

Puesta al día: Enfermedades sistémicas y corazón (II)

Sistema endocrino y corazón: una revisión

Soo S. Rhee y Elizabeth N. Pearce*

Section of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 16 de febrero de 2011

Palabras clave:

Endocrino
Cardiovascular
Tiroideo

Keywords:

Endocrine
Cardiovascular
Thyroid

RESUMEN

Una función endocrina normal es esencial para la salud cardiovascular. Los trastornos del sistema endocrino, consistentes en hiperfunción o hipofunción hormonales, tienen múltiples efectos en el sistema cardiovascular. En esta revisión se comentan la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos de las glándulas hipófisis, tiroides, paratiroides y suprarrenales en lo relativo a sus repercusiones de disfunción endocrina en el sistema cardiovascular. Se revisan también los efectos beneficiosos cardiovasculares que aporta el restablecimiento de una función endocrina normal.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The Endocrine System and the Heart: A Review

ABSTRACT

Normal endocrine function is essential for cardiovascular health. Disorders of the endocrine system, consisting of hormone hyperfunction and hypofunction, have multiple effects on the cardiovascular system. In this review, we discuss the epidemiology, diagnosis, and management of disorders of the pituitary, thyroid, parathyroid, and adrenal glands, with respect to the impact of endocrine dysfunction on the cardiovascular system. We also review the cardiovascular benefits of restoring normal endocrine function.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

Una función endocrina normal es esencial para la salud cardiovascular. Los trastornos del sistema endocrino, consistentes en hiperfunción o hipofunción hormonales, tienen múltiples efectos en el sistema cardiovascular. El objetivo de esta revisión es explorar los diversos cambios cardiovasculares que se producen en la disfunción endocrina. Se evalúan también los efectos beneficiosos cardiovasculares de la corrección de los trastornos endocrinos. Se excluye específicamente la diabetes, ya que la relación bien conocida entre diabetes y riesgo cardiovascular queda fuera del ámbito de esta revisión.

LA HIPÓFISIS Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Visión general de la hipófisis

La hipófisis anterior contiene cinco tipos de células que sintetizan y secretan hormonas (hormona de crecimiento [GH], prolactina, folitropina, lutropina, tirotropina y corticotropina [ACTH]) que participan en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-órgano diana. La hipófisis posterior contiene terminaciones nerviosas que secretan vasopresina (hormona antidiurética)

y oxitocina. De las hormonas hipofisarias secretadas por la hipófisis anterior, los trastornos de la prolactina, la GH y la ACTH pueden asociarse a cardiopatías.

Trastornos de la prolactina y enfermedad cardiovascular

La prolactina se sintetiza y se secreta por las células lactotrofas de la hipófisis anterior y estimula la lactación en el periodo posparto. La dopamina hipotalámica inhibe tónicamente la prolactina. La concentración de prolactina está elevada fisiológicamente en el embarazo, el periodo posparto y los estados de estrés. La hiperprolactinemia patológica puede tener causa en una disminución de la inhibición dopaminérgica, como ocurre cuando se produce una sección del tallo hipofisario, o porque haya secreción de prolactina por prolactinomas (adenomas hipofisarios benignos). La prevalencia de hiperprolactinemia oscila entre el 0,4% en la población general adulta y el 9% en mujeres con trastornos de la reproducción¹. Aunque la hiperprolactinemia en sí no tiene efectos claros en el sistema cardiovascular, hay una posible asociación entre el tratamiento dopaminérgico a largo plazo y las anomalías valvulares cardíacas.

Los dopaminérgicos, como cabergolina, bromocriptina y quinagolida (no autorizada en Estados Unidos), constituyen el tratamiento primario de los prolactinomas. La cabergolina es la más utilizada, dadas su eficacia clínica, su tolerabilidad y su perfil farmacocinético favorable². Las dosis altas y la duración prolongada del tratamiento con dopaminérgicos en la enfermedad de

* Autor para correspondencia: 88 East Newton Street, Evans 201, Boston, MA 02118, Estados Unidos.

Correo electrónico: elizabeth.pearce@bmc.org (E.N. Pearce).

Abreviaturas

ACTH: corticotropina
 GH: hormona de crecimiento
 IGF-1: factor insulinoide de crecimiento de tipo 1
 PTH: paratirina
 T3: triyodotironina
 T4: tiroxina
 TSH: tirotropina
 VI: ventrículo izquierdo

Parkinson se han asociado a un aumento del riesgo de insuficiencia valvular cardíaca^{3,4}. Aunque las dosis utilizadas en el tratamiento del prolactinoma son muy inferiores a las que se usan para la enfermedad de Parkinson, los pacientes con prolactinomas pueden ser tratados durante décadas. Esta duración del tratamiento plantea la preocupación de un posible aumento del riesgo de valvulopatía, incluidas la insuficiencia tricuspídea, la insuficiencia mitral y la insuficiencia aórtica^{5,6}. Aunque la mayoría de los estudios no muestran una asociación entre el uso de dopaminérgicos y las valvulopatías cardíacas, se recomienda a los clínicos que utilicen las dosis de dopaminérgicos lo más bajas posible. Debe considerarse la posible conveniencia de un seguimiento ecocardiográfico de los pacientes que necesitan un tratamiento a largo plazo o dosis más altas, así como de los que presenten una cardiopatía o valvulopatía subyacente⁷.

La miocardiopatía periparto es una entidad clínica muy poco frecuente. Se ha señalado que un fragmento de prolactina de 16 kDa puede participar en su fisiopatología⁸. Se han descrito casos de uso de bromocriptina además de un tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca en la miocardiopatía periparto⁹.

Visión general de la hormona de crecimiento

La GH se sintetiza y se secreta por las células somatotrofas en la hipófisis anterior. La GH actúa directamente sobre los tejidos periféricos a través de una interacción con el receptor de GH, e indirectamente por estimulación de la síntesis del factor insulinoide de crecimiento tipo 1 (IGF-1). El IGF-1 fomenta la captación de glucosa y la síntesis de proteínas celulares en prácticamente todos los tipos de células. La GH y el IGF-1 regulan el crecimiento somático, incluidos el desarrollo y la función cardíacos¹⁰.

La prevalencia del déficit de GH (DGH) en los adultos es de aproximadamente 1-2/10.000¹¹. La prevalencia de la acromegalia, o exceso de secreción de GH, es de aproximadamente 40-70 casos/millón, con una incidencia estimada de 3-4/millón al año^{12,13}.

Visión general del déficit de hormona de crecimiento

Los adultos con DGH pueden agruparse en tres categorías: los que presentan un DGH de inicio en la infancia, los que tienen un DGH adquirido, secundario a lesiones estructurales o traumáticas, y los que presentan un DGH idiopático de inicio en el adulto¹⁴. El diagnóstico se confirma por valores bajos de IGF-1 en suero y mediante pruebas de provocación mediante hipoglucemia inducida por insulina y la combinación de arginina y somatoliberina (GHRH), que son estímulos potentes para la secreción de GH. Un aumento inferior al normal de la concentración sérica de GH tras la prueba de tolerancia a la insulina o la prueba de GHRH-arginina

confirma el diagnóstico de DGH¹⁵. El tratamiento del DGH consiste en una terapia sustitutiva de GH.

Déficit de hormona de crecimiento y enfermedad cardiovascular

Riesgo cardiovascular

El DGH se asocia a un aumento de la grasa corporal y la adiposidad central, dislipemia (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] bajo, colesterol total elevado y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] alto), disfunción endotelial y resistencia a la insulina^{16,17} (fig. 1). Se ha descrito también en el DGH un aumento del grosor de la íntima-media (GIM) de la arteria carótida, que es un marcador del desarrollo aterosclerótico temprano^{19,20}. El tratamiento sustitutivo de GH puede producir un aumento de la masa corporal magra y una disminución del tejido adiposo visceral²¹. La reposición de GH puede reducir la concentración de colesterol total y cLDL, pero los efectos en el cHDL han sido inconstantes²². La disfunción endotelial mejora con la terapia sustitutiva de GH, con un aumento de la dilatación mediada por flujo y una reducción de la rigidez arterial a causa de la mejora de disponibilidad de óxido nítrico (NO)²³. Aunque se ha demostrado que la terapia sustitutiva de GH reduce el GIM, los efectos en la evolución cardiovascular son inciertos²⁴.

Estructura y función cardíacas

La ecocardiografía en pacientes con un DGH de inicio en la infancia o en la adolescencia ha mostrado reducciones significativas del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (VI) y del grosor del tabique interventricular, con la consiguiente reducción del índice de masa y el diámetro interno del VI^{25,26}. La mayor parte de los pacientes adultos con DGH presentan un deterioro de la función del VI en ejercicio máximo y refieren intolerancia al esfuerzo²⁷. Varios estudios han mostrado que la terapia sustitutiva de GH mejora la función cardíaca y aumenta la masa del VI, el volumen telediastólico del VI (VTDVI) y el volumen de eyección^{25,28}.

Visión general de la acromegalia

La acromegalia se caracteriza por volumen circulante elevado de GH y IGF-1 y la causa es un adenoma hipofisario benigno en más del 98% de los casos. La morbimortalidad asociada a la acromegalia se debe a los efectos metabólicos de la hipersecreción de GH/IGF-1 y los efectos de masa del adenoma hipofisario. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 40-45 años, habitualmente con un periodo de 5-10 años de síntomas antes de que se establezca el diagnóstico. Los síntomas consisten en disminución de la tolerancia al ejercicio, aumento del tamaño del anillo o del ajuste de este en el dedo, aumento del número de calzado, prominencia de la mandíbula o la frente, acné o piel grasienta, artropatías y neuropatías^{29,30}.

El diagnóstico de la acromegalia se sospecha por valores elevados de IGF-1 y se confirma al determinar una elevación de la GH tras una prueba de sobrecarga oral de glucosa. Los tratamientos para la acromegalia se dirigen a reducir o controlar el crecimiento del adenoma, inhibir la hipersecreción de GH y normalizar los valores de IGF-1. La cirugía es el tratamiento de primera línea para la acromegalia. Las opciones de tratamiento para los valores persistentemente elevados de GH y/o IGF-1 son el tratamiento médico y la radioterapia. Las tres clases de fármacos existentes para el tratamiento de la acromegalia son los análogos de

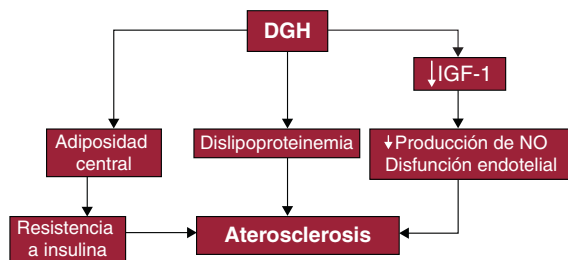


Figura 1. Efecto del déficit de hormona de crecimiento en la aterosclerosis. DGH: déficit de hormona de crecimiento; IGF-1: factor insulinoide de crecimiento tipo 1; NO: óxido nítrico. Adaptada con permiso de Colao¹⁸.

somatostatina, los agonistas dopaminérgicos y los antagonistas de receptores de GH³¹.

Acromegalia y enfermedad cardiovascular

Riesgo cardiovascular

Se produce hipertensión en un 20-50% de los pacientes con acromegalia. Los posibles mecanismos son el aumento de la rigidez arterial a causa de hipertrofia y fibrosis de la túnica muscular arterial³². La acromegalia se asocia también a un aumento de la prevalencia de diabetes mellitus³³. La presión arterial sistólica y diastólica y el control de la glucemia mejoran con la normalización de los valores de IGF-1³⁴.

Estructura y función cardíacas

Las anomalías histológicas cardíacas en la acromegalia incluyen hipertrofia miocitaria, fibrosis intersticial, infiltración de células inflamatorias, reducción de la densidad capilar, alteración miofibrilar y depósito de colágeno extracelular. Las repercusiones de estas alteraciones en la estructura y la función de los tejidos miocárdicos y vasculares vienen dadas por la duración y la gravedad del exceso de GH/IGF-1. En el estadio inicial de la acromegalia, se producen aumento de la contractilidad miocárdica, reducción de la resistencia vascular sistémica, aumento del gasto cardíaco y aumento general de la función cardíaca. El grosor relativo de la pared (grosor de la pared del VI/radio del VI) aumenta, y ello causa una reducción de la tensión en la pared. En el estadio intermedio, tras unos 5 años de enfermedad activa, se producen hipertrofia biventricular, disfunción diastólica y deterioro de la función cardíaca en esfuerzo. La miocardiopatía acromegálica en estadio avanzado se caracteriza por disfunción sistólica y diastólica, aumento de la masa miocárdica, dilatación de la cavidad ventricular y aumento de la resistencia vascular sistémica³². La miocardiopatía acromegálica con frecuencia está presente en el momento del diagnóstico. Hasta dos tercios de los pacientes con acromegalia cumplen los criterios ecocardiográficos de HVI, incluida aproximadamente la mitad del total de pacientes con acromegalia normotensos. Los pacientes con miocardiopatía grave pueden presentar progresión a la insuficiencia cardíaca, de tal manera que esta se observa en un 3-10% de los pacientes³⁵. El tratamiento eficaz de la acromegalia detiene la progresión de la disfunción cardíaca y reduce la mortalidad cardiovascular²⁹. Se ha descrito que la curación quirúrgica reduce la masa cardíaca y mejora el llenado diastólico³⁶. Se ha demostrado que el control satisfactorio de la enfermedad con análogos de somatostatina mejora los parámetros de llenado diastólico, reduce la sobrecarga de volumen, reduce las presiones pulmonar y enclavada y aumenta la función cardíaca³⁷. Hay alguna evidencia de que la hipertrofia

cardíaca es reversible en los pacientes jóvenes con corto tiempo de evolución de la enfermedad²⁷. Se observa también mejoría de la fracción de eyección del VI en ejercicio máximo en los pacientes jóvenes con corto tiempo de evolución de la enfermedad³⁸.

Las valvulopatías cardíacas (insuficiencia aórtica y mitral) son frecuentes en la acromegalia³⁹. El exceso de GH/IGF-1 puede conducir a una regulación anormal de la matriz extracelular y, por lo tanto, a la patogenia de la valvulopatía mixomatosa. El riesgo de valvulopatía aumenta significativamente con la duración del exceso de GH. La disfunción valvular aórtica y mitral persiste a menudo a pesar del tratamiento del exceso hormonal⁴⁰.

Ritmo

Los exámenes de electrocardiograma (ECG) y Holter han documentado anomalías del ritmo cardíaco en la acromegalia. Las alteraciones observadas en el ECG en reposo incluyen la desviación del eje a la izquierda, el aumento de los intervalos QT, las ondas Q septales y la depresión de la onda ST-T⁴¹. Además, hasta un 56% de los pacientes con acromegalia activa presentan potenciales tardíos en el ECG que podrían predisponer a las arritmias⁴². Las alteraciones del ritmo se observan principalmente durante el ejercicio físico, y entre ellas hay extrasístoles auriculares y ventriculares, fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular paroxística, síndrome del seno enfermo, bloqueo de rama del haz y taquicardia ventricular. La frecuencia de las extrasístoles ventriculares aumenta con el mayor tiempo de evolución de la acromegalia. La gravedad de las arritmias ventriculares se correlaciona con los aumentos de la masa ventricular izquierda⁴³. Se ha demostrado que los análogos de somatostatina reducen los intervalos QT y mejoran el perfil arrítmico en los pacientes acromegálicos⁴⁴.

Visión general de la corticotropina

La ACTH se sintetiza y se secreta por las células corticotropas de la hipófisis anterior. La función principal de la ACTH es regular la secreción suprarrenal de cortisol. El exceso de ACTH puede producirse por un adenoma corticotropo hipofisario o, excepcionalmente, por un tumor extrahipofisario (síndrome de ACTH ectópica), como un cáncer de pulmón microcítico, tumor carcinoide o cáncer medular de tiroides. Este exceso de secreción de ACTH produce hiperkortisolismo o síndrome de Cushing. El síndrome de Cushing endógeno se produce por secreción excesiva de ACTH (dependiente de ACTH) en aproximadamente el 80% de los casos, y por causas independientes de la ACTH en aproximadamente un 20% de los casos, entre los que se encuentran la secreción de cortisol por adenomas suprarrenales unilaterales o por una hiperplasia o displasia suprarrenal bilateral⁴⁵. La incidencia global de síndrome de Cushing endógeno es de 2,3 casos/millón al año⁴⁶.

El diagnóstico del síndrome de Cushing exige la demostración de títulos elevados de cortisol con al menos dos pruebas de confirmación, que pueden ser el cortisol libre en orina de 24 h, el cortisol libre salival nocturno tardío o la prueba de supresión con dexametasona durante una noche^{47,48}. Los objetivos del tratamiento en el síndrome de Cushing son la normalización y el control a largo plazo de los valores de cortisol y la reversión de las manifestaciones clínicas como aumento de peso, obesidad central, fatiga, debilidad muscular, hipertensión, diabetes, hirsutismo, acné y trastornos menstruales. Las opciones de tratamiento incluyen la cirugía transesfenoidal, la suprarrenalectomía unilateral o bilateral, la radioterapia y el tratamiento médico. La elección y la eficacia de una determinada modalidad de tratamiento dependen de la causa subyacente del hiperkortisolismo⁴⁹. El control médico del

hipercortisolismo en los pacientes no quirúrgicos puede alcanzarse con el empleo de ketoconazol, metirapona o mitotano⁵⁰.

Síndrome de Cushing y enfermedad cardiovascular

Riesgo cardiovascular

El hipercortisolismo causa hipertensión, obesidad central, resistencia a la insulina, dislipemia y alteraciones de la coagulación y de la función plaquetaria⁵¹ (fig. 2). Alrededor del 80% de los pacientes adultos con síndrome de Cushing endógeno tienen hipertensión, que se debe a alteraciones de la regulación del volumen plasmático, resistencia vascular sistémica y vasodilatación^{53,54}. El tratamiento del síndrome de Cushing suele comportar mejoría o resolución de la hipertensión, aunque esta puede persistir en los pacientes con un hipercortisolismo de larga evolución y/o una hipertensión esencial coexistente⁵⁵. El metabolismo anormal de la glucosa en el síndrome de Cushing se debe a la estimulación de la neoglucogénesis y la glucogenólisis hepáticas. Los pacientes con hipercortisolismo pueden presentar intolerancia a la glucosa en ayunas, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus⁵⁶. El síndrome de Cushing se ha asociado a aumento de las concentraciones de lipoproteína (a), disminución del cHDL y aumento de los triglicéridos⁵⁴. La duración del exceso de cortisol se correlaciona con el grado de dislipemia observado. El cortisol aumenta también la síntesis de varios factores de la coagulación, estimula la producción endotelial de factor von Willebrand y eleva al mismo tiempo el factor VIII⁵⁷. Además, el hipercortisolismo puede potenciar la agregación plaquetaria y reducir la capacidad fibrinolítica del plasma^{58,59}.

Estructura y función cardiacas

El síndrome de Cushing se ha asociado a HVI, remodelado concéntrico, disfunción diastólica y disfunción sistólica del VI subclínica⁶⁰. La ecocardiografía ha revelado un aumento del grosor del tabique interventricular y del grosor de la pared posterior, un aumento del índice de masa del VI y un aumento del grosor relativo de la pared en los pacientes con síndrome de Cushing. Se ha demostrado una disfunción diastólica con deterioro de la relajación inicial del VI, aumento de los tiempos de relajación isovolumétrica y signos de deterioro de la relajación general del miocardio. Las anomalías de la estructura y la función del VI pueden ser reversibles con la normalización del hipercortisolismo. Sin embargo, los pacientes pueden continuar presentando intolerancia al esfuerzo a causa de la miopatía inducida por los corticoides y la consiguiente debilidad muscular⁶¹.

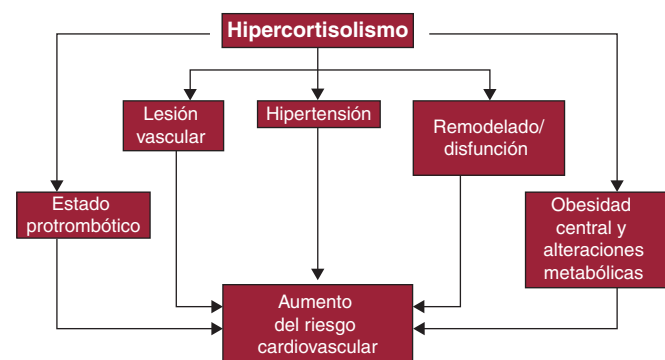


Figura 2. Mecanismos de aumento del riesgo cardiovascular a través del hipercortisolismo. Reproducida con permiso de Fallo et al⁵².

TIROIDES Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Visión general del tiroides

La disfunción tiroidea es frecuente. El hipertiroidismo se da en un 1,3% de la población de Estados Unidos (manifiesto en un 0,5% y subclínico en un 0,7%), y el hipotiroidismo afecta a un 4,6% de la población (manifiesto en un 0,3% y subclínico en un 4,3%)⁶². La prevalencia tanto del hipotiroidismo como del hipertiroidismo aumenta con la edad. Los datos del Framingham Heart Study han puesto de relieve supresión de los niveles de tirotrópica (TSH) en el 3,9% de los pacientes de más de 60 años y cierto grado de hipotiroidismo, indicado por una cifra de TSH sérica elevada (> 5 mU/l) en el 10,3% de los pacientes no seleccionados de más de 60 años de edad, con mayor incidencia en las mujeres (13,6%) que en los varones (5,7%)^{63,64}.

Visión general del hipertiroidismo

La tirotoxicosis manifiesta o hipertiroidismo se define por una elevación de las concentraciones de hormonas tiroideas libres en sangre periférica (T3 y/o T4) y una TSH disminuida o indetectable. La tirotoxicosis puede ser consecuencia de una enfermedad autoinmunitaria, autonomía de un nódulo tiroideo o el aporte exógeno de hormonas tiroideas. Los pacientes hipertiroides a menudo presentan signos y síntomas relacionados con el sistema cardiovascular, como palpitaciones, taquicardia sinusal, fibrilación auricular, hipertensión sistólica, presión del pulso ensanchada, intolerancia al esfuerzo y disnea de esfuerzo. Otros síntomas consisten en fatiga, pérdida de peso, intolerancia al calor y diarrea. Los tratamientos disponibles para el hipertiroidismo incluyen las medicaciones antitiroideas (metimazol, carbimazol y propiltiouracilo), los bloqueadores beta, la ablación con yodo radiactivo y la cirugía tiroidea. El hipertiroidismo subclínico se define como una concentración sérica baja o indetectable de TSH junto con cifras normales de hormona tiroidea libre periférica. Los pacientes suelen estar asintomáticos; no obstante, tienen riesgo de sufrir algunas alteraciones cardiovasculares asociadas al hipertiroidismo⁶⁵. Las recomendaciones de un panel de consenso señalan que se considere el tratamiento en caso de déficit persistente de la TSH sérica (TSH < 0,1 UI/l)⁶⁶.

Hipertiroidismo y enfermedad cardiovascular

Hemodinámica

Las acciones genómicas y no genómicas de la hormona tiroidea dan lugar a alteraciones hemodinámicas cardiovasculares en el hipertiroidismo manifiesto, que consisten en disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS), aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la precarga cardíaca y aumento del gasto cardíaco^{67,68}. La RVS se reduce en el hipertiroidismo a causa de la relajación de las células de músculo liso vascular mediada por la hormona tiroidea y el aumento de la producción de NO endotelial^{69,70}. La disminución de la RVS activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que da lugar a un aumento del volumen plasmático y un incremento de la precarga cardíaca. La hormona tiroidea fomenta también un aumento del volumen sanguíneo a través de regulación al alza de la secreción de eritropoyetina, lo cual incrementa aún más la precarga cardíaca⁷¹. La combinación de aumento de la precarga y disminución de la RVS conduce a elevación del gasto cardíaco⁷². Los aumentos de la contractilidad y la frecuencia cardíacas en reposo contribuyen también a elevar el gasto cardíaco, que puede ser un 50-300% superior al normal en los pacientes con hipertiroidismo

manifiesto^{73,74}. El tratamiento del hipertiroidismo revierte estas alteraciones hemodinámicas.

Riesgo cardiovascular

Puede observarse hipertensión sistólica en hasta un 30% de los pacientes hipertiroides⁷⁵. Esta elevación de la presión puede deberse al efecto combinado del aumento de la precarga y el gasto cardiaco y la disminución de la distensibilidad arterial⁷⁶.

Estructura y función cardíacas

Se ha asociado HVI al hipertiroidismo⁷⁷. Las alteraciones hemodinámicas que se producen en el hipertiroidismo causan un aumento del trabajo cardiaco y una hipertrofia cardíaca compensatoria al cabo del tiempo⁷⁸. El hipertiroidismo se asocia también a un aumento de la relajación diastólica. A corto plazo, el hipertiroidismo puede asociarse a una mejora de la función diastólica, pero a largo plazo, la tirotoxicosis crónica puede inducir HVI y disfunción diastólica⁷⁹. La intolerancia al ejercicio y la disnea de esfuerzo en el hipertiroidismo manifiesto pueden deberse a la incapacidad de incrementar en mayor medida la frecuencia cardíaca y la fracción de eyección o a que se reduce más la RVS cuando se realiza ejercicio. Los pacientes con hipertiroidismo pueden tener también debilidad del músculo esquelético o respiratorio que reduzca todavía más la capacidad de ejercicio. Los pacientes con hipertiroidismo subclínico pueden presentar reducción de la tolerancia al ejercicio⁶⁵. El tratamiento del hipertiroidismo produce una mejoría de la tolerancia al ejercicio y resuelve la disnea de esfuerzo⁸⁰.

Ritmo

La taquicardia sinusal se produce en aproximadamente un 40% de los casos de hipertiroidismo manifiesto, y generalmente se resuelve tras el restablecimiento del eutiroidismo⁸¹. El hipertiroidismo subclínico se asocia también a un aumento de la frecuencia cardíaca⁶⁵. La fibrilación auricular es la segunda arritmia más frecuente en el hipertiroidismo manifiesto, y se produce en un 10-15% de los pacientes; su prevalencia aumenta con la edad⁸². Los pacientes con hipertiroidismo subclínico presentan un aumento del riesgo de fibrilación auricular^{65,83}. En los casos de hipertiroidismo manifiesto, los factores independientes que predicen la fibrilación auricular son la edad creciente, los antecedentes de insuficiencia cardíaca, la diabetes, la presión arterial sistólica o diastólica elevada y la HVI en el ECG⁸⁴. Puede restablecerse el ritmo sinusal en hasta dos tercios de los pacientes con hipertiroidismo manifiesto, pero la mayor edad y el mayor tiempo de evolución de la fibrilación auricular se asocian a tasas más altas de arritmia persistente⁸⁴. Hay escasa evidencia de que el tratamiento del hipertiroidismo subclínico facilite la reversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal normal⁶⁶.

Visión general del hipotiroidismo

Los pacientes con hipotiroidismo pueden presentar fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, estreñimiento, hipertensión diastólica leve, estrechamiento de la presión del pulso y bradicardia. El hipotiroidismo manifiesto se caracteriza por una elevación de la TSH sérica y una disminución de los valores de hormona tiroidea en sangre periférica, y su etiología incluye el fallo autoinmunitario de la glándula tiroides, el fallo iatrogénico (yodo radiactivo, radioterapia de haz externo) o la tiroidectomía. El tratamiento del hipotiroidismo consiste en una terapia sustitutiva

de tiroxina (T4). El hipotiroidismo subclínico se define por una TSH sérica elevada con valores de hormona tiroidea libre periférica normales. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico suelen estar asintomáticos o levemente sintomáticos. Las recomendaciones de un panel de consenso indican la instauración de una terapia sustitutiva de hormona tiroidea en los pacientes con valores de TSH sérica > 10 mUI/l y proponen que se considere la posible conveniencia de una terapia sustitutiva en los pacientes con una TSH sérica de 4,5-10 mUI/l que presentan síntomas, un riesgo cardiovascular basal elevado y/o autoinmunidad tiroidea⁸⁵.

Hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular

Hemodinámica

Las alteraciones hemodinámicas que se producen en el hipotiroidismo son opuestas a las observadas en el hipertiroidismo. El hipotiroidismo manifiesto se asocia a aumento de la RVS, frecuencia cardíaca en reposo normal o reducida, disminución de la contractilidad y descenso del gasto cardiaco. Además, hay un aumento de la presión diastólica y se produce un estrechamiento de la presión del pulso. El gasto cardiaco puede estar reducido en hasta un 30-40% como consecuencia de la reducción del volumen de eyección y la frecuencia cardíaca⁸⁶. Las alteraciones hemodinámicas que se dan en el hipotiroidismo se resuelven cuando se restablece el eutiroidismo, con normalización de la RVS y mejoría de la contractilidad cardíaca y el gasto cardiaco⁸⁷.

Riesgo cardiovascular

El hipotiroidismo manifiesto se asocia a aterosclerosis acelerada y enfermedad coronaria, que pueden ser atribuibles a la hipertensión diastólica, el deterioro de la función endotelial y la hipercolesterolemia. Puede observarse hipertensión diastólica significativa en hasta un 20% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto. Este aumento de la presión diastólica es consecuencia de un aumento de la resistencia vascular sistémica y una mayor rigidez arterial, y se resuelve con terapia sustitutiva de T4⁸⁸. El hipotiroidismo manifiesto se ha asociado también a hiperhomocisteinemia, aumento de proteína C reactiva y alteración de los parámetros de la coagulación⁸⁸. El hipotiroidismo subclínico se ha asociado a elevación de la presión diastólica y aumento del GIM carotídeo, que puede mejorar con la terapia sustitutiva de T4⁶⁵.

El metabolismo lipídico está alterado en el hipotiroidismo, y aproximadamente un 90% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto presentan unas concentraciones elevadas de colesterol total y cLDL⁸⁹. Las concentraciones séricas de colesterol total y cLDL están aumentadas en aproximadamente un 30% en el hipotiroidismo, y los aumentos observados de las LDL son mayores en los pacientes con resistencia a la insulina y en los fumadores. Los valores de LDL están aumentados principalmente a causa de la disminución de la eliminación fraccional de LDL que se produce como consecuencia de la reducción en el número de receptores de LDL hepáticos. La apolipoproteína B y la variante de LDL aterogénica, la lipoproteína (a), están aumentadas también en el hipotiroidismo. Los triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son normales o están aumentados, mientras que los cambios de las HDL tienen un carácter variable⁹⁰. Estas anomalías lipídicas generalmente son reversibles al restablecer el eutiroidismo. El hipotiroidismo subclínico se ha asociado a aumento de cLDL y colesterol total en varios estudios transversales, pero los efectos del tratamiento en ensayos de pequeño tamaño han sido poco concordantes⁶⁵.

Estructura y función cardiacas

En el hipotiroidismo, hay disfunción diastólica ventricular izquierda en reposo y disfunción tanto sistólica como diastólica con el ejercicio. En el hipotiroidismo manifiesto, se ha demostrado un deterioro de la función diastólica ventricular izquierda por la relajación miocárdica más lenta y el deterioro del llenado ventricular temprano⁸⁸. En los pacientes ancianos que pueden presentar una mayor rigidez miocárdica preexistente, el hipotiroidismo manifiesto puede conducir a insuficiencia cardíaca diastólica. La terapia sustitutiva de T4 resuelve estas anomalías funcionales y mejora la función tanto sistólica como diastólica. También se han demostrado modificaciones de la disfunción diastólica del VI en reposo en los pacientes con hipotiroidismo subclínico, con mejora en respuesta a la terapia sustitutiva de T4⁶⁵. Se producen derrames pericárdicos en hasta un 25% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto, y es probable que se deban a aumento de la permeabilidad capilar, aumento del volumen de distribución de la albúmina y deterioro del drenaje linfático⁶⁷. Estos derrames pericárdicos se acumulan lentamente y rara vez tienen trascendencia hemodinámica, aunque se han descrito casos poco comunes de taponamiento cardíaco⁹¹. Los derrames pericárdicos asociados al hipotiroidismo se resuelven generalmente después de 2-3 meses de terapia sustitutiva de hormona tiroidea⁶⁷.

Ritmo

Las alteraciones del ECG en el hipotiroidismo incluyen bradicardia sinusal, complejos de bajo voltaje (ondas P o complejos QRS pequeños), intervalos PR o QT prolongados y aplanamiento o inversión de las ondas T⁹². Se han descrito casos de anomalías de la conducción ventricular de forma asociada al hipotiroidismo, y es posible que esto esté relacionado con la prolongación del intervalo QT⁷³.

Amiodarona y hormona tiroidea

La amiodarona, un fármaco antiarrítmico benzofuránico rico en yodo, causa disfunción tiroidea en un 15-20% de los pacientes tratados, y ello conduce a hipotiroidismo o tirotoxicosis. El hipotiroidismo inducido por amiodarona (HIA) se debe a la inhibición persistente de la función de la glándula tiroidea inducida por el yodo y es más prevalente en los pacientes con autoinmunidad tiroidea preexistente⁹³. El tratamiento del HIA se realiza con sustitución de T4. A menudo son necesarias dosis altas de T4, ya que la amiodarona reduce la actividad de desyodasa, lo que causa

disminución de la conversión de T4 a la forma activa, T3. La tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA) se manifiesta en dos formas: TIA tipo 1 o hipertiroidismo inducido por yodo y TIA tipo 2 o tiroiditis destructiva. La TIA tipo 1 da lugar a la síntesis y liberación de un exceso de hormona tiroidea, mientras que la TIA tipo 2 causa la liberación de la hormona tiroidea preformada por parte de la glándula tiroidea inflamada. Diferenciar las dos formas y el tratamiento de la TIA pueden resultar difíciles. La TIA tipo 1 se trata con fármacos antitiroideos y posiblemente con perclorato potásico. La TIA tipo 2 se trata con glucocorticoides, bloqueadores beta y, excepcionalmente, tiroidectomía⁹⁴ (tabla 1). Deben realizarse pruebas basales de la función tiroidea y determinaciones de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea antes de iniciar el tratamiento con amiodarona, y debe efectuarse seguimiento de la función tiroidea cada 6 meses mientras se mantenga dicho tratamiento⁹⁵.

Insuficiencia cardíaca congestiva y hormona tiroidea

Una concentración sérica baja de T3 es la anomalía de la función tiroidea que se observa con mayor frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca, y se da en alrededor de un 10-30% de los pacientes⁹⁶. El perfil bioquímico de la función tiroidea en la insuficiencia cardíaca concuerda con el de la enfermedad no tiroidea o el del síndrome de enfermo eutiroideo. Continúa sin estar claro si esta reducción de la T3 es un proceso adaptativo o constituye una mala adaptación⁹⁷. Tampoco está claro el papel de la terapia sustitutiva tiroidea en los pacientes con insuficiencia cardíaca y cifras de T3 bajas. Los objetivos del tratamiento incluirán mejoría en la función del VI, el remodelado y la microcirculación. Los campos de investigación actuales al respecto incluyen la terapia sustitutiva tiroidea con T3 y/o T4, el uso de análogos de hormona tiroidea (p. ej., ácido diyodotiropropiónico) y la terapia génica para modificar la expresión y la actividad de desyodasa o del receptor de hormona tiroidea⁹⁸. Sin embargo, estos enfoques por el momento son experimentales.

PARATIRINA Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Visión general de la hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) tiene un papel crucial en el mantenimiento de una homeostasis calcio-fósforo adecuada⁹⁹. La PTH afecta a tres órganos diana principales en el mantenimiento del equilibrio del calcio: hueso, mucosa intestinal y riñones. La incidencia de hiperparatiroidismo primario (HPTP) es de aproximadamente 21,6/100.000 al año, con mayor incidencia en

Tabla 1
Características de la disfunción tiroidea inducida por amiodarona

	Tirotoxicosis tipo I	Tirotoxicosis tipo II	Hipotiroidismo
Mecanismo	Exceso de yodo. Más frecuente en áreas con déficit de yodo	Tiroiditis inflamatoria destructiva	Exceso de yodo. Más frecuente en áreas con suficiencia de yodo
Anticuerpos tiroideos	Presentes con frecuencia	Habitualmente negativos	Presentes con frecuencia
Función tiroidea	Tirotoxicosis	Tirotoxicosis	Hipotiroidismo
Captación de ¹²³ I durante 24 h	Generalmente baja en las regiones con suficiencia de yodo, pero puede ser normal o estar aumentada en las áreas con déficit de yodo	< 5%	Generalmente baja en las áreas con suficiencia de yodo
Ecografía Doppler color	Hipervascularidad	Reducción del flujo sanguíneo	Vascularidad normal
Tratamiento	Dosis altas de fármacos antitiroideos; posiblemente perclorato o ácido iopanoico antes de la tiroidectomía	Corticoides en dosis altas; ácido iopanoico	Levotiroxina sódica

Reproducida con permiso de Pearce et al⁹⁵.

mujeres y adultos de edad avanzada, de tal manera que se alcanza un máximo de 63,2/100.000 al año a la edad de 65-74 años¹⁰⁰. El hipoparatiroidismo es mucho menos frecuente.

Visión general del hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo se caracteriza por una elevación inadecuada de los títulos de PTH en el contexto de unas concentraciones de calcio elevadas. Las causas de hiperparatiroidismo incluyen el HPTP debido a un adenoma autónomo o una hiperplasia de la glándula paratiroides, y el hiperparatiroidismo secundario debido a enfermedad renal crónica o déficit de vitamina D de larga evolución. La forma de presentación clínica del HPTP ha evolucionado en los últimos años con la mejora de la detección de la enfermedad. Aproximadamente un 85% de los pacientes que presentan HPTP están asintomáticos o tienen sólo síntomas mínimos. El diagnóstico del hiperparatiroidismo se realiza mediante la determinación de las concentraciones séricas de calcio y PTH intacta y observando valores de PTH inadecuadamente altos en presencia de valores elevados de calcio. A los pacientes con un hiperparatiroidismo se les debe ofrecer un tratamiento quirúrgico con extirpación del adenoma o los adenomas paratiroides hiperfuncionantes. En los pacientes asintomáticos, puede optarse por seguimiento clínico o se les puede ofrecer el tratamiento quirúrgico si cumplen los criterios clínicos apropiados¹⁰¹.

Hiperparatiroidismo y enfermedad cardiovascular

Riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular asociado al HPTP es atribuible en gran parte a un aumento de la prevalencia de hipertensión, obesidad, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina^{102,103}. Los mecanismos de hipertensión propuestos en los pacientes con HPTP incluyen el aumento del depósito de calcio que conduce a una rigidez arterial en la enfermedad de larga duración o grave, la estimulación directa del sistema renina-aldosterona a través de la PTH y la disfunción endotelial a través de la PTH, con aumento de la actividad simpática^{104,105}. La corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo no ha mostrado de manera uniforme una mejoría de la hipertensión^{106,107}. Se ha demostrado que el tratamiento del HPTP con cirugía mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes con una enfermedad más grave^{108,109}. Se ha observado que el GIM carotídeo es mayor en los pacientes con HPTP, y las medidas de la rigidez carotídea se asocian al grado de elevación de la PTH. Esto indica que la rigidez vascular puede estar relacionada con la gravedad del hiperparatiroidismo¹¹⁰.

Estructura y función cardíacas

Se ha observado HVI en el HPTP en muchos estudios, en especial en pacientes con hiperparatiroidismo de moderado a grave, con independencia de los efectos de la hipertensión. Los datos de estudios realizados en animales indican que la PTH tiene efectos tróficos en los miocardiocitos que causan una hipertrofia. La corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo ha conseguido regresión de la HVI en algunos estudios¹¹¹.

Se ha documentado disfunción diastólica en el HPTP de moderado a grave, y se ha descrito una reducción del cociente E/A con una prolongación del tiempo de relajación isovolumétrico. Sin embargo, continúa sin estar claro si este efecto es atribuible en mayor medida a la hipercalcemia o al exceso de PTH¹¹¹. El HPTP se ha asociado de manera poco constante a anomalías de la disfunción diastólica.

Se han demostrado calcificaciones de la válvula aórtica, la válvula mitral y el miocardio en los pacientes con HPTP e hipercalcemia significativa¹⁰². Sin embargo, los estudios realizados con hipercalcemia de leve a moderada no han mostrado una correlación consistente con el aumento de las calcificaciones valvulares¹¹².

Ritmo

La hipercalcemia, y en particular un valor de calcio sérico > 12 mg/dl, reduce la fase de meseta del potencial de acción cardiaco ventricular y el periodo refractario efectivo. Los signos electrocardiográficos en la hipercalcemia significativa incluyen acortamiento de los intervalos QT y QTc, aumento de la amplitud del complejo QRS, el máximo temprano y la pendiente negativa gradual de la rama descendente de la onda T, ondas T bifásicas y acortamiento del segmento ST⁹². Una corrección quirúrgica satisfactoria del hiperparatiroidismo, con reducción de las concentraciones séricas de calcio, puede comportar la prolongación de los intervalos QT y QTc¹¹³. Continúa sin estar claro si el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia dan lugar a anomalías de la conducción cardíaca clínicamente relevantes^{114,115}.

Visión general del hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo se caracteriza por valores inadecuadamente bajos o indetectables de PTH en el contexto de una hipocalcemia. El hipoparatiroidismo puede ser congénito o adquirido, y la causa adquirida más frecuente es la lesión o extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides¹¹⁶. Los signos y síntomas del hipoparatiroidismo son consecuencia de la hipocalcemia. La hipocalcemia leve puede manifestarse por irritabilidad neuromuscular, como entumecimiento peribucal, calambres musculares, parestesias y signos de Chvostek y Trousseau positivos. La hipocalcemia grave puede manifestarse por espasmos carpopedales, laringospasmo, tetania y crisis epilépticas. El examen diagnóstico debe incluir determinaciones de las concentraciones séricas de calcio total e ionizado, albúmina, fósforo, magnesio, creatinina, PTH intacta y 25-hidroxivitamina D¹¹⁷. El tratamiento consiste en una terapia sustitutiva adecuada de calcio mediante la administración de calcio oral o i.v., y metabolitos y análogos de la vitamina D según sea necesario.

Hipoparatiroidismo y enfermedad cardiovascular

Estructura y función cardíacas

Se han descrito casos de disminución de la función miocárdica, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con hipocalcemia aguda o crónica^{118,119}. El mecanismo de la disfunción miocárdica no está claro, pero puede estar relacionado con un deterioro del acoplamiento de excitación-contracción. Se ha observado reversión de la insuficiencia cardíaca y corrección de la miocardiopatía en algunos casos en que fue necesaria la corrección del déficit de calcio para obtener una mejoría clínica y hemodinámica^{120,121}.

Ritmo

La prolongación del QT es la marca electrocardiográfica distintiva de la hipocalcemia y se debe a una prolongación de la fase de meseta del potencial de acción ventricular. La rapidez del cambio de la concentración de calcio extracelular modula la función de los canales del calcio. Los cambios rápidos del calcio

sérico comportan cambios más notables del intervalo QT¹²². Los cambios de la onda T no son frecuentes en la hipocalcemia, ya que la fase 3 del potencial de acción no se ve afectada. Sin embargo, en la hipocalcemia grave, se ha descrito aplanamiento de la onda T, inversión de la onda T terminal u ondas T invertidas y profundas⁹². La hipocalcemia se ha asociado también, infrecuentemente, a elevación del segmento ST, posiblemente a causa de un espasmo arterial coronario¹²³.

LA GLÁNDULA SUPRARRENAL Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Visión general de la aldosterona

La aldosterona es una hormona mineralocorticoidea producida en la glándula suprarrenal. La secreción de aldosterona se regula fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina, aunque otros factores reguladores que intervienen en ello son la concentración sérica de sodio y potasio y la ACTH. Las hormonas mineralocorticoideas mantienen las concentraciones normales de sodio y potasio, así como el estado de volumen normal.

Visión general del aldosteronismo primario

El aldosteronismo primario (AP), o hiperaldosteronismo primario, es un grupo de trastornos en los que la producción de aldosterona es inadecuadamente alta, con lo que se produce una supresión del sistema renina-angiotensina. La hipertensión es la característica distintiva del AP; se ha descrito una prevalencia de AP de un 0,5-4,8% en los pacientes con hipertensión general y de un 4,5-22% en los pacientes con hipertensión refractaria¹²⁴. La depleción de potasio también es característica del hiperaldosteronismo. El diagnóstico del AP se hace inicialmente determinando la aldosterona plasmática y la actividad de renina en plasma y calculando la proporción de aldosterona respecto a renina (ARR). En los pacientes con una ARR positiva (ARR > 20 con aldosterona > 15 ng/dl), debe realizarse una prueba de confirmación (carga de sodio oral, infusión de suero fisiológico, supresión de fludrocortisona o exposición a captopril). Las causas frecuentes de AP son el adenoma suprarrenal autónomo unilateral y la hiperplasia suprarrenal unilateral o bilateral. Una causa infrecuente de AP es un trastorno hereditario denominado aldosteronismo remediable con glucocorticoides (ARG). Las guías de tratamiento recomiendan una suprarrenalectomía laparoscópica unilateral en los pacientes con AP unilateral documentado o el tratamiento médico con un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (espironolactona o eplerenona) en los pacientes no quirúrgicos¹²⁵. Se indica tratamiento médico a los pacientes con enfermedad suprarrenal bilateral. Se indica terapia sustitutiva de glucocorticoides a las dosis terapéuticas más bajas posibles como tratamiento para el ARG.

Aldosteronismo primario y enfermedad cardiovascular

Riesgo cardiovascular

El AP se asocia a hipertensión, disfunción endovascular y alteración del metabolismo de la glucosa. Los mecanismos que contribuyen a producir la hipertensión en el hiperaldosteronismo son la expansión del volumen plasmático a causa de la retención de sodio y líquidos y la vasoconstricción por depleción de potasio¹²⁶. Se ha demostrado que la aldosterona reduce la biodisponibilidad de NO e inhibe la relajación dependiente del endotelio. La fibrosis perivascular que se produce a través de la aldosterona reduce la distensibilidad vascular¹²⁴. La suprarrenalectomía laparoscópica bilateral en pacientes con adenomas productores de aldosterona o

hiperplasia suprarrenal unilateral normaliza la hipopotasemia en todos los pacientes, mejora el control de la presión arterial en casi todos y obtiene tasas hipertensión resuelta a largo plazo de un 30-60%. En el AP debido a enfermedad suprarrenal bilateral, la suprarrenalectomía unilateral o bilateral rara vez corrige la hipertensión, y se hace necesario continuar con el tratamiento con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides¹²⁷. Se ha descrito intolerancia a la glucosa y reducción de la sensibilidad a la insulina en algunos pacientes con AP. Los mecanismos propuestos son los efectos directos de la aldosterona en la función del receptor de insulina y los efectos de la hipopotasemia en la regulación de la insulina¹²⁸.

Estructura y función cardiacas

El hiperaldosteronismo causa un remodelado cardiaco mal adaptado y se ha asociado a HVI, fibrosis cardiaca y disfunción diastólica¹²⁹⁻¹³¹ (fig. 3). El grado de HVI que se observa en el AP supera el que se explica por el efecto de la hipertensión por sí sola¹³². En modelos animales, se ha demostrado que la aldosterona estimula directamente el crecimiento celular y la hipertrofia de los miocardiocitos¹³³. También se ha observado que la aldosterona fomenta el depósito de colágeno, la activación de las células inflamatorias y la estimulación de la proliferación fibroblástica^{134,135}. Se ha demostrado una disfunción diastólica con un valor más bajo de la relación de velocidades de llenado diastólico de onda inicial/tardía y un tiempo de desaceleración superior en los pacientes con AP¹³⁶. Los tratamientos médicos y quirúrgicos pueden ser efectivos para reducir la masa del VI, y las reducciones de la presión arterial y las concentraciones de aldosterona en plasma predicen la respuesta al tratamiento.

Insuficiencia cardiaca congestiva y bloqueo de aldosterona

En trastornos como la insuficiencia cardiaca y el infarto de miocardio, los valores de aldosterona están aumentados y contribuyen a causar el remodelado cardiovascular patológico a través de sus efectos directos en el depósito de colágeno y la consiguiente fibrosis cardiovascular¹³⁷. Los valores elevados de aldosterona fomentan también la disfunción endotelial y la inflamación vascular. En estudios clínicos se ha demostrado que el bloqueo de la aldosterona reduce el remodelado del VI y el depósito de colágeno, mejora la función endotelial, reduce la

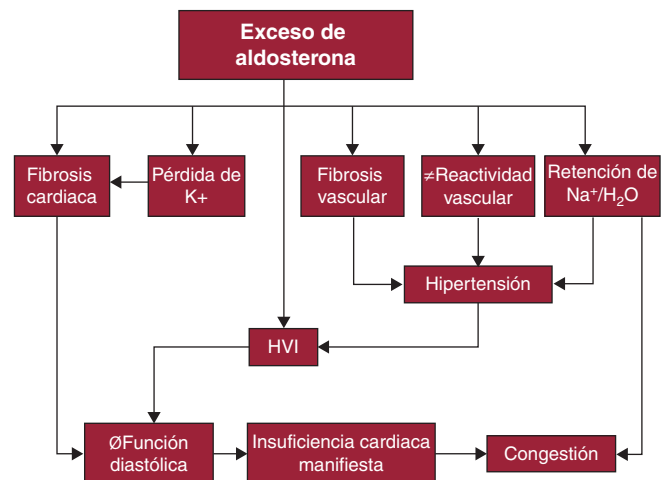


Figura 3. Mecanismos por los que el exceso de aldosterona puede comportar secuelas cardiovasculares adversas. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Adaptada con permiso de Stowasser¹³¹.

inflamación y aumenta la perfusión del miocardio¹³⁸⁻¹⁴⁰. Tras la presentación de dos ensayos controlados y aleatorizados clave, el *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) y el *Eplerenone Postacute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS), se añadió el bloqueo de la aldosterona a las guías clínicas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica^{141,142}. Se recomienda la adición de un antagonista de aldosterona en algunos pacientes seleccionados, con síntomas moderadamente graves o graves de insuficiencia cardiaca y reducción de la FEVI o disfunción del VI en la fase inicial tras un infarto de miocardio, cuando puede realizarse una vigilancia cuidadosa de la preservación de la función renal y la concentración de potasio normal¹⁴³. La efectividad del bloqueo de la aldosterona en la disfunción diastólica y en la insuficiencia cardiaca de leve a moderada no está clara^{140,144}.

Visión general del feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores productores de catecolaminas que tienen su origen en las células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos (paragangliomas secretores de catecolaminas o feocromocitomas no suprarrenales). La prevalencia estimada del feocromocitoma es de un 0,05-0,12% en la población general y un 0,2-0,6% en los pacientes con hipertensión¹⁴⁵. Los pacientes pueden estar asintomáticos si se los diagnostica tras la detección mediante técnicas de imagen suprarrenales o pruebas genéticas. Los pacientes sintomáticos presentan hipertensión (episódica o persistente) y síntomas paroxísticos como mareo, cefalea, rubefacción, diaforesis y palpitaciones. El diagnóstico del feocromocitoma se realiza mediante la confirmación bioquímica de exceso de catecolaminas utilizando las determinaciones urinaria y plasmática de metanefrinas y catecolaminas, seguida de un estudio radiológico para la localización del tumor. El tratamiento del feocromocitoma consiste en la extirpación quirúrgica, con optimización médica preoperatoria para obtener un control adecuado de la presión arterial y una expansión de volumen^{146,147}.

Feocromocitoma y enfermedad cardiovascular

Riesgo cardiovascular

Tienen hipertensión más del 50% de los pacientes con feocromocitoma, y puede ser persistente o paroxística. Se ha observado mayor variabilidad de la presión arterial en el feocromocitoma en comparación con los pacientes con hipertensión esencial, y ello se asocia a mayor incidencia de lesiones de órganos diana¹⁴⁸. Se ha descrito resolución de la hipertensión en alrededor del 50% de los pacientes tras el tratamiento quirúrgico satisfactorio del feocromocitoma¹⁴⁹.

Se han identificado marcadores de la disfunción endotelial como el aumento del GIM de la carótida en pacientes con feocromocitoma¹⁵⁰.

Estos cambios se han atribuido a los efectos del exceso de catecolaminas en el crecimiento y el engrosamiento de la pared vascular. Se ha demostrado que la normalización de los valores de catecolaminas tras la extirpación quirúrgica del feocromocitoma mejora el GIM carotídeo y reduce la fibrosis de la pared de la carótida¹⁵¹.

Estructura y función cardíacas

La acción del exceso de catecolaminas en el feocromocitoma puede conducir a miocardiopatía, cardiopatía isquémica, aturdi-

miento miocárdico y, excepcionalmente, *shock* cardiogénico. La incidencia de miocardiopatía en los pacientes con feocromocitoma es de alrededor del 26%; sus manifestaciones principales son miocardiopatía dilatada y miocardiopatía hipertrófica¹⁵². La ecocardiografía puede mostrar una dilatación ventricular izquierda con reducción difusa de la contractilidad, dilatación auricular izquierda con aumento de la presión telediastólica, reducción de la fracción de eyección e hipertrofia de tabique. En el contexto de depleción de volumen intravascular y deterioro del llenado diastólico, los pacientes pueden presentar obstrucción al flujo de salida semejante a una miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Se observa con frecuencia HVI en la ecocardiografía, y es atribuible en mayor medida a la hipertensión que a los efectos de las catecolaminas¹⁵⁰.

Los pacientes con una miocardiopatía asociada a feocromocitoma pueden presentar edema pulmonar o dolor torácico agudo e isquemia/infarto de miocardio. El edema pulmonar se debe a aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, aumento de la resistencia vascular periférica, aumento de la presión hidrostática y llenado excesivo o constricción de las venas pulmonares eferentes. La isquemia o el infarto de miocardio pueden ser consecuencia de un vasospasmo coronario, puesto que la acción de las catecolaminas conduce a vasoconstricción, reducción del flujo sanguíneo coronario y aumento de la demanda de oxígeno. Se ha descrito aturdimiento miocárdico tras el vasospasmo inducido por catecolaminas, y se han presentado casos de discinesia apical tipo *tako-tsubo* causantes de *shock* cardiogénico agudo¹⁵³.

Se ha demostrado que la miocardiopatía inducida por catecolaminas mejora tras el tratamiento quirúrgico del feocromocitoma. La reversión de la miocardiopatía depende de la identificación y el tratamiento tempranos. El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y una lesión miocárdica significativa es muy malo.

Ritmo

Los signos electrocardiográficos relacionados con el feocromocitoma son desviación del eje a la derecha, mala progresión de la onda R, ondas T invertidas y prolongación del QT. Si hay una lesión permanente del miocardio y se produce una miocardiopatía, puede haber signos de hipertrofia ventricular e isquemia en el electrocardiograma. Pueden observarse arritmias cardíacas en un 20% de los pacientes con feocromocitoma, y pueden consistir en taquicardia sinusal, síndrome del seno enfermo o taquicardia supraventricular y ventricular^{150,152}.

CONCLUSIONES

La disfunción endocrina puede tener repercusiones importantes en el sistema cardiovascular. El restablecimiento de una función endocrina normal conduce con frecuencia a la reversión de las alteraciones cardiovasculares adversas. Las alteraciones cardíacas que se producen a través de efectos hormonales deben tenerse en cuenta al evaluar a pacientes endocrinos y cardíacos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999; 44:1075-84.

2. Casanueva FF, Molitch ME, Schelechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:265–73.
3. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesse S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356:39–46.
4. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356:29–38.
5. Bogazzi F, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Rossi G, Martino E. Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:1119–23.
6. Tan T, Cabrita IZ, Hensman D, Grogono J, Dhillon WS, Baynes KC, et al. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:369–74.
7. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1025–33.
8. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128:589–600.
9. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:767–78.
10. Lu G, Schwartzbauer G, Sperling MA, Devaskar SU, Thamotharan S, Robbins PD, et al. Demonstration of direct effects of growth hormone on neonatal cardiomyocytes. *J Biol Chem*. 2001;276:22892–900.
11. McCallum RW, Petrie JR, Dominiczak AF, Connell JM. Growth hormone deficiency and vascular risk. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:11–24.
12. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:555–74.
13. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws Jr ER, Nippoldt TB, et al. AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract*. 2004;10:213–25.
14. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1621–34.
15. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients—2009 update. *Endocr Pract*. 2009;15 Suppl 2:1–29.
16. Attanasio AF, Do M, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, et al. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:74–81.
17. Abdu TA, Neary R, Elhadd TA, Akber M, Clayton RN. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:209–16.
18. Colao A. The GH-IGF-1 axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:347–58.
19. Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet*. 1992;340:1188–92.
20. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262–9.
21. Bengtsson B, Edén S, Lönn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:309–17.
22. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2192–9.
23. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:493–501.
24. Colao A, Di Somma C, Savanelli M, De Leo M, Lombardi G. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone deficiency (GHD) and GH therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16 Suppl A:S41–8.
25. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, et al. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1874–81.
26. Jallad RS, Liberman B, Vianna CB, Vieira ML, Ramires JA, Knoepfelmacher M. Effects of growth hormone replacement therapy on metabolic and cardiac parameters, in adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13:81–8.
27. Colao A, Vitale G, Pivonello R, Ciccirelli A, Di Somma C, Lombardi G. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 1:S93–101.
28. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a metaanalysis. *Circulation*. 2003;108:2648–52.
29. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355:2558–73.
30. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223:327–35.
31. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, Van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000;342:1171–7.
32. Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S. The GH/IGF-1 axis and heart failure. *Current Cardiol Rev*. 2009;5:203–15.
33. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3648–56.
34. Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:439–46.
35. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Vujicic B, Petrovic M, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med*. 2002;112:610–6.
36. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea M, Esposito V, Santoro A, Afficano C, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:307–13.
37. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1743–7.
38. Bruch C, Herrmann B, Schmermund A, Bartel T, Mann K, Erbel R. Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. *Am Heart J*. 2002;144:538–43.
39. Pereira AM, Van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, Van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:71–5.
40. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3196–201.
41. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J*. 1989;62:185–94.
42. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dagnes N, Ose C, et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:201–7.
43. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J*. 1992;13:51–6.
44. Fatti LM, Scacchi M, Lavezzi E, Pecori Giraldi F, De Martin M, Toja P, et al. Effects of treatment with somatostatin analogues on QT interval duration in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:626–30.
45. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3121–31.
46. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:117–23.
47. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526–40.
48. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:9–13.
49. Stewart P, Petersenn S. Rationale for treatment and therapeutic options in Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;(Suppl 1):S15–22.
50. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2454–62.
51. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Fillippella, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2527–33.
52. Fallo F, Sonino N. Should we evaluate for cardiovascular disease in patients with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:768–71.
53. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2000;36:912–6.
54. Whitworth JA, Williamson P, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1:291–9.
55. Magiakou M, Smyrniaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's Syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:467–82.
56. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278–301.
57. Ambrosi B, Sartorio A, Pizzocaro A, Passini E, Bottasso B, Federici A. Evaluation of haemostatic and fibrinolytic markers in patients with Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108:294–8.
58. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3662–6.
59. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004;7:253–6.

60. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, et al. Left ventricular-structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2275–9.
61. Pereria AM, Delgado V, Romijn JA, Smit JW, Bax JJ, Feelders RA. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:331–40.
62. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489–99.
63. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 1991;151:165–8.
64. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency and the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145:1386–8.
65. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29:76–131.
66. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228–38.
67. Kahaly GJ, Dillman WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005;26:704–28.
68. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid*. 2002;12:459–66.
69. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*. 2001;104:3076–80.
70. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*. 1996;6:505–12.
71. Fish SA, Mandel SJ. The blood in thyrotoxicosis. En: Braverman L, Utiger R, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 9^a ed, Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005. p. 595–8.
72. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:968–74.
73. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116:1725–35.
74. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol*. 2004;29:139–50.
75. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:513–20.
76. Prisant LM, Gugal J, Mulloy A. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006;8:596–9.
77. Dorr M, Wolff B, Robinson DM, John U, Ludemann J, Meng W, et al. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:673–7.
78. Petretta M, Domenico B, Spinelli L, Vicario ML, Nuzzo V, Marciano F, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:691–6.
79. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:146–50.
80. Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:71–81.
81. Northcote RJ, MacFarlane P, Kesson CM, Ballantyne D. Continuous 24-hour electrocardiography in thyrotoxicosis before and after treatment. *Am Heart J*. 1986;112:339–44.
82. Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:963–7.
83. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331:1249–52.
84. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. *Thyroid*. 2002;12:483–7.
85. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:581–5.
86. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7^a ed, Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 2051–65.
87. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344:501–9.
88. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004;24:1–13.
89. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2438–44.
90. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6:451–6.
91. Wang JL, Hsieh MH, Lee CH, Chen CC, Hsieh IC, Lin JD, et al. Hypothyroid cardiac tamponade: clinical features, electrocardiography, pericardial fluid and management. *Am J Med Sci*. 2010;340:276–81.
92. Wald DA. ECG manifestations of selected metabolic and endocrine disorders. *Emerg Med Clin North Am*. 2006;24:145–57.
93. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010;20:763–70.
94. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;95:2529–35.
95. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348:2646–55.
96. Ascheim DD, Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. *Thyroid*. 2002;12:511–5.
97. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev*. 2010;15:155–69.
98. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010;122:385–93.
99. Brown EM. Homeostatic mechanisms regulating extracellular and intracellular calcium metabolism. En: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, editors. *The Parathyroids: Basic and clinical concepts*. New York: Raven; 1994. p. 15–54.
100. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1853–78.
101. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:335–9.
102. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:351–65.
103. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*. 2002;19:958–61.
104. Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, Watson RL, Barnes TY. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55:303–6.
105. Taylor EN, Curhan GC, Forman JP. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension. *J Hypertension*. 2008;26:1390–4.
106. Heylinger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hypertension. *Surgery*. 2009;146:1042–7.
107. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup C, Nordenström J, Baranowski M, Franco C, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2255–61.
108. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B, Scherthaner G, Prager R. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *J Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:147–55.
109. Ayturk S, Gursoy A, Bascil T, Ertugrul DT, Guvener Demirag N. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4260–3.
110. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3849–56.
111. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J*. 2004;25:1776–87.
112. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:106–12.
113. Vázquez-Díaz O, Castillo-Martínez L, Orea-Tejada A, Orozco-Gutiérrez JJ, Asensio-Lafuente E, Reza-Albarrán A, et al. Reversible changes of electrocardiographic abnormalities after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Cardiol J*. 2009;16:241–5.
114. Rosenqvist M, Nordenström J, Andersson M, Edhag OK. Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:29–33.
115. Curione M, Letizia C, Amato S, Di Bona S, Di Fazio F, Minisola S, et al. Increased risk of cardiac death in primary hyperparathyroidism: what is a role of electrical instability? *Int J Cardiol*. 2007;121:200–2.
116. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359:391.
117. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336:1298–302.
118. Fisher NG, Armitage A, McGonigle RJ, Gilbert TJ. Hypocalcemic cardiomyopathy: the relationship between myocardial damage, left ventricular function, calcium and ECG changes in a patient with idiopathic hypocalcaemia. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:373–6.
119. Kazmi AS, Wall BM. Reversible congestive heart failure related to profound hypocalcemia secondary to hypoparathyroidism. *Am J Med Sci*. 2007;333:226–9.
120. Suzuki T, Ikeda U, Fujikawa H, Saito K, Shimada K. Hypocalcemic heart failure: a reversible form of heart muscle disease. *Clin Cardiol*. 1998;21:227–8.
121. Avsar A, Dogan A, Tavli T. A rare cause of reversible dilated cardiomyopathy: hypocalcemia. *Echocardiography*. 2004;21:609–12.
122. RuDusky BM. ECG abnormalities associated with hypocalcemia. *Chest*. 2001;119:668–9.

123. Lehmann G, Deisenhofer I, Ndrepepa G, Schmitt C. ECG changes in a 25-year-old woman with hypocalcemia due to hypoparathyroidism. *Chest*. 2000;118:260–2.
124. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52:401–9.
125. Funder J, Carey RM, Fardella C, Gómez-Sánchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266–81.
126. Young MJ, Funder JW. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles for aldosterone in the cardiovascular system. *J Hypertens*. 2002;20:1465–8.
127. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:607–18.
128. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med*. 1965;273:1135–43.
129. Galetta F, Bernini G, Franzoni F, Bacca A, Fivizzani I, Tocchini L. Cardiac remodeling in patients with primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:739–45.
130. White PC. Aldosterone: direct effects on and production by the heart. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2283–376.
131. Stowasser M. New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28:783–91.
132. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19:13–8.
133. Okoshi MP, Yan X, Okoshi K, Nakayama M, Schuldt AJ, O'Connell T, et al. Aldosterone directly stimulates cardiac myocyte hypertrophy. *J Card Fail*. 2004;10:511–8.
134. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, et al. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2638–42.
135. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:865–79.
136. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50:911–8.
137. Martínez FA. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24:345–50.
138. Modena MG, Aveta P, Menozzi A, Rossi R. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;141:41–6.
139. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension*. 2001;38:1227–32.
140. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30:469–77.
141. Piit B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–17.
142. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21.
143. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:e391–e479.
144. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA, et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:347–53.
145. Young Jr WF. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8:309–20.
146. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4069–79.
147. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665–75.
148. Zelinka T, Strauch B, Petrák O, Holaj R, Vranková A, Weissarová H, et al. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *J Hypertens*. 2005;23:2033–9.
149. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension*. 1997;29:1133–9.
150. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. *Biomed Pharmacother*. 2010;64:505–9.
151. Bernini GP, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Moretti A, et al. Normalization of catecholamine production following resection of pheochromocytoma positively influences carotid vascular remodeling. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:137–43.
152. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shaker KM. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract*. 2008;14:1137–49.
153. Lassnig E, Weber T, Auer J, Nömeier R, Eber B. Pheochromocytoma crisis presenting with shock and tako-tsubo-like cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2009;134:e138–e140.