Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hipertiroidismo subclínico

R. Gómez de la Torre*, J. Otero Díez** y S. Rubio Barbón*

*Servicios de *Medicina Interna y **Cirugía General. Hospital Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea. Asturias.*

El hipertiroidismo subclínico es una situación con normalidad de hormonas periféricas y disminución o supresión de tirotropina. Sus complicaciones incluyen síntomas generales, efectos sobre el sistema cardiovascular y disminución en la densidad ósea. El incremento en la frecuencia de fibrilación auricular y el aumento en la mortalidad lo convierten en un serio problema.

Introducción

El hipertiroidismo subclínico (HSC) se define como la situación producida por la normalidad de las hormonas tiroideas periféricas con tirotropina sérica (TSH) baja. No es un hallazgo raro, su frecuencia se estima entre el 0,2% y 11,8% según los grupos estudiados, y considerando la edad, el sexo y si la población en estudio proviene de zonas endémicas, la frecuencia puede ser aún mayor. La etiología es la misma que la que ocasiona el hipertiroidismo según las zonas estudiadas; siempre tienen consideración especial las zonas con deficiente aporte de yodo. Las implicaciones para la salud incluyen un espectro de síntomas generales, efectos sobre el sistema cardiovascular y una disminuida densidad ósea. El incremento en la frecuencia de la fibrilación auricular y asimismo el incremento en la mortalidad, sobre todo en ancianos, son experiencias que no hay que olvidar. No existe consenso sobre la necesidad de introducir tratamiento en todos los pacientes, la mayoría de los autores considera la opción terapéutica en casos seleccionados o en circunstancias especiales [1,2].

En la práctica clínica no es fácil realizar distinciones entre hipertiroidismo clínico y subclínico, además los signos y síntomas de la enfermedad dependen tanto de la sensibilidad del paciente como de la experiencia del clínico [3]. Este conjunto de hallazgos representa un síndrome clínico y no una mera curiosidad de laboratorio, si atendemos a la variedad y gravedad de síntomas que pueden remedar al hipertiroidismo en pacientes con HSC, sobre todo si se establece una comparación con controles eutiroideos [4,5].

Para comprender la magnitud del problema en datos clínico-epidemiológicos, si se establece de nuevo una comparación con controles eutiroideos, se dobla la prevalencia de fibrilación auricular según los grupos de edad estudiados [5] y se triplica al realizar un seguimiento durante 10 años [5].

Correspondencia: R. Gómez de la Torre.
C./ Nora, 15.
33194 Villapérez. Oviedo (Asturias).
Correo electrónico: ricar@arrakis.es

Aceptado para su publicación el 21 de noviembre de 2001.

Aunque hoy día se utilizan determinaciones ultrasensibles de TSH, y de acuerdo con los criterios establecidos por Chernova [6], es preferible confirmar la presencia de hipertiroidismo subclínico realizando la prueba de estímulo con TRH, que presentará un perfil plano [6], pues el descenso en los niveles séricos de TSH es un hecho que se observa en: insuficiencia adenohipofisaria, depresión, síndrome del eutiroideo enfermo, embarazo, administración de dopamina y glucocorticoides [7]. Otros autores [8] han descrito descenso de TSH en pacientes ancianos cuyo motivo de ingreso no está directamente relacionado con enfermedad tiroidea, explicando la situación por disminuido aclaramiento de T4 inducido por la edad, lo que evidentemente traduce un descenso de TSH [1,8]; no obstante, niveles de la TSH extremadamente bajos (0,01-0,03 mU/l) aun en ancianos indican hipertiroidismo [7].

La prevalencia del HSC ha sido evaluada en distintos grupos de población: ancianos, pacientes de consultas ambulatorias y población con bocio nodular [1,2], pero son escasos los trabajos que definen las situaciones por las que se llega al HSC; sólo conocemos un estudio prospectivo [9] que estudia ancianos y estima la frecuencia entre el 2% y el 16%, sin hacer un análisis sobre la etiología de la enfermedad tiroidea de cada uno de ellos [9]. En un estudio realizado por nosotros seleccionando 110 pacientes con bocio nodular y zonas de autonomía demostradas por gammagrafía, el 19,8% presentaron HSC, y en su seguimiento mantuvieron TSH infranormales hasta 6 meses tras el tratamiento, observamos como el 72% de los HSC que fueron sometidos sucesivamente a tratamiento antitiroideo, quirúrgico y radiactivo seguían con cifras bajas de TSH, con la prueba de la TRH negativa o plana durante 1 año de seguimiento [10].

La probabilidad de progresión al hipertiroidismo en pacientes con enfermedad tiroidea definida es baja, la progresión de los adenomas tiroideos funcionantes con HSC es del 4% al año [1,11]. Existen diferencias relacionadas con el aporte de yodo de la dieta [3]. La progresión al hipertiroidismo en 90 pacientes con bocio multinodular fue estimada en el 9% y un seguimiento de 1 a 7 años [11].

Las causas de supresión de TSH son variadas; deben ser excluidos los síndromes de insuficiencia hipofisaria o hipotalámica, lo que explica la necesidad de la prueba de la TRH a pesar de los métodos ultrasensibles de detección de TSH [3]; en esta exclusión cabe también mencionar enfermedades no tiroideas como depresión, embarazo y administración de dopamina o glucocorticoides [7]. No se puede olvidar el hipertiroidismo parcialmente tratado, y más aún si se estudian áreas con deficiente aporte de yodo [12]. La causa más frecuente de supresión de TSH es la utili-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

zación de T4 en el bocio nodular no tóxico, sin olvidar la necesidad de su administración en los carcinomas diferenciados de tiroides, situación ésta en la que es necesario el mantenimiento de una situación de HSC [13]. Tras excluir HSC secundario, el HSC primario es observado en: enfermedad de Graves, incluyendo su variedad eutiroidea, bocio multinodular tóxico, tiroiditis subaguda en su fase de hipertiroidismo destructivo, hipertiroidismo gestacional que con frecuencia se define como un HSC. Es en el HSC donde cobran protagonismo las últimas generaciones de métodos para determinación de TSH, al discriminar enfermedad de Graves, tiroiditis destructiva y sobre la situación evolutiva del HSC [14].

¿Qué diferencias impone el aporte de yodo?

Nos puede ayudar a despejar la duda lo observado en otros países con áreas de rico aporte de yodo. De la selección de 186 enfermos japoneses con TSH < 0,1 mU/l por HSC, dependientes de un área con rico aporte de yodo, se puede analizar el predominio de la autoinmunidad frente al bocio nodular con áreas de autonomía: 150 casos con tratamiento por enfermedad de Graves o hipotiroidismo, 12 en remisión tras tratamiento de enfermedad de Graves, y de los restantes 24 casos, 4 eran portadores de tiroiditis en fase destructiva con hipertiroidismo, 4 presentaban bocio nodular autónomo y 16 enfermedad de Graves únicamente definida por positividad de anticuerpos estimuladores del tejido tiroideo [15].

En Islandia, también con elevado aporte de yodo, existe un incremento en la proporción de enfermedad de Graves.

En Dinamarca con bajo aporte de yodo se llega al HSC por bocio nodular tóxico [16].

En nuestra serie todos los enfermos con HSC tenían bocio nodular tóxico [10].

¿Hasta qué punto el HSC afecta a la calidad y expectativa de vida o, por el contrario, hay que analizarlo únicamente como una alteración analítica, sin otras consecuencias y a veces como un fenómeno transitorio?

No existen estudios prospectivos para evaluar este tipo de pacientes antes o después de cualquier tipo de tratamiento [1]. De hecho la mayoría de los estudios se han centrado en el HSC yatrógenico y no tanto en el primario [17].

Además de poder presentar signos y síntomas de hipertiroidismo en el momento del diagnóstico, los efectos del HSC son perjudiciales si se prolongan en el tiempo. Han sido estudiados sobre todo alteraciones en el sistema cardiovascular y en el musculoesquelético [1-5].

Biondi ha estudiado 20 pacientes con HSC por administración de T4, encontrando frecuencia cardíaca elevada, mayor frecuencia en aparición de latidos prematuros e incremento en la función sistólica, dándose en el mismo grupo anomalías en la relajación diastólica que mejoran con tratamiento con bloqueador beta [18-20].

En el contexto del estudio Framingham, Sawin ha seguido 61 pacientes de más de 60 años de edad durante más de 10 años, 13 de los 61 (21%) en situación de HSC primario con TSH inferiores a 0,1 mU/l, con incidencia acumulada de fibrilación auricular del 28%, 23 de 187 (12%) presentan fibrilación auricular con TSH sérica comprendida entre 0,1 y 0,4 mU/l, 11% con TSH normal y 15% con TSH elevada [5]. Estos resultados indican que el HSC es un factor de riesgo de fibrilación auricular en ancianos. El 5,5% de 707 pacientes con fibrilación auricular de reciente comienzo, según el registro canadiense, tienen concentraciones séricas de TSH disminuidas [21].

La osteoporosis ocasionada por el hipertiroidismo es conocida desde hace más de 100 años [22], sin embargo no hay muchos estudios que hayan estudiado el efecto del HSC primario y el metabolismo óseo. Es conocido que en situaciones de leve hipertiroidismo la concentración urinaria de hidroxiprolina está elevada, indicando incremento de reabsorción ósea. Sin embargo, sobre la base del ánalisis de los resultados de varios estudios prospectivos en mujeres ancianas, no se ha encontrado evidencia de que el descenso de TSH se asocie con masa ósea descendida o uno acelerada pérdida de hueso [23]. Además la incidencia de fractura de cadera, la morbilidad y la mortalidad de las pacientes hospitalizadas por fractura de cadera con HSC por administración de T4 no difieren del grupo control. La situación, por tanto, del HSC sobre la dinámica ósea se puede esquematizar:

1) Los índices de metabolismo óseo, tanto los que denotan formación de hueso como la osteocalcina y los que demuestran reabsorción como la excreción urinaria de hidroxiprolina o niveles séricos de carboxi-telopéptidos, están incrementados [3,22].

2) Tanto la formación como la reabsorción ósea están incrementadas y únicamente si se produce un desequilibrio entre formación y reabsorción cabe esperar osteoporosis (densidad ósea disminuida), pero en este aspecto no existe una evidencia definida. Unos autores han encontrado densidad ósea disminuida [24-26], otros no [22,23]. Estas discordancias se deben en buena parte al diseño de los estudios prospectivos. Estudios previos al de Bauer [23] han encontrado que la mujer postmenopáusica con HSC por T4 presentaba un descenso del 9% en la densidad de masa ósea. En la mujer premenopáusica o en el varón en la misma situación no se producía pérdida ósea [28,29].

¿Debe ser tratado el HSC?

No existen suficientes estudios prospectivos para poder responder con seguridad, pero en el HSC del bocio nodular de gran tamaño con áreas de autonomía es razonable aconsejar el tratamiento quirúrgico antes de que el bocio sea demasiado grande o el paciente llegue a ser anciano, pues en estas condiciones se llega con facilidad al hipertiroidismo. Se sugiere el tratamiento antitiroideo en bocios nodulares con autonomía si se incrementa el aporte de yodo en la dieta [30].

Ya que el descenso de TSH sérica es a menudo transitorio, o bien presenta carácter pulsátil, hay que obser-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

var si el HSC es transitorio o persistente [3]; en el segundo caso debería indicarse un cuidadoso seguimiento más que tratamiento antitiroideo, sobre todo si no existen problemas cardiológicos o de densidad ósea [31].
Otros autores comienzan con tratamiento antitiroideo si existen manifestaciones que puedan ser potencialmente agravadas por una situación de hipertiroidismo, como la fibrilación auricular o la osteoporosis [7].
No obstante, el tratamiento antitiroideo se utilizará en una minoría de pacientes y el clínico debe de individualizar cada caso y actuar según su experiencia clínica [3].

BIBLIOGRAFÍA

1. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27 (1):37-49.
2. Charkes ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. Thyroid 1996;6 (5):391-396.
3. Koutras DA. Subclinical hyperthyroidism. Thyroid 1999;9 (3):311-315.
4. Stott DJ, McLellan AR, Finlayson J, Chu P, Alexander WD. Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overractivity and are at risk of developing overt hyperthyroidism. Quart J Med 1991; 78:77-84.
5. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; 331:1.249-1.252.
6. Chernova T, Gerasimov G, Gonchrov N. A new method for diagnosing subclinical hyperthyroidism in patients with supressed TSH levels. 24th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Munich, Germany, August 30-September 3. J Endocrinol Invest 1997; 20 (suppl 5):abstract 208,104-105.
7. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. Am J Med 1996; 100:217-223.
8. Rae P, Farrar J, Beckett G, Toft A. Assessment of thyroid status in elderly people. Br Med J 1993; 307:177-180.
9. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg P-A, Nystrom E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. Br Med J 1988; 297:1.586-1.592.
10. Gómez de la Torre R, Enguix Armada A, García L, Otero Díez J. Estudio de la enfermedad nodular tiroidea en una zona previamente bociógena. An Med Interna (Madrid) 1993; 10:487-489.
11. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. Acta Endocrinol (Copenh) 1993; 331:1.249-1.253.
12. Elte JWF, Bussmaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. Postgrad Med J 1990; 66:186-190.
13. Haden ST, Marqusee E, Utiger RD. Suclinica hyperthyroidism. The Endocrinologist 1996; 6:322-327.
14. Kasagi K, Kousaka T, Misaki T, Iwata I, Alam MS, Konishi J. Comparison of serum thyrotropin concentrations determined by a third generation assay in patients with various types of overt and subclinical thyrotoxicosis. Clin Endocrinol 1999; 50: 185-189.
15. Kasagi K, Takeuchi R, Misaki T, Kousaka T, Miyamoto S, Iida Y, Konishi J. Subclinical Graves` disease as a cause of subnormal TSH levels in euthyroid subjects. J Endocrinol Invest 1997; 20:183-188.
16. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area versus high incidence of Graves`disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland, Denmark and Iceland. J Intern Med 1991; 229:415-420.
17. Ross DS. Subclinica thyrotoxicosis. En: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar´s. The Thyroid (7.ª ed). Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996; 1.016-1.020.
18. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by B-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. J Cin Endocrinol Metab 1995; 80:1.028-1.033.
19. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:334-338.
20. Fazio S, Biondi B, Carella C, et al. Diastolyc dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of B-blockade. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2.222-2.226
21. Krahn AD, Klein J, Kerr CR, et al. From the Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? Arch Intern Med 1996;156:2.221-2.224.
22. Földes J, Tarján G, Szathmarl M, Varga F, Krasznal I, Horvath CS. Bone density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? Clin Endocrinol 1993; 39:521-527.
23. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a pospective study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2.931-2.935.
24. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a posible result of prolongued suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. Am J Med 1987; 82:1.167-1.171.
25. Paul TL, Kerrigan J, Kelly A-M, Braverman LE, Baran DT. Long term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. JAMA 1988; 259:3.137-3.141.
26. Diamond T, Nery L, Hules I. A therapeutic dilemma. Suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopuausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990; 72:1.184-1.188.
27. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolongued subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. Eur J Endocrinol 1994; 130:350-356.
28. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal womwn: J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:818-823.
29. Marcocci C, Golia F, Vignali E, Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. J Bone Miner Res 1997; 12:72-77.
30. Nolte W, Muller R, Siggelkow H, Emrich D, Hufner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. Eur J Endocrinol 1996; 134:337-341.
31. Utiger RD. Subclinical hyperthyroidism-Just a low serum thyrotropin concentration, or something more? N Engl J Med 1994; 331:1.302-1.303.