

Introspección

Diagnóstico de Disfunción Tiroidea

Fernando Bolaños-Gil de Montes

31 de Mayo de 2019

Resumen

Los exámenes de laboratorio de mayor utilidad para confirmar el diagnóstico clínico de disfunción tiroidea son la determinación de tirotrófina (TSH) por método inmunométrico (IMA) y la de tiroxina libre y, en caso de sujetos asintomáticos con factores de riesgo, se recomienda llevar a cabo escrutinio solo con determinación de TSH. Como límites de referencia de TSH en sujetos normales se aceptan los comprendidos entre 0.4 a 4.0 a 4.5 mUI/L, aunque existe controversia a este respecto de acuerdo a algunos autores, quienes recomiendan límites superiores más bajos, lo que resulta en un incremento de la sensibilidad a expensas de una menor especificidad en el diagnóstico de hipotiroidismo. Asimismo, se ha demostrado aumento del límite superior de TSH en poblaciones con ingesta aumentada y disminuida de yodo y en la edad avanzada. Durante el embarazo la American Thyroid Association (ATA) recomienda establecer los valores normales de TSH y de las hormonas tiroideas en la población en estudio y, en caso de no contar con las mismas, considerar 4.0 mUI/L como límite superior normal, en el primer trimestre, lo que equivale a una reducción de 0.5 mUI/L al límite superior en ausencia de embarazo, debido al estímulo producido por las gonadotropina coriónicas placentarias sobre la tiroides. En caso de que en escrutinio de disfunción tiroidea se obtenga un valor superior de TSH a 2.5 mUI/L, se recomienda la determinación de anticuerpos contra peroxidasa y valorar tratamiento con levotiroxina. No se recomienda practicar escrutinio de disfunción tiroidea en los pacientes hospitalizados, a menos que la sospecha diagnóstica lo amerite. Dada la frecuencia de disfunción tiroidea en los sujetos que reciben Amiodarona, se recomienda llevar a cabo escrutinio antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 6 meses. *Rev Med Clin* 2019;3(2):70-81.

Palabras clave: hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de eutiroides enfermo, amiodarona, embarazo.

Resumen

Diagnosis of Thyroid Dysfunction

Laboratory tests used to confirm the diagnosis of thyroid dysfunction include immunometric thyrotropin assay (TSH) and free thyroxine (T4L) immunoassay, the TSH determination recommended as a screening tool to diagnose thyroid dysfunction in apparently normal population or better and because of economic factors, in apparently normal population with risk factors. Normal TSH reference values accept a normal lower limit of TSH of 0.4 mUI/L and an upper limit from 4 to 4.5 mUI/L, although some authors propose a lower upper limit, which results in an increase in sensitivity and lower specificity for the diagnosis of hypothyroidism. Also, some studies report that TSH normal values are higher in high and low iodine intake, as well in advanced age and lower in the first trimester of pregnancy. In case of a screening TSH values higher than 2.5 mUI/L in pregnancy, the ATA recommends the practice of antiperoxidase antibodies and if positive, to evaluate thyroid hormone treatment. It is not useful the practice of thyroid function tests in hospitalized patients unless clinical data suggestive of thyroid dysfunction are obvious. Due to the frequency of thyroid function disorders inpatients receiving Amiodarone, it is advised to screen for thyroid dysfunction before and every six months during treatment. *Rev Med Clin* 2019;3(2):70-81.

Key Words: hyperthyroidism, hypothyroidism, euthyroid sick syndrome, amiodarone, pregnancy.

Autores:

El Dr. Fernando Bolaños Gil de Montes es médico especialista en Endocrinología, adscrito al Hospital Bernardette en Guadalajara, Jal

Correspondencia:

Av. Miguel Hidalgo y Costilla N° 930, Col. Americana Zona Centro, 44200 Guadalajara, Jal. fenandob@hotmail.com

DIAGNÓSTICO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA

Las pruebas consideradas para el estudio de la fisiología y patología tiroideas comprenden pruebas que miden a las hormonas tiroideas circulantes, las que juzgan las acciones de las hormonas tiroideas, generalmente indirectas, las que valoran la morfología de la glándula tiroidea (imagenología), tales como ultrasonido, gammagrafía y tomografía axial computarizada (TC), pruebas que juzgan la integridad del eje hipotálamo hipófisis tiroidea y otras pruebas, (Ej.: anticuerpos tiroideos, determinación de tiroglobulina).¹⁻⁴

Las pruebas de función tiroidea recomendadas para el diagnóstico de disfunción de la glándula comprenden los siguientes exámenes de laboratorio:

- Determinación de tirotrófina (TSH) por método inmunométrico (IMA)
- Tiroxina total en suero (T4T)
- Triyodotironina total (T3T)
- T4 y T3 libres (T4L, T3L)

Algunos autores también consideran además en este grupo a la determinación de anticuerpos contra peroxidasa, de especial utilidad para confirmar el diagnóstico de tiroiditis autoinmune (TAI).^{5,6}

Los estudios de función tiroidea que miden las acciones de las hormonas tiroideas, tales como el colesterol en suero, la tendocinemetría, la edad ósea y la determinación de creatina fosfoquinasa (CPK), no se consideran de primera elección para el diagnóstico de disfunción de la glándula, dada su poca especificidad, aunque pueden ser de utilidad en casos difíciles cuando los resultados de los estudios convencionales son contradictorios.

Los métodos de radioinmunoanálisis de primera generación carecen de sensibilidad suficiente para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo, puesto que su límite inferior para la

cuantificación de TSH es de 1 mUI/L. Con el paso del tiempo y dado el desarrollo de técnicas inmunométricas más sensibles y teniendo en cuenta la relación logarítmica linear negativa entre los valores de T4L circulantes y los de tirotrófina (TSH) en suero, significando esto que pequeños cambios de las concentraciones de T4L se acompañan de amplias modificaciones de TSH, se ha incrementado la sensibilidad para el diagnóstico de hipertiroidismo, si bien su especificidad se encuentra afectada debido a factores que alteran su determinación, tales como fármacos (corticosteroides y agonistas dopaminérgicos) y diversas alteraciones fisiológicas y fisiopatológicas, como ocurre en el primer trimestre del embarazo y en el síndrome de eutiroideo enfermo. Las principales indicaciones para la determinación de TSH: escrutinio y diagnóstico de disfunción tiroidea, seguimiento de pacientes con hipotiroidismo en tratamiento substitutivo, seguimiento de pacientes hipertiroideos bajo tratamiento y sujetos con tratamiento supresivo por diagnóstico de cáncer de tiroides.⁷⁻⁹

En relación con los estudios encaminados a determinar los valores de referencia de TSH, contamos con el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), estudio en el que se practicaron determinaciones de TSH, hormonas tiroideas (HT) y anticuerpos contra tiroglobulina y peroxidasa en 13,344 sujetos de ambos sexos, mayores de 12 años excluyendo a embarazadas, aquellos con ingesta de andrógenos o estrógenos, hiper o hipotiroidismo o con anticuerpos tiroideos. En los sujetos normales el promedio de TSH fue de 1.4 mUI/L con variaciones étnicas y en relación con la edad, con límites de confianza de 95 % de 0.45 a 4.12 mUI/L, observándose incremento de los valores de TSH a partir de los 20 años y una relación entre los valores de yodo/creatinina urinarios y los de TSH.¹⁰ En otro estudio en 452 sujetos sin historia personal o familiar de enfermedad tiroidea, en quienes además se excluyeron sujetos con ultrasonido tiroideo anormal, se informaron como límites de referencia de TSH (percentiles 2.5 y 97.5) de 0.4 a 3.77, con tendencia de la curva de distribución hacia valores elevados de TSH.¹¹ Dado que en un estudio se informó que sujetos con TSH mayores de 2.5 mUI/L evolucionaron a largo plazo a hipotiroidismo, se con-

sideró conveniente utilizar un rango de valores de referencia de TSH más corto;¹² sin embargo, dado que la curva de distribución de TSH en los grupos de la población general estudiados se encuentra sesgada hacia valores altos de TSH y de que el hallazgo de alteraciones sugestivas de tiroiditis de Hashimoto no necesariamente implican disfunción tiroidea, se aceptan como valores de referencia en plasma los comprendidos entre 0.4 a 4.0 a 4.5 mUI/L.¹⁻⁴ Además de esto, el reducir el valor superior normal de TSH a 2.5 mU/L incluiría a un número muy grande de sujetos con anticuerpos tiroideos negativos y, por lo tanto, susceptibles de tratamiento innecesario con hormonas tiroideas (HT).¹³

El límite superior de referencia de TSH (percentila 97.5) en adultos sin patología tiroidea y excluyendo el embarazo en población de los Estados Unidos, varía con la edad; y es así que se han observado límites superiores de TSH de 5.9 y 7.5 mUI/L en sujetos entre 70 y 79 años y en aquellos de 80 años o mayores respectivamente. Para explicar este fenómeno se ha postulado una alteración del punto de ajuste hipotálamo hipofisario para la secreción de TSH, una mayor frecuencia de hipofunción tiroidea en relación con la edad o bien, reducción de la actividad biológica de la hormona.¹⁴⁻¹⁶

En sujetos menores de 65 años valores de TSH entre 4.4 y 10 mU/L sin síntomas de hipotiroidismo y con T4 y T3 libres normales se consideran como hipotiroidismo subclínico y en sujetos con estos valores con síntomas o con valores de TSH mayores de 10 mU/L se acepta corresponden a hipotiroidismo manifiesto. Desde el punto de vista metodológico, se debe tener en cuenta que la determinación de TSH, también se puede afectar por 1) reactividad cruzada con isoformas de TSH 2) anticuerpos endógenos dirigidos contra la molécula de TSH, 3) presencia de anticuerpos heterófilos y 4) efecto de fármacos.¹⁷

T4, T3 total y libres (T4L Y T3L)

La determinación de las hormonas tiroideas circulantes incluye a la determinación de T4 y T3 totales y T4 y T3 libres. Dado que la fracción de hormonas tiroideas totales, debido a su

unión con proteínas transportadoras se modifica por muchos factores y que la fracción libre es la fracción activa, se prefiere la determinación de las fracciones libres para confirmar el diagnóstico de disfunción tiroidea,⁴ aun así, la presencia de anticuerpos heterófilos como el factor reumatoide, la biotina y la heparina pueden causar falsas elevaciones de la T4L.¹⁸ Recientemente se ha obtenido mayor precisión para cuantificar las hormonas tiroideas libres con la combinación de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem.¹

Índice de captación de T3 por resinas

El índice de captación de T3 por resinas constituye un estudio de laboratorio que mide en forma indirecta la capacidad de transporte de las proteínas fijadoras de hormonas tiroideas y su saturación por éstas.

En el ensayo se coloca el suero problema y una cantidad conocida de T3 marcada con yodo 125, así como una resina como carbón dextrán con menor afinidad por la T3 que las proteínas del suero, permitiendo así la competencia de la T3 marcada entre el suero problema y la resina. Posteriormente se centrifuga la mezcla de los componentes mencionados y se extrae el suero del paciente, lo que permite medir la cantidad de T3 radiactiva que quedó en la resina, la que es inversamente proporcional a la capacidad de fijación de T3 por el suero problema y directamente proporcional a la saturación de los sitios de fijación por las hormonas tiroideas.

Teniendo esto en cuenta, la captación de T3 por la resina se encuentra elevada en caso de saturación de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas por aumento de estas o por deficiencia de proteínas transportadoras y baja en caso de disminución de hormonas tiroideas en el plasma problema a bien, aumento de la cantidad de proteínas transportadoras. El resultado del ensayo se informa dividiendo el índice de captación de T3 por la resina problema entre la poza encontrada en sujetos normales y varía de 0.75 a 1.25.¹⁸

Escrutinio de disfunción tiroidea

Dada la mayor frecuencia de disfunción tiroidea y aunque no existen estudios controlados para demostrar su ventaja, es útil llevar a cabo su investigación en los siguientes grupos de riesgo:^{1,19,20}

- Mujer igual o mayor a 50 años (*College of American Pathologists*)
- Hombre igual o mayor de 60 años o mayor (*American Academy of Family Physicians*)
- Embarazo (con factores de riesgo)
- Después de la menopausia
- Antecedentes familiares de enfermedades tiroideas
- Ser familiar o residente en zona bociógena
- Alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad, demencia, temblor)
- Hipercolesterolemia
- Hiponatremia
- Hiperlipoproteinemia
- Arritmias cardiacas (extrasístoles, taquiarritmias, bradicardia)
- Alteraciones menstruales
- Infertilidad
- Síndrome metabólico
- Pérdida de peso
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Down
- Presencia de otra enfermedad autoinmune (vitíligo, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, hepatitis por virus C, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, etc.)
- Historia de radiación (yodo radiactivo o radioterapia al cuello)

ALTERACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA PRODUCIDAS POR FÁRMACOS, OTRAS CONDICIONES Y SUSTANCIAS

Al analizar las pruebas de función tiroidea debe tenerse en cuenta que las mismas pueden alterarse por diversos mecanismos, los que incluyen absorción de las hormonas en sujetos bajo tratamiento substitutivo o supresivo, alteraciones a nivel hipotálamo hipofisario, de su síntesis y secreción, de su transporte en la circulación, de su metabolismo y excreción. En los siguientes párrafos se anotan principales factores y niveles en que se puede alterar la determinación de las hormonas tiroideas.^{1,22-24}

Fármacos que alteran la absorción de las hormonas tiroideas^{6,21}

- Colestiramina
- Colestipol
- Sales de calcio
- Antiácidos
- Antagonistas de la bomba de protones.
- Sucralfato
- Sulfato ferroso

Alteración de la función hipotálamo-hipofisaria^{5,6,21,24}

- Citoquinas (IL-1, IL-6, FNT)
- Glucocorticoides
- Dopamina (exógena y endógena)
- Corticosteroides
- Agonistas dopaminérgicos
- Octreótido
- Metformina

Alteración de la síntesis y/o liberación de hormonas tiroideas

- Iodo (hipotiroidismo en tiroiditis autoinmune, hipertiroidismo por fenómeno de Basedow)
- Amiodarona (Efectos por su alto contenido en yodo 75mg/200mg, hipertiroidismo por Jod Basedow, hipotiroidismo en tiroiditis autoinmune, tiroiditis por amiodarona)
- Litio (Inhibición de la liberación de hormonas tiroideas)
- Interferón (hipertiroidismo, hipotiroidismo)
- Inhibidores de la tirocincinasa (hipotiroidismo).
- Aminoglutetimida (inhibición de la organificación)
- Sulfonilureas (inhibición de la organificación)
- Sulfonamidas (Inhibición de la organificación)

Alteraciones del transporte de las hormonas tiroideas (En especial en la cuantificación de hormonas tiroideas totales)

- Disminución de la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG): Andrógenos, danazol, glucocorticoides, ácido nicotínico
- Aumento de TBG: estrógenos, tamoxifen, raloxifen, metadona, clofibrato, heroína, mitotane
- Porfiria aguda intermitente, hepatitis

Desplazamiento de tiroxina de sus proteínas transportadoras (En especial en la cuantificación de hormonas tiroideas totales)

- Salicilatos: Salasalazina, furosemida, heparina, algunos antiinflamatorios no esteroides

- Depuración de T4 aumentada: Difenilhidantoína, carbamezapina, rifampicina, fenobarbital,⁶ síndrome nefrótico
- Conversión disminuida de T4 a T3: Amiodarona, glucocorticoides, compuestos yodados, propiltiouracilo, propranolol, nadolol, edad avanzada, ingesta calórica disminuida

DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO

La forma más frecuente de hipotiroidismo en el adulto es la enfermedad tiroidea autoinmune y corresponde a hipotiroidismo primario manifiesto cuando existe cuadro clínico de hipotiroidismo y la TSH es mayor de 4.4 mUI/l, aún con valores de T4L normales o bien a hipotiroidismo subclínico, en caso de sujetos asintomáticos con T4L normal y valores de TSH entre 4.4 y 10 mUI/ml. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico oscila entre 3 y 8.3% y en estos casos se recomienda practicar determinación de anticuerpos contra peroxidasa.^{1,25}

En pacientes con hipotiroidismo secundario, los valores de TSH se encuentran bajos o inadecuadamente normales. En estos pacientes se recomienda la determinación de otras hormonas hipofisarias, tales como cortisol, hormona estimulante del folículo (FSH) y luteinizante (LH), así como hormona del crecimiento y prolactina, lo que puede ser de ayuda para establecer el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo primario y secundario.

DIAGNÓSTICO DE TIROTOXICOSIS

La sospecha diagnóstica de tirotoxicosis se confirma con el hallazgo de determinación de tirotrófina (TSH) baja y tiroxina libre (T4L) elevada. En caso de síntomas vagos o poco definidos de tirotoxicosis se recomienda su escrutinio mediante determinación únicamente de TSH:²⁶ en relación con esto, debe tenerse en mente la existencia de formas nonsintomáticas tirotoxicosis que ameritan investigación, tales como diarrea inexplicable, taquicardia, extrasístoles, temblor de acción y fibrilación auricular, ésta última con una prevalencia de 2 a 20% en la tirotoxicosis,

con aumento con la edad y en 1 % o menos de los casos de sujetos con esta arritmia.^{27,28}

En el caso de observar una TSH suprimida con T4L normal, cabe la posibilidad de tirotoxicosis subclínica o por triyodotironina (T3 toxicosis), informada ésta en un 5 % de los casos de tirotoxicosis (26), por lo que se recomienda determinar esta hormona.

En caso de tirotoxicosis florida, en especial si hay exoftalmos o bocio, se recomienda la determinación tanto de TSH como de T4 libre para confirmar el diagnóstico.²⁶ El esquema de la tabla 1, muestra las diferentes posibilidades de acuerdo con los resultados de la determinación de las hormonas tiroideas.

cm

PERFIL HORMONAL			INTERPRETACIÓN
TSH	T4L	T3	
Normal	Normal		Eutiroidismo
Disminuida	Elevada		Tirotoxicosis
Normal o Elevada	Elevada		Adenoma Secretor de TSH Resistencia a Hormonas Tiroideas
Disminuida	Normal	Elevada	T3 Toxicosis
Disminuida	Normal	Normal	Tirotoxicosis Subclínica
Disminuida	Normal o Disminuida	Disminuida	Fármacos (L-Dopa, Dopa Agonistas) Síndrome de Euteriideo Enfermo Alteración Hipotálamo-hipofisiaria

Tabla 1. Perfil hormonal de acuerdo a la situación clínica

Alteraciones de la función tiroidea observadas durante el tratamiento de la tirotoxicosis

Las tres principales modalidades terapéuticas en el tratamiento del hipertiroidismo son el yodo radiactivo, las tiocarbamidas y la cirugía. En los Estados Unidos el tratamiento con ¹³¹I es preferida sobre las otras y en Europa y Japón se utilizan las drogas antitiroideas más frecuentemente.²⁹ Aunque en nuestro país no poseemos un dato global al respecto, muy probablemente utilizemos con mayor frecuencia la primera modalidad terapéutica.

En los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves tratada con ¹³¹I, se obtiene remisión del hipertiroidismo en un 69 a 90 %, dependiendo esto de la dosis administrada y

del tamaño de la glándula, con desarrollo de hipotiroidismo posterior con una frecuencia de 2 a 3 por año, con menor remisión cuando se administran tiocarbamidas previamente.^{29,30}

Después de la administración de ¹³¹I los valores de hormonas tiroideas pueden disminuir, o aumentar, dependiendo esto del volumen tiroideo,³⁰ así como con la administración previa de tiocarbamidas; el incremento se ha explicado por aumento de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides en la enfermedad de Graves, así como por la liberación de hormonas tiroideas por la tiroiditis producida por el yodo radiactivo.³¹⁻³⁶ Los valores de TSH pueden quedar suprimidos varios meses después de la administración de ¹³¹I, por lo que el seguimiento inicial debe hacerse con determinaciones de T4 y T3 libres.²⁹

DISFUNCIÓN TIROIDEA Y EMBARAZO

En el embarazo aumentan los valores de T4T debido a incremento de la globulina transportadora de tiroxina; asimismo, el incremento de gonadotropina coriónica (HCG) estimula al receptor de TSH, lo que reduce los valores de ésta hormona en 0.1 a 1 mUI/L en el primer trimestre, dependiendo esto de los valores de hCG. En la tirotoxicosis gestacional (prevalencia de 3 %) la concentración de hCG puede llegar a valores mayores de 200, 000 UI/L en el primer trimestre, asociarse con hiperemesis gravídica y manifestarse por náusea, vómitos y datos clínicos de hipertiroidismo.^{5,37-39}

Debido los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo, la ATA recomienda establecer los valores normales de TSH de acuerdo con cada población, con ingesta adecuada de yodo y con anticuerpos tiroideos negativos y, en caso de no contar con ellos, reducir 0.4 mUI/L el límite inferior y 0.5 mUI/L el superior en relación con los valores de TSH aceptados como normales en ausencia de embarazo en la fase tardía del primer trimestre del embarazo, teniendo como base a los valores normales en ausencia de embarazo en el segundo y tercer trimestre. En caso de que en el escrutinio de disfunción tiroidea en la embarazada se observen valores de TSH por arriba de 2.5 mUI/ml se recomienda solicitar anticuerpos contra peroxidasa y administrar hormonas tiroideas si estos resultan positivos, dada la mayor frecuencia de pérdidas fetales y parto prematuro en este grupo³⁹

En relación con los valores de T4T, los niveles se incrementan en las primeras semanas del embarazo, hasta llegar a un aumento de cerca del 50 % sobre los valores previos. En cuanto a los valores a considerar como normales de T4 libre (T4L) en estos casos, se recomiendan los establecidos en la población normal estudiada, considerándose hipotiroxinemia aislada a valores de T4L en los percentiles inferiores 2.5 a 5, con niveles de TSH normales.^{5,37}

El desarrollo de disfunción tiroidea en el embarazo tiene una prevalencia del 2 al 4 % y se asocia con una mayor frecuencia de pérdidas fetales, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, hipertensión arterial y en el hipotiroidismo manifiesto preclamsia, hipertensión arterial gestacional, aborto, retraso mental del producto y bajo peso neonatal y en caso de hipotiroidismo subclínico (prevalencia hasta de 15 %),³⁷ el desarrollo de efectos adversos maternos y fetales los que han consistido en pérdidas fetales, preclamsia, hipertensión arterial gestacional y disminución del cociente intelectual en el producto de acuerdo con algunos estudios, teniendo como referencia un valor superior a 4 a 5mUI/L de TSH; a este respecto Negro informa efectos adversos en caso de valores por arriba de 2.5mUI/L en un estudio prospectivo.^{37,40}

El hipertiroidismo en el embarazo se diagnostica en base al hallazgo de TSH inhibida y T4L y/o T3 elevadas y sus causas más frecuentes en el primer trimestre son la tirotoxicosis transitoria del embarazo y la enfermedad de Graves (Prevalencia 0.5 %).⁵ En el primer caso el diagnóstico se hace en base a un hipertiroidismo poco importante, ausencia de bocio y presencia de vómitos. En estos casos, la determinación de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH y los valores de gonadotropina coriónica pueden ser de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial.³⁹

En la paciente embarazada con historia o enfermedad de Graves presente se recomienda practicar determinación de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH y en caso de resultar tres veces los valores normales investigar tirotoxicosis en el feto con ultrasonido, para valorar la frecuencia cardiaca, el grado de maduración fetal y la presencia de bocio.³⁹

SÍNDROME DE ENFERMEDAD NO TIROIDEA (SENoT)

La función tiroidea en los padecimientos sistémicos es compleja y se acompaña de cambios tanto a nivel de la fisiología del eje hipotálamo hipófisis tiroides como a nivel periférico, incluyendo el transporte, metabolismo y captación

celular de las HT.⁴¹ Los nombres que se han dado a estas alteraciones han sido “síndrome de enfermedad no tiroidea”, “síndrome de eutiroido enfermo” (SEE) y “síndrome de T3 baja”. Estas alteraciones se pueden observar hasta en el 75 % de los pacientes hospitalizados y el hallazgo T3 y T4 bajas se ha considerado mal factor pronóstico,^{41,42} habiéndose informado una mortalidad de 50 % cuando la T4 total disminuye a 50 mmol/L (3.88 ug/dl) y de 80 % en caso de valores de 25mmol/L (1.96 ug/dl) o menores.⁴³

Alteraciones metabólicas de las HT en el SEnoT

Las alteraciones en el SEnoT dependen de su severidad; en casos poco severos la T3 en suero se encuentra disminuida, hay aumento de la T3 reversa (rT3) y la tiroxina (T4) puede ser normal o discretamente baja, la T4 total disminuida se puede explicar por alteración de su unión con las proteínas transportadoras, así como por menor secreción de hormonas tiroideas por una producción disminuida de TSH debido a alteración del mecanismo de retroalimentación hipotálamo hipofisario secundarios a valores bajos de la hormona hipotalámica liberadora de tirotrófina (TRH), observado en estudios postmortem de pacientes fallecidos por padecimientos prolongados. Además, la respuesta de TSH a la administración de TRH es menor y hay pérdida del pico nocturno de TSH. Algunos autores consideran a las alteraciones de la función tiroidea como un mecanismo homeostático para reducir el catabolismo.^{41,44-46}

Para explicar los cambios del metabolismo de las HT, se ha demostrado captación disminuida de T4 por el hígado, por baja producción de ATP,⁴⁸ disminución del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de la deiodasa 1 (D1) en hígado en humanos y animales, lo que explica la disminución de los valores de T3. Además, el aumento de la rT3 se puede explicar tanto por disminución de la actividad de la D1 (capaz de remover la molécula de yodo de la posición 5 del anillo externo de la rT3), como por de la de la D3 para convertir a la rT3 en T2, aunque otros autores han informado incremento de la actividad de ésta.^{48,49}

La deiodasa 2 se localiza en el retículo endoplásmico, en sitios tales como músculo, pulmón, cerebro y núcleo paraventricular (PVN); en éste, se lleva a cabo la síntesis de la hormona hipotalámica liberadora de tirotrófina (TRH). La inflamación, vía la producción de citoquinas como la interleucina 1 (IL-1), 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) incrementan la síntesis de D2 en dicho núcleo, con disminución de la de TRH.⁴⁸ Otros factores tales como el aumento de cortisol por el estrés o la administración exógena de glucocorticoides o de dopamina explican también la disminución de TSH.

En el caso de baja ingesta calórica bien sea debido a dieta o un padecimiento sistémico per se ha postulado aumento de la producción de D2 en el núcleo supraventricular del hipotálamo por reducción de la leptina.⁴⁷ En este contexto, algunos autores dividen las alteraciones metabólicas de las hormonas tiroideas en síndrome de T3 baja únicamente, presente en padecimientos poco severos o por el uso de ciertos fármacos y síndrome de eutiroido enfermo florido en sujetos en estado crítico.⁵⁰

En conclusión y teniendo en cuenta las modificaciones de los valores de TSH en pacientes hospitalizados especialmente en estado crítico, se han informado valores incluso menores de 0.1mUI/L en pacientes tratados con glucocorticoides o dopamina y, en la fase de recuperación, elevados, si bien rara vez mayores de 20mUI/L, por ello, no se recomienda llevar a cabo estudios de escrutinio de disfunción tiroidea en este grupo de pacientes, excepto en casos de que la sospecha sea elevada, dadas las manifestaciones clínicas,^{13,25} como cuadro clínico florido, diarrea, pérdida de peso o taquicardia inexplicables dada la posibilidad de hipertiroidismo monosintomático, bocio, exoftalmos o ingesta de hormonas tiroideas.

MODIFICACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA POR DUCIDA POR AMIODARONA

La Amiodarona es un fármaco muy efectivo para el tratamiento de las taquiarritmias. Una dosis de 200 mg del fármaco contiene 37 % de

su peso en yodo, correspondiente a 74 mg, de los que un 10 % es liberado diariamente a partir del fármaco depositado en los tejidos.^{51,52}

La administración de Amiodarona en pacientes con arritmias cardiacas produce elevación de la T4 total y libre, disminución de la T3 y aumento de la rT3, cambios estadísticamente significativos explicables por disminución de la actividad de la de yodasa 5'tipo I, además, disminuye el transporte intracelular de la T4.⁵¹

La administración de Amiodarona a dosis diaria de 200 a 400mg diarios no modifica los valores de TSH, aunque sí aumenta la respuesta de TSH a TRH. A dosis mayores se observa incremento de los valores de TSH para posteriormente normalizarse, cambios que se han atribuido a inhibición de la de yodasa tipo 2 hipofisaria.⁵²

La administración de Amiodarona puede producir hipotiroidismo, el que es más frecuente en sujetos con anticuerpos dirigidos contra peroxidasa, en mujeres y en áreas con suficiencia de yodo, explicable por falla en el escape al fenómeno de Wolff Chaikoff, así como por inhibición de la captación de yodo por la amiodarona.^{51,53} La tirotoxicosis inducida por este fármaco puede ser tipo I, tipo II o una mezcla de ambas. La primera se presenta con mayor frecuencia en áreas con deficiencia de yodo, en sujetos con bocio difuso o multinodular e incluso en glándulas de tamaño normal y se debe a un aporte incrementado de yodo en una glándula con función autónoma. La tirotoxicosis por amiodarona tipo II es más frecuente que la tipo I, se presenta en glándulas de tamaño normal, aunque puede haber discreto crecimiento tiroideo y se debe a destrucción de las células foliculares tiroideas por acción de la amiodarona.^{51,53}

Dada la posibilidad de disfunción tiroidea inducida por la Amiodarona, se recomienda la

determinación basal de TSH y posteriormente cada 6 meses en los sujetos que reciben el fármaco.⁵³

CONCLUSIONES

Dado que pequeñas modificaciones de los valores de T4 se acompañan de grandes oscilaciones de los valores de TSH, la determinación de TSH por IMA se considera el estudio de laboratorio de mayor utilidad para el escrutinio de disfunción tiroidea, indicado en sujetos con factores de riesgo, así como para confirmar la sospecha diagnóstica de disfunción tiroidea, acompañada de la determinación de T4L, así como para el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de disfunción tiroidea en tratamiento y para el seguimiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides en tratamiento supresivo. En caso de determinación de hormonas tiroideas, se recomienda la de T4L dado que no se modifica por sustancias que afectan el transporte y, en caso necesario la de T3 (investigación de T3 toxicosis, en especial en el hipertiroidismo subclínico).

Se recomienda establecer los valores normales de las pruebas de función tiroidea en la población en estudio, incluyendo el embarazo y, en caso de no contar con ellos en éste, reducir los valores de TSH en 0.5 y 0.4 uI/L en relación con los límites superior e inferior informados en el primer trimestre del embarazo por la ATA. En caso de que en el escrutinio de la embarazada se obtenga un valor de TSH mayor de 2.5 uI/L se recomienda la cuantificación de anticuerpos contra peroxidasa.

Dadas las modificaciones que se presentan en los sujetos hospitalizados, no se recomienda la práctica rutinaria de pruebas de función tiroidea en ellos, a menos de que existan datos clínicos manifiestos.

REFERENCIAS

1. Sáenz-Solís T, Pérez-Enríquez B. (Eds.) Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario en adultos. Medyc Ediciones S.A. de C.V. Ciudad de México 2019, pp 1-140.
2. Surks MI, Goswami G, Daniela GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6489-6496.
3. Jonklaas J, Blanco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014; 24: 1670-1751.
4. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical testing in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2017; 46: 631-648.
5. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *European Journal of Endocrinology*. 2018; 178: D1-D12.
6. Shui-Boon S, Tar-Choon A. Laboratory testing in thyroid conditions, pitfalls and clinical utility. *Ann Lab Med* 2019; 39: 3-14.
7. Soldin OP. Measuring serum thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, thyroid directed antibodies and transport proteins .In Braverman Le. Cooper DS. *Thyroid*. Philadelphia PA. Lippincott Williams and Wilkins. 2013: 279- 309.
8. Spencer CA, Lopreti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1220; 70: 453-460.
9. Nicoloff JT. Spencer CA, The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 553-558.
10. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders EW, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994). Nutritional Health and Nutrition Examination Survey (NAHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
11. Krotzch J, Fiedler GM, Leschttte A, Brugel M, Buchbinder S, Otto I, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasound of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 57: 1480-1486.
12. Dickey RA, Wartofsky L. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5483-5488.
13. Premawardhana LD. Thyroid testing in acutely ill patients may be an expensive distraction. *Biochemica Medica* 2017; 27: 3400-307.
14. Azim S, Nasr Ch. Subclinical hypothyroidism: When to treat. *Cleve Clin J Med* 2017; 84: 673-679.
15. Brenner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Bellby SJ, Lim EM, Wilson SG, O'Leary PC Walsh JP. Age related changes in thyroid function: A longitudinal study of a community based cohort- *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1554-1562.
16. Surks MI, Hollowell JG. Age specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575-4582.
17. Soh SB, Aw TCh. Laboratory testing in thyroid conditions – Pitfalls and clinical utility. *Ann Lab Med* 2019; 29: 3 – 14.
18. Hay ID, Klee GG. Thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1988; 17: 473-509.R
19. Hennesy JV, Garber JR, Woeber KA, Cobin R, Klein I. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on thyroid dysfunction case finding. *Endocr Pract* 2016; 22: 262-270.
20. Roberts CGP, Laderson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.
21. Kundra P, Burgman KD. The effect of medications on thyroid function tests. *Med Clin N Am* 2012; 96: 283-295.
22. Milne K, Greer MA: Comparison of the effects of propylthiouracil and sulfadiazine on thyroidal biosynthesis and the manner by which they are influenced by supplemental iodide. *Endocrinology* 71:580, 1962.
23. Nikkilä EA, Jakobson T, Josipii SG, Karlsson K: Thyroid function in diabetic patients under long-term sulfonylurea treatment. *Acta Endocrinol* 33:623, 1960
24. Thalman S, Meier Ch A. Effects of drugs on TSH secretion, thyroid hormone absorption, synthesis, metabolism and action. In Braverman LE, Cooper DS eds. *Werner Ingbar's The Thyroid*. Lippincott Williams Wilkins, Wolters Kluwer. 2013: 187-202.

25. Medrano-Ortiz de Zárate ME, Santillano-Hernández SP, Torres-Arreola LP, Gómez-Díaz RA, Rivera-Moscoso R, Sosa-Caballero A. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario en adultos. *Rev Med Inst Mex*
26. Ladenson PW Diagnosis of thyrotoxicosis. Braverman LE. Cooper DS. The thyroid. A fundamental and clinical text Wolters Kluwer. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia PA. 2013. USA pp 487-491.
27. Chung Wah S, Man-Hong J, Zuchua Z, Yap-Hang Ch, Pong V, Kwok J Kung AWC, et al. Comparison of atrial fibrillation recurrence rates after successful electrical cardioversion in patients with hyperthyroidism-induced versus non-hyperthyroidism-induced persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 543.
28. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med* 2014; 127: 691 -698.
29. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee C, Klein W, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011; 17: 456-520.
30. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. Braverman LE. Cooper DS. The thyroid. A fundamental and clinical text Wolters Kluwer. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia PA. 2013. USA pp 487-491.
31. Tamagna EI, Levine GA, Hershsman JM. Therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1979; 20: 387-391.
32. Andrade A, Gross TL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioiodine treatment of Graves's hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4012-4016.
33. Bonemma SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: Effects, side effects and factors affecting the therapeutic outcome. *Endocrine Rev* 2012, 33: 920-980.
34. Lauberg P, Wallin g, Tallstedt L, Abraham-Nordin M, Lundell G, Terring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with antithyroid drugs, surgery or radioactive iodine
35. Kaplan NM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. A five-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 69-75. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27: 205-223.
36. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rochi R, Rago T, Dokic D, et al. Outcome of thyroid function in Graves patients treated with radioiodine: Role of thyroid stimulating and thyrotropin blocking antibodies and of radioiodine thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 40-46.
37. Negro R. Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism and thyroid screening in pregnancy. *Endocr Pract* 20124; 20: 597-607.
38. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Prac* 20145;20: 589-596.
39. Alexander EK, Pearce EN, Bretz GA, Brown RS, Bhen H, Dosiou Ch, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-389.
40. Medici M, Korevaar TIM, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: What is normal? *Clin Chem* 2015; 62: 704-713.
41. Adler SM., Wartofwsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007; 36: 657.
42. Warner NH, Beckett GF. Mechanisms behind the nonthyroidal illness syndrome: an update. *Journal of Endocrinology* 2010; 205: 1 – 13.
43. Mebis L, Van der Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism* 2011; 25: 745-757.C
44. Vries EM. Fliers E, Boelem A. *Journal of Endocrinol* 2015; 225: R67 – R81.
45. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in function in patients with systemic illness: The "Euthyroid sick syndrome". *Endocrine Reviews* 1982; 3: 164-167.
46. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid function in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2001; 17: 43-57.
47. Wiersinga W, Van der Berghe G. Nonthyroidal illness syndrome. En Braverman LE, Cooper DS. The Thyroid. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia. PA. 2013: 203-217.
48. Warren NH, Beckett GF. Mechanisms behind the nonthyroidal illness syndrome: an Update. *Journal of Endocrinology* 2010; 205; 143.
49. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in de ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid* 2014; 24: 1456-1465.

50. Kelly G. Peripheral metabolism of thyroid hormones. A review. *Altern Med Rev* 2000; 5: 306.
51. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejcz K, Links T, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the management of amiodarone associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018; 7: a55-66
52. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 240-254.
53. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid. *Best Practice Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 22: 725-751.