

Disfunción tiroidea subclínica

S. GARCÍA DE FRANCISCO, M. TABOADA TABOADA*, P. ÁLVAREZ VEGA**
Residente de Tercer Año de Medicina Familiar y Comunitaria.
C.S. Fuencarral. Madrid. *Médico Especialista en Cardiología. Médico de Familia.
C.S. Fuencarral. Madrid. **Médico Especialista en Endocrinología
y Nutrición. Hospital La Paz. Madrid



Subclinical thyroid dysfunction

RESUMEN

El desarrollo de técnicas más sensibles y económicas para la determinación de la tirotropina hipofisaria (TSH) y de las hormonas tiroideas (T_3 , fT_4) ha permitido su utilización en el ámbito de la Atención Primaria, incrementándose de forma notable a este nivel el diagnóstico de disfunción tiroidea subclínica (cifras alteradas de TSH con niveles normales de fT_4).

Ante una alteración aislada de la TSH, es prioritario hacer una valoración objetiva sobre su etiología, ya que puede ser reversible (dosis inapropiada de levotiroxina, fármacos,...) o puede progresar invariablemente hacia una enfermedad tiroidea clínica. En cualquiera de los casos, la observación periódica del paciente con controles analíticos y el tratamiento, en su caso, podría evitar su repercusión sobre el aparato cardiovascular, función cognitiva, metabolismo óseo, etc.

El manejo de estos pacientes ha de ser siempre individualizado, valorando la relación riesgo-beneficio y derivando para estudio al especialista de endocrinología siempre que se sospeche una causa de origen tiroideo.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico. Hipertiroidismo subclínico. Tirotropina. Tiroxina.

ABSTRACT

Recent biochemical advances have led to the development of highly sensitive and less expensive assays of serum thyrotrophin (TSH) and both triiodothyronine (T_3) and free thyroxine (fT_4) for the biochemical assessment of thyroid function.

Since TSH is the most sensitive marker of thyroid function, its determination with these new tools makes it possible to detect both subclinical hypo- and hyperthyroidism.

Hence, small variations of circulating TSH levels could accurately reflect minor degrees of thyroid dysfunction, but clinicians ought to exclude other factors such as acute illness, drugs or inappropriate thyroid hormone therapy.

Bearing this in mind, the clinician should make an individual assessment of every case of thyroid dysfunction, and decide hormone therapy accordingly, taking into account the potential risks of ischemic heart disease, osteoporosis, etc., Thus implementing an adequate long term follow up plan.

The management of these patients ought to be always personalised, considering the risk-benefit ratio, and the general physician should always refer to the specialist endocrinologist any case where thyroid dysfunction could lead to other systemic alterations.

Key words: Subclinical hypothyroidism. Subclinical hyperthyroidism. Thyrotropin. Thyroxine.

INTRODUCCIÓN

La fisiología del sistema tiroideo y el efecto de sus alteraciones han sido suficientemente descritos¹. Durante las últimas cinco décadas se han desarrollado técnicas precisas para la medida de las hormonas tiroideas y de la tirotrópina sérica (TSH). El reducido coste económico actual de estos métodos y la relativa rapidez en la obtención de los resultados, ha permitido extender su utilización al ámbito de Atención Primaria. Como consecuencia, el médico de familia diagnostica actualmente mayor número de casos, no sólo de enfermedad tiroidea establecida, sino también de disfunción subclínica.

La disfunción tiroidea subclínica en sí, es un trastorno común que ocurre en individuos asintomáticos o con mínimos síntomas y se caracteriza por el hallazgo de cifras alteradas de TSH con niveles normales de T_4 libre.

En este trabajo vamos a describir la prevalencia, historia natural y las potenciales consecuencias fisiopatológicas de la disfunción tiroidea subclínica, así como su manejo en Atención Primaria (qué casos tratar y cuáles derivar al especialista).

El diagnóstico de hipo o hipertiroidismo subclínico espontáneo debe haber excluido antes otras causas no tiroideas que provoquen alteraciones bioquímicas análogas.

DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La glándula tiroidea sintetiza, almacena y secreta las hormonas tiroideas (T_3 y T_4). La función de ésta se controla mediante un mecanismo de *feed-back* muy sensible, a través del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

El péptido hipotalámico TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*), secretado al sistema porta-hipofisiario, llega a la adenohipófisis, donde se liga a los receptores específicos de las células tireotropas, estimulando la síntesis y secreción de la TSH (*Thyrotropin Stimulating Hormone*) o tireotropina, que a su vez va a estimular al tiroides para que sintetice y libere T_4 y T_3 . Estas hormonas ejercen un *feed-back* negativo sobre las células tireotropas hipofisiarias, regulando así la secreción de TSH.

Mientras que el tiroides constituye la única fuente endógena de la tiroxina libre (fT_4), tan sólo secreta el 20% de T_3 , generándose el resto en tejidos extraglandulares (principalmente hígado, músculo y riñón) a partir de T_4 por un mecanismo de desyodación. Este mecanismo es regulado en parte por factores independientes de la función tiroidea lo que hace que la medida de T_3 no se pueda considerar un indicativo del funcionamiento tiroideo (Fig. 1)².

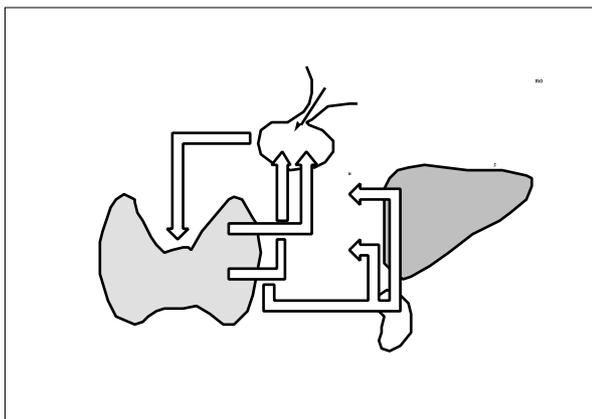


Figura 1

Regulación de la secreción de las hormonas tiroideas.

Aunque menos de un 0,1% de la T_4 circulante lo es en forma libre (no ligada a proteínas transportadoras o fT_4), es ésta la que llega a los tejidos y por eso, el estado metabólico se correlaciona más estrechamente con la concentración de hormona libre que con la concentración de la hormona total en plasma³.

Cuando las hormonas tiroideas disminuyen en suero por una disfunción tiroidea, la TSH aumenta para mantener unos niveles normales de dichas hormonas; y al revés, cuando aumentan las hormonas tiroideas, la TSH disminuye. Pequeños cambios en las hormonas tiroideas en suero (menos de un 20%), pueden conducir a grandes variaciones en la concentración sérica de TSH.

Inicialmente se utilizaban, para la medición de la hormona estimulante del tiroides (TSH), métodos de radioinmunoanálisis que no eran capaces de ofrecer suficiente sensibilidad para la determinación de las concentraciones inferiores al intervalo de referencia. Recientemente, métodos más sensibles han superado esta limitación y en la actualidad se prefieren los llamados de tercera generación, capaces de detectar niveles de TSH de hasta 0,01-0,03 mU/ml⁴.

En definitiva, el conocimiento de la función tiroidea requiere la determinación de T_4 libre y de TSH en suero (Fig. 2).

Los rangos de los niveles normales de estas hormonas pueden presentar ligeras variaciones entre diferentes grupos de edad y entre distintos laboratorios.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Se define como un trastorno que ocurre en individuos generalmente asintomáticos y que se caracteriza por el hallazgo de cifras elevadas de TSH con niveles normales de T_4 libre y T_3 séricas. La

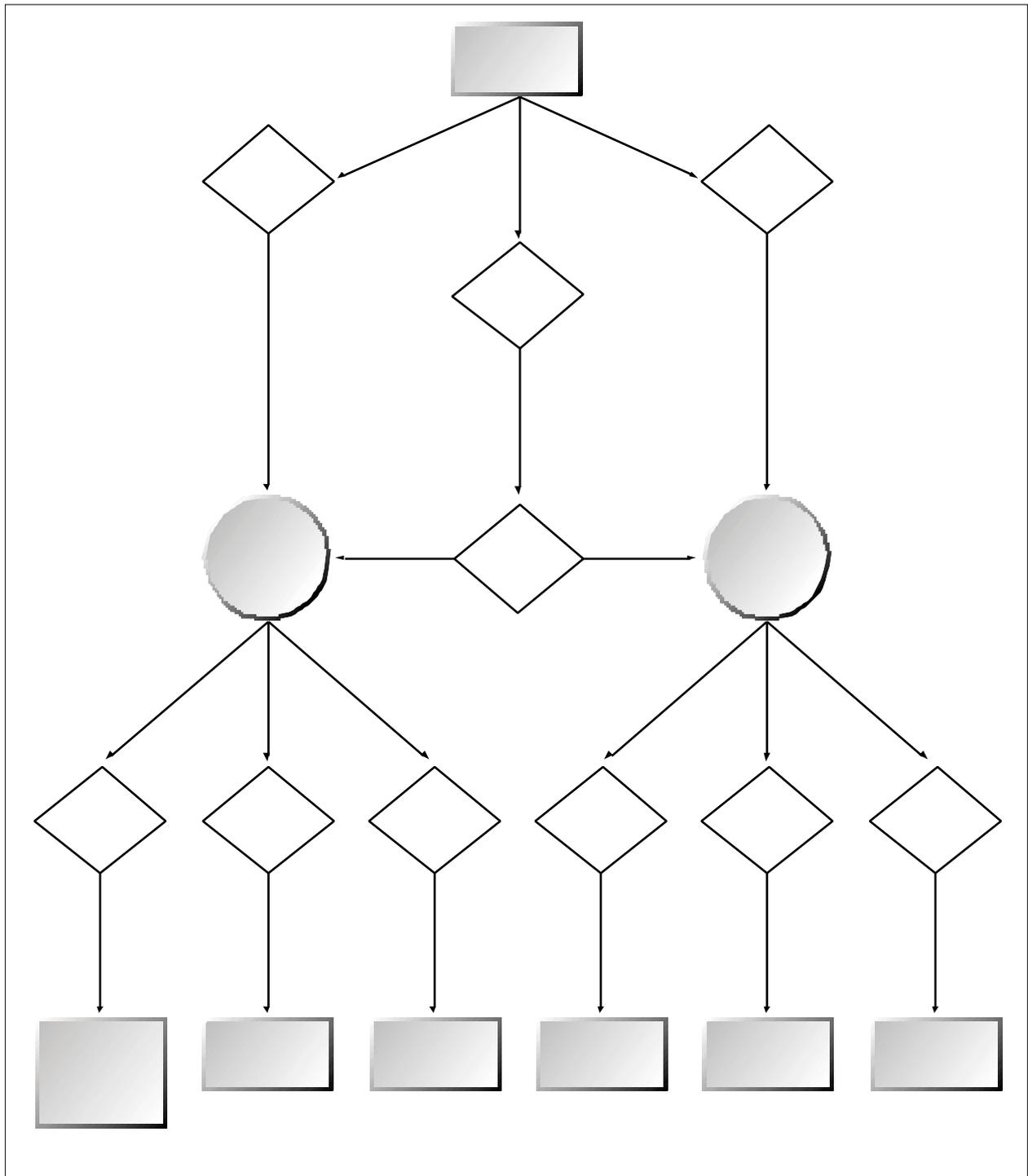


Figura 2

Esquema diagnóstico de la patología tiroidea partiendo de la determinación de TSH.

elevación de TSH generalmente es discreta y no suele exceder de 20 mU/l, cuando el límite superior del *rango normal* es de 5 mU/l o menos. Se han utilizado múltiples términos para definir este estado: mixedema preclínico, prehipotiroidismo, disminución de la reserva tiroidea, hipotiroidismo compensado, etc.

Prevalencia

La prevalencia estudiada sobre varias poblaciones, muestra resultados que varían entre el 3 y 15%. Estas variaciones se deben a factores como las distintas definiciones analíticas de hipotiroidismo subclínico (diferentes rangos de TSH y T₄ libre

normales), las diferencias de edad, la distribución poblacional y el contenido de yodo en la dieta entre las poblaciones estudiadas⁵.

Es más frecuente en mujeres que en hombres y la incidencia aumenta con la edad, diagnosticándose con mayor frecuencia entre la tercera y sexta década de la vida⁶, aunque existen estudios que ofrecen una perspectiva diferente: excluyendo a pacientes con historia de enfermedad tiroidea previa en una clínica geriátrica, encontraron una mayor prevalencia en los varones⁷.

Etiología

El hipotiroidismo subclínico es causado por las mismas alteraciones del hipotiroidismo clínico. La causa más frecuente en las poblaciones con aporte suficiente de yodo en la dieta, es la tiroiditis autoinmune de Hashimoto, responsable de aproximadamente un 50% de los casos. Esta relación se ha visto al encontrar unos títulos significativos de anticuerpos antitiroideos en muchos de estos pacientes y, en algunos casos, se ha asociado con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 y el vitíligo. También puede aparecer tras tratamiento de un hipertiroidismo con cirugía (tras una tiroidectomía parcial, hay una discreta y generalmente transitoria elevación de la TSH), yodo radiactivo (durante los seis meses posteriores) o fármacos antitiroideos. Después de una radioterapia externa cervical (en tumores de cabeza, cuello y mediastino), puede haber también afectación de la glándula tiroidea.

Pacientes con hipotiroidismo establecido tratados con dosis subóptimas de L-tiroxina, pueden presentar un hipotiroidismo subclínico. Asimismo, puede ser inducido por algunos fármacos, como el litio, aquéllos que contengan yodo (contrastes yodados, antisépticos, amiodarona, algunos agentes antitúxicos, etc.), fenilbutazonas, sulfonilureas, interferón alfa, tamoxifeno, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, metoclopramida y fenotiazinas⁸. Se ha visto en mujeres durante el embarazo y después del parto, lo cual podría ocurrir en el contexto de una tiroiditis postparto.

Según estudios de diversos autores, el tabaquismo puede exacerbar un hipotiroidismo subclínico⁹.

Raras veces se produce un aumento de TSH en ausencia de enfermedad tiroidea.

Ante tanta diversidad de posibles causas, es necesario realizar una minuciosa historia clínica (Tabla I)¹⁰.

Efectos clínicos

Por definición, los pacientes con hipotiroidismo subclínico son asintomáticos. Sin embargo, algunos pacientes pueden notar un incremento de energía y menor sequedad de piel tras recibir tratamiento con tiroxina. En cualquier caso, estas mínimas alteraciones en la TSH pueden afectar a largo plazo a la función orgánica. En los pacientes con hipotiroidismo subclínico se ha observado una gran variedad de efectos adversos, los más importantes son la asociación con un estado de hiperlipemia, enfer-

Tabla I

CAUSAS DE INCREMENTO DE LA TSH

Con hipotiroidismo subclínico

1. Tiroiditis de Hashimoto
2. Hipertiroidismo tratado (medicación antitiroidea, cirugía, yodo radioactivo)
3. Hipotiroidismo tratado inadecuadamente
4. Fármacos:
 - Litio
 - Fármacos que contengan yodo: amiodarona, antitúxicos, contrastes yodados, antisépticos (povidona yodada)

Sin hipotiroidismo subclínico

1. Recuperación de una enfermedad no tiroidea
2. Adenoma productor de hormona estimulante del tiroides
3. Estados de resistencia a hormonas tiroideas
4. Fármacos:
 - Metoclopramida
 - Domperidona
 - Fenilbutazonas
 - Sulfonilureas
 - Interferón alfa
 - Tamoxifeno
 - ISRS
 - Antidepresivos tricíclicos
 - Fenotiazinas

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

medad cardiovascular y alteraciones en la función cognitiva.

Hiperlipidemia

Pese a que existen numerosos estudios que relacionan el hipotiroidismo con alteraciones en el perfil lipídico, sus resultados son, en ocasiones, contradictorios. Algunos estudios sugieren que no hay cambios en el colesterol total ni en sus fracciones HDL (lipoproteína de alta densidad) y LDL (lipoproteína de baja densidad)¹¹, mientras que otros indican que hay un incremento de LDL y una disminución de HDL de forma significativa en pacientes con hipotiroidismo subclínico¹². También se han realizado estudios que han descrito los efectos del tratamiento con tiroxina sobre las concentraciones de lipoproteínas séricas en estos pacientes¹³, encontrando una reducción de los niveles séricos de LDL, mientras que los cambios en la concentración de triglicéridos no eran significativos. Estos efectos contribuyen a que se promueva el *screening* y tratamiento del hipotiroidismo subclínico ya que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica.

El hipotiroidismo es de dos a tres veces más común que lo esperado en sujetos con elevaciones del colesterol total, pero el colesterol total está sólo ligeramente aumentado en el hipotiroidismo subclínico¹⁴.

Función cardiaca

Se han encontrado, en pacientes con hipotiroidismo subclínico, anomalías en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Estas anomalías son más evidentes durante el ejercicio y en los pacientes con mayores elevaciones de las tasas de TSH sérica. Estudios previos han demostrado que pacientes con un intervalo sistólico aumentado, mejoraban tras tratamiento con levotiroxina¹⁵. El intervalo sistólico se correlaciona directamente con la TSH sérica e inversamente con la T₄ libre. Los pacientes con alteraciones más importantes en los intervalos sistólicos son los más susceptibles a responder al tratamiento con tiroxina¹⁶.

La fracción de eyección ventricular es parecida en los pacientes con hipotiroidismo subclínico antes y después del tratamiento, sin embargo, el incremento de la fracción de eyección es mayor en pacientes tratados con tiroxina.

Función cognitiva

Aunque por definición no existen síntomas clínicos en el hipotiroidismo subclínico, estos pacientes

refieren síntomas inespecíficos (síntomas somáticos, alteraciones en el ánimo, disfunción cognitiva, depresión, etc.) y una menor respuesta a los tratamientos habituales utilizados en psiquiatría. Es más, en los pacientes con depresión se ha encontrado tiroiditis autoinmune con mayor frecuencia que en la población sana de control¹⁷. Varios estudios sugieren una mejoría en los tests de función cognitiva y de memoria después de ser tratados con levotiroxina, pero en ellos, el tamaño de la muestra era relativamente pequeño¹⁸.

Sistema reproductor y embarazo

Un posible efecto adverso importante del hipotiroidismo subclínico es una alteración de la dinámica de la liberación de la prolactina, con consecuencias que aún no se conocen para la función gonadal y la fertilidad¹⁹.

A pesar de que el hipotiroidismo establecido se ha relacionado con alteraciones menstruales e infertilidad, el hipotiroidismo subclínico no ha tenido un impacto significativo sobre el sistema reproductor tanto en hombres como en mujeres. Se han detectado casos de preeclampsia en mujeres con hipotiroidismo subclínico pero la relación causal no ha sido establecida del todo. Las mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos, tienen con más frecuencia historia de abortos recurrentes, pero la prevalencia no es mayor que en las sometidas a reproducción asistida²⁰. Este fenómeno parece ser debido a una tiroiditis autoinmune.

Otros posibles efectos

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado también a una elevación reversible de la presión intraocular de unos 18 mmHg²¹. Tanto pacientes eutiroideos como con hipotiroidismo subclínico con urticaria refractaria crónica y enfermedad tiroidea autoinmune han obtenido beneficios con el tratamiento sustitutivo con tiroxina²². También se han encontrado anomalías en la conducción nerviosa y en la función muscular en algunos pacientes con una disminución de la actividad neuromuscular, la cual se incrementaba tras el tratamiento²³.

Diagnóstico diferencial

Ante una elevación aislada de la TSH sérica, el primer paso a seguir es confirmar que la causa de esta elevación es una alteración en la glándula tiroidea, ya que existen otras circunstancias que pueden producir los mismos hallazgos de laboratorio (Tabla II):

Tabla II

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO**

1. Administración inadecuada de l-tiroxina (dosis bajas)
2. Administración con fármacos que disminuyan su absorción
 - Sucralfato
 - Resinas
 - Hidróxido de aluminio
 - Preparados infantiles a base de soja
 - Sulfato ferroso
 - Colestiramina
3. Fase de recuperación del síndrome del eutiroides enfermo
4. Hipotiroidismo central
5. Pacientes con deterioro de la función renal
6. Déficit de glucocorticoides
7. Adaptación fisiológica (a bajas temperaturas...)
8. Errores del laboratorio

—Frecuentemente encontramos en estos pacientes administraciones de dosis subóptimas de tiroxina o de forma intermitente, y el consumo simultáneo de otros fármacos que pueden producir elevaciones de la TSH, de manera que disminuyan su absorción o aceleren su metabolismo, llevando al paciente a un estado de hipotiroidismo subclínico.

—En raras ocasiones puede deberse a errores analíticos del laboratorio.

—También se han encontrado elevaciones de la TSH durante la fase de recuperación del síndrome del eutiroides enfermo, pudiendo presentar una adaptación fisiológica al estrés resultante de las interacciones entre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y los moduladores de inmunidad como las citoquinas y el factor de necrosis tumoral.

—El hipotiroidismo central puede presentar elevaciones de la TSH en un 25% de los casos.

—Asimismo, es frecuente encontrar esta elevación en pacientes con deterioro de la función renal.

—Un déficit de glucocorticoides pueden producir elevaciones ligeras de la TSH.

—Otra posible causa puede ser una adaptación fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides a cambios ambientales, como puede ser la exposición a bajas temperaturas²⁴.

Diagnóstico

Ante síntomas y hallazgos clínicos inespecíficos, el médico debe solicitar una medida de la TSH sérica para descartar un hipotiroidismo subclínico. Los síntomas se considerarán particularmente relevantes si son nuevos para el paciente o si se han mantenido durante más de dos semanas. Pacientes con otras enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus tipo 1, el vitíligo, la anemia perniciosa o el fallo adrenal primario, tienen más riesgo de padecer una tiroiditis autoinmune.

Además de confirmar con una nueva determinación la elevación de los niveles de TSH, se debe solicitar la T₄ libre, y si está descendida, obviamente tendrá un hipotiroidismo establecido y debe ser tratado. Si los niveles de TSH exceden de 10 mU/l, se debe solicitar una determinación de anticuerpos antitiroideos. En aquellos pacientes en los que se palpe un tiroides aumentado de tamaño o algún nódulo, así como aquéllos que presenten anticuerpos antitiroideos, debe solicitarse una ecografía tiroidea y una PAAF, si procede. A continuación, debe realizarse el diagnóstico diferencial con las otras circunstancias expuestas anteriormente.

Tratamiento

Una vez que el médico ha establecido que el paciente tiene criterios de hipotiroidismo subclínico, (elevación de TSH con una tiroxina libre normal en ausencia de otras posibles explicaciones), tenemos dos estrategias razonables para su manejo:

—La primera es simplemente tratar a todos los pacientes afectados con tiroxina.

—La segunda es hacer una valoración adicional para determinar cuáles de ellos tienen una de las tres indicaciones de tratamiento establecidas. Estas indicaciones incluyen una potencial reversibilidad de los síntomas, una potencial reversibilidad de la hipercolesterolemia, o un elevado riesgo de progresión hacia un hipotiroidismo establecido. Motivos de este último punto son la edad avanzada, cifras de TSH superiores a 10 mU/l, o la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes (preferiblemente anticuerpos antiperoxidasa) con la confirmación de las determinaciones de T₄ libre y de TSH.

Antes de comenzar con el tratamiento, el médico debe considerar los posibles efectos adversos de la restauración del eutiroidismo, como son la exacerbación de una cardiopatía isquémica o la producción de una insuficiencia adrenal aguda. A dosis adecuadas, la levotiroxina es un agente terapéutico muy seguro. Sin embargo, un exceso de dosis puede conducir a una disminución de la densidad mineral ósea, al desencadenamiento de arritmias auriculares y a la precipitación de un *angor pectoris*.

Aunque ninguna complicación se ha descrito actualmente en este sentido, los pacientes con enfermedad coronaria deberían recibir inicialmente una menor dosis de levotiroxina, normalmente de 12,5 a 25 µg al día, debiéndose reevaluar en un intervalo de 4 a 6 semanas según determinaciones seriadas de TSH y la valoración clínica. No se recomienda tratar a los pacientes con cardiopatía arteriosclerótica severa con elevación de la TSH y T₄ normal ya que los efectos adversos de la tiroxina superan a los beneficios²⁵. En los pacientes con hipotiroidismo subclínico programados para una cirugía urgente o semielectiva o métodos invasivos, no se deben retrasar estas intervenciones ya que no se ha demostrado que tengan mayor riesgo de complicaciones o mortalidad aumentada, incluso en el hipotiroidismo establecido. La reposición de hormona tiroidea no ha mostrado ningún efecto adverso sobre la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas correctamente tratadas.

La dosis de reposición completa se puede estimar utilizando como referencia 1,6 µg/kg/d (1 µg/lb/d). Sin embargo, la dosis de requerimientos de T₄ son diferentes según la edad. Los niños pueden necesitar 3,8 µg/kg/d, mientras que el anciano generalmente requiere un 50% menos de la dosis habitual del adulto. En los pacientes mayores de 70 años, la dosis inicial debería ser de 25 µg/d, con incrementos de 25 µg/d cada 4 a 8 semanas hasta que se normalicen las cifras de TSH. Las diferentes formulaciones de levotiroxina y la variedad de formulaciones genéricas pueden variar su potencia. Las primeras terapias combinaban tiroxina con T₃ procedentes de tiroides disecado o de productos de combinación sintética, pero se vio que producían oscilaciones y concentraciones de T₃ suprafisiológicas.

Un seguimiento adecuado es fundamental. La determinación periódica de los niveles de TSH es necesaria para evaluar si la dosis de hormona tiroidea es adecuada. La importancia de una monitorización cuidadosa se debe a que al menos el 40% de los pacientes tratados con hormona tiroidea han mostrado alteraciones en los niveles de TSH indicando una falta o un exceso de la dosis de reemplazo. Se deben solicitar nuevos niveles de TSH a las cuatro semanas de haberse realizado cualquier ajuste en la dosis de T₄ y en los pacientes en tratamiento que se encuentren clínicamente estables, se obtendrá una determinación de la función tiroidea, al menos una vez al año. Como el hipotiroidismo subclínico no siempre es permanente, se podrá considerar una futura interrupción del tratamiento de forma voluntaria en ese grupo de pacientes.

Es razonable tratar a pacientes que están recibiendo litio, ya que es raro que puedan dejar este tratamiento. Hay que tener una especial vigilancia en los pacientes tratados con interferón porque mu-

chas veces vuelven a una función tiroidea normal tras suspender el tratamiento. La figura 3 expone un algoritmo para el manejo de estos pacientes²⁶.

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Este fenómeno bioquímico se caracteriza por concentraciones de T₄ y T₃ normales con concentraciones séricas de TSH indetectables con las técnicas de segunda, e incluso tercera generación, en individuos asintomáticos. Los valores de la TSH pueden estar por debajo del rango normal en muchos casos pero sólo están relacionados con hipertiroidismo aquéllos con cifras inferiores a 0,01 a 0,03 µU/ml con técnicas de tercera generación²⁷. En algunos pacientes con hipertiroidismo subclínico, la captación de yodo radiactivo por el tiroides está aumentada, y la ecografía tiroidea muestra un bocio difuso o nodular, sugiriendo una función autónoma y un pequeño grado de sobreproducción de hormonas tiroideas.

Prevalencia

El hipertiroidismo subclínico es menos frecuente que el hipotiroidismo. Los rangos de prevalencia descritos oscilan entre un 2 y un 16%, dependiendo de la sensibilidad de la técnica empleada para la medición de la TSH. Los métodos de segunda y tercera generación disponibles, detectan hasta límites de 0,05 y 0,005 mU/L. En estudios realizados con los métodos de tercera generación, excluyendo a pacientes que tomaban hormona tiroidea exógena, la prevalencia de encontrar niveles indetectables de TSH era inferior al 1%²⁸. La prevalencia en los grupos de edad y sexo dependerá de la causa del hipertiroidismo.

La probabilidad de progresar a una enfermedad tiroidea establecida es baja. Entre los pacientes eutiroideos con adenomas tiroideos autónomos, aproximadamente un 4% al año, o menos, evolucionan hacia tirotoxicosis²⁹.

Etiología

El hipertiroidismo subclínico es causado por las mismas alteraciones que originan el hipertiroidismo clínico; puede ser persistente como en la enfermedad de Graves (pacientes que nunca han sido tratados o tras tratamiento con radioyodo o con fármacos antitiroideos), un adenoma autónomo, un bocio multinodular; o transitorio como la tiroiditis (subaguda, silente, del postparto, o inducida por interferón alfa y amiodarona). Pero la causa más frecuente de hipertiroidismo subclínico es un exceso

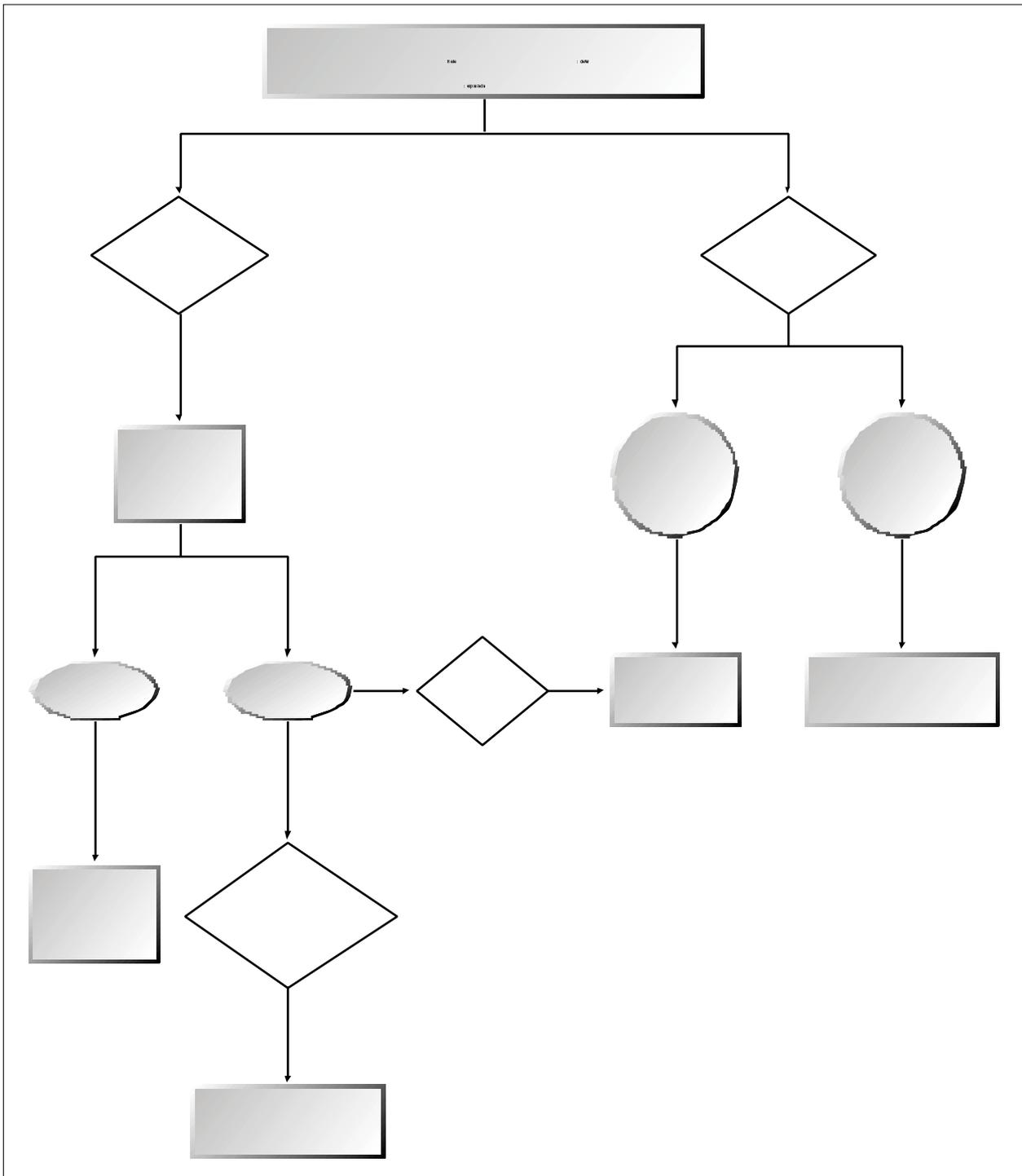


Figura 3
 Algoritmo para el manejo del hipotiroidismo subclínico.

de dosis de l-tiroxina. Los pacientes con una enfermedad nodular o con carcinoma tiroideo, con frecuencia reciben intencionadamente dosis de hormona tiroidea suficientes para reducir la TSH por debajo de lo normal, no así en pacientes con hipotiroidismo. Sin embargo, entre estos últimos pacientes, al menos el 23,5% tienen concentraciones ba-

jas de TSH³⁰. También se pueden producir descensos en las cifras de TSH por debajo de 0,45 μ U/ml por factores no tiroideos, pero no suelen ser inferiores a 0,01-0,03 μ U/ml, entre ellos se encuentran enfermedades psiquiátricas agudas, alteraciones en la hipófisis e hipotálamo y, ocasionalmente, durante el embarazo. Algunas medicaciones, como la do-

pamina y los glucocorticoides, también disminuyen las cifras de TSH. El ácido acetilsalicílico, el fenclofenaco y la furosemida desplazan a las hormonas tiroideas de las proteínas transportadoras séricas, provocando de manera ocasional, una disminución transitoria de la TSH sérica. Pacientes eutiroideos de edad avanzada pueden tener también descensos transitorios de la TSH (Tabla III)^{7,31}.

Efectos clínicos

Al igual que el hipotiroidismo subclínico, el hipertiroidismo subclínico es una definición puramente bioquímica, lo cual no significa que el paciente no tenga síntomas, pero implica que no hay síntomas de tirotoxicosis lo suficientemente severos o específicos como para recomendar el tratamiento. Las principales consecuencias del hipertiroidismo subclínico son las alteraciones en el metabolismo óseo y en la función cardiaca.

Función cardiaca

Un exceso de hormona tiroidea tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos sobre el corazón, favoreciendo la producción de taquicardia en reposo, fibrilación auricular, hipertensión sistólica y un incremento de la contractibilidad cardiaca y de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con tirotoxicosis establecida. La forma en la que el hipertiroidismo subclínico afecta a la función cardiovascular no está tan clara. Se ha observado que, entre los individuos de 60 años de edad o más, un descenso de la TSH está asociado con un riesgo tres veces mayor de desarrollar una fibrilación auricular en un periodo de diez años³². Ya que la fi-

brilación auricular se asocia con eventos tromboembólicos, una supresión de la TSH sérica, puede ser un factor de riesgo para el tromboembolismo³³.

Metabolismo óseo

El exceso de hormona tiroidea incrementa la resorción ósea e induce un balance negativo del calcio. Un hipertiroidismo no tratado o una acumulación de dosis supresivas de l-tiroxina son claramente factores de riesgo para la osteoporosis y posibles fracturas, ya que se asocia con una reducción de la densidad mineral ósea en la cadera, columna lumbar y radio distal en mujeres postmenopáusicas. Cuando se comenzaron a identificar pacientes con hipertiroidismo subclínico, se realizaron múltiples estudios para investigar el potencial riesgo de osteoporosis en este grupo, y al parecer no existe una reducción significativa de la masa ósea en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, las mujeres postmenopáusicas tienen mayor osteopenia que las pacientes sin estas alteraciones hormonales³⁴. La terapia sustitutiva con estrógenos ha mostrado una ligera atenuación de la disminución del metabolismo mineral óseo en las mujeres postmenopáusicas que toman dosis supresoras de TSH³⁵.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de un descenso de la TSH en un paciente clínicamente eutiroideo con T₄ y T₃ séricas normales obliga a determinar la causa: tiroidea, yatrogénica o por factores no tiroideos. En primer lugar se debe investigar, mediante la historia clínica y la exploración física, la presencia de otras enfer-

Tabla III

CAUSAS DE DESCENSO DE LA TSH

Con hipertiroidismo subclínico	Sin hipertiroidismo subclínico
<p>PERSISTENTE:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad de Graves 2. Adenoma autónomo 3. Bocio multinodular 4. Excesiva administración de hormona tiroidea <p>TRANSITORIO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Tiroiditis (subaguda, silente, del postparto, inducida por interferón y amiodarona) 6. Fase inicial del tratamiento de un hipertiroidismo clínico 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad no tiroidea 2. Enfermedad psiquiátrica aguda 3. Alteraciones hipotalámicas e hipofisarias 4. Embarazo 5. Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> —Dopamina —Glucocorticoides —Furosemida —AAS —Fenclofenaco 6. Edad avanzada

medades no tiroideas, el uso de glucocorticoides, dopamina, ácido acetilsalicílico, furosemida, fenclufenaco, y especialmente l-tiroxina. Si todavía no se encuentra una explicación, se debe realizar una nueva medida de la TSH algunas semanas o meses después. Si la anomalía persiste, el siguiente paso debe ser revisar la situación clínica del paciente con respecto a la presencia de signos o síntomas de hipertiroidismo subclínico, la existencia de bocio o el hallazgo de otros problemas (cardiovascular, esqueleto) que pueden constituir una exacerbación de grados menores de hipertiroidismo.

Muchos de estos pacientes tienen alteraciones en la captación de ultrasonidos por el tiroides. Debemos solicitar una ecografía siempre que palpemos un tiroides aumentado de tamaño, un nódulo, o si el paciente refiere síntomas de compresión local.

Tratamiento

En aquellos pacientes en los que la causa de hipertiroidismo subclínico sea un exceso de dosis de l-tiroxina, se debe reducir la misma de forma progresiva hasta que la TSH se encuentre dentro de los rangos normales. Debido a la larga vida media de la l-tiroxina, los cambios de dosis y revaluaciones deben realizarse con intervalos de al menos 1 mes.

El principal beneficio del tratamiento es la prevención de una fibrilación auricular. Sin tratamiento, cerca de un 30% de estos pacientes desarrollarán una fibrilación auricular en menos de 10 años.

Una segunda consideración en el tratamiento es la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Sugerimos que se debe determinar el contenido mineral óseo, mediante una densitometría ósea, en mujeres postmenopáusicas en las que se haya diagnosticado un hipertiroidismo subclínico.

Los tratamientos disponibles son los mismos que para el hipertiroidismo clínico: cirugía, tratamiento con yodo radiactivo y fármacos antitiroideos. En general, los factores que hacen recomendar tratamiento son: la edad avanzada, la presencia de síntomas leves de hipertiroidismo, la evidencia o factores de riesgo de trastornos cardiovasculares, esqueléticos o neuromusculares, y un bocio de gran tamaño. En cambio, en pacientes jóvenes que no presenten estos factores, lo más recomendable es realizar una revisión periódica, ya que la progresión hacia un hipertiroidismo establecido es infrecuente y además porque a veces se resuelve espontáneamente.

En el caso de que la causa fuera extratiroidea (embarazo, enfermedades psiquiátricas, alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario, etc.), debemos derivar al paciente a los especialistas correspondientes (endocrino y tocólogo o endocrino y psi-

quiatra en los casos de embarazo y enfermedades psiquiátricas) que, de forma conjunta deben controlar dichas alteraciones.

Los nódulos autónomos y los bocios multinodulares, tienen buena respuesta al tratamiento con radioyodo, y el riesgo de hipotiroidismo es bajo en ambos casos.

En pacientes con bocio difuso pequeño o sin bocio, es muy importante valorar la relación riesgo beneficio antes de iniciar un tratamiento con fármacos o con radioyodo. Por tanto, como los beneficios no están muy claros, en estos casos el tratamiento es más conservador que para aquéllos con enfermedad nodular tiroidea.

Como efectos indeseables del tratamiento con fármacos antitiroideos están: la dermatitis alérgica, con una incidencia de un 5 a un 10%, e importantes reacciones farmacológicas como son la agranulocitosis y la hepatitis tóxica.

No hay en la actualidad protocolos de tratamiento para el hipertiroidismo subclínico pero, es obvio que la decisión de iniciar un tratamiento, así como la modalidad terapéutica, ha de ser siempre individualizada³⁶. Como ayuda, exponemos un algoritmo de tratamiento en la figura 4.

CUÁNDO DEBEMOS SOLICITAR PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA

Como ya hemos visto anteriormente, el hipotiroidismo subclínico tiene unas consecuencias fisiopatológicas lo suficientemente importantes como para sugerir un *screening* en la población. La incidencia es significativa en las llamadas poblaciones de alto riesgo: edad avanzada, mujeres postmenopáusicas, postparto y aquéllos con historia familiar de la enfermedad.

Exponemos aquí algunas recomendaciones que pueden resultar útiles a la hora de decidir la utilización de estos tests:

—En pacientes asintomáticos que no se encuentran entre las poblaciones de riesgo, no se recomienda estudio.

—En pacientes con un solo síntoma inespecífico, que no se encuentren entre las poblaciones de riesgo, no se recomienda un estudio analítico de manera generalizada.

—En poblaciones de alto riesgo, el médico debe mantener un alto índice de sospecha y si se piensa en una posible disfunción tiroidea, se deben pedir en primer lugar niveles de TSH.

—En aquellos pacientes que presenten múltiples síntomas de disfunción tiroidea, se recomienda solicitar niveles de TSH.

—En pacientes diagnosticados de hipotiroidismo subclínico no tratados, se recomienda realizar niveles de TSH no más de una vez al año³⁷.

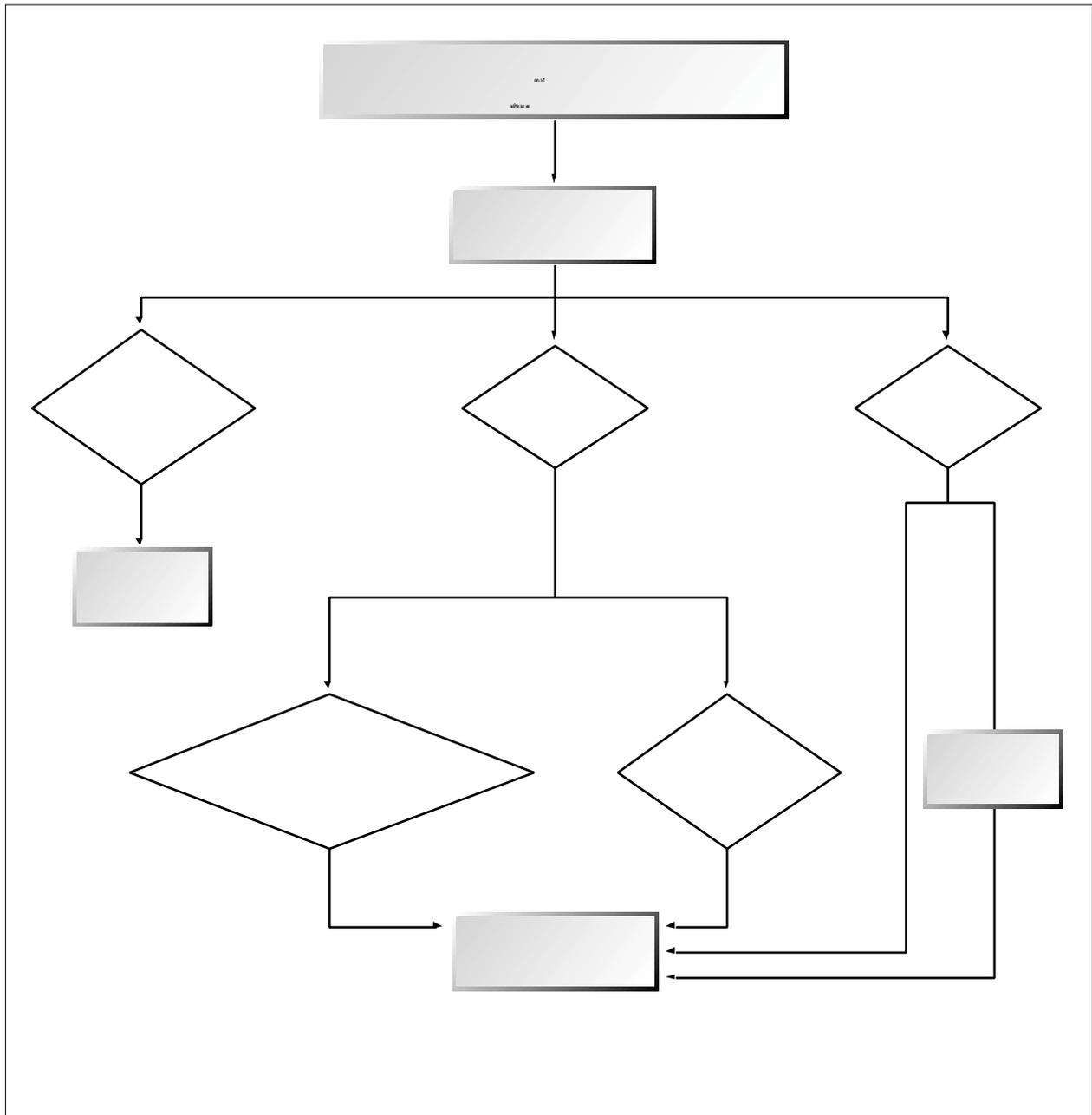


Figura 4

Algoritmo para el manejo del hipertiroidismo subclínico.

CONCLUSIÓN

El Médico de Familia cada vez encuentra con más frecuencia en su consulta, pacientes con alteraciones en la medida de la TSH y, muchas veces sin ninguna sintomatología. Ante estos casos se debe tener muy clara la actitud a seguir. Tras confirmar dicha alteración, se debe investigar el origen de la misma y, si es debida a patología tiroidea, derivaremos al paciente al especialista en Endocrinología, el cual determinará si se establece un tratamiento o

si, por el contrario, sólo requiere revisiones periódicas en Atención Primaria.

CORRESPONDENCIA:

S. García de Francisco
C.S. Fuencarral
C/ Olesa de Montserrat, s/n
28034 Madrid
email: saramelli@hotmail.com

Bibliografía

- Lissitzky S. Physiology of the thyroid. *Endocrinology* 1989; 1: 512-22.
- Hall R, Besser GM. Fundamentals of Clinical Endocrinology. The Thyroid 1989; 66: 152.
- Carayon P, Amr S. Mecanism of thyroid regulation. *Endocrinology* 1989; 1: 530-40.
- Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1368-71.
- Helfand M, Crapo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1990; 112: 840-9.
- Department of Medicine, University of Sheffield, Clinical Sciences Centre, Northern General Hospital. Hypothyroidism: Screening and subclinical disease. *BMJ* 1997; 314: 1175-8.
- Bemben DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, Davis A, Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994; 38: 583-8.
- Ayala A, Danese M, Landenson P. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2000; 29: 399-411.
- Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964-9.
- Martin I, Surks MD, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *The Am J Med* 1997; 100: 217-23.
- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Oxford: Clin Endocrinol*, 1992; 37: 411-4.
- Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factor for coronary heart disease. *Oxford: Clin Endocrinol*, 1988; 28: 157-63.
- Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Oxford: Clin Endocrinol*, 1995; 43: 445-9.
- Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a re-analysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 643-9.
- Bough EW, Crowely WF, Ridgway EC, Walker H, Maloof F, Mayers GS, et al. Myocardial function in hypothyroidism: relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1476.
- Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12 month study of l-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Oxford: Clin Endocrinol* 1988; 29: 63-76.
- Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ Jr, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 840-3.
- Monzani F, Del Guerra P, Caracio N, Prunetti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism: Neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993; 71: 367-71.
- Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Kyff AS, Trabucco P, Marquardi K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *An J Med* 1992; 92: 631-42.
- Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 843-8.
- Centanni M, Cesareo R, Verallo O, Brinelli M, Canettieri E, Viceconti N, et al. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 595.
- Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morvan C, Lambert D. Chronic urticaria and autoimmune thyroid diseases. *Ann Dermatol Venerol* 1995; 122: 413-6.
- Goulis DG, Tsimpiris N, Delaroudis S. Stapedial reflex: A biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 583-7.
- Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: Epidemiology, diagnosis and significance. *Adv Intern Med* 1996; 41: 213-50.
- Wallace K, Hofmann MT. Thyroid dysfunction: How to manage overt and subclinical disease in older patients. *Geriatrics* 1998; 58: 32-8.
- Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. *Am Fam Physician* 1998; 57: 776-80.
- Wood JM, Gordon DL, Rudinger AN, Brooks MM. Artifactual elevation of thyroid-stimulating hormone. *Am J Med* 1991; 90: 261.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year-follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
- Sandrok D, Olbright T, Emrich D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Copenhagen: Acta Endocrinol* 1993; 128: 51.
- De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *Br J Gen Pract* 1995; 45: 93.
- Charge ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1996; 6: 391-5.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin: A risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249.
- Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27: 51-63.
- Farber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350.
- Schneider DL, Barrett-Connor EL, Horton D. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women: Effects of estrogen. *JAMA* 1994; 1245.
- Marquese E, Haden S, Utiger R. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27: 37-49.
- Ontario Association of Medical Laboratories. Guidelines for the serum test to detect thyroid dysfunction. Guidelines for Clinical Laboratory Practice, 1997.