

HIPO E HIPERTIROIDISMO

*Cristina Muñoz Romero
 Esther Martínez Almazán
 M.^a de la O Domínguez López
 José Augusto García Navarro*

Introducción

La patología tiroidea supone un reto diagnóstico en el anciano, ya que su presentación clínica, con signos y síntomas inespecíficos, es con frecuencia atribuida a otras enfermedades o al proceso normal de envejecimiento. Al mismo tiempo, los tests de función tiroidea pueden ser erróneamente interpretados en presencia de procesos agudos intercurrentes, patología crónica o uso de medicación. El retraso en su diagnóstico y tratamiento puede tener consecuencias graves y no recuperables en el anciano y suponer en ocasiones un riesgo vital.

Cambios relacionados con el envejecimiento

En el tiroides, como consecuencia del envejecimiento, se producen una serie de cambios anatómicos y fisiológicos que quedan resumidos en la tabla 1.

Se observa un menor peso de la glándula y un aumento de la fibrosis y la infiltración linfocitaria. No hay cambios en los niveles circulantes de T4 (tiroxina)

ya que, aunque hay una disminución de su producción, también disminuye su degradación. Las cifras de T3 (triyodotironina) suelen estar algo disminuidas por el menor paso de T4 a T3, sobre todo en presencia de enfermedades no tiroideas. Los niveles de TSH (hormona estimulante del tiroides) no cambian o lo hacen mínimamente en las personas sanas de edad avanzada. Algunos estudios muestran que los niveles de TSH se mantienen estables hasta la octava década de la vida en ancianos sanos, y que disminuyen en la vejez extrema. La respuesta de secreción de TSH a la estimulación de TRH varía en los distintos estudios según la población estudiada. Se ha visto también una disminución de la variación diurna y una atenuación del pico nocturno de TSH (1).

Cribado de la patología tiroidea

La indicación del cribado sigue siendo un tema controvertido, ya que no hay estudios bien diseñados para concluir el beneficio de esta medida. Sin embargo, la prevalencia de la patología tiroidea en los adultos de edad avanzada es suficientemente alta como para justificar la determinación de hormonas tiroideas en todos los pacientes ancianos que han sufrido un empeoramiento reciente del estado clínico, funcional o cognitivo, y en pacientes que ingresan en una unidad de geriatría o en una residencia. No estaría indicado el cribado en pacientes con patología aguda, ingresados en unidades de agudos o de cuidados intensivos, pues la interpretación de los tests tiroideos puede llevar a confusión en pacientes eutiroideos con enfermedades agudas concomitantes (1).

La Asociación Americana de Tiroides recomienda realizarlo cada cinco años a todas las personas mayores de 35 años. Esta medida es de especial utilidad en determinados grupos de mayor riesgo: mujeres > de 50 años, personas de 65 años, antecedentes de disfunción tiroidea, bocio, cirugía o radioterapia cervical, diabetes mellitus, vitiligo, anemia perniciosa, leucotricia o antecedente familiar de enfermedad tiroidea autoinmune (2).

Nunca se debería pasar por alto la determinación de hormonas tiroideas si hay: alteraciones de los lípi-

Tabla 1. Cambios fisiológicos en el tiroides relacionados con el envejecimiento

Aclaramiento renal de yodo	↘
Aclaramiento tiroideo de yodo	↘
Producción total de T4	↘
Degradación de T4	↘
Concentración de T4 en suero	=
Concentración de TBG (globulina fijadora de tiroxina) en suero	=
Concentración de T3	↘
Concentración de rT3 en suero	=
La respuesta de la TSH a la TRH	↘ = ?
Variación diurna de TSH	↘

↘, disminución; =, sin cambios; ?, aumento.

dos, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular (AcxFA), anemia, depresión, hipoacusia, deterioro cognitivo, arritmia, disnea de causa no aclarada o derrame pericárdico (3).

El cribado se realiza mediante la determinación de TSH con análisis de alta sensibilidad, con un límite de detección < 0,1 mU/L. Su determinación aislada, sin embargo, es inadecuada para la detección del hipotiroidismo central secundario, tumores hipofisarios productores de TSH o resistencia periférica a hormonas tiroideas.

Se realizará la determinación combinada de TSH y T4 siempre que haya una TSH alterada en el cribado y si hay signos o síntomas que sugieran patología tiroidea. Si la TSH es baja, deberá también determinarse la T3 libre. En casos complejos, en que la sospecha de disfunción tiroidea sea alta, la combinación de estas tres determinaciones evitará el infradiagnóstico de esta patología (4).

Interpretación de los tests de función tiroidea

Los patrones posibles de los tests tiroideos son básicamente seis, y su interpretación se expone a continuación:

- *TSH baja con elevación de T3 o T4*: se corresponde con una situación de tirotoxicosis, término que define cualquier situación de aumento de los niveles circulantes de hormonas tiroideas. Éste es el patrón típico del hipertiroidismo primario. Otras situaciones menos habituales que también pueden encajar en este patrón son la fase de tirotoxicosis de una tiroiditis aguda o subaguda (procesos menos frecuentes en ancianos que en adultos jóvenes) y la tirotoxicosis secundaria al tratamiento con amiodarona (presente en más del 10% de los enfermos tratados) o con litio (menos frecuente que la anterior, considerando que el litio produce con más frecuencia hipotiroidismo).
- *TSH baja con T3 o T4 normal*: se correspondería con un hipertiroidismo subclínico o bien con la toma exógena de tiroxina. Alternativas diagnósticas menos frecuentes serían enfermedad no tiroidea y tratamiento con corticoides, dopamina, dobutamina o somatostatina. En caso de TSH baja y T4 normal, la determinación de T3 es útil para diferenciar la tirotoxicosis por T3 de las situaciones descritas.
- *TSH baja o normal con T3 o T4 baja*: es un patrón típico de paciente con enfermedad no tiroidea, antes llamado el síndrome (sd) del eutiroideo enfermo.

En pacientes sin una enfermedad concomitante o con sospecha de enfermedad hipofisaria se ha de considerar el hipotiroidismo central, el

cual se acompañará con frecuencia de hipoadrenalismo u otras alteraciones hormonales.

También es posible que se corresponda con un hipertiroidismo sobretratado, hacia lo que nos orientará generalmente la historia del paciente. La TSH puede permanecer suprimida entre dos y tres meses desde el inicio del tratamiento del hipertiroidismo, incluso en presencia de niveles corregidos o bajos de T3 o T4. Esto da un patrón similar al de la enfermedad hipofisaria y se puede interpretar erróneamente que el paciente está aún tirotóxico, cuando en realidad está hipotiroideo.

- *TSH elevada con T3 o T4 baja*: patrón de hipotiroidismo primario.
- *TSH elevada con T3 o T4 normal*: patrón de hipotiroidismo subclínico. También puede aparecer ante la presencia de Ac heterófilos, tratamiento irregular con hormonas tiroideas, fármacos (amiodarona, sertralina, colestiramina, antagonistas dopaminérgicos) o en la fase de recuperación de una enfermedad no tiroidea.
- *TSH elevada o normal con T3 o T4 elevada*: patrón raro de tests tiroideos. Podría corresponder a un tumor hipofisario productor de TSH, anticuerpos contra hormonas tiroideas, toma irregular de tiroxina, enfermedad psiquiátrica aguda (primeras tres semanas), fármacos (amiodarona, carbamacepina, fenitoína, ácido disalicílico, heparina), así como otras patologías que quedan fuera del ámbito de la geriatría. El estudio inmunológico mediante la determinación de anticuerpos antiperoxidasa (antiTPO) y antitiroglobulina se realizará en función de las alteraciones hormonales, con el fin de orientar el diagnóstico desde el punto de vista etiológico.

Indicación de las pruebas de imagen en la patología tiroidea

La ecografía y la gammagrafía tiroidea son las técnicas de imagen fundamentales para el estudio de la patología tiroidea. La primera nos da una información morfológica y la segunda una evaluación funcional de la glándula tiroidea.

La ecografía de alta resolución está indicada para el estudio de la enfermedad nodular tiroidea. Las características ecográficas de los nódulos pueden orientar sobre el riesgo de malignidad. También se utiliza para dirigir la PAAF (punción aspiración con aguja fina) de nódulos no palpables, para el seguimiento del cáncer de tiroides, del bocio o de nódulos tiroideos sometidos a tratamiento supresor con levotiroxina. Asimismo, es útil en el control de pacientes con factores de riesgo de cáncer de tiroides y como parte del protocolo diagnóstico del cáncer de origen desconocido.

Tabla 2. Interpretación de las pruebas de función tiroidea

TSH ? + T4L $\neg$	Hipotiroidismo primario.
TSH ? + T4L normal:	Hipotiroidismo subclínico (o recuperación de enfermedad no tiroidea, toma irregular de tiroxina, malabsorción, insuficiencia adrenal, fármacos).
TSH ? o normal + T4L ?	Adenoma hipofisario productor de TSH (o Ac contra hormonas tiroideas, factor reumatoide, toma irregular de tiroxina o sobredosis aguda, enfermedad psiquiátrica aguda, fármacos).
TSH $\neg$ + T4L $\neg$	Hipotiroidismo central.
TSH normal o $\neg$ + T3L $\neg$	Enfermedad no tiroidea (sd T3).
TSH normal o $\neg$ + T3 y T4L $\neg$	Enfermedad no tiroidea (sd T3/T4).
TSH $\neg$ + T4L ?	Hipertiroidismo primario.
TSH $\neg$ + T4L normal + T3 ?	Tirotoxicosis por T3.
TSH $\neg$ + T4L normal + T3 normal	Hipertiroidismo subclínico.

En otros procesos tiroideos, como son las distintas formas de hipo e hipertiroidismo y en las tiroiditis, la ecografía no es imprescindible para el estudio diagnóstico inicial.

La gammagrafía informa del estado funcional de la glándula, que no es equivalente al estado tiroideo del individuo (por ej., un estado de tirotoxicosis producido por una tiroiditis subaguda ofrece una imagen de hipocaptación o gammagrafía blanca). Esta técnica no es imprescindible para el diagnóstico de las formas de hipertiroidismo más frecuentes, y sólo está indicada en aquellos casos en que haya dudas razonables sobre el diagnóstico, en el seguimiento del cáncer de tiroides y en la enfermedad nodular tiroidea con TSH suprimida, con el objetivo de localizar los nódulos calientes, ya que éstos no precisan la realización de PAAF.

La radiografía de tórax, la TAC (tomografía axial computarizada) y la RM (resonancia magnética) son útiles para el estudio del bocio endotorácico, pues valoran el tamaño y el desplazamiento o compresión de la vía aérea. Se emplean igualmente para el seguimiento del cáncer tiroideo.

Otra técnica más novedosa es la PET (tomografía por emisión de positrones), útil para el seguimiento del cáncer diferenciado y medular de tiroides (5).

Hipotiroidismo

Se define como un síndrome caracterizado por manifestaciones clínicas y bioquímicas de fallo tiroideo y de déficit de disponibilidad de hormona tiroidea en los tejidos diana.

La forma más habitual es el hipotiroidismo primario. La anormalidad está localizada en la glándula tiroides y encontraremos una TSH elevada con niveles bajos de T4 libre. Una forma más leve de este cuadro es el llamado hipotiroidismo subclínico, caracterizado por una TSH elevada y una T4 normal, y de cuyas impli-

caciones clínicas e indicación de tratamiento se hablará más adelante.

Mucho menos habitual es el hipotiroidismo central (6), llamado secundario si el problema está en la hipófisis, o terciario si se localiza en el hipotálamo. En esta situación encontraremos la TSH y la T4 bajas.

Siempre se ha de tener en cuenta el diagnóstico diferencial con las situaciones descritas en el apartado de interpretación de los tests tiroideos con el fin de evitar errores diagnósticos. Esto requiere una exhaustiva valoración clínica y la determinación en ocasiones de niveles T3.

Epidemiología

La prevalencia del hipotiroidismo en población anciana oscila entre el 1,7 y el 13,7%, dependiendo de la población estudiada y los criterios de selección establecidos en los distintos estudios (1, 7, 8). Es mayor en mujeres y existen variaciones geográficas importantes en relación al aporte de yodo con la dieta.

Etiología y patogenia

La causa más frecuente de hipotiroidismo primario adquirido es la tiroiditis crónica autoinmune (TCA) caracterizada por la pérdida de tejido tiroideo funcional. La histopatología muestra una infiltración linfocitaria focal o difusa y fibrosis de la glándula. Existe una forma bociosa (enfermedad de Hashimoto) y una forma atrófica (mixedema atrófico) (6). Es más frecuente en mujeres y existe una clara predisposición genética a padecerla. Los anticuerpos antiTPO son positivos en más del 90% de los casos, mientras que los antitiroglobulina sólo en un 60% (9).

La segunda causa más frecuente de hipotiroidismo es el secundario a radiación o ablación quirúrgica del tiroides. La radiación puede haber sido externa, por

tumores de cabeza y cuello o por el tratamiento de un hipertiroidismo con radioyodo. En ambos casos, al igual que en la tiroidectomía parcial, el hipotiroidismo puede aparecer de forma tardía, después de años de haber recibido el tratamiento.

Los fármacos son otra causa frecuente de hipotiroidismo, bien por interferencia en la producción de hormonas o por mecanismos autoinmunes. La amiodarona, de uso frecuente en el anciano, el litio y los antitiroideos son los más comúnmente implicados. Algunos agentes quimioterápicos o el alfa-interferón también pueden inducirlo.

Otras causas raras de hipotiroidismo están relacionadas con enfermedades infiltrativas: hemocromatosis, amiloidosis, esclerodermia y otras.

El hipotiroidismo central es casi excepcional en los ancianos, y se debe a una alteración anatómica o funcional de la hipófisis y/o el hipotálamo. Generalmente es consecuencia de tumores (primarios o metastásicos), radiación externa, infecciones, traumatismos o cirugía.

Manifestaciones clínicas

En el anciano la clínica es insidiosa e inespecífica. El diagnóstico clínico se realiza habitualmente en menos del 10% de los casos, por lo que es fundamental un alto nivel de sospecha y realizar un cribado adecuado. Los síntomas y signos clásicos pueden ser menos habituales y se confunden a menudo con el proceso del envejecimiento u otras patologías frecuentes en el anciano. Es típica la piel seca, intolerancia al frío, letargia, ganancia de peso, voz ruda, bradicardia, estreñimiento, pero pueden aparecer síntomas menos característicos como la pérdida de peso, presente hasta en un 13% de los ancianos hipotiroideos. Otras formas más severas de presentación pueden ser la hipotermia, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico o pleural, coagulopatía, depresión, psicosis, ataxia y coma.

El hipotiroidismo se incluye en el diagnóstico diferencial de las demencias reversibles; sin embargo, en pacientes con demencia diagnosticados de hipotiroidismo y tratados, rara vez revierten o mejoran los síntomas cognitivos (10).

Los hallazgos clínicos quedan resumidos en la tabla 3.

Diagnóstico

La determinación de hormonas tiroideas con una TSH elevada y una T4 baja nos dará el diagnóstico de hipotiroidismo primario. La T3 está normal en aproximadamente un tercio de los pacientes. Hay que recordar que la TSH puede estar elevada en el período de recuperación de una enfermedad no tiroidea, por lo que el diagnóstico ha de establecerse en el contexto

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

Cutáneos:

- Piel seca.
- Caída del cabello.
- Edema facial y parpebral.
- Intolerancia al frío.

Neurológicos, psiquiátricos y conductuales:

- Parestesias, calambres musculares.
- Ataxia.
- Polineuropatía.
- Bradipsiquia.
- Apatía.
- Deterioro cognitivo.
- Síntomas psicóticos, confusión.

Endocrino-metabólicos:

- Ganancia de peso.
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
- Edema periférico.
- Tendencia a hipocalcemia, discreta elevación de PTH y de la 1-25 hidroxivitamina D.

Musculoesqueléticos:

- Miopatía, mialgias, fatigabilidad.
- Artritis, artralgias, rigidez articular.

Cardiovasculares:

- Bradicardia.
- Derrame pericardio.
- Insuficiencia cardíaca.
- Hipertensión diastólica.

Digestivos:

- Estreñimiento.

Respiratorios:

- Apnea del sueño y respiraciones cortas.

Hematológicos:

- Anemia (generalmente normocítica, aunque también puede ser micro o macrocítica).

Renales:

- Posible aumento de creatinina e hiponatremia.

clínico del paciente. La historia clínica suele ser suficiente para orientar el diagnóstico etiológico. En ausencia de antecedentes de toma de fármacos que puedan inducir disfunción tiroidea, radiación cervical, tratamiento con radioyodo o cirugía de tiroides, se puede asumir como causa del hipotiroidismo primario una tiroiditis crónica autoinmune. La presencia de anticuerpos antitiroideos, anti-TPO y antitiroglobulina, servirá para confirmar este diagnóstico y serán también importantes a la hora de decidir la actitud terapéutica ante un hipotiroidismo subclínico.

El hipotiroidismo central vendrá dado por una TSH normal o disminuida con una T4 y T3 bajas. Generalmente se acompañará de otras alteraciones hormona-

les relacionadas con un hipopituitarismo y habrá que descartar en primer lugar un tumor hipofisario. Se trata de un diagnóstico raro en el anciano.

Tratamiento

El objetivo es devolver el estado eutiroideo al sujeto, siendo de elección la levotiroxina sódica por vía oral. El fármaco se absorbe hasta en un 80% tras su ingestión, y es mejor tomarlo en ayunas. Tiene una vida media de una semana y se alcanzan concentraciones séricas de T4 bastante estables con una única dosis diaria.

La dosis necesaria depende del peso y de la edad. Los requerimientos son menores en los ancianos por la disminución del metabolismo de la hormona tiroidea con el envejecimiento. Por término medio las necesidades de T4 son un 25-50% menores en el anciano que en un adulto joven. La dosis precisa en el anciano puede establecerse en torno a 0,5 microgramos (mcg)/kg/día. En el mercado español se dispone de levotiroxina vía oral en dosificaciones de 25, 50, 75, 100, 125 y 150 mcg, y también existe un preparado intravenoso para su uso en los casos excepcionales de coma mixedematoso.

Se debe tener especial cuidado en la dosificación de pacientes con enfermedad cardiovascular, ya que el tratamiento puede desencadenar ángor o una descompensación de la cardiopatía subyacente. Los controles se realizarán cada cuatro-seis. Si se mantiene la situación de hipotiroidismo, se incrementará la dosis diaria de levotiroxina 12,5 ó 25 microgramos (por ejemplo, se pasará de una dosis de 25 mcg/día a 37,5 ó 50 mcg/día hasta nuevo control). El objetivo debe ser obtener una TSH en la mitad inferior del rango normal. Llegado este punto, los controles pueden distanciarse entre seis o doce meses, a no ser que se sospeche clínicamente un desajuste.

Algunos fármacos pueden interferir en la absorción y el metabolismo de la levotiroxina. Disminuye su absorción la toma concomitante de: colestiramina, sucralfato, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso y lovastatina. Este efecto puede evitarse, si se instruye al paciente para que tome estos fármacos separados unas tres-cuatro horas de la levotiroxina.

La rifampicina, carbamacepina, fenitoína y sertralina aceleran el aclaramiento y provocan un aumento de la TSH en pacientes previamente bien controlados. En estos casos puede ser necesario el aumento de dosis de levotiroxina, mientras sea preciso el uso de estos fármacos.

Hipotiroidismo subclínico

Es una situación de alta prevalencia en la población anciana, especialmente en mujeres. Se define por una TSH elevada con T4 y T3 dentro del rango normal. El término *subclínico* hace referencia a la ausencia de sín-

tomas clásicos del hipotiroidismo, aunque en muchas ocasiones, en una anamnesis exhaustiva, el enfermo refiere síntomas como astenia, cansancio, dificultad de concentración, etc., no explicables por otros motivos.

La prevalencia varía entre el 1 y el 10% en función de la edad y de los niveles de TSH utilizados como criterios de selección en los diferentes estudios.

Su etiología es superponible a la del hipotiroidismo franco.

La importancia de esta entidad se centra en determinar en qué medida puede derivar en un claro hipotiroidismo y si su tratamiento puede evitar esta evolución y disminuir el riesgo cardiovascular asociado.

Aunque éste es un tema aún controvertido, actualmente la mayoría de los autores mantienen que si hay una TSH por encima de 10 mU/L, si existe bocio o si hay anticuerpos positivos, debe iniciarse tratamiento sustitutivo, siendo necesarias, en general, dosis inferiores a las utilizadas en el hipotiroidismo franco.

Coma mixedematoso

Se trata de un síndrome raro y grave, que es la consecuencia más severa de un hipotiroidismo no tratado. La mayoría de los pacientes que lo padecen son ancianos y se asocia a una elevada mortalidad (entre el 20-40%).

Este síndrome puede ser desencadenado por distintos factores como: la exposición al frío, traumatismos, cirugía, infarto de miocardio, hemorragia digestiva, uso de analgésicos o sedantes, abandono de tratamiento tiroideo sustitutivo previo, infecciones respiratorias o del tracto urinario y, en general, cualquier situación de estrés que suponga un aumento de las necesidades energéticas.

Clínicamente se caracteriza por letargia, debilidad progresiva, hipotermia, hipoventilación, bradicardia, hipotensión, shock cardiovascular y coma. Excepcionalmente pueden existir también convulsiones y agitación. En la exploración podremos encontrar, además, piel seca, edema periorbitario y reflejos disminuidos. Pueden existir antecedentes de enfermedad tiroidea, terapia con radioyodo o cirugía tiroidea. La historia clínica es de inicio gradual, con debilidad, deterioro cognitivo progresivos, depresión y disminución del nivel de conciencia. Es importante intentar identificar el posible factor desencadenante.

El análisis de hormonas tiroideas mostrará una T4 libre disminuida junto con niveles muy elevados de TSH (en el hipotiroidismo central la TSH será normal o baja). Habrá que descartar también una insuficiencia adrenal concomitante (insuficiencia hipotálamo-hipofisaria o insuficiencia adrenal primaria autoinmune), mediante la determinación de cortisol y ACTH.

Otros datos de laboratorio que pueden estar presentes son: hiponatremia, aumento de enzimas musculares (CPK), hipoglucemia, hipercolesterolemia,

hipoglucemia, hipoxemia, retención de carbónico con acidosis respiratoria y elevación de proteínas en líquido cefalorraquídeo.

Esta situación supone una urgencia médica, y es recomendable su manejo en unidades de cuidados intensivos, siempre que sea posible. Se instaurará tratamiento con levotiroxina intravenosa (iv) (entre 300 y 500 microgramos en bolo), seguido de una dosis diaria de 50-100 microgramos iv hasta que pueda instaurarse la vía oral. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal concomitante se administrará una dosis de 100 mg iv de hidrocortisona, seguido de 50 mg cada seis horas las primeras 24 horas, para bajar de forma progresiva hasta 50 mg/día. Previo al inicio del tratamiento corticoideo, se habrá realizado una extracción para la determinación de cortisol, y si éste es mayor de 20 microgramos/dL, se interrumpirá el tratamiento con hidrocortisona.

Enfermedad no tiroidea (síndrome del eutiroideo enfermo)

Se define por una TSH normal (o baja) con T4 y T3 disminuidas. Resulta complejo en ocasiones interpretar estos patrones alterados como consecuencia de enfermedades no tiroideas. Cuando encontramos una TSH disminuida hemos de pensar que puede ser consecuencia del uso de fármacos, como la dopamina, la dobutamina o los corticoides, y hemos de hacer el diagnóstico diferencial con el hipotiroidismo central, hacia lo que nos orientará la clínica.

El descenso de T3 lo encontramos desde el inicio de la enfermedad no tiroidea, en fases más leves, mientras que los niveles de T4 disminuyen en situaciones de mayor gravedad. Del mismo modo, en la fase de recuperación la T4 se recupera más precozmente que la T3, lo que se ha de tener en cuenta para no cometer errores de interpretación si la determinación analítica se realiza en alguna de estas etapas de transición.

La actitud a seguir es la del manejo de la enfermedad de base únicamente, ya que ningún estudio ha demostrado beneficio con el uso de hormonas tiroideas en estas situaciones.

Hipertiroidismo

Se define como el conjunto de manifestaciones clínicas y bioquímicas en relación con un aumento de exposición y respuesta de los tejidos a niveles excesivos de hormonas tiroideas. Algunos autores diferencian entre el término tirotoxicosis e hipertiroidismo, refiriéndose con el primero a cualquier situación en que existe un aumento de hormonas tiroideas circulantes y con el segundo a aquella en que la tirotoxicosis se debe a la hiperproducción mantenida de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea. Esta distinción carece

de interés práctico a la hora de diferenciar la fisiopatología o el tratamiento, por lo que, como en la mayoría de los textos, utilizaremos ambos términos de manera indistinta.

Epidemiología

La prevalencia varía según los distintos estudios entre un 0,5 y un 2,3%, en función de la población estudiada, el área geográfica y los criterios de selección. Es más frecuente en mujeres.

Etiología y patogenia

Las causas más habituales de hipertiroidismo en el anciano son: el bocio tóxico multinodular (BMNT), la enfermedad de Graves (o bocio tóxico difuso) y el adenoma tóxico. En áreas bociógenas con baja ingesta de yodo la causa más frecuente es el bocio multinodular, mientras que en áreas con ingesta normal de yodo, lo es la enfermedad de Graves. En las tres, el hipertiroidismo es consecuencia de un aumento en la producción de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroides.

- La enfermedad de Graves es un proceso autoinmune caracterizado por la presencia de anticuerpos frente al receptor de TSH (TSHR-Ab), los cuales estimulan la síntesis y secreción de hormona tiroidea y el crecimiento de la glándula. El bocio difuso aparece en el 90% de los enfermos. La presencia de manifestaciones extratiroides, como la oftalmopatía de Graves o el mixedema pretibial (dermatopatía infiltrativa localizada), junto con la presencia de TSHR-Ab, dan la clave para el diagnóstico diferencial de otros bocios que cursan con hipertiroidismo.
- El BMNT supone la fase final de la evolución en el tiempo de un bocio simple o de un BMN no tóxico. El mecanismo por el cual se pasa de una situación no tóxica a una tóxica no está claro, pero se piensa que puede estar en relación con mutaciones celulares a nivel del receptor de TSH, liderando estas células una expansión clonal con formación de nódulos funcionales autónomos. Se caracteriza por la presencia de al menos dos nódulos tiroideos que funcionan de forma autónoma y que producen un exceso de hormonas tiroideas. También puede precipitarse una situación de hipertiroidismo en un paciente con BMN no tóxico por la administración de dosis altas de yodo (por ej., contrastes yodados).
- El adenoma tóxico supone la presencia de un único nódulo tiroideo con funcionamiento autónomo y con una producción suficiente de hormonas tiroideas como para inhibir la producción

de TSH, dando lugar a una supresión del lóbulo tiroideo contralateral.

La tiroiditis, tanto aguda como subaguda, puede dar lugar a hipertiroidismo por liberación de hormonas durante el proceso de destrucción de los folículos, pero esta causa es mucho menos habitual en ancianos que en jóvenes.

Los tumores hipofisarios productores de TSH, así como la resistencia de la hipófisis a la hormona tiroidea, son extremadamente raras.

La amiodarona puede producir hipertiroidismo por aumento de producción de hormona tiroidea (hipertiroidismo por amiodarona tipo I, más frecuente en zonas con deficiente aporte de yodo y en sujetos con enfermedad tiroidea previa) y por destrucción de la glándula (hipertiroidismo por amiodarona tipo II) (2, 11).

Otras causas pueden ser la administración excesiva de hormona tiroidea de causa iatrogénica y la tirotoxicosis facticia, que cabe sospechar en pacientes psiquiátricos.

La etiología del hipertiroidismo en el anciano queda resumida en la tabla 4.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones típicas del hipertiroidismo (diarrea, nerviosismo, hipersudoración, intolerancia al calor, temblor, etc.) pueden estar ausentes en las personas mayores.

Se ha descrito una forma especial de presentación en el anciano, el llamado hipertiroidismo apático, en el

que dominan la apatía, la debilidad y la depresión, lo que puede hacer que el diagnóstico se pase por alto si no se tiene presente este cuadro clínico.

En otras ocasiones, los síntomas predominantes son la pérdida de peso, las manifestaciones cardiovasculares, gastrointestinales o neurológicas. La ausencia de bocio se da en mayor proporción que en pacientes jóvenes. Las manifestaciones cardiovasculares predominantes son la fibrilación auricular y la taquicardia supraventricular. El exceso de hormona tiroidea aumenta la demanda de oxígeno por parte del miocardio, y puede desencadenar una angina de pecho, empeorar una cardiopatía isquémica previa o una insuficiencia cardíaca. Cualquier paciente con una cardiopatía de base, en una situación de hipertiroidismo, tiene un alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ver tabla 5).

La disnea y la intolerancia al esfuerzo, además de por lo anterior, también pueden ser consecuencia de la debilidad de los músculos respiratorios. La debilidad y atrofia muscular, de predominio en músculos proximales, hombros y pelvis, se desarrolla de forma insidiosa y progresiva, y es más importante en el hipertiroidismo de larga evolución, en pacientes generalmente infra-diagnosticados. La diarrea es menos frecuente que en jóvenes, y lo que solemos encontrar es una normalización de un estreñimiento previo. Pueden aparecer náuseas y vómitos, junto a la anorexia y el estreñimiento, síntomas que se incluyen también en el hipertiroidismo apático.

A nivel neuropsicológico son frecuentes la depresión, la letargia, la apatía, el deterioro cognitivo y la irritabilidad. El nerviosismo en forma de habla rápida, temblor y reflejos osteotendinosos vivos es muy poco habitual.

Las manifestaciones cutáneas, como la hipersudoración, piel caliente y rubor y sensación de intolerancia al calor son menos frecuentes en los viejos.

Tabla 4. Causas de hipertiroidismo en el anciano

Por aumento de producción de hormonas tiroideas:

- Bocio multinodular tóxico.
- Enfermedad de Graves.
- Adenoma tóxico.
- Secreción aumentada de TSH (rara).
 - Adenoma hipofisario secretor de TSH.
 - Resistencia hipofisaria a hormona tiroidea.
- Tratamiento con amiodarona (mecanismo tipo I).

Por destrucción glandular:

- Tiroiditis aguda o subaguda.
- Tratamiento con amiodarona (mecanismo tipo II).

Otras causas:

- Excesivo aporte de hormonas tiroideas (iatrogénica).
- Tirotoxicosis facticia.
- Inducida por yodo.
- Metástasis de carcinoma tiroideo.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas más frecuentes del hipertiroidismo en ancianos

- Apatía.
- Depresión.
- Irritabilidad.
- Anorexia.
- Ritmo intestinal normal por corrección de estreñimiento crónico y hasta un 15% estreñimiento.
- Pérdida de peso.
- Insuficiencia cardíaca o angina frecuentes.
- AcxFA.
- Debilidad y atrofia muscular.

Igualmente la oftalmopatía y la dermatopatía, típicas de la enfermedad de Graves, las encontramos en menor porcentaje entre los ancianos, aunque cuando aparecen, son más graves y de peor evolución.

En el caso de que exista un bocio endotorácico, pueden estar presentes síntomas y signos compresivos, como la disnea, la disfagia y la disfonía.

Diagnóstico

Para el diagnóstico es necesario inicialmente la determinación de TSH y de T4 libre. La TSH estará suprimida y la T4 elevada. En caso de T4 libre normal o baja se analizará la T3 libre para distinguir la tirotoxicosis por T3 (T3 elevada), del hipertiroidismo subclínico (T3 normal) y del hipotiroidismo central (T3 disminuida). La TSH no estará suprimida en el caso de hipertiroidismo por secreción inadecuada de TSH.

El hallazgo de una TSH suprimida en el anciano obliga a repetir la determinación en unas tres semanas antes de establecer un diagnóstico, ya que algunas situaciones clínicas y fármacos pueden variar sus niveles. Observaremos en muchos pacientes que la TSH está normalizada en el análisis de control.

La determinación de anticuerpos antiTPO y antitiroglobulina no es necesaria en la valoración inicial del hipertiroidismo. Su presencia orientará hacia el origen autoinmune de la patología de base. A pesar de que los TSHR-Ab están presentes en más de un 90% de los pacientes con enfermedad de Graves, no son necesarios para el diagnóstico y su potencial utilidad quedaría restringida para aquellos casos con dudas sobre diagnóstico etiológico. La gammagrafía tiroidea también quedará reservada para aquellos casos con ausencia de hallazgos clínicos orientativos respecto a la etiología.

Tratamiento

Las estrategias terapéuticas son tres: radioyodo, fármacos antitiroideos y cirugía.

La elección del tratamiento puede estar condicionada por las preferencias del paciente, la etiología del hipertiroidismo, las características clínicas, la edad y el entorno.

Radioyodo

En general es el tratamiento de elección en el anciano. Debe ser precedido del tratamiento con fármacos antitiroideos, especialmente en pacientes cardiopatas, con el fin de depleccionar los depósitos de hormonas tiroideas y evitar así una tormenta tirotóxica desencadenada por el radioyodo. Se debe iniciar el tratamiento unos dos o tres meses antes y esperar hasta alcanzar niveles de T4 próximos a la normalidad. Se suspenderá el tratamiento aproximadamente una semana antes del

radioyodo y se reintroducirá una semana después a la espera de la normalización de la función tiroidea (en los dos a seis meses siguientes). El fármaco de elección para el pretratamiento es el metimazol, ya que con el propiltiouracilo se ha descrito un mayor porcentaje de fracasos terapéuticos con radioyodo (12). Los betabloqueantes pueden ser utilizados como terapia coadyuvante, especialmente en pacientes con taquicardia sintomática, siempre considerando las posibles contraindicaciones de estos fármacos.

En ocasiones puede ser precisa una segunda dosis de radioyodo entre los seis y los 12 meses siguientes a la primera. La dosis necesaria para tratar el BMNT suele ser mayor que en la enfermedad de Graves. El tratamiento con yodo radioactivo puede empeorar, si existe, la oftalmopatía de la enfermedad de Graves. Para evitar este potencial empeoramiento pueden emplearse glucocorticoides (0,4-0,5 mg/kg/día de prednisona), que se iniciarán unos días después de la administración del radioyodo, manteniéndose esta dosis una semana aproximadamente y después reduciéndola progresivamente a lo largo de dos-tres meses.

La determinación de hormonas tiroideas desde la administración del I-131 debe realizarse cada cuatro o seis semanas hasta que se considere que la situación de eutiroidismo es estable. Después se puede hacer un control a los tres meses, a los seis y posteriormente anual, aunque esto debe individualizarse según criterio médico, en función de las condiciones clínicas del paciente.

La terapia con radioyodo puede inducir, a medio o largo plazo, la aparición de hipotiroidismo que precisará tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. La incidencia de hipotiroidismo en el primer año varía entre un 10 y un 30% de los pacientes tratados. Ha de realizarse un seguimiento periódico, pues el hipotiroidismo puede desarrollarse en años sucesivos.

Fármacos antitiroideos

Los fármacos de uso habitual son el metimazol y el propiltiouracilo. Pueden ser una alternativa al yodo radiactivo para el tratamiento del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves en pacientes ancianos sin otros problemas médicos. El estado eutiroides suele alcanzarse en dos-tres meses de tratamiento y ha de realizarse una reducción progresiva de dosis según controles analíticos cada cuatro-seis semanas. El tratamiento se empleará durante un período de entre seis meses y dos años para mantener la situación eutiroides a la espera de que la enfermedad remita. Transcurrido este período se considerará la retirada. Las recaídas suelen producirse en los seis meses siguientes a la suspensión del fármaco, aunque la tasa de recurrencias es mucho menor en los ancianos que en adultos jóvenes. En caso de recurrencia, la opción más adecuada es el radioyodo.

Las dosis recomendadas de inicio oscilan entre 10 y 30 mg diarios para el metimazol y entre 200-400 mg las de propiltiouracilo. La vida media del metimazol es más larga que la del propiltiouracilo y permite repartir la dosis en dos o tres tomas diarias, mientras que el segundo precisa de tres a cuatro tomas día.

Lo efectos secundarios de los antitiroideos pueden ser leves, como prurito, erupciones, artralgias, fiebre o leucopenia transitoria; o graves, como la agranulocitosis, hepatitis, vasculitis o el lupus iatrogénico, que obligan a la interrupción inmediata del fármaco. Siempre que se inicie un tratamiento de este tipo, se ha de avisar al paciente o al cuidador de la posibilidad de efectos adversos y de la necesidad de interrumpir la medicación y de valoración médica en caso de que aparezca ictericia o clínica que haga sospechar agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, faringodinia u otros síntomas de infección.

Los betabloqueantes pueden asociarse a los antitiroideos para el control de síntomas, siempre con especial precaución en pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. El de elección es el propranolol.

Cirugía

Su uso queda restringido en el anciano a pacientes con bocio que presentan síntomas obstructivos o ante la sospecha de malignidad.

En el caso de adenoma tóxico, además de la hemitiroidectomía, como tratamiento alternativo al radioyodo, también puede emplearse la inyección intranodular percutánea de etanol (13).

Crisis tirotóxica o tormenta tiroidea

Se trata de una situación grave caracterizada por el empeoramiento fulminante de los signos y síntomas de la tirotoxicosis. Supone una situación de hipermetabolismo que generalmente se desencadena en situaciones de cirugía urgente o complicaciones médicas como la sepsis. La clínica se caracteriza por agitación, delirium, fiebre alta, taquicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, vómitos, diarrea. A veces, la clínica es menos llamativa, apareciendo apatía, prostración y fiebre no tan elevada.

El tratamiento supone medidas generales de soporte: hidratación, aporte de glucosa y electrolitos, oxigenoterapia, medidas para controlar la hipertermia, manejo de las taquiarritmias (digoxina), betabloqueantes, si no hay insuficiencia cardíaca, y drogas vasoactivas, si hay una situación de shock. Se emplearán antitiroideos a dosis altas e intervalos frecuentes (metimazol 60-100 mg iniciales, seguidos de 20-30 mg cada seis horas, o propiltiouracilo 600 mg iniciales, seguidos de 200 mg cada cuatro-seis horas), corticoides también a dosis altas (dexametaxona 2 mg

cada seis horas por vía oral o intravenosa) y compuestos yodados por vía oral (solución saturada de yoduro potásico cinco gotas cada seis-ocho horas, o ácido iopanoico 0,5 mg cada 12 horas) o intravenosa (yoduro potásico 0,25 g cada seis horas).

Por otro lado, habrá que diagnosticar y tratar la causa desencadenante.

Hipertiroidismo subclínico

Como ya se ha comentado, esta situación se define por la presencia de una TSH inhibida con una T4 y T3 libres normales, en ausencia de alteración hipotálamo hipofisaria o de patología no tiroidea. La prevalencia varía según los distintos estudios, yendo del 1 a 6%, aunque si se descartan los casos que son consecuencia de la administración exógena de hormonas tiroideas, la prevalencia es menor del 1%. Su importancia radica en conocer en qué medida esta situación evoluciona hacia un hipertiroidismo franco y qué trascendencia clínica puede tener una situación de hipertiroidismo subclínico mantenida.

Algunos estudios indican que los sujetos con hipertiroidismo subclínico tienen más riesgo de presentar AcxFA y agravamiento de una angina o insuficiencia cardíaca preexistente, así como de padecer más osteopenia, osteoporosis y disminución del tiempo de sueño, que aquellos con TSH normal.

A la hora de decidir la actitud a seguir, hemos de considerar que el hipertiroidismo subclínico puede ser transitorio o persistente. No se dispone de suficiente información sobre la evolución natural de este proceso ni de la relación riesgo/beneficio del tratamiento precoz como para establecer indicaciones generales de tratamiento.

Es prudente ante este diagnóstico, y en ausencia de clínica, que pueda relacionarse con él o de bocio multinodular asociado, tomar una actitud expectante y de control analítico periódico.

En el caso de que haya síntomas que, aunque de forma dudosa, puedan ponerse en relación con este proceso (cansancio, apatía) puede hacerse un ensayo con antitiroideos a dosis bajas (5-10 mg/día de metimazol) durante seis meses, y si resulta eficaz, plantear tratamiento con radioyodo.

El tratamiento se habrá de iniciar en pacientes con AcxFA u osteoporosis que se consideren agravadas por el hipertiroidismo subclínico. En pacientes con adenoma tiroideo o bocio multinodular con una TSH mantenida por debajo de 0,1 mU/L se aconseja también el tratamiento ablativo.

Bibliografía

1. Hassa S, Hershman JM. Thyroid Disease. En: Hazardw, Blass J, Ettinger W, Halter J, Ouslander J, editores. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 4.ª ed. McGraw-Hill; 1998. p. 973-89.

2. American Association of Clinical Endocrinologist. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8 (6): 457-69.
3. Robles F, Sanz F, Beltrán M, López JM. Hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003; 38 (2): 110-5.
4. Colin M. Interpretation of thyroid tests. *Lancet* 2001; 357: 619-24.
5. Herranz L. Protocolo de exploración de la función tiroidea. *Medicine* 2004; 9 (14): 879-81.
6. Wiersinga WM. Hypothyroidism and myxedema coma. En: De Groot LJ, Jameson JL, editores. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 1491-506.
7. Hallowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and Thyroid antibodies in the United States Population (1988-1994): National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
8. Ayala C, Cózar MV, Rodríguez JR, Silva H, Pereira JL, García PP. Enfermedad tiroidea subclínica en la población anciana sana institucionalizada. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 534-5.
9. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.
10. Clamette RM, Patterson CJ. Hypothyroidism: does treatment cure dementia? *J Geriatr Psychiatry Neuro* 1994; 7: 23-7.
11. Real JT, Ascaso JF. Hipertiroidismo en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (20): 784-87.
12. Santos RB, Romaldini JH, Wards LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; 14 (7): 525-30.
13. Del Prete S, Russo D, Caraglia M, Giuberti G, Marra M, Vitale G, Lupoli G, Abburuzzese A, Capasso E. Percutaneous ethanol injection of autonomus thyroid nodules with a volume larger than 40mm: three years of follow-up. *Clin Radiol* 2001; 56 (11): 895-901.

Lectura recomendada

- García L, Guerrero F, Ortego J. Hipotiroidismo. *Medicine* 2001; 8 (18): 947-55.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-68.
- Bujidos R. Patología tiroidea. En: Geriatria en Atención Primaria. Ribera JM, Cruz A, editores. 3.^a ed. Madrid: Aula Médica; 2002. p. 447-59.
- Herranz L, Fernández A. Hipertiroidismo. Etiopatogenia. Clínica. Diagnóstico. Tratamiento. *Medicine* 2004; 9 (14): 856-65.
- Rehman SU, COPE DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. *South Med J* 2005; 98 (5): 543-9.
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003; 168 (5): 575-91.
- Sgarbi JA, Villaça FG, Gaberline B, Villar E, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for Endogenous Sub-clinical Hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clinic Endocr and Metabol* 2003; 88 (4): 1672-77.