

Hipertiroidismo subclínico y enfermedad cardíaca

J. ESCALADA

Sección de Endocrinología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria.
España.

MOTIVO DE CONSULTA

Una mujer de 68 años de edad fue remitida por su médico de atención primaria para que realizáramos un estudio tiroideo debido al hallazgo de los siguientes datos hormonales: TSH 0,03 mU/l (valor normal [N] = 0,17-4,1); T4 libre 1,4 ng/dl (N = 0,8-2,2) y T3 total 144 ng/dl. La paciente acudió a su médico por presentar clínica de astenia y palpitaciones de 2 meses de evolución, sin otros datos de interés.

ANTECEDENTES FAMILIARES

La madre de la paciente había sido operada de bocio 35 años antes y había fallecido a los 82 años de edad por causa no conocida.

El padre presentaba diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y había fallecido a los 70 años tras un infarto agudo de miocardio (IAM).

La paciente tenía 3 hermanos, dos de ellos sin antecedentes de interés, mientras que el otro había sido diagnosticado de bocio.

ANTECEDENTES PERSONALES

La paciente había sido diagnosticada de bocio hacía unos 40 años, sin que realizara ningún seguimiento médico.

La cifras de presión arterial (PA) se encontraban ocasionalmente elevadas, aunque no recibía tratamiento farmacológico.

La paciente había iniciado la menopausia a los 51 años y no había utilizado tratamiento hormonal sustitutivo (THS).

Usaba sal yodada de manera habitual.

No utilizaba fármacos de manera regular.

No tenía antecedentes de radioterapia en el cuello.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Se hallaron los siguientes datos: peso 61 kg; talla 1,59 m; índice de masa corporal (IMC) 24,1 kg/m²; PA 155/88 mmHg; la paciente se encontraba normocoloreada y normohidratada. No se apreciaba oftalmopatía. La palpación del bocio reveló un grado Ib/III, multinodular, con un nódulo dominante en el lóbulo izquierdo de 2 cm de diámetro, de consistencia normal, no doloroso y que acendía bien a la deglución. No se detectaron adenopatías en las cadenas cervicales ni supraclaviculares. La auscultación cardíaca reveló una arritmia completa a 120 lat/min, sin soplos. La auscul-

Correspondencia: Dr. J. Escalada.
Servicio de Endocrinología. Hospital Santiago Apóstol.
Olaguibel, 29. 01004 Vitoria. España.
Correo electrónico:javescalada@msn.com

Manuscrito recibido el 24-1-2003; aceptado para su publicación el 24-01-2003.

tación pulmonar puso de manifiesto un murmullo vesicular conservado. La exploración del abdomen fue normal, así como la de las extremidades.

ANALÍTICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Analítica

Se obtuvieron los siguientes datos: TSH 0,01 mU/l (N = 0,17-4,1); T4 libre 1,6 ng/dl (N = 0,8-2,2); T3 libre 2,6 pg/ml (N < 1,4-4,4); anticuerpos antitiroglobulina 33 U/l (N < 100); anticuerpos antiperoxidasa 6 U/l (N < 60); anticuerpos TSI 2 U/l (N < 10). El hemograma y la bioquímica fueron normales.

Electrocardiografía

Se observó fibrilación auricular, con una respuesta ventricular a 120 lat/min. El resto de la exploración fue normal.

Gammagrafía tiroidea (^{99m}Tc-pertecnetato)

Se observaron nódulos hipercaptantes, sobre todo uno en el lóbulo izquierdo, alternando con zonas hipocaptantes, compatible con bocio multinodular.

Radiografía de tórax

Se apreció un aumento de densidad en el mediastino superior; con una tráquea centrada de calibre normal. La silueta cardíaca se encontraba dentro de la normalidad.

PREGUNTA 1. ¿Qué valor de TSH es el aceptado para la definición de hipertiroidismo subclínico si utilizamos un ensayo de TSH de segunda generación?

- TSH < 0,01 mU/l.
- TSH < 0,5 mU/l.
- TSH < 0,1 mU/l.
- TSH < 0,05 mU/l.
- TSH < 0,3 mU/l.

PREGUNTA 2. De las siguientes, ¿cuál es la causa más frecuente de hipertiroidismo subclínico?

- Tratamiento con tiroxina.
- Adenoma tiroideo autónomo.
- Bocio multinodular.
- Aporte exógeno de yodo.
- Tiroiditis silentes.

PREGUNTA 3. ¿Cuál es la frecuencia del hipertiroidismo subclínico endógeno?

- Superior al 30% en la población mayor de 65 años.
- Superior al 20% en la población mayor de 60 años.
- Oscila entre el 1,5 y el 12,4%.
- Superior al 40% en la población mayor de 80 años.
- Todas son falsas.

PREGUNTA 4. En relación con el hipertiroidismo subclínico y la enfermedad cardíaca, señale la respuesta falsa.

- El HS aumenta 3 veces el riesgo de fibrilación auricular en la década siguiente.
- El HS exógeno tiene efectos adversos sobre la presión arterial y la función ventricular sistólica y diastólica izquierda.
- La concentración sérica de noradrenalina es significativamente menor en pacientes con hipertiroidismo subclínico exógeno, en comparación con pacientes eutiroideos.
- Se ha descrito una menor tolerancia al ejercicio en pacientes con hipertiroidismo subclínico exógeno.
- Se ha descrito un aumento de arritmias ventriculares en pacientes con hipertiroidismo exógeno.

PREGUNTA 5. ¿Qué tratamiento recomendaría a la paciente del caso descrito?:

- Primero suspender la sal yodada y tratamiento con un antitiroideo para restaurar la normalidad de TSH lo antes posible.
- Tratamiento con warfarina por el riesgo de embolismo sistémico.
- Si no se restaura el ritmo sinusal antes de 3 meses de haber normalizado TSH, es recomendable realizar cardioversión.
- El tratamiento definitivo sería con ¹³¹I.
- Todas son correctas.

PREGUNTA 6. Respecto al tratamiento con ¹³¹I, señale la respuesta correcta:

- Puede reducir el tamaño del bocio hasta en un 50% al cabo de 1-2 años.
- La incidencia de hipotiroidismo tras utilizar ¹³¹I en el tratamiento del bocio multinodular con hipertiroidismo subclínico es de un 50% al cabo de un año.
- La necesidad de una segunda dosis de ¹³¹I ocurre en el 75% de los pacientes.
- Es conveniente la administración de concomitante de corticoides, por el riesgo de tiroiditis tras utilizar ¹³¹I.
- Todas son correctas.

PREGUNTA 7. ¿Cuál de las siguientes es una indicación para reducir la dosis de tiroxina en un paciente con hipertiroidismo subclínico exógeno?

- Aparición de fibrilación auricular.
- Pérdida acelerada de la densidad mineral ósea.
- Oligomenorrea, amenorrea o infertilidad.
- Síntomas no específicos, como cansancio, hiperdefecación y palpitaciones.
- Todas son correctas.

PREGUNTA 8. De las siguientes afirmaciones, señale la falsa.

- Tras el hallazgo inicial del hipertiroidismo subclínico es recomendable repetir los tests de función tiroidea tras 8 semanas.

b. En muchos pacientes con hipertiroidismo subclínico endógeno que no tienen enfermedad nodular tiroidea ni complicaciones por el exceso de hormonas tiroideas, puede obviarse el tratamiento, pero deberían realizarse controles de hormonas tiroideas cada 6 meses.

c. En pacientes con hipertiroidismo subclínico exógeno, sin cáncer tiroideo, es recomendable reducir la dosis de tiroxina y repetir la determinación de hormonas tiroideas a las 2 semanas de dicha reducción.

d. En pacientes de alto riesgo para complicaciones cardíacas (ancianos) y con TSH < 0,1 mU/l se recomienda tratar el hipertiroidismo.

e. En presencia de fibrilación auricular, se recomienda usar bloqueadores beta para controlar la respuesta ventricular, siempre que no existan contraindicaciones para ello.

Definición de hipertiroidismo subclínico

El hipertiroidismo subclínico (HS) se define por la combinación de bajas concentraciones séricas de TSH con valores normales de T4 y T3 libres. La ausencia de síntomas formó parte inicialmente de la definición del HS, pero hoy día sabemos que pueden existir síntomas o signos sutiles de tirotoxicosis.

El HS se clasifica como endógeno (pacientes con exceso de producción hormonal tiroidea asociada a una enfermedad nodular tiroidea o enfermedad de Graves subyacente) o exógeno (pacientes con TSH indetectable como resultado del tratamiento con levotiroxina).

¿Qué valor de TSH es el apropiado para el diagnóstico del HS?

Algunos endocrinólogos han sugerido un valor menor que el límite inferior de la normalidad para un análisis de TSH en particular¹⁻³, y otros un valor menor de 0,1 mU/l⁴. En algunos estudios se han encontrado efectos cardiovasculares adversos en pacientes con concentraciones de TSH medias de 0,15 mU/l⁵. Organizaciones nacionales, como la American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)⁶ y el American College of Physicians⁷, han propuesto un valor de TSH menor de 0,1 mU/l, medido por un análisis de segunda o tercera generación. Una reciente revisión sostiene esta definición⁸.

Causas

La más común es el exceso de dosis de hormonas tiroideas^{2,3}. El resto de las causas incluye todas las alteraciones tiroideas que pueden ocasionar un hipertiroidismo clínic, como la autonomía tiroidea debida a un adenoma autónomo o bocio multinodular, la enfermedad de Graves leve o incipiente, la tiroiditis posparto o silente, la tiroiditis subaguda, y la ingesta de cantidades farmacológicas de yodo^{1,2}.

Hay que descartar otras causas que ocasionan bajas concentraciones de TSH y que no son HS, como el déficit hipotálamo-hipofisario, el síndrome del eutiroid-

deo enfermo, la recuperación del hipertiroidismo o depresión de la secreción de TSH ocasionada por fármacos (fundamentalmente, por tratamiento con dopamina, dobutamina o altas dosis de corticoides).

Frecuencia

Depende de la definición de TSH baja que se use, de la población estudiada y del método de hallazgo de casos. En una reciente revisión, la prevalencia iba del 1,5 al 12,4%⁹. Además, la mayoría de los estudios han incluido a pacientes ancianos¹⁰. Wiersinga¹¹ encontró una prevalencia de hipertiroidismo subclínico del 1%, con una progresión a enfermedad clínica del 5% por año, en una revisión de 8 estudios (publicados entre 1987 y 1993) que utilizaron análisis de TSH de segunda generación.

Efectos del HS sobre el corazón

Existen pocos ensayos aleatorizados, con un escaso número de pacientes incluidos y la mayoría de ellos sobre el HS exógeno (tabla 1)¹². Vamos a dividir los hallazgos referentes al HS en exógeno y endógeno.

Respecto al HS exógeno, la mayoría de los estudios encuentran un aumento de la frecuencia cardíaca media de 24 h, un incremento de la masa ventricular izquierda con tendencia al remodelado concéntrico y una alteración de la capacidad ventricular izquierda durante el ejercicio, así como una menor tolerancia al esfuerzo.

En cuanto al HS endógeno, sólo hay 3 estudios que hayan evaluado sus efectos sobre el corazón. En todos se encuentra un aumento de la frecuencia cardíaca media. Igualmente, se observa un incremento de la masa ventricular izquierda y una alteración de la relación ventricular.

Algunos estudios han demostrado que, en pacientes con HS, existe un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no de las arritmias ventriculares.

Estas anomalías mejoraron tras administrar bloqueadores beta o reajustar la dosis de L-T4 en los pacientes con HS exógeno, o de metimazol en pacientes con HS endógeno.

Evidencia epidemiológica sobre el HS y la fibrilación auricular

Estos datos proceden de estudios observacionales y epidemiológicos. La incidencia acumulada de fibrilación auricular a los 10 años en personas de 60 años o más es del 28% (riesgo relativo [RR] = 3,1) para concentraciones de TSH menores de 0,1 mU/l, del 16% (RR = 1,6) para valores de TSH de 0,1-0,4, y del 11% para valores de TSH normales¹³.

Reflexiones sobre los efectos cardíacos del HS

El significado pronóstico del aumento de la masa ventricular izquierda en el HS exógeno y endógeno

TABLA 1. Alteraciones cardiovasculares en el hipertiroidismo subclínico

Estudio, año y referencia bibliográfica	Pacientes (n)	Método	Causa	Frecuencia cardíaca	Masa VI	Función sistólica VI	Función diastólica VI	Repercusión sobre el ejercicio	Arritmias supra-ventriculares
Bell et al, 1983	7	Holter ECG	Exógeno	↑	-	-	-	-	-
Jennings et al, 1984	15	TIS	Exógeno	-	-	↓ PPE/TEVI	-	-	-
Boutin et al, 1986	16	Examen del pulso	Endógeno	↑	-	-	-	-	-
Banovac et al, 1989	18	TIS	Exógeno	-	-	↓ PPE, ↓ PPE/TEVI	-	-	-
Tseng et al, 1989	15	Eco	Exógeno	↔	-	↓ PPE, ↓ PPE/TEVI	-	-	-
Grund y Niewoehner, 1989	11	VG	Exógeno	↑	-	↔ FE	-	-	-
Biondi et al, 1993	20	Eco, Holter ECG	Exógeno	↑	↑	↑ VAFC	-	-	↑
Fazio et al, 1995	25	Eco-Doppler	Exógeno	↑	↑	-	↑ TRI, - ↓ PVT	-	-
Biondi et al, 1996	10	VG	Exógeno	↑	-	↔ FE	↓ velocidad de llenado	↓ FE	-
Ching et al, 1996	11	Eco, Holter TA	Exógeno	↔	↑	↔ FE	-	-	-
Shapiro et al, 1997	17	Eco-Doppler, Holter ECG	Exógeno	↔	↑	↔ FE	↔ PVT	-	↔
Biondi et al, 1999	60	Eco-Doppler, Holter ECG	Exógeno	↑	↑	↑ VAFC	↑ TRI, ↓ PVT	-	↑
Mercuro et al, 2000	19	Eco-Doppler, TECP	Exógeno	↔	↑	↔ FE	↑ TRI, ↔ PVT	↓ pico trabajo, ↓ VO ₂ , ↓ umbral anaeróbico VO ₂	-
Biondi et al, 2000 ⁵	23	Eco-Doppler, Holter ECG	Endógeno	↑	↑	↑ VAFC, ↑ aceleración aórtica	↑ TRI, ↓ PVT	-	↔
Sgarbi et al, 2000	10	Eco-Doppler, Holter ECG	Endógeno	↑	↑	↑ VAFC	-	-	↑

↑: aumenta; ↔: no cambia; ↓: disminuye; VI: ventrículo izquierdo; TIS: tiempo de intervalo sistólico; VG: ventriculografía gammagráfica; TECP: test de ejercicio cardiopulmonar; PPE: período de preyección; TEVI: tiempo de eyección de ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección; VAFC: velocidad de acortamiento de fibras circunferenciales; TRI: tiempo de relajación isovolumétrica; PVT: razón pico de velocidad transmitral; VO₂: captación de oxígeno. Modificada de Biondi B, et al¹².

no está claro debido a la escasez de estudios epidemiológicos sobre el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Parle et al¹⁴, en un estudio realizado en personas mayores de 60 años que no recibían tratamiento con tiroxina, detectaron que el 1,7% tenía concentraciones de TSH menores de 0,1 mU/l, y que el 4,3% tenía concentraciones de 0,1-0,5 mU/l, utilizando un análisis de TSH de segunda generación. Pues bien, encontraron un aumento de la mortalidad cardiovascular en los primeros 5 años de seguimiento en aquellos pacientes con valores de TSH menores de 0,5 mU/l, en comparación con los que tenían valores normales de TSH. Este aumento de la mortalidad fue el mismo para las 20 personas con valores de TSH menores de 0,1 mU/l que para las 51 con TSH de 0,1-0,5 mU/l, pero no se suministran datos para el análisis de subgrupos. Hubo 14 muertes en los primeros 5 años de esta cohorte de 71 personas con valores bajos de TSH. En estudios futuros se necesitará un mayor número de pacientes para confirmar esta observación.

Aunque el aumento de la masa ventricular izquierda encontrada en pacientes con HS no es lo suficientemente importante como para clasificarla de hipertrofia de ventrículo izquierdo, se cree que puede ser más perjudicial que beneficiosa¹⁵. El aumento de la frecuencia cardíaca puede también incrementar el riesgo de muerte cardiovascular y no cardiovascular¹⁶. Finalmente, debido al riesgo de fibrilación auricular, el HS en pacientes ancianos puede considerarse un factor de riesgo de tromboembolismo.

Tratamiento

Tratamiento del HS

Independientemente de la concentración de TSH necesaria para el diagnóstico del HS, las guías de tratamiento para valores bajos de TSH dependerán de la interpretación de los estudios previamente publicados y de la confirmación de los hallazgos de Parle et al. Mientras tanto, en pacientes en tratamiento susti-

tutivo con tiroxina, la dosis debe ajustarse para obtener una concentración normal de TSH. En pacientes con HS endógeno debido a adenoma tiroideo tóxico o a bocio multinodular, cuya TSH es consistentemente menor de 0,1 mU/l, es poco probable que la función tiroidea vuelva espontáneamente a la normalidad y se recomienda tratamiento con ^{131}I o cirugía, especialmente en ancianos. Para otros pacientes con concentraciones de TSH indetectables, la decisión de aplicar un tratamiento o seguir en observación dependerá de la anomalía tiroidea subyacente, de la edad del paciente, de la duración de la anomalía y de la presencia o ausencia de síntomas o enfermedad cardiológica. Para el American College of Physicians⁷, los potenciales beneficios de tratar el HS son de momento sólo teóricos. Una TSH suprimida aumenta el riesgo de fibrilación auricular, pero dos tercios de los pacientes con estos valores de TSH mantienen un ritmo sinusal al cabo de 10 años de seguimiento. Debido a la inexistencia de estudios aleatorizados sobre el tratamiento antitiroideo en personas asintomáticas, el efecto del tratamiento temprano para prevenir la fibrilación auricular es desconocido. Dados los escasos datos disponibles en la actualidad, no está claro que la monitorización de la población con tests de función tiroidea pueda: *a*) prevenir el desarrollo espontáneo del hipertiroidismo clínico o de fibrilación auricular, o *b*) disminuir el tiempo empleado en estos estadios. Se precisan estudios adicionales para determinar si existen marcadores de progresión de la enfermedad que ayuden a identificar a las personas de alto riesgo para estas complicaciones. La AACE recomienda que todos los pacientes con HS se sometan periódicamente a valoraciones clínicas y de laboratorio para determinar las opciones terapéuticas de forma individual. Una vez se detecta un valor de TSH suprimido en un paciente determinado, es conveniente su confirmación para asegurar que la supresión de TSH es permanente y no transitoria. Por tanto, la AACE aconseja revalorar TSH, T4 y T3 libres 2-4 meses después del hallazgo de la supresión de TSH. Si se mantiene la supresión de TSH ($< 0,1$ IU/l), el tratamiento debe realizarse de forma individual en cada paciente. Por ejemplo, pacientes con síntomas de hipertiroidismo, fibrilación auricular o pérdida inexplicada de peso serían candidatos a tratamiento. También debería considerarse el tratamiento en pacientes con bocio multinodular. Las opciones terapéuticas incluyen fármacos antitiroideos o yodo radiactivo¹⁷.

Tratamiento de la enfermedad cardíaca en el HS

El uso de bloqueadores beta es habitual en pacientes con tirotoxicosis, sobre todo utilizados de manera temprana, hasta alcanzar el eutiroidismo, pero se discute su papel profiláctico sobre la disritmia en la tirotoxicosis¹⁸. Sin embargo, el Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología en

un documento reciente¹⁹ recomiendan usar bloqueadores beta si es necesario controlar la respuesta ventricular. Respecto a la anticoagulación oral, en general se recomienda considerarla en pacientes con fibrilación auricular y tirotoxicosis para lograr un coeficiente normalizado internacional (INR) de 2-3^{20,21}; sin embargo, algunos autores defienden que la relación beneficio/riesgo está por demostrar¹⁸. Finalmente, en cuanto a la cardioversión en la fibrilación auricular de la tirotoxicosis, se recomienda su realización si el paciente permanece en fibrilación transcurridos 3 meses tras alcanzar el eutiroidismo²¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:37-49.
2. Ross DS. Subclinical thyrotoxicosis. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's. The thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; p. 1007-12.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
4. Charkes ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1996;6:391-6.
5. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4701-5.
6. Subclinical hyperthyroidism: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists [editorial]. *Endocrine Practice* 1999;5:220-1.
7. American College of Physicians. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;129:141-3.
8. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:512-6.
9. Haden ST, Marqusee E, Utiger RD. Subclinical hyperthyroidism. *Endocrinologist* 1996; 5:322-7.
10. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998;8:803-13.
11. Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med* 1995; 46:197-204.
12. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-14.
13. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Balter E, Bachazach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
14. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-15. year cohort study. *Lancet* 2001;358:861-5.
15. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1454-9.
16. Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart As-

- sociation Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999;149:853-62.
17. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.
 18. Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:963-7.
 19. Fuster V, Ryden LE. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-65.
 20. Vanderpump M, Ahlquist J, Franklyn J, Clayton R. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ* 1996;313:539-44.
 21. Nakazawa H, Sakuri K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982;72:903-6.