

Hipertiroidismo subclínico en pacientes añosos

Dra. Beatriz Mendoza*, Dra. Susana Scarone**

*Profesora Agregada de Endocrinología y Metabolismo

**Especialista en Endocrinología y Metabolismo
Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Resumen: Las disfunciones tiroideas en el paciente añoso son cada vez más diagnosticadas, debido a que la medida de tirotrófina hipofisaria (TSH) se solicita con mayor frecuencia. La definición de hipertiroidismo subclínico (HSC) se basa en el diagnóstico bioquímico con un valor de TSH descendida por debajo del valor normal y hormonas tiroideas normales. En el momento de interpretar el resultado de los exámenes, es importante saber que en esta etapa de la vida existen modificaciones morfológicas y funcionales de la glándula tiroidea, a lo que se asocia la existencia de co-morbilidades e ingesta de fármacos que pueden modificar los resultados de la medida de TSH. Pueden existir síntomas o signos sutiles de tirotoxicosis que en oportunidades pueden pasar inadvertidos. Entre las etiologías del HSC en el anciano, el exceso de aporte de levotiroxina sódica es la causa más frecuente, el bocio nodular tóxico, ya sea uni o multinodular, predomina en esta etapa de la vida en relación a la enfermedad de Graves Basedow. El tratamiento es un punto de controversia aún no resuelto, se sugiere tratar a aquellos individuos con TSH <0.1 mIU/l y la presencia de enfermedad cardiovascular u ósea. Se sugiere el uso de anti-tiroideos de síntesis, especialmente el metimazol a bajas dosis asociado al uso de beta bloqueantes. El uso de yodo-131 está indicado en pacientes con bocio nodular hiperfuncionante. Si el bocio produce compresión, lo ideal es el tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: Hipertiroidismo subclínico, tirotoxicosis, adulto mayor.

Summary: Thyroid dysfunction in the elderly patient diagnosed are increasingly, because the extent of thyrotropin (TSH) is applied more frequently. The definition of subclinical hyperthyroidism (SCH) is based on a biochemical diagnosis, a lowered TSH value below the normal value and normal thyroid hormones. At the time of interpreting the test results, it is important to know that at this stage of life there are morphological and functional changes of the thyroid gland, which is associated to the existence of co-morbidities and intake of drugs that can modify the results of measurement of TSH. In absence of clinical elements involved in the definition, there may be subtle symptoms or signs of thyrotoxicosis, that may go unnoticed. Among the etiologies of SCH in the elderly, excess intake of levothyroxine sodium is the most common cause, toxic nodular goiter, either uni-or multinodular, predominates at this stage of life in relation to Basedow Graves disease. Treatment is a controversial point not yet resolved, it is suggested to treat individuals with TSH <0.1 mIU/l and the presence of cardiovascular or bone disease. Medical treatment includes antithyroid drugs, methimazole especially at low doses, associated with the use of beta blockers. The use of iodine-131 is indicated in patients with hyperfunctioning nodular goiter. In compression related to goiter, surgical treatment thereof.

Key words: Subclinical hyperthyroidism, thyrotoxicosis, elderly.

Introducción

El incremento en la expectativa de vida y la disminución de la tasa de fecundidad, redunda en que la proporción de personas mayores de 60 años, considerados en la 3ª edad, se está incrementando en forma acelerada. Según el Censo realizado en el año 2011, por el número de personas mayores de 65 años se duplicó con respecto al Censo del año 1996 (14,1% versus 7,6% respectivamente, según datos del Instituto Nacional de Estadística). La Organización

Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾ clasifica a la población mayor de 60 años de la siguiente forma:

1. 60-74 años son consideradas de edad avanzada,
2. 75-90 años viejas o ancianas y
3. mayores de 90 años, grandes viejos o longevos.

En la actualidad, la disfunción tiroidea se diagnostica con mayor frecuencia dado que:

- Varios grupos de expertos recomiendan evaluar rutinariamente la función tiroidea en la población anciana.⁽²⁾
- Existe un aumento en la sensibilidad de los ensayos para la determinación de TSH.

- Existe interés del médico en la búsqueda rutinaria de tiroidopatías.

El diagnóstico y tratamiento del HSC en el añoso difiere de la población de mediana edad, debido a:

1. Modificaciones morfológicas y funcionales producidas en la glándula tiroidea por el propio envejecimiento, se ha visto que:⁽³⁾
 - a) Individuos entre 80 y 90 años presentan una reducción del índice de triiodotironina (T3) a tiroxina (T4) en sangre acompañada de una reducción en la tasa de secreción diaria de TSH.⁽⁴⁾
 - b) En el adulto mayor sano los niveles séricos de FT4 no se alteran pese a que la producción disminuye aproximadamente 25%, esto es debido a que en contrapartida la depuración de la hormona es menor.⁽⁵⁾
 - c) Los requerimientos de levotiroxina sódica (LT4) en pacientes hipotiroideos disminuye aproximadamente un 20% a partir de la 8ª década de la vida.⁽⁶⁾
2. Asociación de enfermedades intercurrentes no tiroideas o co-morbilidades típicas de esta franja etaria.
3. Uso de fármacos que pueden interferir con la función tiroidea.⁽⁷⁾

Definición

Se define al HSC cuando se encuentra niveles disminuidos o indetectables de TSH y hormonas tiroideas en valores normales. Debemos diferenciar los términos: **tirotoxicosis** que es el incremento de las hormonas tiroideas en sangre que determinan manifestaciones clínicas y/o bioquímicas independiente de su origen, en cambio **hipertiroidismo** es la situación en la cual el exceso de hormona tiroidea proviene de la glándula tiroidea. Por lo tanto, esta alteración bioquímica puede ser debida a:

- excesivo aporte de LT4 tirotoxicosis (TT) exógena o
- trastornos intrínsecos de la glándula tiroidea TT endógena o hipertiroidismo.

Prevalencia del HSC

La prevalencia del HSC es variable, según la revisión bibliográfica se puede estimar que oscila entre 0.7 y 7% y con franco predominio en el sexo femenino.⁽⁸⁻⁹⁾

¿Cuál es la causa del HSC en el anciano?

Destacamos que la causa más frecuente de disminución de los valores de TSH es el aporte excesivo de LT4, por patologías tiroideas que la requieren. Esta situación, denominada TT facticia es debida a sobredosificación de hormona tiroidea por: a) error en el suministro, b) indicación inadecuada, c) o confusión del paciente, entre otros.

Las causas de HSC endógeno son las mismas causas que el hipertiroidismo clínico, si bien podemos aseverar que en la población añosa, el bocio multinodular (BMN) es la causa más frecuente, a diferencia de la población de

mediana edad donde predomina la enfermedad de Graves Basedow (EGB).

Es importante tener en cuenta que el HSC debe ser diferenciado de otras situaciones que cursan con niveles bajos de TSH y que no están relacionados con hiperfunción tiroidea, como son:

- Fármacos: amiodarona, litio, interleucina2, corticosteroides, dopamina, β bloqueantes, interferón α o sustancias que contengan yodo (jarabes, contrastes para exámenes imagenológicos).
- Enfermedades no tiroideas: síndrome del enfermo eutiroideo.
- Afecciones hipotálamo-hipofisaria: que cursen con déficit de la hormona estimulante de la tirotrófina (TRH) o TSH, respectivamente (tumores, radioterapia entre otros).
- Afecciones psiquiátricas: especialmente desórdenes afectivos.

¿Cómo se diagnostica el HSC?

Como se comentó previamente, según las recomendaciones realizadas por las diferentes asociaciones, la búsqueda de enfermedad tiroidea es con la medida de TSH. Si el resultado se encuentra por debajo del límite de la normalidad, repetimos su dosaje asociado a la medida de las hormonas tiroideas.

El HSC es diagnosticado cuando encontramos:

- TSH por debajo de valor normal (**repetido en 2 oportunidades**) y
- niveles séricos normales de la fracción libre de hormonas tiroideas (FT₃ y FT₄).

Este concepto es muy importante ya que no se debe establecer ninguna estrategia terapéutica hasta que se determine si en realidad se trata de un error de laboratorio, un HSC o un hipertiroidismo franco.⁽⁶⁾ El reconocimiento de esta entidad clínica es posible por contar actualmente con ensayos bioquímicos de TSH de 2ª y 3ª generación, los cuales son muy sensibles ya que pueden detectar niveles de la hormona en un rango de 0.002 a 0.01 mIU/l.⁽¹⁰⁾

El HSC se puede dividir en 2 categorías:

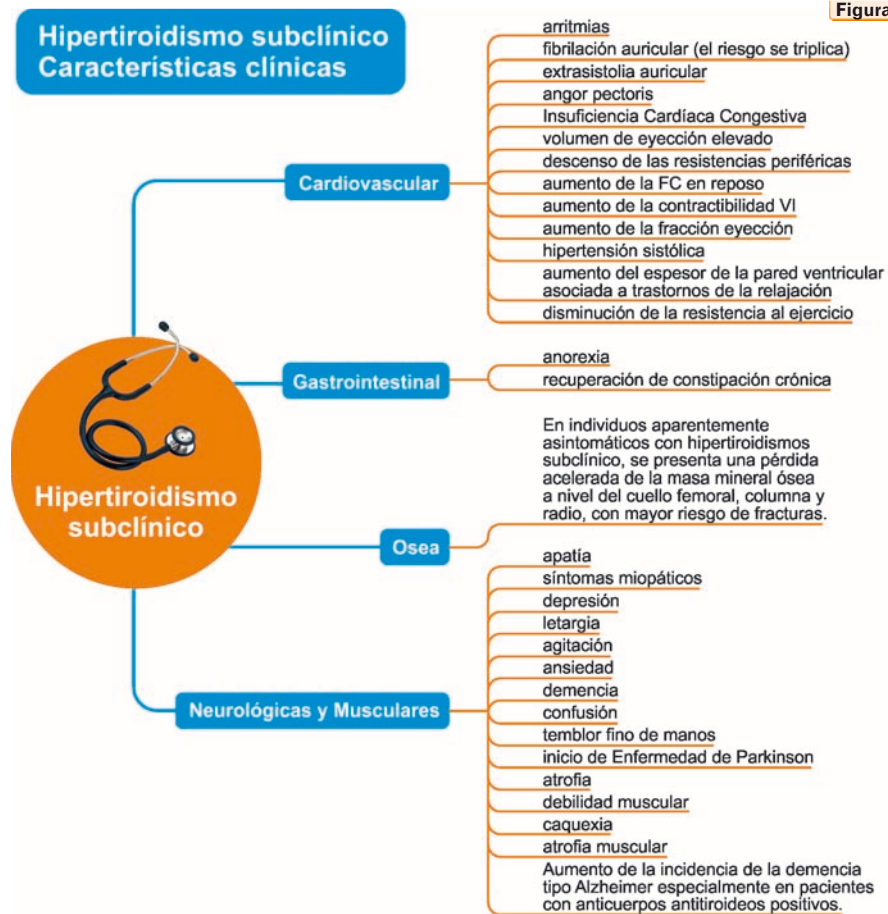
- TSH baja entre 0.1 a 0.4 mIU/l,
- TSH totalmente suprimido < 0.1 mIU/l.⁽¹¹⁻¹²⁾

En el hipertiroidismo se altera el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y el mecanismo de feed-back produce una inhibición de los niveles de TSH y TRH que responden a pequeños incrementos de hormonas tiroideas. Esta inhibición del eje determina supresión de la función del tejido tiroideo normal y niveles bajos de TSH.⁽¹³⁻¹⁴⁾

Clínica

Los síntomas y signos clínicos en los añosos son inespecíficos o incluso pueden hallarse ausentes, en ocasiones pueden ser atribuidos a otras afecciones concomitantes, cuadro depresivo e incluso por el mismo proceso de envejecimiento. Por otro lado, la confusión mental, ano-

Figura 1



ria y fibrilación auricular (FA) son manifestaciones frecuentes a esta edad, a este fenómeno se le ha llamado “hipertiroidismo apático”.

La presencia de síntomas compresivos de cuello como; disfagia, disnea y disfonía, deben ser siempre buscados y nos deben obligar a descartar compresión de estructuras locales. La exploración clínica de la glándula tiroidea puede ser dificultosa por la cifosis presente en los ancianos, lo que requiere de técnicas complementarias.

En general, las manifestaciones clínicas en la EGB son leves y el compromiso ocular está ausente, si la oftalmopatía se presenta suele ser más grave y de evolución más tórpida que en la población de edad media.⁽¹⁷⁾

Compromiso del sistema cardiovascular

El HSC ha sido considerado como factor de riesgo cardiovascular, si bien este hecho es controversial ya que algunos autores no han encontrado asociación.⁽⁸⁾ Las hormonas tiroideas tienen en exceso la propiedad de incrementar la demanda de oxígeno por el músculo cardíaco (Ver Figura 1). En cualquier franja etaria entre un 2 y 20% de los pacientes con TT presentan FA y cerca del 15% de los pacientes con FA de origen desconocido, presentan TT. El 50% de los pacientes presentan taquicardia y es frecuente encontrar angina o insuficiencia cardíaca congestiva.⁽¹⁸⁾ La FA se ha hallado hasta en un 25% en

pacientes ancianos con hipertiroidismo, un porcentaje nada despreciable dado las implicancias que conlleva con elevado riesgo de tromboembolismo pulmonar (40%). En los añosos las modificaciones en la frecuencia cardíaca se atribuyen a un aumento de la actividad simpática y a un descenso de la parasimpática.⁽¹⁹⁻²⁰⁾ En el seguimiento realizado en 10 años en sujetos mayores de 60 años con HSC, se demostró que triplica el riesgo de FA, una vez que pesquemos esta complicación, el 62% de los pacientes revierte con la terapéutica adecuada de la función tiroidea, aunque el porcentaje disminuye en el grupo de pacientes añosos.⁽²¹⁻²²⁾

En el estudio de Framingham, en población mayor de 60 años, la incidencia de FA en los 10 años siguientes se determinó según la medida de TSH:

- TSH < de 0.1 mUI/l del 28% (riesgo relativo de 3.1)
- TSH dentro 0.1 a 0.4 mUI/l de 16% (riesgo relativo del 1.6)
- eutiroides 11%. Esta incidencia es ligeramente superior a la población general.⁽²¹⁻²³⁾

Compromiso del metabolismo óseo

A propósito de la repercusión del HSC sobre el metabolismo óseo debemos mencionar que es un tema controvertido, debido a que existen varios estudios que demostraron una menor DMO en pacientes con TT subclínica⁽²⁵⁻²⁶⁾, sin embargo otros no lo han puesto en evidencia.⁽²⁷⁾ Por el momento no existe suficiente evidencia de que exista un mayor riesgo de osteoporosis en el HSC.

¿Cómo estudiamos al paciente?

Los exámenes a realizar nos permitirán: a) realizar el diagnóstico de HSC y b) conocer su etiología, c) buscar complicaciones y d) en vistas a la terapéutica a instituir.

El dosaje de TSH será la guía de nuestro diagnóstico, si la TSH se encuentra por debajo del límite inferior se considera realizar el perfil tiroideo completo (TSH, FT4, FT3).

En caso de sospechar enfermedad de Graves Basedow la medida de anticuerpos antitiroperoxidasa (anti TPO) es de valor para el diagnóstico y seguimiento.

La ecografía tiroidea con doppler nos permite hacer diagnóstico de patología nodular tiroidea, describirá su: localización, número, tamaño, ecogenicidad y vascularización.⁽²⁷⁻²⁸⁾

En caso de optar por tratamiento médico se solicitará: un hemograma completo y funcional hepático previo a su comienzo. Esto es como consecuencia que los antitiroideos

de síntesis tienen como efectos secundarios: leucopenia y alteración de las enzimas hepáticas.

De constatarse enfermedad nodular tiroidea, ya sea nódulo único o multinodular con un tamaño mayor de 2 centímetros, es apropiada la realización de gammagrafía con Tecnecio99, nos aportará información sobre la captación de dichos nódulos. Sin embargo, en el añoos disminuye la captación tiroidea de yodo-131, parámetro que debe ser tenido en cuenta cuando interpretamos este examen. De existir una patología nodular, por uno o más nódulos funcionantes estos se presentan como hipercaptantes.

Si sospechamos prolongación intratorácica, será necesario completar la valoración con la realización de una tomografía computarizada de cuello y tórax.

Con la finalidad de valorar repercusión cardíaca la realización de electrocardiograma y ecocardiograma es relevante. Para conocer la densidad mineral ósea se debe solicitar una densitometría ósea.

Tratamiento

El tratamiento del HSC sigue siendo un tema de debate, debido a la falta de trabajos prospectivos, aleatorizados y controlados que muestren un claro beneficio clínico con la restauración del estado eutiroides en personas añosas. La dificultad en la decisión de indicar la terapéutica radica en que el HSC en este grupo etario puede ser:

- transitorio,
- con niveles de TSH bajos mantenidos en el tiempo y
- en una minoría de los casos evolucionar a hipertiroidismo manifiesto.

Una revisión de las guías publicadas por varios grupos de especialistas manifiesta incertidumbre sobre el manejo apropiado del HSC. En 2005 en una reunión de asociaciones americanas dedicadas al estudio de enfermedades de la tiroidea emitieron, por primera vez, recomendaciones basadas en la Medicina Basada en la Evidencia sobre el tratamiento del HSC.⁽²⁾

El panel concluyó que:

- Se debe tratar a los pacientes añosos y a los que presentan otros factores de riesgo, en especial cardiovasculares y óseos, con niveles de TSH sérica < 0,1mIU/l.
- No existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento a los pacientes con niveles de TSH sérica entre a 0,1-0,45 mIU/l.

En aquellos pacientes con *HSC exógeno*, es necesario ajustar la dosis de LT4 para normalizar los valores de TSH o inclusive mantenerlos por encima del límite superior

- Algunos sujetos añosos pueden permanecer sin síntomas durante un tiempo indefinido o con escasa expresión clínica.
- Existen estudios prospectivos con seguimiento longitudinal que evidencian que hasta el 50% de los pacientes con HSC endógeno recupera la normalidad en la función tiroidea, y que cada año sólo un 5% de estos pacientes evolucionará a un hipertiroidismo franco.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

del método utilizado. En algunos individuos portadores de cáncer diferenciado de tiroideos, puede ser necesario mantener los niveles de TSH baja, por lo cual antes de modificar la dosis de LT4 el endocrinólogo tratante debe ser consultado.

Si la causa del HSC es una EGB, se recomienda iniciar anti-tiroideos de síntesis (ATS) a bajas dosis. El metimazol es el anti-tiroideo de primera línea en el hipertiroidismo a cualquier edad, se sugiere comenzar con una dosis única de 5 a 10 mg/día, informando al paciente sobre los efectos secundarios: reacciones alérgicas, leucopenia y alteración del hepatograma. No existe consenso en la necesidad de monitorizar el tratamiento de estos pacientes con hemograma, función y enzimograma hepático, debido a que estas complicaciones suelen presentarse en cualquier momento y de forma brusca. El tratamiento debe continuarse entre 6 a 12 meses con medidas periódicas de función tiroidea, según cada caso en particular. Por otro lado, el tratamiento de elección en los pacientes añosos con TT subclínica debido a patología nodular tiroidea es el yodo-131.⁽²⁹⁾ Cuando no es posible administrar el radioyodo o hay una demora en el tratamiento se pueden usar dosis bajas de ATS.

Cualquiera sea la etiología, el uso de beta bloqueantes es útil para: 1) controlar la taquicardia y 2) disminuir los síntomas adrenérgicos. El atenolol a dosis de 50 o 100 mg al día o propranolol a 40 mg cada 8 horas son los fármacos indicados y serán adecuados a cada paciente.

En aquellos ancianos con **HSC endógeno** que no tienen BMN o complicaciones cardíacas u óseas y niveles descendidos de TSH, no sería necesario instaurar ningún tratamiento, siendo relevante realizar un seguimiento estrecho con perfil tiroideo cada seis meses.

Por lo tanto, podemos decir que el tratamiento del HSC en ancianos no solo depende de los valores de TSH, sino también de las co-morbilidades del individuo. La indicación del tratamiento, sus riesgos y beneficios, deberán discutirse con el paciente y la familia. Es importante, guiarse por el sentido común y no por el simple principio de tratar una prueba de laboratorio alterada.⁽³⁰⁾

Recepción y aprobación del Artículo

Fecha de recepción: 18 de setiembre de 2012.

Fecha de aprobación: 10 de octubre de 2012.

Bibliografía

- OMS Manual: El Abrazo Mundial Envejecimiento y Ciclo de vida Organización Mundial de la Salud Avenida Appia 20 1211 Ginebra 27 Suiza. www.who.int/es.20/10/2012.
- Gharib H, Tuttle R M, Baskin J, Fish L H et al. CONSENSUS STATEMENT: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(1): 581 – 585.
- Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A. Thyroid disease in the elderly. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997;11:251-70.
- Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocr Rev.* 1995; 16:686 -715.
- Hershman JM, Pekary AE, Berg L et al. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. *J Am Geriatric Soc.* 1993; 41: 823-828.
- Reed Larsen, Terry F, Davies, Martin-Jean Schulzberger e Ian D. Hay. *Fisiología Tiroidea y Evaluación Diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos.* Williams Tratado de endocrinología, 11ª edición. 2009 Capítulo 10 pag: 305-340.
- Sawin CT, Geller A, Kaplan MM et al. Low Serum thyrotropin in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 1991;151: 165-168.
- Biondi B, Palmieri EA, Klein M, Schlumberger M, Flietti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:1-9.
- Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism e hyperthyroidism. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med.* 1995; 46: 197-204.
- Mendoza B, Scarone S, Yametti L. Hipotiroidismo primario en adultos. *Tendencias en Medicina.* 2011; 39:79-85.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291(2):228-238.
- G. Das, TA. Ojewuyi, P. Baglioni, J. Geen, L D Premawardhana, O.E. Okosieme. Serum Thyrotrophin at Baseline Predicts the Natural Course of Subclinical Hyperthyroidism. *Clin Endocrinol.* 2012; 77 (1):146-151.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews.* 2008; 29:76-131.
- Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism e hyperthyroidism. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med.* 1995; 46: 197-204.
- Perros P, Crombie AL, Matthews JNS, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1993; 38: 367-72.
- Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatrics Soc.* 1996; 44:50-3.
- Poikar R, Burguer AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87:1435-41.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older person. *N Engl J Med.* 1989; 321:13-16.
- Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Cardiac Dysrhythmias and Thyroid Dysfunction: the Hidden Menace? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:963-967.
- Federico Moreno K, Paoli de Valeri M, Macchioli RO, Nuñez Medina TJ, Arata Bellabarga G. Hipertiroidismo subclínico exógeno: efecto en el sistema cardiovascular. *Rev Esp Endocr Nutr.* 2008;55(6):243-8.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006; 295:1033-1041.
- Tenezar A, Forberg R, Jansson R. ES a more active attitude warranted in patient with subclinical thyrotoxicosis ? *J Intern Med.* 1990; 228:229-233.
- Montreal M, Lofez E, Foz M, et al. Occult thyrotoxicosis in patients with atrial fibrillation and acute arterial embolism. *Angiology.* 1988; 39:981-1
- Muddle AH, Reijnders FJL, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:35-39.
- Fodes J, Tarjan G, Szatharnai M, Varga F, Krasnai I, Horvath CS. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:521-7.
- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001;55:501-8.
- Brander A, Vilkinoski P, Nickels J, y col. Thyroid gland: Ultrasound screening in Middleaged Women with no previous Thyroid disease. *Radiology* 1989; 173:507-510.
- Bruneton J, Bala-Maestro, C.; Marey, P. et al. Very high Frequency (13 MHz) Ultrasonographic examination of the normal neck: Detection of Normal Lymph Nodes and Thyroid nodules. *J.Ultrasonol Med.* 1994; 13:87-90.
- Mozzafari EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993; 328: 553-559.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cochran L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5):1344-51.