico de hipotiroidismo

#### **Población de estudio**

Se considerará a todos los pacientes con reciente diagnóstico de hipotiroidismo que asistan a los consultorios externos de endocrinología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

#### **Tamaño de muestra**

Se considerará a todos los pacientes con reciente diagnóstico de hipotiroidismo que asistan a los consultorios externos de endocrinología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en los meses de junio y julio del año 2020.

#### **Muestreo o selección de muestra**

Se trabajará con todos los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en este estudio por lo que no es requisito el muestreo aleatorio simple.

#### **Criterios de Selección**

##### **Criterios de inclusión:**

Pacientes:

- con diagnóstico de hipotiroidismo,

- con tratamiento con levotiroxina menor a 4 semanas,
- que aún no haya recibido tratamiento con levotiroxina.

### **Criterio de exclusión**

Pacientes:

- con enfermedad cardíaca conocida,
- con enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
- con anemia grave,
- con diabetes *mellitus* o cualquier otro trastorno endocrino.
- que tomen medicamentos que alteran la función tiroidea, como bloqueadores beta, litio, píldoras anticonceptivas orales, esteroides y alcohol.

### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se obtendrán las aprobaciones del comité de ética e institucional requeridos.

Se recolectará información en base a evaluaciones y controles en la institución.

Se adicionará al regular control endocrinológico evaluaciones ecocardiográficas seriadas.

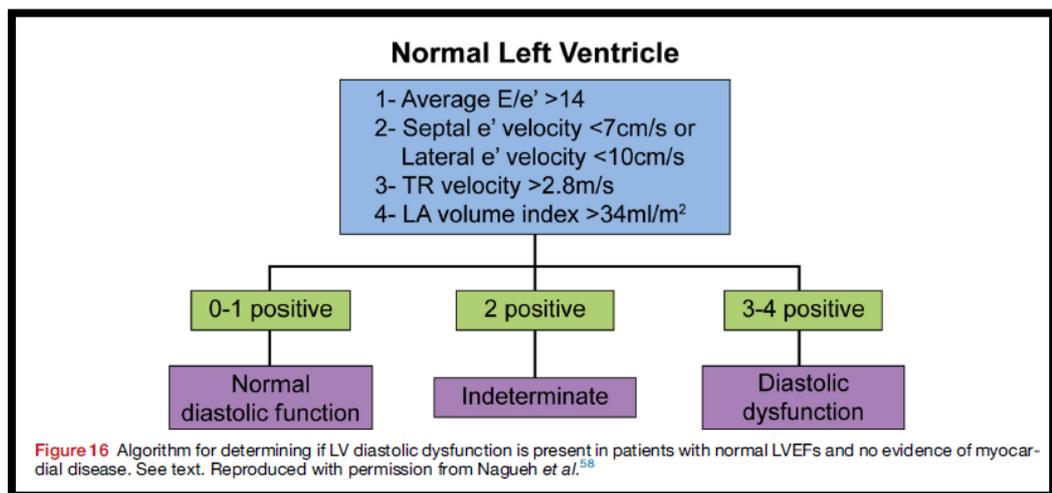
Ecocardiografía: La ecocardiografía será realizada por expertos ecocardiógrafos que utilizan técnicas estándar. Los parámetros ecocardiográficos investigados se incluyen: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), volumen auricular izquierdo, relación entre la velocidad temprana del flujo de transmisión y la velocidad anular mitral, fracción de eyección del ventrículo derecho (RVEF), el diámetro de la vena cava inferior y presencia de derrame pericárdico. La FEVI se calcula utilizando el método de Simpson en una vista de 4 cámaras. La relación entre la velocidad temprana del flujo transmitral y la velocidad anular mitral se calculó de acuerdo con el flujo Doppler transmitral y la imagen Doppler tisular. El cambio del área fraccional ventricular derecha, definido como (área diastólica final, área sistólica final) / área diastólica final x 100, se

usará como una medida de la función sistólica ventricular derecha. La evaluación de derrame pericárdico se realizará en ventana paraesternal eje largo. Todas las mediciones se realizarán con sistemas de ultrasonido.

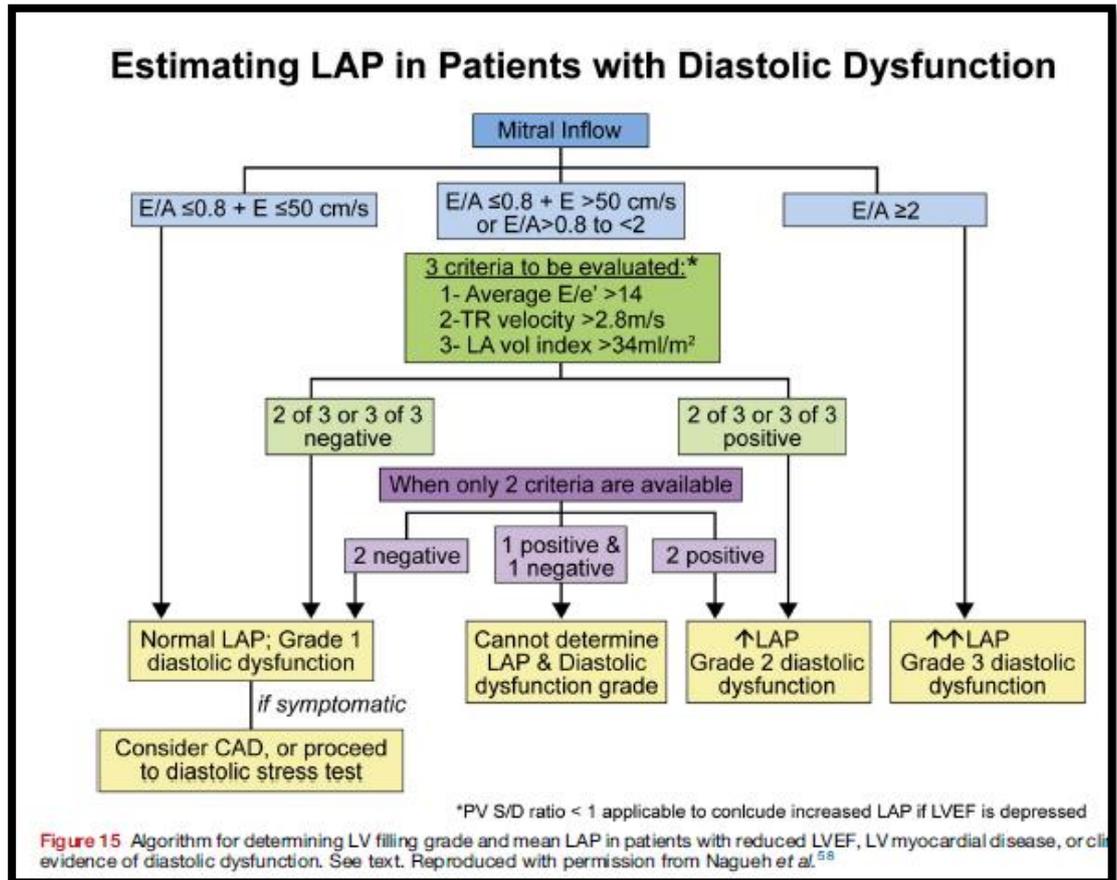
### Instrumento de recolección y medición de variables

Para incorporar los datos, se usará una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador donde se tomarán en cuenta datos e información relacionada como filiación del paciente, factores de riesgo cardiovascular patología cardiovascular concomitante, evaluación por imágenes de la función cardiaca en este caso brindada por la ecocardiografía transtorácica y por último algunas otras toxicidades no cardiovasculares.

Las variables se medirán de acuerdo a la categoría y se clasificará siguiendo los algoritmos:



**Algoritmo 1: Evaluación de función diastólica del Vi (35).**



**Algoritmo 2: Evaluación de función diastólica del Vi (35).**

**Tabla 1.** Signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar (36).

A: The ventricles	B: Pulmonary artery	C: Inferior vena cava and right atrium
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 ms and/or mid-systolic notching	Inferior cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50% with a sniff or <20% with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m·s <sup>-1</sup>	Right atrial area (end-systole) >18 cm <sup>2</sup>
	Pulmonary artery diameter >25 mm	
Echocardiographic signs from at least two different categories (A/B/C) from the list should be present to alter the level of echocardiographic probability of PH. Reproduced and modified from [24] with permission.		

**Tabla 2:** Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar en pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar (36).

Peak tricuspid regurgitation velocity m-s <sup>-1</sup>	Presence of other echocardiographic "PH signs" <sup>#</sup>	Echocardiographic probability of PH
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9-3.4	No	
2.9-3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

<sup>#</sup>: see table 2. Reproduced and modified from [24] with permission.

#### 4.4 Procesamiento de datos y análisis de datos

Con los datos obtenidos mediante el uso de la ficha de recolección de datos se expresará el grado de disfunción con el algoritmo del Anexo 2.

Se procederá a incluir al estudio a los pacientes que cumplan los criterios para tal fin y serán excluidos aquellos pacientes que no tengan ecocardiografía transtorácica.

El plan de análisis de datos estadísticos será por medio del diseño de medidas de tendencia central y porcentajes, se obtendrá por medio del programa de SPSS versión 22. 2.6.

Se utilizará como estadístico la prueba t student.

#### 4.5 Aspectos éticos

Los procedimientos se realizarán en estricto cumplimiento de las normas de Ética Médica vigente, establecidas por el Colegio Médico en los artículos 42º- 48º y 95º. (37). Se seguirá los principios necesarios basados en la Declaración de Helsinki. (38).

No se recolectarán elementos que identifiquen a los pacientes.

Se obtendrán todas las aprobaciones para la obtención de datos.

Los datos recolectados serán mantenidos en total confidencialidad. Se protegerá la confidencialidad de los datos obtenidos de estos archivos, de

acuerdo con las Pautas Internacionales para la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos. (39). No será necesario el consentimiento informado de los mismos pacientes o de los representantes legales de estos, debido a que en este estudio se utilizará una base de datos.

## CRONOGRAMA

AÑO 2020

PASOS	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV	DIC
Redacción final del proyecto de investigación	x	x	x	x								
Aprobación de proyecto de investigación					x							
Recolección de datos						x	x					
Procesamiento y análisis de datos								x				
Elaboración de informe									x			
Correcciones de trabajo de investigación									x			
Aprobación de trabajo de investigación										x		
Publicación de artículo científico											x	

## PRESUPUESTO

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (Soles)</b>
Material de escritorio	300.00
Soporte especializado	600.00
Empastado de la Tesis	300.00
Transcripción	450.00
Impresiones	500.00
Logística	360.00
Refrigerio y movilidad	700.00
<b>Total</b>	<b>3210.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18
2. Gutiérrez S, Hernández E, Camargo V, Arteaga C, Ramos M. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de hipotiroidismo. *An Fac med*. 2019; 80 (2):264-5. [Internet] [Extraído el 10 de mayo del 2019]. Disponible en: <https://10.15381/anales.802.16425>
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart [published correction appears in *Circulation*. 2008 Jan 22; 117(3):e18]. *Circulation*. 2007;116(15):1725-1735. [Internet] [Extraído el 10 de febrero del 2019]. Disponible en: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326)
4. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2438–44.
5. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*. 2014; 26(6):296-309. [Extraído el 10 de mayo del 2019]. Disponible en: [10.1016/j.arteri.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2014.07.003)
6. ASE/EACVI Guidelines and Standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29:277-314
7. Malhotra Y, Kaushik RM, Kaushik R. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism: A case-control study. *Endocr Res*. 2017; 42(3):198-208.
8. Behera BK et al. Cardiovascular changes in newly detected hypothyroid patients in Eastern India. *Int J Res Med Sci*. 2017;5(10):4302-4306
9. Erkan G, Erkan AF, Cemri M, Karaahmetoglu S, Cesur M, Cengel A. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue Doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine

- treatment on diastolic dysfunction: a pilot study. *J Thyroid Res.* 2011; 2011:654304.
10. Prahlad Karki, Ila Pandey, Sangita Bhandary, et al. An Echocardiographic Evaluation of Diastolic Dysfunction in Patients with Subclinical Hypothyroidism & the effect of L-Thyroxine treatment: A hospital-based study. *Nepalese Heart Journal* 2014;11(1): 33-38.
  11. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172:811–7.
  12. Nakova V, Krstevska B, Srbinovska E, Kostovska, Vaskova O, Ismail L. The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62(4):692-698.
  13. Yuthika Malhotra, Rajeev Mohan Kaushik & Reshma Kaushik, Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism: A case–control study, *Endocrine Research.* [Internet]. 2017 [Consultado 22 Oct 2018]; 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/07435800.2017.1292524>
  14. Behera K, Satpathy A, Samal K. Cardiovascular changes in newly detected hypothyroid patients in Eastern India. *Int J Res Med Sci.* 2017 Oct;5(10):4302-4306
  15. Krysicki M, Slusarczyk E, Popowicz B, Jankiewicz-Wika J, Klencki M, Słowińska-Klencka D. Wpływ leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy na wybrane parametry układu sercowo-naczyniowego [Effect of subclinical hypothyroidism treatment on selected cardiovascular parameters]. *Pol Merkur Lekarski.* 2014;37(217):17-23.
  16. Catli et al. The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical Hypothyroidism. *Archives of disease in childhood,* 2014;100(2):130-137
  17. Arslan, A., Baş, V. N., Uytun, S., & Poyrazoğlu, H. G. (2017). Effects of L-thyroxine treatment on heart functions in infants with congenital hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism,* 30(5). doi:10.1515/jpem-2016-0393
  18. Sato et al. Subclinical Hypothyroidism is associated with adverse prognosis in Heart Failure Patients. *Canadian Journal of Cardiology.* 2018: 34,80-87

19. Preshant Shrivastava, Anirudh Tiwari. ECG & echocardiographic changes in newly diagnosed primary hypothyroidism. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2017;4 (3):607-609.
20. Bornschein A, Paz-Filho G, Graf H, Carvalho GA. Treating primary hypothyroidism with weekly doses of levothyroxine: a randomized, single-blind, crossover study. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56(4):250-258.
21. Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med* 1982; 306:23–32.
22. Sandler B, Webb P, Apriletti JW, et al. Thyroxine-thyroid hormone receptor interactions. *J Biol Chem* 2004; 279:55801–8.
23. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Fail Rev* 2010; 15:125–32.
24. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:111–21.
25. Klein I. Chapter 81: Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Braunwald's Heart Disease. 10th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2014:1793–808.
26. Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg JW, Visser WE, Kester MH, Visser TJ. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol* 2008; 22:1357–69.
27. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167:609–18.
28. Crowley WF, Jr, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med.* 1977; 296:1–6.
29. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591–9.
30. Pearce SH, Razvi S, Yadegarfar ME, et al. Serum thyroid function, mortality and disability in advanced old age: the Newcastle 85p Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4385–94.
31. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society

- of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23(7): 685–713
32. Aksoy D, Cinar N, Harmanci A et al: Serum resistin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. *Med Sci Monit*, 2013; 19: 210–15
  33. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M et al: Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol*, 2003; 91(11): 1327–30
  34. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid*. 2002; 12(6):505-510.
  35. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima. 2007:16-17.
  36. Manzini J. Declaración de Helsinki Principios Éticos para la Investigación Médica sobre Sujetos Humanos. Análisis de la 5ª Reforma, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000, en Edimburgo. *Acta Bioethica* 2000; año VI, nº 2.
  37. CIOMS. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, Ginebra: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2002
  38. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular
  39. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801904. [Internet] [Extraído el 10 de febrero del 2020]. Disponible en: 10.1183/13993003.01904-2018

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

TÍTULO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
CAMBIOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNCIÓN VENTRICULAR EN HIPOTIROIDEOS POSTERIOR A UN AÑO DE TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA 2020 - 2021 HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN	¿Cuáles son los cambios ecocardiográficos de la función ventricular al recibir un año de terapia de reemplazo de hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo?	<p><b>Objetivo general:</b> Determinar los cambios ecocardiográficos de la función ventricular al año de reemplazo de hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2020</p> <p><b>Objetivos específicos:</b> Establecer las características ecocardiográficas de la función ventricular de pacientes con hipotiroidismo antes de recibir terapia de reemplazo hormonal. Identificar los cambios ecocardiográficos de la función ventricular de pacientes con hipotiroidismo luego de recibir terapia de</p>	La disfunción ventricular producida por hipotiroidismo y diagnosticada por ecocardiografía, se reduce después de un año con tratamiento con levotiroxina.	<p><b>Según la intervención del investigador:</b> El estudio es de tipo observacional</p> <p><b>Según el alcance:</b> El estudio es analítico.</p> <p><b>Según el número de mediciones de las variables de estudio:</b> El estudio es de tipo longitudinal.</p> <p><b>Según el momento de recolección de datos:</b> El estudio es prospectivo.</p>	<p><b>Población de estudio:</b> Se considerará a todos los pacientes con reciente diagnóstico de hipotiroidismo que asistan a los consultorios externos de endocrinología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.</p> <p><b>Procesamiento de datos:</b> Con los datos obtenidos mediante el uso de la ficha de recolección de datos se expresará el grado de disfunción con el algoritmo del Anexo 2. se procederá a incluir al estudio a los pacientes que cumplan los criterios para tal fin y serán excluidos aquellos pacientes que no tengan ecocardiografía transtorácica. El plan de análisis de datos estadísticos será por medio del diseño de medidas de tendencia central y porcentajes, se obtendrá por medio del programa de SPSS versión 22. 2.6.</p>	Ficha de datos

		reemplazo hormonal. Relacionar la respuesta al tratamiento, luego de recibir terapia de reemplazo hormonal, según valores referenciales normales de TSH y cambios ecocardiográficos. Describir la terapia médica óptima de reemplazo hormonal en los pacientes con hipotiroidismo.			Se utilizará como estadístico la prueba t student.	
--	--	--	--	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

**NOMBRE:**

**EDAD:**

**SEXO:**

**CODIGO:**

		<b>BASAL</b>	<b>CONTROL</b>
<b>FECHA</b>			
Valor TSH			
Valor T4			
Función sistólica del VI			
Función diastólica del VI	E/e' promedio		
	Velocidad e' septal		
	Velocidad e' lateral		
	Velocidad regurgitación tricúspidea		
	Volumen de aurícula izquierda indexada		
Normal/Grado de disfunción			
Función sistólica del VD			
Presión de aurícula izquierda (AI)	Diámetro VCI		
	Colapso		
	Presión de AI estimada		
Probabilidad de hipertensión pulmonar (HT)	Características ecocardiográficas de HTP	Sí ( ) No ( )	Sí ( ) No ( )
	Probabilidad de HTP		
Derrame Pericárdico		Sí ( ) No ( )	Sí ( ) No ( )
		Diámetro:	Diámetro:

### **3. Consentimiento informado**

#### **PROTOCOLO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES**

El propósito de este protocolo es brindar, a los y a las participantes en esta investigación, una explicación clara de la naturaleza de esta, así como del rol que tienen en ella.

La presente investigación es conducida por la residente de Cardiología: Eliana Rafael Horna, de la Sección de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

La meta de este estudio es: Determinar los cambios ecocardiográficos de la función ventricular al año terapia de reemplazo de hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2020. Si usted accede a participar en este estudio, se le tomará los datos del perfil tiroideo y se le realizará una ecocardiografía transtorácica.

Su participación será voluntaria. La información que se recoja será estrictamente confidencial y no se podrá utilizar para ningún otro propósito que no esté contemplado en esta investigación.

En principio, las entrevistas serán totalmente confidenciales, por lo que no se le pedirá identificación alguna.

Si tuviera alguna duda con relación al desarrollo de la investigación, usted es libre de formular las preguntas que considere pertinentes. Además, puede finalizar su participación en cualquier momento del estudio sin que esto represente algún perjuicio para usted.

Muchas gracias por su participación.

Yo, \_\_\_\_\_

doy mi consentimiento para participar en el estudio y soy consciente de que mi participación es enteramente voluntaria. He recibido información en forma verbal sobre el estudio mencionado. He tenido la oportunidad de discutir sobre el estudio y hacer preguntas.

Al firmar este protocolo, estoy de acuerdo con que mis datos personales, incluyendo datos relacionados a mi salud física y mental o condición, y etnicidad u origen étnico, puedan ser usados según lo descrito en la hoja de información que detalla la investigación en la que estoy participando.

Entiendo que puedo finalizar mi participación en el estudio en cualquier momento, sin que esto represente algún perjuicio para mí.

Entiendo que recibiré una copia de este formulario de consentimiento e información del estudio y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando este haya concluido. Para esto, puedo comunicarme al 987641401. Dentro de los beneficios está la contribución al desarrollo de la investigación, la cual servirá de aporte científico a la mejora continua con resultados que podrán extenderse a ámbitos nacionales, a partir de una universidad de Lima Metropolitana.

Nombre completo del participante

Firma Fecha

Nombre del investigador

Firma Fecha