

Sociedad Argentina de Geriátría y Gerontología
Presidente: José Ricardo Jauregui
Curso superior bienal de especialista en geriatría
Directora: Natalia Soengas
Promoción 2014-2015

Hipotiroidismo en el anciano

Mayra Giselle Villalba Nuñez
villalbanunezmayra@gmail.com



2015

ÍNDICE

Resumen.....	3
Resultados.....	4
Introducción.....	4
Materiales y métodos.....	4
Definición.....	5
Epidemiología.....	7
Cuadro clínico.....	8
Deterioro cognitivo e hipotiroidismo.....	9
Enfermedad cardiovascular.....	9
Riesgo cardiovascular e hipotiroidismo subclínico.....	10
Coma mixedematoso.....	11
Diagnóstico.....	11
Tratamiento.....	12
Tratamiento del hipotiroidismo clínico.....	12
Tratamiento del hipotiroidismo subclínico.....	13
Riesgos del sobretratamiento.....	15
Discusión.....	16
Conclusión.....	17
Citas bibliográficas.....	18
Bibliografía general.....	18

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico y el manifiesto son trastornos comunes en las personas mayores, especialmente las mujeres. Se asocia a significativa morbilidad si no es diagnosticada y no es tratada. Los factores que favorecen al infradiagnóstico son: los cambios fisiológicos del envejecimiento, las enfermedades concomitantes y la polifarmacia. Dado que el tratamiento puede ofrecer una mejora en la calidad de vida del paciente, es necesario estar atento a síntomas sutiles para la sospecha diagnóstica. La indicación para el tratamiento de la enfermedad manifiesta es clara; sin embargo, no ocurre lo mismo para la enfermedad subclínica. No hay evidencia de que el tratamiento se asocie con una disminución en la mortalidad en ancianos. Una estrecha monitorización de la función tiroidea podría ser la mejor opción para aquellos con alto riesgo de progresión a la enfermedad clínica. No hay guías concretas sobre cuándo y con qué dosis iniciar el reemplazo hormonal en el anciano. Es de buena práctica iniciar con bajas dosis, evaluar la tolerancia cardiovascular, y aumentar progresivamente las dosis según los controles de TSH.

Palabras clave: hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, hipotiroidismo subclínico, anciano, adulto mayor.

SUMMARY

Overt and subclinical hypothyroidism are common disorders in older people, especially women. If undiagnosed and untreated, it's associated with significant morbidity. Factors that favour to underdiagnosis are: the physiological changes of aging, comorbidities and polypharmacy. Since treatment can offer a better quality of life for patients, we must be attentive to subtle symptoms for early diagnostic. The indication for treatment of clinical hypothyroidism is clearly; however, not so true for subclinical disease. There isn't evidence that treatment is associated with a reduction in mortality in the elderly. Strict monitoring of thyroid function may be the best option for those at high risk of progression to clinical disease. There are no specific guidelines about timing and dosage to start hormone replacement in the elderly. In clinical practice, it's habitually to start with low doses, evaluate cardiovascular tolerance and gradually increase the dose by TSH controls.

Keywords: hypothyroidism, primary hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, elderly.

RESULTADOS

INTRODUCCIÓN

La producción de hormona tiroidea está directamente estimulada por la hormona estimulante de tiroides (TSH), la cual a su vez es sintetizada y secretada en la hipófisis anterior bajo estimulación de la hormona estimulante de tirotrófina (TRH), producida en el hipotálamo. En pacientes con un eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo indemne, un mecanismo regulatorio de retroalimentación negativa controla el metabolismo glandular tiroideo. La hipófisis funciona como un sensor de hormona tiroidea y regula los niveles de TSH acorde a la retroalimentación de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) libres. Descensos de estas dos, estimulan aumentos de TSH.

“El hipotiroidismo es una condición en la cual la glándula tiroidea es incapaz de sintetizar adecuadas cantidades de hormona tiroidea para suplir los requerimientos de los tejidos periféricos. En el hipotiroidismo primario caracterizado por la falla de la glándula tiroidea en sí misma, una caída en la concentración sérica de hormona tiroidea causa un incremento en la secreción, y por ende elevación de la concentración de la TSH sérica.” (1)

La función del sistema endócrino tiroideo presenta cambios durante el envejecimiento, y a su vez la presentación de sus alteraciones patológicas son diferentes en este grupo etario. En este trabajo, se desarrollará el hipotiroidismo primario, enfocado en las características del anciano, ya que sus particularidades hacen que sea necesario un abordaje diferencial respecto del adulto joven. Considero crucial el conocimiento de esta patología prevalente en el adulto mayor, para la práctica clínica diaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica de fuentes como Pubmed, Google scholar, Read by QxMD (aplicación móvil) en idioma inglés, de preferencia menores o iguales a cinco años de antigüedad. Se utilizaron como filtros de búsqueda las palabras: hypothyroidism, overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, hypothyroidism elderly, management hypothyroidism, thyroid dysfunction. Se seleccionaron los artículos en función de procedencia de revistas de endocrinología y geriatría.

DEFINICIÓN

Se definirá la disfunción tiroidea subclínica basada en opiniones de expertos, definición utilizada en el Estudio de Salud Cardiovascular, y en una reunión de consenso (Conferencia Internacional de tiroides, París, 2010). “Eutiroidismo se definió como un nivel de TSH de 0,45 a 4,49 mUI / L, el hipotiroidismo subclínico como un nivel de TSH de 4,5 a 19,9 mUI / L (...) con niveles de T4 libre normales.”(2) El hipotiroidismo clínico o manifiesto es el que presenta TSH elevada y T4 libre baja.

A pesar de su nomenclatura se diferencian una de otra por parámetros estrictamente bioquímicos, ya que pueden existir signos y síntomas tanto en una como en otra entidad. “Se piensa que el hipotiroidismo subclínico representa la falla tiroidea leve, como estadio inicial que puede progresar al hipotiroidismo clínico, aunque esto no se lleva a cabo en todos los individuos.”(3)

Se encontraron estudios que sugieren que fisiológicamente hay un descenso en los valores totales de TSH en humanos sanos acorde avanza la edad, y otros que sugieren valores de normalidad de TSH mayores en el anciano que en el adulto joven. Surge entonces la controversia para determinar el rango de normalidad de la TSH en el anciano, para luego poder definir enfermedad.

Los estudios que muestran que el envejecimiento se asociaría al descenso en las concentraciones de TSH, explican este comportamiento dado el aumento de sensibilidad al feedback fisiológico negativo de la tiroxina. Plantean que la baja concentración de TSH se asocia a la declinación dependiente de la edad de la T3 libre y total, pero la reducción de la secreción de T4 y la reducción de su conversión periférica a T3, hace que la concentración de T4 total y libre no se vea modificada. La triiodotironina reversa es un metabolito inactivo de T4, parece incrementarse con la edad más aún en coexistencia con otras enfermedades crónicas.

Parte del estudio National Health and Nutrition Survey (NHANES III) analizó los niveles de TSH por edad específica y los títulos de anticuerpos antitiroideos y demostró que el 12 % de los sujetos de 80 años o más sin ninguna evidencia de tiroiditis autoinmune subyacente, tenían niveles de TSH mayores a 4,5 mUI/L. En este estudio, la distribución de TSH se desplaza progresivamente hacia concentraciones más altas con la edad. Aquí se concluye que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico puede ser sobreestimado significativamente a menos que se utilice un rango específico de TSH acorde a la edad. En este punto es importante recordar que los rangos de normalidad se establecen en base a personas sin enfermedad

tiroidea, es decir sin anticuerpos positivos y sin alteración glandular por ecografía. Según este estudio, la concentración de TSH aumenta con la edad; lo que no puede responderse aún es si este cambio es una respuesta adaptativa normal asociada con la senescencia o representa un aumento real de la disfunción tiroidea en este grupo.

El Estudio de Salud Cardiovascular (CHS) es un estudio longitudinal de investigación de factores de riesgo cardiovascular en individuos mayores de 65 años que ha estado en curso desde 1989. La cohorte All-Stars es un estudio de extensión longitudinal de los miembros sobrevivientes de la cohorte original. Se analizó la función tiroidea en 533 sujetos de referencia de la cohorte All-Stars con una edad media de 85 años que no tenían enfermedad tiroidea al final del estudio. A los 13 años de seguimiento, los niveles de TSH aumentaron un 12%, los niveles de T4 libre aumentaron ligeramente, y los niveles de T3 se redujeron un 13%. Un análisis transversal según la edad encontró que el percentil 97,5 de la TSH aumentó de 6,16 mUI/L en los participantes de 80 a 84 años; a 6,41 mUI/L en los de 85 a 89 años y a 7,96 mUI/L en los 90 años o más. Los autores concluyeron que el aumento de TSH, acompañado de un ligero aumento de T4 libre, no era indicativo de un aumento de la prevalencia de la enfermedad de tiroides con el envejecimiento y desaconsejan el tratamiento con hormonas tiroideas en base a los niveles levemente elevados de TSH.

Atzmon G y cols. concluyeron que los niveles séricos de TSH son significativamente mayores en centenarios (mediana de edad 98 años) comparada con el grupo control. Muchos otros estudios han mostrado un incremento en los niveles de TSH y bajos niveles o normal-bajo de T4 libre en asociación con mejor supervivencia en adultos mayores.

Se plantea la hipótesis de que la asociación de un nivel superior de TSH con la longevidad puede ser debido a una bioactividad inferior correlacionado de la hormona tiroidea, que a su vez conduce a una tasa metabólica basal más baja y por tanto, potencialmente puede servir como un mecanismo de adaptación para prevenir el catabolismo en los adultos mayores. Por otra parte, también se muestra la descendencia de los individuos longevos de tener los niveles de TSH elevados que los controles de la misma edad sin la longevidad familiar, lo que indica una predisposición genética.

Tomados en conjunto, los estudios han demostrado que es probable que la edad afecte a los niveles de TSH; algunos incluso sugieren que debe considerarse modificar los límites de referencia para los adultos de edad avanzada, en el diagnóstico de insuficiencia tiroidea leve.

Las poblaciones en las que la patología tiroidea dominante es la deficiencia tiroidea secundaria a tiroiditis de Hashimoto muestran la tendencia a superar el límite superior de TSH con la edad. Por el contrario, una relación inversa entre la edad y TSH se ve en poblaciones con deficiencia de yodo en las que la patología de tiroides dominante es la nodularidad y la tendencia es el aumento de la autonomía de la tiroides con la edad.

Entonces, para que el médico interprete correctamente los valores de TSH en términos de diagnóstico de enfermedad tiroidea, deberá conocer el valor predictivo positivo y negativo; y estos dependen de la prevalencia de la enfermedad en su población. Si por ejemplo, se analiza un sujeto perteneciente a una población con alta prevalencia de enfermedad tiroidea, el hallazgo de un aumento aislado de valores de TSH debería alentar a continuar el plan de estudio para el diagnóstico de hipotiroidismo. Sin embargo, “Los resultados de la función tiroidea en los ancianos (> 70 años) deben interpretarse con cautela, ya que el rango de normalidad puede ser diferente de aquella en la población más joven.”(4)

La diferencia diagnóstica entre hipotiroidismo clínico y subclínico parece ser arbitraria, ya que el incremento en los valores de TSH indicarían que las hormonas tiroideas (T3 libre y T4 libre) podrían no necesariamente ser normales para cierto individuo, aunque se encuentren dentro del rango de referencia de normalidad del laboratorio. De hecho se plantea al hipotiroidismo subclínico como el estadio inicial del hipotiroidismo como enfermedad y no como entidad independiente.

EPIDEMIOLOGÍA

La estimación de la prevalencia e incidencia de hipotiroidismo es variable dependiendo de la población estudiada y el criterio usado para definir esta condición. En forma global se puede decir que el hipotiroidismo subclínico es una de las enfermedades endócrinas más frecuentes en el adulto mayor.

Datos del NHANES III confirman que tanto los niveles de TSH como los anticuerpos antitiroideos son mayores en mujeres y aumentan con la edad.

Se estima una prevalencia de entre 1% al 10% de hipotiroidismo manifiesto, y del 1% al 15% de hipotiroidismo subclínico en adultos mayores, considerando ambos sexos. Esta variabilidad en la frecuencia entre diferentes estudios se asocia a diferencias en la ingesta de yodo en las diferentes poblaciones, diferencias en los puntos de corte para TSH y T4, así como a la estrategia de selección de pacientes entre los diferentes estudios.

En un intento de explicar la prevalencia de hipotiroidismo en el anciano, Vitale y cols. responsabilizan a las especies reactivas del oxígeno: “Aunque no hay evidencia clara que indique que el estrés oxidativo es responsable de los cambios morfofuncionales de la glándula tiroides relacionadas con la edad, el estrés oxidativo parece estar implicado en la patogénesis de enfermedades autoinmunes de la tiroides (por ejemplo, enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto) y cáncer de tiroides. Los resultados de varios estudios sugieren que el estrés oxidativo está implicado en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes de la tiroides a través de un efecto directo sobre el sistema inmune.”(5)

Con respecto a las causas de hipotiroidismo, tanto del clínico como del subclínico, la más frecuente es la tiroiditis de Hashimoto, seguida de destrucción iatrogénica de tejido tiroideo secundario a cirugía o terapia radioyodada. Menos frecuentes son los fármacos como: amiodarona, litio, inhibidores de la tirosín kinasa, interferón tipo I, sulfonamidas. Los individuos que se recuperan de una enfermedad no tiroidea o que recibieron recientemente contrastes iodados pueden experimentar elevaciones transitorias de la TSH, que generalmente no están relacionadas con una enfermedad tiroidea subyacente.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas del hipotiroidismo son variables en cada persona, e inespecíficos. La mayoría de ellos son fácilmente confundibles con los cambios fisiológicos del envejecimiento. La interpretación de la función tiroidea en el adulto mayor es difícil, no sólo por los cambios fisiológicos, sino también por la coexistencia de enfermedades crónicas y la polifarmacia. Es aquí donde comienza el desafío diagnóstico en el anciano.

El hipotiroidismo abarca un espectro de signos y síntomas que van desde el coma mixedematoso a síntomas inespecíficos como fatiga. Los pacientes y los médicos atribuyen quejas no específicas a otros trastornos comórbidos comunes entre los ancianos, o a los efectos del envejecimiento en sí. Este es un problema en los adultos mayores, porque síntomas como la fatiga, falta de concentración, piel seca, y muchas otras son consideradas como parte normal del proceso de envejecimiento, como secundarios a otras patologías o al efecto adverso de la medicación. El hipotiroidismo no diagnosticado, y consecuentemente no tratado, puede ser asociado con significativa morbilidad en el anciano. Es necesario un alto índice de sospecha para el diagnóstico de hipotiroidismo en este grupo.

Los síntomas más comunes de hipotiroidismo en el anciano, tanto clínico como subclínico son: piel seca, problemas de memoria, pensamiento enlentecido, debilidad muscular, fatiga, calambres musculares, intolerancia al frío, constipación.

Deterioro cognitivo e hipotiroidismo

El hipotiroidismo en adultos mayores se ha asociado con deterioro de varios dominios cognitivos, incluyendo memoria, atención y concentración, lenguaje, funciones ejecutivas y función perceptual y visuoespacial. El hipotiroidismo severo puede simular una depresión o una demencia. Los síntomas neuropsiquiátricos suelen mejorar con el restablecimiento de la función tiroidea luego del tratamiento.

La relación entre hipotiroidismo subclínico y cognición es menos claro. Está postulado que los adultos mayores pueden ser más vulnerables a los efectos del hipotiroidismo subclínico dado los cambios relacionados con la edad en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. “Un mecanismo candidato para explicar una posible asociación de disfunción tiroidea subclínica con el deterioro cognitivo es la enfermedad cardiovascular” (6). Aunque las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo son importantes contribuyentes del deterioro cognitivo en la edad avanzada, no se ha demostrado una relación significativa entre elevaciones leves de la TSH con reducción en la performance cognitiva. Aunque los datos disponibles no están en apoyo del tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica para prevenir la disfunción cognitiva en la vejez, la realidad es que no hay un gran ensayo controlado aleatorizado para proporcionar evidencia definitiva.

Enfermedad cardiovascular

Las modificaciones cardiovasculares observadas en los pacientes con hipotiroidismo subclínico se parecen a los cambios producidos por el hipotiroidismo clínico. En el anciano, los efectos de la deficiencia de hormona tiroidea en el sistema cardiovascular son similares a los cambios producidos por el envejecimiento, siendo difícil distinguir cambios fisiológicos de los patológicos.

“Están descritos tanto en el hipotiroidismo clínico como en el subclínico la bradicardia, el descenso del llenado ventricular, la reducción de la contractilidad y el consumo de oxígeno, todo lo que lleva al descenso de la eyección cardíaca”(7)

Entonces las consecuencias cardiovasculares del hipotiroidismo en ancianos están relacionadas con la reducción del volumen minuto y la frecuencia cardíaca. Otros factores que

contribuyen son: el aumento del riesgo aterosclerótico, el aumento de la rigidez arterial, la disfunción endotelial y la alteración de los parámetros de coagulación. Todas estas alteraciones retrogradan con el tratamiento con levotiroxina.

Riesgo cardiovascular e hipotiroidismo subclínico

Aunque el efecto perjudicial del hipotiroidismo clínico en la hemodinamia cardiovascular y en algunos de los factores de riesgo modificables para enfermedad cardíaca isquémica es ampliamente reconocida, la relevancia clínica del hipotiroidismo subclínico en el adulto mayor es disputado, especialmente en los más ancianos.

Según Gencer y cols. “El riesgo de insuficiencia cardíaca aumentó tanto con niveles de TSH inferior y superior, sobre todo en aquellos con niveles de TSH ≥ 10.0 mUI / L y en aquellos con TSH $< 0,10$ mUI/L. Para la mayoría de los participantes con alteraciones mínimas de TSH (TSH entre 4.50-6.99 mUI/L y de TSH entre 0,10 a 0,44 mUI/L), el riesgo de insuficiencia cardíaca no se aumentó en comparación con los participantes eutiroideos. Al igual que en estudios anteriores, encontramos que la disfunción tiroidea subclínica es una entidad heterogénea con diferentes riesgos de enfermedad cardiovascular según los niveles de TSH.”(8)

Los resultados reportados de la literatura científica, junto con la falta de ensayos aleatorios específicos, que incluyan a los viejos o muy viejos, dirigidos a evaluar la eficacia de reemplazo hormonal sobre la supervivencia global y la reducción del riesgo cardiovascular, así como a los efectos negativos del posible sobretratamiento; torna la decisión de tratar a las personas de edad avanzada en un desafío clínico incierto. Las últimas directrices para el tratamiento de pacientes con hipotiroidismo concluyen que la ausencia de ensayos controlados aleatorizados dejan cuestiones fundamentales no resueltas relacionadas con el hipotiroidismo subclínico. Entre ellas: si el tratamiento con levotiroxina reducirá el riesgo de eventos isquémicos y la mortalidad; o si disminuirá la frecuencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca; si la edad es un factor determinante del riesgo para morbilidad cardíaca.

Son necesarios ensayos de levotiroxina en pacientes de edad avanzada con hipotiroidismo subclínico, controlados y aleatorizados; que examinen su efecto en prevención de la progresión de falla cardíaca y eventos cardiovasculares, así como en la supervivencia general.

Teniendo en cuenta que el efecto perjudicial del hipotiroidismo subclínico en el riesgo de cardiopatía isquémica y la supervivencia no está bien establecido en las personas mayores; junto con la falta de datos sobre la eficacia de la terapia hormonal en la prevención de la

progresión de la falla cardíaca y eventos, el manejo de los pacientes ancianos con hipotiroidismo subclínico e insuficiencia cardíaca, especialmente en los más ancianos, sigue siendo un desafío clínico complejo. La decisión de tratar a un anciano con hipotiroidismo subclínico debe derivar de una evaluación específica de las posibles causas de disfunción tiroidea, el riesgo cardiovascular preexistente, la presencia de insuficiencia cardíaca, comorbilidades o fragilidad, así como el nivel real de TSH sérica. “El tratamiento debe ser individualizado, gradual y supervisado de cerca una vez que cualquier morbilidad coexistente subyacente o interferencia farmacológica se haya excluido. Sin embargo, la posibilidad de que la restauración del eutiroidismo pueda ser perjudicial en la población anciana debe ser siempre tomada en cuenta en la toma de la decisión de tratar a estos pacientes.”(9)

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso ocurre casi exclusivamente en ancianos con hipotiroidismo primario de larga data. Usualmente es precipitado por una enfermedad clínica acompañante. Los pacientes desarrollan estupor, convulsiones, coma con depresión respiratoria. Signos característicos del coma mixedematoso incluyen signos neurológicos focales, hipotermia, bradicardia, hiponatremia e hipoglucemia. Es un estado clínico severo, con alta mortalidad.

DIAGNÓSTICO

Como en muchas otras patologías, el diagnóstico de hipotiroidismo se basa en el cuadro clínico y los estudios complementarios. Ya se han desarrollado las dificultades que implican en el anciano, tanto en lo que respecta a los signos y síntomas como a los test necesarios.

Es imposible un diagnóstico de hipotiroidismo en el anciano basado estrictamente en la clínica sin el dosaje de TSH y T4 libre.

El diagnóstico preciso de hipotiroidismo primario en los ancianos se basa principalmente, como en todos los pacientes, en la medición de un nivel de TSH sensible en suero. Aunque el estudio NHANES III ha establecido que la mediana de los niveles de TSH parece aumentar con la edad avanzada, el límite superior normal de un rango de referencia establecido todavía se puede utilizar como punto de corte para iniciar el plan de estudio diagnóstico de hipotiroidismo primario en la mayoría de pacientes de edad avanzada.

El nivel de TSH en sangre ha demostrado ser una prueba de detección adecuada para el hipotiroidismo primario clínico o manifiesto en las personas mayores. Pero no es sensible para

detectar casos de hipotiroidismo subclínico, en cuyo caso necesitamos adicionar un dosaje de T4 libre.

A pesar de las limitaciones expuestas, la medida de TSH sigue siendo considerada la primera prueba para detectar enfermedades tiroideas. Esto es porque hay una relación inversa logarítmica entre la concentración de TSH y T4 libre, por la cual pequeñas variaciones en T4 libre se asocian con un aumento exponencial de TSH. Además, la mayoría de los casos de hipotiroidismo en la práctica clínica están causados por enfermedad primaria en la glándula tiroidea. Con respecto a la prueba en sí misma, los ensayos inmunométricos para TSH tienen una sensibilidad y especificidad superior al 99%

Entonces, el siguiente paso en el estudio del paciente con TSH elevada es el dosaje de T4 libre. Esto nos va a diferenciar dos situaciones claras: el hipotiroidismo subclínico, del hipotiroidismo clínico o manifiesto.

TRATAMIENTO

En los adultos mayores, el riesgo del daño con el tratamiento, complica el proceso de toma de decisiones. A pesar de la alta prevalencia de uso de hormona tiroidea en esta población, no hay datos concretos sobre cuándo tratar o cuál es la dosis de inicio en ancianos.

Tratamiento del hipotiroidismo clínico

La razón más importante para tratar el hipotiroidismo clínico es aliviar los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad al coma mixedematoso. En los ancianos, bajos niveles de TSH o altos niveles de T4 libre que aún están en rangos de normalidad están asociados con aumento en la mortalidad, pero lo mismo no es tan claro para altos niveles de TSH o bajos niveles de T4 libre. Gussekloo y cols. evaluaron una población general de personas mayores de 85 años de edad al comienzo del estudio y después de un seguimiento de 4 años concluyeron que los individuos ancianos con altos niveles de TSH tenían una prolongada esperanza de vida. Van den Beld y cols. mostraron que bajos niveles de T4 libre se asocian con mayor sobrevivencia a 4 años, reflejando un posible mecanismo adaptativo para prevenir catabolismo excesivo en el anciano.

“Con función tiroidea residual, la terapia de reemplazo requiere aproximadamente 1,6 mcg/kg de levotiroxina diaria. Los pacientes que son atiroideos (después de la tiroidectomía total y/o terapia de yodo radiactivo) y las personas con hipotiroidismo central pueden requerir dosis más

altas, mientras que los pacientes con hipotiroidismo subclínico o después del tratamiento para la enfermedad de Graves, pueden requerir menos.”(10)

Aunque algunos autores recomiendan iniciar con dosis más bajas que las usuales en los ancianos, la realidad es que no hay evidencia suficiente para dicha recomendación. Un estudio retrospectivo reciente evaluó la dosis de reemplazo sustitutiva de levotiroxina y no encontró diferencias entre jóvenes y adultos mayores con respecto a la dosis de levotiroxina utilizada.

La complicación más frecuente en el tratamiento del hipotiroidismo en el adulto mayor es la cardiológica, la levotiroxina aumenta la demanda miocárdica de oxígeno, lo que puede desencadenar isquemia miocárdica, arritmias, especialmente fibrilación auricular. Aunque esta entidad se presente en una tasa baja, es de buena práctica iniciar con dosis bajas y monitorear la respuesta cardiológica.

“No hay indicaciones concretas sobre cuándo y en qué dosis para iniciar la terapia de reemplazo de levotiroxina en ancianos con hipotiroidismo. Sin embargo, después de evaluar la tolerancia cardiovascular de una dosis inicial, la dosis debe ser aumentada gradualmente por 12,5-25 mcg cada cuatro a seis semanas hasta que el reemplazo sea adecuado, confirmado por la medición de TSH sérica.”(11)

Dado que el tratamiento del hipotiroidismo clínico o manifiesto no se discute, se propone un seguimiento estricto del mismo, con control de efectos adversos a la medicación para evitar el daño potencial del reemplazo hormonal a largo plazo.

Tratamiento del hipotiroidismo subclínico

Los motivos para tratar el hipotiroidismo subclínico son: controlar los síntomas, evitar la progresión al hipotiroidismo clínico, y la posibilidad de prevenir la mortalidad cardiovascular y de todas las causas que puedan estar asociadas a la enfermedad tiroidea subclínica. “La mayoría de los pacientes diagnosticados de hipotiroidismo subclínico tienen un bajo riesgo de complicaciones y es posible que el ser etiquetado como portador de una ‘enfermedad’ sea más peligroso que el riesgo real de posibles problemas”. (12) El manejo del hipotiroidismo subclínico en el adulto mayor aún es controversial. Hay guías publicadas a favor y en contra del tratamiento rutinario en ancianos. Muchos trabajos evaluaron la respuesta clínica al tratamiento del hipotiroidismo subclínico, y no pudieron mostrar mejoría en los síntomas. Sin embargo, gran cantidad de trabajos demostraron algún grado de mejoría en los factores de riesgo cardiovascular, relacionado al perfil lipídico.

En cuanto a la progresión al hipotiroidismo clínico, las dos características más importantes que sugieren progresión son: altos valores de TSH, especialmente cuando son mayores a 10 UI/L, y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa. Ambas medidas pueden ser seguidas por test periódicos, cada 6 meses o un año. La combinación de TSH alta con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos fue asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico. Gopinath y cols evaluaron los factores de riesgo pronósticos de base asociados con el hipotiroidismo clínico y subclínico.” El sexo femenino y la elevada TSH como variables continuas, fueron asociadas a mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico. La glucemia en ayuno, el recuento de glóbulos blancos y la obesidad (IMC mayor o igual a 30 kg/m²) fueron asociados con incremento en el riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico”. (13)

El hipotiroidismo subclínico ha sido asociado con un peor perfil de riesgo cardiovascular, tal como las alteraciones lipídicas. Sin embargo, la mayoría de la evidencia indica que el efecto del hipotiroidismo subclínico no es suficiente para incrementar la mortalidad cardiovascular o por todas las causas en el anciano. “El hipotiroidismo subclínico puede estar asociado con resultado cardíaco adverso si la TSH es mayor a 10 mUI/L, pero no hay evidencia de que tenga cualquier efecto cardíaco adverso en personas con TSH <10 mUI/L.” (14)

La indicación de tratamiento de los individuos con altos niveles de TSH (mayor o igual a 10mUI/L) y T4 libre normal es universalmente reconocido. Pero las estrategias para el manejo del hipotiroidismo subclínico leve, caracterizado por TSH entre 4,5 y 10 mUI/L es controversial. Se recomienda que los individuos con TSH por encima del valor de normalidad sean reevaluados a los 6-12 meses posteriores a fin de confirmar esta alteración persistente y descartar incrementos transitorios de TSH. La presencia de altos niveles de anticuerpos antitiroideos y altos niveles de TSH persistente (mayor de 10 mUI/L por más de 6-12 meses) se asocian a alto riesgo de progresión al hipotiroidismo clínico, lo que también podría ayudar a la decisión terapéutica.

El juicio clínico continúa siendo crucial en la toma de decisiones de tratamiento de ancianos con hipotiroidismo subclínico. Una vez hecho el diagnóstico, el paso siguiente es poner en la balanza los beneficios contra los riesgos de la intervención terapéutica.

Cuando se decide tratar el hipotiroidismo subclínico, las guías actuales recomiendan en individuos de 50-60 años y mayores iniciar con una dosis de 50 mcg de levotiroxina, a menos que tengan historia de enfermedad cardiovascular, en cuyo caso se recomienda iniciar con 12,5 a 25 mcg por día. En el seguimiento se realiza un dosaje de TSH cada 4 a 6 semanas luego de

iniciar tratamiento, teniendo como objetivos de TSH de 3 a 4 mUI/L en individuos de 60 a 75 años, y TSH de 4 a 6 mUI/L en los mayores de 75 años.

Riesgos del sobretratamiento

A pesar de la evidencia de que los individuos diagnosticados presentan beneficio clínico con el tratamiento, se ha estimado que el 20% de las personas que reciben levotiroxina son sobretratados, lo que lleva a bajos niveles de TSH y posibles efectos adversos asociados con el hipertiroidismo. Teniendo en cuenta que los adultos de edad avanzada pueden ser sobrediagnosticados con hipotiroidismo subclínico porque los límites normales de TSH ajustados por edad no se utilizan rutinariamente en la práctica clínica, están más expuestos a los efectos secundarios como resultado de un tratamiento excesivo. Aunque la decisión de tratar a adultos mayores con valores de TSH medianamente elevado puede ser apropiado para el alivio de los síntomas o mitigación de enfermedades cardiovasculares, los beneficios potenciales deben ser evaluados contra la posibilidad de exacerbar otros riesgos a los que son más susceptibles. Si el inicio de levotiroxina se considera apropiado, se recomienda un control cuidadoso de los niveles de TSH. Flynn y cols mostraron en un estudio poblacional de 17.684 personas con una media de edad mayor de 60 años recibiendo tratamiento con levotiroxina a largo plazo (>6 meses) que las concentraciones de TSH mayores de 4 mUI/L o menores a 0,03 mUI/L se asociaron con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, arritmias, y fracturas. Considerando que las personas mayores tienen una mayor probabilidad de éstas condiciones, independientemente de la función tiroidea, este estudio pone de relieve la necesidad de un ajuste cuidadoso de levotiroxina hasta alcanzar niveles de TSH apropiados. Debido a que las interacciones fármaco-fármaco pueden afectar a la farmacocinética de levotiroxina, la conciencia sobre el uso de medicamentos concomitantes es también esencial.

Además, debido a las diferencias en la biodisponibilidad de diferentes formulaciones de levotiroxina sintética, se recomienda que los individuos mantengan la misma marca de levotiroxina durante el tratamiento; si se requiere un cambio a otro producto de levotiroxina, los niveles de TSH deben ser estrechamente vigilados y ajustarse la dosificación en consecuencia para evitar efectos adversos.

DISCUSIÓN

En esta revisión han quedado claras las dudas (valga la contradicción) acerca del cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de esta patología. No sólo no hay algoritmos de manejo, sino que es necesaria una evaluación de riesgos y beneficios en todas y cada una de las instancias de atención, desde la solicitud de estudios de función tiroidea, hasta pacientes ya tratados por tiempo prolongado.

El diagnóstico debe empezar en la sospecha clínica, con un cuadro compatible, alejándose de la explicación de signos y síntomas “propios del envejecimiento”. Esto se logra conociendo la fisiología del envejecimiento. Una vez planteada la decisión diagnóstica, el primer paso debe ser el dosaje de TSH, y ante un valor elevado solicitar dosaje de T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa, así como una ecografía tiroidea. No podemos definir enfermedad en el anciano sólo con dosaje de TSH ya que ésta aumenta conforme avanza la edad. Recordando que existen elevaciones transitorias de TSH se recomienda confirmar la persistencia de dicha elevación durante 6-12 meses. Si persiste elevada, con T4 libre baja y anticuerpos positivos con ecografía compatible no hay dudas de que se trata de una Tiroiditis de Hashimoto, con indicación de tratamiento. Se iniciará levotiroxina con dosis bajas por recomendación de expertos, porque no se encontró mayor evidencia que avale esta conducta. Los aumentos serán progresivos de dosis cada 4 a 6 semanas y se titulará la dosis en función de la TSH y la tolerancia cardiovascular.

Si se trata de un hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con T4 normal), debemos evaluar varias cosas. El riesgo de progresión a enfermedad clínica es mayor en aquellos con TSH > 10 UI/L y anticuerpos positivos con ecografía compatible. En este punto se puede optar por el monitoreo estricto hasta la progresión, dado que no se ha demostrado beneficio en el tratamiento de este grupo, sobre todo en los más viejos. Y en el caso de iniciar tratamiento es necesario el control cardiológico correspondiente.

En todos los pacientes tratados se debe llevar a cabo un seguimiento y reevaluación permanente sobre los beneficios del reemplazo hormonal. Ya que por interacciones, nuevas comorbilidades o respuesta adversa al eutiroidismo puede que se necesite reconsiderar la indicación o la dosis.

CONCLUSIÓN

Los médicos que asistimos a adultos mayores tenemos la dificultad diaria de discernir entre fisiología y patología. A esto se le suma que si se pudo identificar la enfermedad, hay q resolver si el tratamiento propuesto desde la medicina interna para esa patología, se aplica al anciano que tenemos enfrente.

El intento de aplicar niveles de evidencia en la atención del adulto mayor se frustra en la ausencia de trabajos que los incluya, y nos lleva a arrastrar conclusiones de estudios hechos en adultos jóvenes, o con suerte, en adultos de “más de 40 años”, donde es difícil separarlos del resto. Y aunque intentemos aplicar reglas para esta población, caemos en la cuenta de que se trata de un grupo heterogéneo por definición, y sin desarraigar esta característica, se hace difícil diseñar un ensayo.

Considero crucial avanzar en el significado del diagnóstico de enfermedades tiroideas, especialmente en el hipotiroidismo clínico y subclínico en el anciano, ya que los síntomas asociados a la tiroides son muy similares a los síntomas del proceso de envejecimiento normal. Es importante conocer el hipotiroidismo subclínico y su efecto en adultos mayores, entender cómo se diagnostica, y reconocer cuándo el tratamiento puede ser apropiado. También ser conscientes de los riesgos potenciales, como la mayor incidencia de fracturas y arritmias, que podría resultar del sobretratamiento de los ancianos con elevación leve de la TSH. Son necesarios más estudios controlados y randomizados en la población anciana acerca de esta patología. La falta de evidencia científica que incluya a la población anciana hace que el juicio clínico prime en las decisiones en este grupo. Y estas decisiones se tomarán mejor cuanto más se conozca acerca de la fisiología y fisiopatología del hipotiroidismo en el anciano, pero sobre todo conociendo las características individuales de cada paciente, en función de su historia clínica y su valoración geriátrica integral.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Khandelwal D, Tandon N. Overt and Subclinical Hypothyroidism. Who to Treat and How. *Drugs* 2012; 72(1):17-33.
- (2) Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D y cols. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events An Individual Participant Data Analysis From 6 Prospective Cohorts. *Circulation*. 2012;126:1040-1049.
- (3) Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015; 63: 1495–1731.
- (4) Aggarwal, N., Razvi, S. (2013). Thyroid and aging or the aging thyroid? An evidence-based analysis of the literature. *Journal of thyroid research*, 2013.
- (5) Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:228–240.
- (6) Wijsman, L. W., de Craen, A. J., Trompet, S., Gussekloo, J., Stott, D. J., Rodondi, N., Mooijaart, S. P. (2013). Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PloS one*, 8(3), e59199.
- (7) Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, Caraccio N, Monzani F. Subclinical Hypothyroidism and Heart Failure Risk in Older People. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2013; 13: 13-21.
- (8) Idem (2)
- (9) Idem (7)
- (10) Garber JR, Cobin RH, Gharib H y cols. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988–1028.
- (11) Papaleontiou M, Haymart M R. Approach to and Treatment of Thyroid Disorders in the Elderly. *Med Clin North Am*. 2012 March; 96(2): 297–310.
- (12) Bensenor I, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging* 2012;7 97–111.
- (13) Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, et al. Five-year incidence and progression of thyroid dysfunction in older population. *Intern Med J*. 2010;40(9):642–649.
- (14) Idem (4)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Aggarwal, N., Razvi, S. (2013). Thyroid and aging or the aging thyroid? An evidence-based analysis of the literature. *Journal of thyroid research*, 2013.

Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, y cols. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1251–54.

Bensenor, I.; Olmos, R.D.; Lotufo, P.A. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging* 2012; 7:97–111.

Cooper, D.S. and Biondi, B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 2012; 379:1142-1154.

Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011;21(8):821–827.

Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT y cols. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:186–193.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H y cols. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18:988–1028.

Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D y cols. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events An Individual Participant Data Analysis From 6 Prospective Cohorts. *Circulation.* 2012;126:1040-1049.

Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, y cols. Five-year incidence and progression of thyroid dysfunction in older population. *Intern Med J.* 2010;40(9):642–649.

Gussekloo J, van Exel E, Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2006;292(21):2591–2599.

Hennessey JV, Espallat R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015; 63: 1495–1731.

Hollowell J, Staehling NW, Flanders D, y cols. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–499.

Khandelwal D, Tandon N. Overt and Subclinical Hypothyroidism. Who to Treat and How. *Drugs* 2012; 72(1):17-33.

Papaleontiou M, Haymart M R. Approach to and Treatment of Thyroid Disorders in the Elderly. *Med Clin North Am.* 2012; 96(2): 297–310.

Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, Caraccio N, Monzani F. Subclinical Hypothyroidism and Heart Failure Risk in Older People. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* 2013; 13:13-21.

Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2998–3007.

Somwaru LL, Arnold AM, Cappola AR. Predictors of thyroid hormone initiation in older adults: results from the cardiovascular health study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66(7):809–14.

Van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12): 6403–6409.

Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:228–240.

Waring AC, Arnold AM, Newman AB et al. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: The Cardiovascular Health Study All-Stars Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3944–3950.

Wijsman, L. W., de Craen, A. J., Trompet, S., Gussekloo, J., Stott, D. J., Rodondi, N., Mooijaart, S. P. (2013). Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PloS one*, 8(3), e59199.