

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ¿FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

Mariela Paoli-Valeri

Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida-Venezuela.

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es un sistema de autocontrol de la función tiroidea sumamente sensible y se observa que un pequeño incremento en los niveles de las hormonas tiroideas, aún dentro del rango de referencia considerado normal, produce una disminución y hasta una supresión de la tirotrópina (TSH). Esta situación de niveles bajos de TSH sugiere un exceso leve de hormonas tiroideas a nivel sistémico, ya que indica que existe una concentración de las mismas suficientemente alta como para ejercer una retroalimentación negativa a nivel hipofisiario y disminuir la producción y secreción de TSH^{1,2}. Así, aunque las hormonas tiroideas séricas pueden permanecer dentro del rango normal para la población, ellas superan el nivel umbral para la retroalimentación negativa del hipotálamo-hipófisis del individuo, y en consecuencia, la TSH disminuye³.

El nivel de TSH para diagnosticar esta condición, denominada hipertiroidismo subclínico (HS), es controversial. Antes de los ensayos de segunda y tercera generación de TSH, un nivel por debajo de 0,5 uU/mL de TSH era considerado como suprimido; actualmente se ha propuesto que se use para el diagnóstico un nivel de TSH menor de 0,1 uU/mL. Así, el Hipertiroidismo Subclínico es definido como una concentración sostenida de TSH menor de 0,1 uU/mL con concentraciones normales de tetrayodotirosina (T4L) y triyodotirosina (T3L) libres, en ausencia de disfunción hipotálamo-pituitaria o de enfermedad no tiroidea⁴. En el HS, los niveles de T4L y T3L se encuentran dentro del rango normal, usualmente hacia la mitad superior del rango, a diferencia del hipertiroidismo manifiesto (HM), donde se encuentran francamente elevadas con una TSH suprimida⁴.

Los pacientes con HS pueden presentarse asintomáticos, o pueden tener las manifestaciones clásicas de un HM, incluyendo bocio, palpitaciones,

tremor, nerviosismo, intolerancia al calor y sudoración^{5,6}. En los pacientes geriátricos, estas manifestaciones muchas veces no son evidentes y pueden aparecer apáticos o presentar fibrilación auricular³.

La importancia del HS radica en que actualmente es considerado un estado de tirotoxicosis tisular leve, con una serie de manifestaciones sutiles que pueden conllevar a consecuencias más serias¹. El objetivo de este artículo es presentar una revisión actualizada sobre la etiología, la epidemiología y los efectos a nivel cardiovascular de la hiperfunción subclínica de la tiroides, así como de sus repercusiones y las recomendaciones sobre su manejo terapéutico.

ETIOLOGÍA

El HS puede ser de origen endógeno o exógeno. Es endógeno cuando se presenta en pacientes con enfermedad nodular de la tiroides, con enfermedad de Graves-Basedow, con tiroiditis subaguda y con tiroiditis silente o postparto. El HS es exógeno cuando resulta en pacientes que reciben tratamiento con levotiroxina, bien sea por una sobredosificación de levotiroxina al indicar terapia sustitutiva en casos de hipofunción tiroidea, o con la intención de dar terapia supresiva de TSH cuando se quiere disminuir el tamaño de un bocio benigno o por el antecedente de carcinoma de tiroides^{1,4}. La causa más frecuente de HS es la terapia supresiva con levotiroxina en pacientes con antecedente de carcinoma de tiroides, puesto que algunos estudios han demostrado una menor frecuencia de recidivas del cáncer y mayor supervivencia en estos pacientes cuando la TSH se mantiene suprimida. Se ha reportado que hasta un 23,5% de pacientes recibiendo hormona tiroidea presentan HS^{1,4,7}.

Se debe destacar que no todos los pacientes con TSH suprimida y T3L y T4L normales tienen HS, ya que estos resultados de laboratorio pueden observarse

Dirigir correspondencia a:

Dra. Mariela Paoli Valeri: Profesora Asociada ULA. Jefe Unidad de Endocrinología - IAHULA, Mérida-Venezuela. paolimariela@hotmail.com.

en otras entidades como son: 1.-El Síndrome del Eutiroidismo Enfermo, situación en la que los pacientes con enfermedad severa no tiroidea desarrollan una especie de hipotiroidismo central transitorio; se puede hacer la diferencia con la determinación de TSH de tercera generación, porque un paciente eutiroidismo enfermo casi nunca tendrá niveles menores de 0,02 uU/mL, lo que es usual en la tirotoxicosis⁷. 2.-El uso de medicamentos como la amiodarona, que por su contenido de yodo puede simular un hipertiroidismo subclínico; la ingesta de cantidades farmacológicas de yodo; la dopamina y la dobutamina que producen una inhibición en la secreción de TSH; altas dosis de corticosteroides que pueden producir supresión de TSH con hormonas tiroideas normales. 3.-Finalmente, un hipotiroidismo central puede presentar TSH baja con T3L y T4L normales o bajas, aunque la TSH puede ser usualmente detectada con ensayos muy sensibles, ya que está disminuida, mas no suprimida^{1,4}.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de HS en adultos oscila, según las series, entre 0,7 y 3,9%, y en personas mayores de 60 años de edad entre 3 y 16%^{1,4,7,8}. El rango tan amplio probablemente se debe a las diferencias en el nivel de TSH utilizado para hacer el diagnóstico de HS. Esto se evidencia en el estudio de Parle 2001², donde se incluyeron pacientes mayores de 60 años de edad y la frecuencia de HS diagnosticada con una TSH <0,1 uU/mL, fue de 1,7%, pero si se incluyen aquellos pacientes con TSH <0,5 uU/mL, la frecuencia de HS asciende a un 6%. También se ha demostrado una frecuencia mayor de HS en áreas con deficiencia de yodo, así como una inducción de HS por la introducción de yodo como profilaxis en áreas previamente deficientes⁶.

La progresión del HS al hipertiroidismo manifiesto en una persona con bocio uni o multinodular es de 4-5% por año y algo menor en la Enfermedad de Graves-Basedow^{1,9}. En el estudio de Parle 2001, 3 de 20 participantes con TSH <0,1 uU/ml (15% en total) presentaron hipertiroidismo manifiesto durante el seguimiento, a los 2, 3 y 4 años del inicio del estudio (5% por año)². Otros autores reportan una progresión mas lenta, de 4,3% después de 4 años de seguimiento⁷.

Por otro lado, se ha observado en algunos estudios que un número importante de pacientes (hasta 50-60%) que presentaron niveles bajos de TSH, con el tiempo normalizaron espontáneamente sus niveles¹⁰, de allí, que para establecer el diagnóstico de HS se debe hacer un seguimiento mínimo y repetir los exámenes de laboratorio, de manera que se constate

una concentración sostenida de TSH menor de 0,1 uU/mL⁴.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN EL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO:

Mecanismo de Acción de las Hormonas Tiroideas en el Corazón:

Las hormonas tiroideas tienen efectos importantes sobre el músculo cardíaco, la circulación periférica y el sistema nervioso autónomo, que alteran la hemodinámica cardiovascular de una manera predecible en pacientes con hipertiroidismo manifiesto. El estado tirotóxico induce profundas alteraciones en el sistema cardiovascular, incluyendo un incremento en el volumen sanguíneo total, una resistencia vascular sistémica disminuida y un tiempo circulatorio acortado; estos cambios hemodinámicos causan un incremento en el trabajo cardíaco, que lleva con el tiempo a la hipertrofia cardíaca. Además, existe una predisposición a arritmias, principalmente fibrilación auricular, debido al tono simpático aumentado, la mayor excitabilidad auricular y acortamiento del período refractario del sistema de conducción¹¹.

El mecanismo de acción de la T3 en el corazón es sobre la expresión de genes específicos a nivel nuclear, moduladores de proteínas tanto estructurales como regulatorias^{8,11}. La expresión de genes que regulan transportadores específicos en la membrana plasmática como la bomba sodio-potasio ATPasa, la de intercambio sodio-calcio y los canales de voltaje de entrada de potasio, son también controlados por las hormonas tiroideas¹². Las hormonas tiroideas tienen también acciones extranucleares a nivel cardíaco, independientes del receptor nuclear, que influyen primariamente el transporte de aminoácidos, azúcares y calcio a través de la membrana celular^{8,11}.

Muchos síntomas y signos en pacientes con hipertiroidismo sugieren además una anomalía del sistema nervioso autónomo. Aunque el efecto de las hormonas tiroideas sobre este sistema ha sido objeto de estudio por varios años, todavía existen dudas sobre la naturaleza de esta interacción. Se ha sugerido que hay una alta actividad adrenérgica y una baja actividad vagal en el hipertiroidismo, manifestada por un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, pero la concentración de catecolaminas circulantes se ha encontrado normal y hasta disminuida^{13,14,15}. Para explicar esta paradoja, se ha sugerido que la T3 produce un incremento en la densidad de los receptores β -adrenérgicos, aumentando la sensibilidad tisular a las catecolaminas¹⁶, o que produce una expresión aumentada de la proteína G

estimuladora¹⁷ o que la T3 ejerce una acción símil a las catecolaminas, debido a su parecido estructural⁸.

Morfología, Función y Hemodinámica Cardíaca en el HS:

El hipertiroidismo subclínico puede también estar asociado con cambios en la función y en la morfología cardíaca, similares a los que se observan en el hipertiroidismo manifiesto, e incluyen principalmente el aumento en la frecuencia cardíaca, el incremento en el índice de masa del ventrículo izquierdo y la inducción de arritmias supraventriculares, principalmente fibrilación ventricular³. Se debe señalar que estas complicaciones son más frecuentes en el HS endógeno, sobre todo cuando existe enfermedad tiroidea multinodular, ya que la anormalidad bioquímica es persistente y la frecuentemente edad avanzada de estos pacientes, los hace más propensos al riesgo de enfermedad cardíaca isquémica o estructural¹. A pesar de que la mayoría de los estudios han reportado anormalidades cardíacas en el HS, éstas no han sido consistentemente halladas en todas las poblaciones estudiadas¹⁸.

Biondi y cols.⁶, estudiaron 23 pacientes en edad media de la vida con HS endógeno persistente por al menos 6 meses y los compararon con controles normales; encontraron mayor frecuencia de síntomas de tirotoxicosis, menor calidad de vida, mayor frecuencia cardíaca, incremento en la masa ventricular izquierda por engrosamiento de la pared posterior y del septum, una función ventricular aumentada y parámetros de función diastólica alterados en los pacientes. Consideran que estos cambios son secundarios a la sobrecarga cardíaca en el estado de HS debido al efecto adrenérgico indirecto y el efecto cronotrópico positivo directo de las hormonas tiroideas. La hipertrofia del ventrículo izquierdo es un factor de riesgo reconocido de morbilidad, mortalidad cardiovascular y de muerte súbita¹⁹. Igualmente un aumento persistente de la frecuencia cardíaca, tanto en jóvenes como en adultos, ha mostrado estar asociado con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular (Framingham)²⁰. Así, los autores consideran que las personas con HS, sea endógeno o exógeno presentan síntomas y una serie de cambios cardiovasculares de riesgo, por lo que recomiendan que esta entidad sea considerada como una forma leve de tirotoxicosis tislular y no simplemente como un mecanismo compensatorio del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas ante unos niveles normales-altos de hormonas tiroideas⁶. Previamente, los mismos autores⁵ demostraron que el uso del betabloqueador bisoprolol, un β_1 selectivo, en dosis bajas (2,5-5 mg/

día) en pacientes sometidos a terapia supresiva con levotiroxina, produjo una reducción de las manifestaciones de hiperfunción, la normalización de la frecuencia cardíaca, la desaparición de arritmias auriculares, la normalización del índice de masa ventricular izquierda por ecosonografía y mejoría de la función sistólica ventricular izquierda. Ellos concluyeron que la adición de bisoprolol mejoró la calidad de vida de estos pacientes con manifestaciones de sobreactividad adrenérgica y sugieren que los pacientes con HS, tanto jóvenes como ancianos, deben recibir tratamiento específico para su afección tiroidea, en casos de HS endógeno, o bien α -bloqueadores, para atenuar los síntomas y signos del hipertiroidismo, mejorar la calidad de vida y evitar las consecuencias sobre el corazón de una exposición larga a un exceso leve de hormonas tiroideas^{5,6}.

En apoyo a los estudios anteriores, Faber y cols.⁹ estudiaron los cambios hemodinámicos por impedancia cardiográfica en 6 mujeres con HS endógeno comprobado antes y después de la normalización de TSH con yodo radiactivo. Observaron una reducción de la frecuencia cardíaca del 11%, del gasto cardíaco en un 19% y un aumento de la resistencia periférica del 30%. Además, obtuvieron una correlación entre los niveles de T3L y de TSH con los parámetros hemodinámicos. Concluyen en que el tratamiento del HS endógeno resulta en cambios favorables en los parámetros hemodinámicos del corazón y sistema vascular, compatibles con algún grado de exposición tislular excesiva a hormonas tiroideas previo al tratamiento. Petretta y cols.²¹ estudiaron la hemodinámica cardiovascular y el control autónomo cardíaco en 30 pacientes con HS, 30 con HM y 20 controles entre 40 y 60 años de edad; encontraron cambios morfológicos del corazón solo en pacientes con HM y alteraciones del sistema autónomo, específicamente una reducción de la actividad parasimpática cardíaca tanto en el HM como en el HS. Esta marcada reducción en la actividad aferente del componente parasimpático junto con un incremento en la actividad simpática pueden contribuir a la génesis de la taquicardia sinusal en el hipertiroidismo.

Una contribución adicional es aportado por el estudio de Mercurio y cols.²², donde además de los cambios morfológicos y funcionales mencionados anteriormente reportan una menor tolerancia al ejercicio en pacientes en edad media de la vida (promedio de 44 años) quienes tenían terapia supresiva de larga data (2-20 años) con HS; encontraron una reducción en el consumo máximo de oxígeno y en el umbral anaeróbico con el ejercicio, lo cual sugiere, por un lado, una función aeróbica

máxima alterada y por el otro, una ocurrencia temprana de mecanismos anaeróbicos para producir energía, es decir una contribución anaeróbica inusualmente alta durante el ejercicio. La explicación de este fenómeno no está clara, sin embargo los autores refieren que probablemente la disfunción diastólica conlleva a una disminución de la función sistólica durante el ejercicio con la inhabilidad para aumentar el flujo sanguíneo necesario para satisfacer los requerimientos metabólicos. Estos son hallazgos menos severos a los reportados en pacientes con HM. Además, es interesante señalar, que a un subgrupo de estos pacientes se les tituló la levotiroxina para buscar la dosis mínima que lograba mantener la TSH en 0,1 uU/mL, notándose que todos los parámetros mejoraron posteriormente. Recomiendan un menor grado de supresión en pacientes con enfermedad benigna de la tiroides o bajo riesgo de recidiva del cáncer de tiroides, y en casos de alto riesgo de cáncer, estudiar la posibilidad de asociar β -bloqueantes.

Contrario a estos trabajos, Shapiro y cols.¹⁸ reportan efectos cardíacos mínimos en un grupo de 17 pacientes, todos menores de 55 años, tiroidectomizados por cáncer de tiroides y con supresión documentada de TSH por la terapia de levotiroxina por al menos 1 año; este grupo se caracterizó por presentar pocos síntomas de hiperfunción tiroidea, y en relación a la frecuencia cardíaca, la frecuencia de arritmias supraventriculares, los índices de función sistólica y diastólica y el grosor de la pared interventricular, no hubo diferencias en comparación con los controles. Sin embargo, se evidenció un índice de masa ventricular izquierdo mayor en los pacientes, aunque aún dentro del rango normal. Los autores sugieren que las anormalidades cardíacas pueden ser más marcadas en pacientes tratados con levotiroxina que presenten síntomas adrenérgicos de tirotoxicosis, que en aquellos que son asintomáticos. En consecuencia, ellos sugieren que pacientes asintomáticos tratados con dosis supresivas de levotiroxina, pueden ser seguidos clínicamente sin necesidad de estudios cardíacos especiales. Estos son hallazgos muy diferentes a los reportados por la mayoría de los autores^{5,23}.

Arritmias Supraventriculares en el HS:

La fibrilación auricular se considera un factor de riesgo independiente para eventos vasculares, sobre todo insuficiencia cardíaca congestiva y con menos frecuencia tromboembolismo arterial y eventos cerebrovasculares, y es una manifestación bien conocida del hipertiroidismo^{2,8}. Se reporta una frecuencia de fibrilación en el 5 a 15% de los pacientes con HM, sobre todo mayores y el 38% de ellos

normalizan el ritmo cardíaco entre las 8 y 10 semanas de haber logrado el eutiroidismo. Entre pacientes con fibrilación auricular se ha encontrado al hipertiroidismo como causa de la misma en el 3-13% de los casos^{11,17,24}.

Varios estudios han investigado el riesgo de fibrilación auricular en pacientes con HS. En 1994, Sawin y cols.²⁵ encontraron, en un estudio poblacional (Framingham), longitudinal, no seleccionado, con la participación de 2007 personas de 60 años de edad o más, seguidas por 10 años, que el 21% de las personas con niveles de TSH <0,1 uU/mL y 16% con niveles entre >0,1 y <0,4 uU/mL desarrollaron fibrilación auricular; el riesgo relativo de sufrir fibrilación auricular en personas con HS fue de 1,6 a 3,1, según el grado de tirotoxicosis subclínica, cuando se comparó con aquellos que tenían TSH normal. Auer y cols.²⁴ realizaron un estudio retrospectivo con la participación de 23638 personas seguidas desde 1986 hasta 1995 y encontraron que la frecuencia de fibrilación auricular fue de 13,2% en los pacientes con HM, de 12,7% con HS y de 2,3% en el grupo normal, con un riesgo 5 veces mayor de hacer fibrilación en la tirotoxicosis, tanto manifiesta como subclínica. Aunque algunos autores señalan que solo hay evidencia limitada de que una fibrilación auricular establecida en un paciente con HS revierta espontáneamente o por cardioversión una vez que se hayan normalizado los niveles de TSH con terapia antitiroidea¹, en este estudio, luego de lograrse la eufunción tiroidea con medicamentos, radioyodo o cirugía, según el caso, el 24% de los pacientes con HM y el 19% con HS retornaron al ritmo sinusal y la mayoría de los sujetos que permanecieron con fibrilación auricular presentaban alguna enfermedad cardíaca subyacente. Estos estudios apoyan la visión de que el exceso leve de hormonas tiroideas puede resultar en morbilidad vascular a largo plazo y que pacientes mayores con TSH suprimida deben ser seguidas por el posible desarrollo de fibrilación auricular^{2,25}. No se conoce si el tratamiento antitiroideo precoz puede prevenir la presentación de una fibrilación auricular en tales pacientes⁹. En otros estudios realizados con un menor número de pacientes y de menor edad (40±10 años), no se ha encontrado esta mayor frecuencia de fibrilación auricular en el HS^{6,18}.

El HS puede agravar una enfermedad cardíaca preexistente y producir fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, empeoramiento de una angina de pecho, o puede desencadenar eventos cardíacos, sobre todo en personas mayores de 60 años, donde ya la respuesta cardíaca está reducida por cierto grado de fibrosis intersticial, situación en

la cual, una masa ventricular incrementada por la presencia de un HS, puede empeorar la función cardíaca^{24,26}. También influye el grado de hiperfunción existente, ya que son más sintomáticos y tienen mayores alteraciones cardíacas aquellos pacientes con una mayor supresión de TSH, así como también son mayores las anomalías en el HM que en el HS³.

La mayor frecuencia de arritmias en las aurículas que a los ventrículos se debe a diferencias en la sensibilidad de los dos tejidos a los efectos de las hormonas tiroideas. En animales de laboratorio, el metabolismo de la noradrenalina es marcadamente mayor en el tejido auricular que en el ventricular⁸. La capacidad de unión del β -adrenoreceptor en la aurícula derecha es el doble de la del ventrículo izquierdo²⁷. También se ha reportado que alrededor del 26% de los receptores en la aurícula derecha son del subtipo β_2 , mientras que en el ventrículo, éstos representan el 14%. El efecto de un exceso de hormonas tiroideas sobre la expresión de estos receptores, afecta la generación y propagación del impulso y de esta forma la génesis de arritmias²⁸. Además, el nivel de expresión de los canales de voltaje de entrada de potasio es 30% mayor en la aurícula, comparado con el ventrículo y el miocardio, lo cual puede también explicar la diferencia observada¹².

RIESGO DE MORTALIDAD EN EL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

La mortalidad a largo plazo debida a las alteraciones cardiovasculares descritas en el HS se desconoce. El único trabajo al respecto es el de Parle y cols.² quienes realizaron un estudio poblacional de mortalidad en una cohorte de 1191 individuos mayores de 60 años que no recibían levotiroxina ni anti-tiroideos. Ellos midieron la concentración de TSH en 1988-89 y recogieron datos vitales en 1999, buscando quienes habían muerto y la causa de la muerte. Reportaron que una determinación de TSH baja ($<0,5$ mU/mL) estuvo asociada con una mortalidad incrementada por todas las causas y en particular por enfermedad cardiovascular (riesgo relativo de 2,7 en promedio). Es interesante señalar que se encontró asociación entre mortalidad y niveles de TSH, pero no con los niveles de T4L o T3L, por lo que sugieren que la determinación de TSH es más específica como marcador tisular del estado tiroideo. Ellos concluyen que las personas con TSH persistentemente reducida (endógena) debieran ser consideradas para terapia, principalmente con yodo radiactivo, para restaurar la función tiroidea normal, con el objeto de reducir la mortalidad aumentada por causas circulatorias en

estos pacientes. Se requieren estudios prospectivos mejor controlados, donde se haga seguimiento en los niveles de TSH y se descarten otras posibles causas de una TSH disminuida, como es el Síndrome del Eutiroidismo Enfermo o el uso de algunos medicamentos, para definitivamente aclarar si el HS se asocia con una mayor mortalidad como lo sugieren estos resultados².

Considerando que la frecuencia cardíaca aumentada, la hipertrofia ventricular izquierda y las arritmias supraventriculares, se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, principalmente en personas mayores de 60 años de edad, y que son patologías que se han descrito en los pacientes con HS, se infiere que estos podrían ser los mecanismos involucrados en la mayor mortalidad reportada por Parle y cols.²⁶. En tal sentido, Twickler y cols.²⁹ mencionan que apenas el 40% de los eventos cardiovasculares pueden ser explicados por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como HTA, dislipidemia y obesidad, por lo que son necesarios estudios como los de Parle y cols.², para buscar otros mecanismos fisiopatológicos que relacionen los disturbios hormonales con la patología cardiovascular.

MANEJO TERAPÉUTICO DEL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Hipertiroidismo Subclínico Endógeno:

La mayoría de los autores está de acuerdo en que el HS está asociado con alteraciones a nivel cardiovascular por lo que debe indicarse tratamiento, especialmente en pacientes de riesgo como son los mayores de 60 años de edad y los que presentan alguna enfermedad cardíaca subyacente⁴. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists-USA) refiere que el HS asociado a bocio requiere tratamiento en la mayoría de los casos³⁰. Sin embargo, hay controversia a nivel mundial al respecto; según refiere Toft en su revisión, el Colegio Royal de Médicos de Londres en 1996 y el Colegio Americano de Médicos en 1998, consideraron que no había acuerdo sobre los beneficios de detectar y tratar el HS endógeno¹. Así, no hay recomendaciones universales para el manejo del HS y la terapia debe ser individualizada.

Es importante señalar que el diagnóstico de HS debe estar claro, por lo que se sugiere un período mínimo de seguimiento clínico y bioquímico de al menos 6 meses a 1 año para decidir dar terapia definitiva, sobre todo si los niveles de TSH son bajos pero detectables y no hay evidencia de enfermedad nodular tiroidea o de fibrilación auricular³¹, ya que hasta

un 50% de los pacientes pueden normalizar espontáneamente la TSH⁴. En ausencia de enfermedad tiroidea evidente es inapropiado realizar una ablación tiroidea definitiva³².

En pacientes con HS debido a nódulo tiroideo autónomo, único o múltiple, la normalización espontánea de la función tiroidea es poco probable y se recomienda el tratamiento con radioyodo y como segunda opción, la cirugía. Cuando el bocio nodular es grande la mayoría de los autores justifica la realización de tiroidectomía subtotal¹⁴. En los casos de HS debido a enfermedad de Graves Basedow o en casos dudosos, se recomienda una prueba terapéutica con medicamentos antitiroideos a dosis bajas, de 5-10 mg de metimazol o 50-100 mg de propiltiouracilo (PTU) por 6 meses; si es efectivo este tratamiento y las manifestaciones mejoran, se debe decidir mantener tratamiento médico hasta la remisión del cuadro o dar terapia ablativa con radioyodo¹. Debe descubrirse la causa precisa del HS antes de intervenir definitivamente, ya que en casos de tiroiditis silente o postparto, una condición transitoria de hipertiroidismo, solo se requiere dar terapia sintomática⁴.

Hipertiroidismo Subclínico Exógeno:

Para evitar efectos adversos en pacientes que reciben levotiroxina, la dosis debe ser la mínima necesaria para alcanzar la meta deseada. Los pacientes que reciben terapia de reemplazo con levotiroxina por hipofunción tiroidea, deben mantener niveles normales de T4L y TSH (eutiroidismo), para lo cual se deben hacer los ajustes de dosis necesarios¹. Los estudios sugieren que la terapia de reemplazo con levotiroxina no puede basarse solo en la simple observación clínica, sino que la dosis debe ser ajustada para obtener niveles de TSH dentro del rango³³. Carr y cols.³³ estudiaron 21 pacientes hipotiroideos recibiendo levotiroxina y demostraron que los niveles de TSH fueron mucho más sensibles que los de T3L y T4L ante los pequeños incrementos o disminuciones de la dosis de levotiroxina; los niveles reducidos de TSH fueron marcadores de la función tiroidea aumentada, a pesar de observarse niveles de T3L y T4L dentro del rango estimado normal. Más de la mitad de los pacientes que recibieron una sobredosis de 25 ug de levotiroxina, tuvieron una TSH subnormal, pero menos del 10% de ellos presentaron elevación de la concentración de T4L. Casi todos los pacientes que recibieron una sobredosis de 50 ug de levotiroxina, tuvieron una TSH indetectable, pero menos del 10% tuvieron T4L elevada. La dosis promedio óptima de levotiroxina, observada en pacientes hipotiroideos, fue de 1,5 ug/kg/día.

Para pacientes en los cuales la meta es la supresión de TSH para prevenir el crecimiento de lesiones

benignas de la tiroides, la concentración de TSH debe ser mantenida entre 0,1 y 0,4 uU/ml. Para pacientes con cáncer tiroideo, sobre todo con enfermedad metastásica, puede ser necesaria una supresión mayor de TSH (0,05 uU/ml), pero se debe evitar que los niveles de hormonas tiroideas (T4L y T3L) excedan el límite superior del rango⁴. Un estudio reciente sugiere que es suficiente un nivel de TSH de 0,1 uU/ml para ejercer la máxima supresión de tiroglobulina sérica, ya que niveles más bajos de TSH no lograron disminuir en mayor grado este marcador tumoral³⁴. Se debe aclarar el nivel de supresión de TSH óptimo en estos casos, para evitar sobredosificación innecesaria de levotiroxina.

Terapias Alternativas:

En aquellos casos que no se puede tratar la enfermedad tiroidea o que es necesaria la terapia supresiva de TSH como en pacientes con alto riesgo de recidiva del cáncer de tiroides, los efectos adversos del HS podrían también ser reducidos por terapias dirigidas al órgano blanco. Así, aunque se requieren estudios prospectivos para definir el papel de estos agentes terapéuticos, podría ser de ayuda el uso de antiplaquetarios, antitrombóticos y principalmente bloqueadores β adrenérgicos y otros antiarrítmicos, para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada con el hipertiroidismo tanto manifiesto como subclínico. Es recomendable el manejo conjunto entre el endocrinólogo y el cardiólogo en este tipo de pacientes⁸.

CONCLUSIONES:

El HS es una forma leve de hipertiroidismo, que puede estar asociado con cambios en el funcionamiento y morfología cardíaca. Se considera que el HS es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, cuyas principales manifestaciones son la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el aumento persistente de la frecuencia cardíaca y la fibrilación auricular, las cuales están asociadas a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y de muerte súbita. Es recomendable determinar los niveles de TSH en todo paciente con hipertensión sistólica, presión de pulso amplia, angina de inicio reciente, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular o exacerbación de una enfermedad cardíaca isquémica subyacente.

En general se recomienda un tratamiento más agresivo del HS, tanto en pacientes jóvenes como en ancianos, sobre todo en aquellos que presentan manifestaciones adrenérgicas. El tratamiento se basa en la resolución de la enfermedad tiroidea subyacente, en los casos de HS endógeno o en el ajuste apropiado de la dosis de levotiroxina, en el HS exógeno. Otros tratamientos alternativos como

es el uso de los bloqueadores B-adrenérgicos, son una posibilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Toft A. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512-516.
- Parle J, Maisonneuve P, Sheppard M, Boyle P, Franklyn J. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861-865.
- Burmeister L, Flores A. Subclinical Thyrotoxicosis and the heart. *Thyroid* 2002; 12: 495-499.
- Fatourech V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 413-417.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, Bellastela A, Lombardi G, Sacca L. Control of adrenergic overactivity by B-Blockade improves the quality of live in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1028-1033.
- Biondi B, Palmieri E, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701-4705.
- Ross D. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin NA* 2001; 245-264.
- Osman F, Gammage M, Sheppard M, Franklyn J. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 963-967.
- Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 391-396.
- Parle J, Franklyn J, Cross K, Jones S, Sheppard M. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-508.
- Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Cshenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac kv 1,5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 199; 140: 3170-3176.
- Masiel C, Gallo L, Marineto J, Masiel L, Alves M, Paccola G. The role of the autonomic nervous system in the resting tachycardi of human hyperthyroidism. *Clin Sci* 1987; 72: 239-244.
- Osman F, Daykin J, Sheppard M, Franflyn J, Gammage M. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis – the explanation for excess vascular mortality. *J Endocrinol* 2000; 164: p321.
- Cacciatori V, Bellavere F, Pesarosa A, Delleria A, Gemma M, Thomaseth K, Castello R, Moghetti P, Muggeo M. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2828-2835.
- Masiel B, Gallo L, Marineto J, Masiel L, Martins L. Autonomic control of heart rate during dynamic exercise in human hyperthyroidism. *Clin Sci* 1988; 75: 209-215.
- Klein I. Cardiovascular effects of hyperthyroidism. Disponible en: <http://www.uptodate.com/topics/topics/20562q2.htm>. Accesado: 04-09-2002.
- Shapiro L, Ong L, Ocampo E, Chance R, Lee M, Nanna M, Ferrick K, Surks M. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2592-2595.
- Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
- Kannel W, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples L. Heart rate in cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-1494.
- Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario M, Nuzzo V, Marciano F, Camuso P, De Sanctis V, Lupoli G. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 691-696.
- Mercurio G, Panzuto M, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, Pigliaru F, Mariotti S. Cardiac function, physical exercise capacity and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 159-164.
- Fazio S, Biondi B, Carella C. Diastolic dysfunction in patients on thyroid stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2222-2226.
- Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical Hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838-842.
- Sawin C, Geller A, Wolf P, Belanger A, Baker E, Bacharach P, Wilson P, Benjamin E, D'Agostino R. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
- Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968-974.
- Golf S, Lovstad R, Hansson V. Beta-adrenoreceptor density and relative number of beta-adrenoreceptor subtypes in biopsies from human right atrial, left ven-

Hipertiroidismo subclínico: ¿factor de riesgo para enfermedad cardiovascular?

- tricular, and right ventricular myocard. *Cardiovasc Res* 1985; 19: 636-641.
28. Stiles G, Taylor S, Lefkowitz R. human cardiac beta-adrenergic receptors: subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding. *Life Sci* 1983; 33: 467-473.
29. Twickler T, Cramer M, Koppeschaarh H, de Vries W, Erkelens D. Mortality in the elderly patient with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359: 799.
30. American Association of Clinical Endocrinologists releases clinical guidelines for thyroid disease. *Am Fam Physician* 1995; 51: 679-680.
31. Díez J, Iglesias P. Mortality in the elderly patient with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359: 797.
32. Toft A, Beckett G. Mortality in the elderly patient with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359: 797-798.
33. Carr D, Mcleod D, Parry G, Thornes H. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assesment. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 325-333.
34. Burmeister L, Gousmaz M, Mariash C, Openheimer J. Levothyroxine dose requeriments for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 344-350.



EL POSTGRADO DE ENDOCRINOLOGÍA DE LA ULA-IAHULA Y LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO, CAPÍTULO MÉRIDA

INVITAN

AL CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
a realizarse en Mérida los días 13 al 15 de Noviembre, 2003



MÓDULO 1. REPRODUCCION:

Jueves 13 de Noviembre de 2:30 a 6 pm.

1. Nuevos Paradigmas en la, Terapia Hormonal de Reemplazo en Mujeres Posmenopáusicas
Dra. Elsy Velásquez, Endocrinólogo, Mérida
2. Osteoporosis: Dimensiones Actuales en su Tratamiento
Dra. Lilia Uzcátegui, Endocrinólogo, Mérida
3. Aproximación. Diagnóstica y Terapéutica, del Hirsutismo
Dr. Roald Gómez, Endocrinólogo, Mérida
4. Avances en la Anticoncepción Hormonal
Dra. María Eugenia Noguera, Ginecólogo, Mérida
5. Insuficiencia Androgénica en la Mujer
Dr. Jesús A. Osuna, Endocrinólogo, Mérida

MÓDULO II. ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA:

Viernes 14 de Noviembre de 8:30 am. a 12 m.

1. Previendo la Enfermedad Cardiovascular desde la Infancia
Dra. Mariela Paoli, Endocrinólogo, Mérida
2. Trastornos del Crecimiento Intrauterino: Impacto Metabólico en el Adulto
Dr. Carlos Carrera, Caracas
3. Aspectos Diagnósticos y Terapéuticos del Síndrome de Talla Baja
Dr. José Luis Martínez, Pediatra, Mérida
4. Maduración Sexual Temprana versus Pubertad Precoz: Diagnóstico y Tratamiento
Dra. Yajaira Zerpa de Miliani, Endocrinólogo
5. Criptorquidia: Importancia del Diagnóstico y Tratamiento Precoz
Dr. Roald Gómez, Endocrinólogo, Mérida

MÓDULO III. DIABETES MELLITUS:

Viernes 14 de Noviembre de 2:30 a 6 pm

1. Prevención, de la Diabetes Mellitus tipo 2: Papel de la Actividad Física y la Nutrición.

Dra. Jenny Rivera de Odreman, Endocrinólogo, Mérida

2. De los Hipoglicemiantes Orales a la Insulina
Dra. Denise Mamán de Alvarado, Endocrinólogo, Mérida
3. Reto de la Década: Manejo del Paciente Diabético, Hipertenso
Dr. Abdel Fuenmayor, Cardiólogo, Mérida
4. Nuevas Direcciones en la Patogénesis y Tratamiento de la Nefropatía Diabética
Dra. Onelia Orense de Gil, Nefrólogo, Mérida
5. Diagnóstico y Tratamiento de Complicaciones Gastrointestinales en el Diabético
Dra. Dacil Martínez, Gastroenterólogo, Mérida

MÓDULO IV. TÓPICOS EMERGENTES EN ENDOCRINOLOGÍA:

Sábado 15 de Noviembre de 8:30 am. a 12 m.

1. Utilidad de los índices de Sensibilidad Insulínica en la Práctica Clínica
Dr. Carlos Carrera, Endocrinólogo, Caracas
2. Obesidad y Salud
Dra. Irene Ramírez, Endocrinólogo, Mérida
3. Papel de la Leptina en la Fisiología Humana
Dra. Elsy Velásquez, Endocrinólogo, Mérida
4. Estatinas: Más allá del Efecto Hipolipemiente
Dr. Diego Dávila, Cardiólogo, Mérida
5. Controversias en el uso de Antioxidantes en Medicina
Dr. Andrés Bermúdez, Endocrinólogo, Mérida
6. Síndrome Plurimetabólico: Reto Clínico-Terapéutico en la Medicina Actual
Dr. Aurelio Lopresti Internista, Mérida

Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi
Coordinadora Postgrado

Dra. Mariela Paoli de Valeri
Pdta. Capítulo Mérida SVEM

Dr. Roald Gómez
Coordinador del Curso