



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina



GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.C.

**TÍTULO: INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON
SÍNDROME CLIMATÉRICO DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO ENERO 2013-
DICIEMBRE 2013**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. MOISÉS JUDÁ RAMOS ABARCA

**Asesor Metodológico:
DRA. MARIA EUGENIA GONZALEZ MORALES**

MÉXICO, D. F. JULIO DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	2
ABREVIATURAS	4
RESUMEN	6
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>7</u>
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACION	29
OBJETIVOS	29
OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>29</u>
TIPO DE ESTUDIO	29
POBLACION EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTA	30
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	30
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION	30
RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS	30
IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO	30
<u>RESULTADOS</u>	<u>31</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>34</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>35</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>36</u>

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital General de México, Unidad 112 Ginecología y Obstetricia por permitirme ser parte de esta honorable institución en lo que corresponde a la formación como médico especialista, al Dr. Antonio Guerrero Jefe de Unidad, Dra. Rocío Guerrero Bustos Jefa de Enseñanza, Dra. María Eugenia González Morales Asesor de Tesis cada uno contribuyendo junto con mis maestros y doctores en el éxito inmensurable hoy obtenido.

Personalmente doy gracias a Dios y mi familia por darme el apoyo incondicional en cada uno de los días, semanas y años que transcurrieron para llegar a lo que hoy es un objetivo más en mi vida.

A mis compañeras de generación, a mi guardia a cada uno de los integrantes de generaciones pasadas y actuales que estuvieron ahí para enseñarme, corregirme y guiarme, con los cuales pase horas de trabajo, desvelos, preocupaciones, pero también aprendimos a salir siempre adelante, aprendiendo de nuestros errores, sin llegar al egocentrismo, tratando al paciente con humanidad, con responsabilidad y a los cuales también se les agradece por depositar su confianza, su vida en nuestras manos.

El éxito forjado en esta institución lo debo a cada uno de los mencionados en estos párrafos, y sin duda siempre estaré agradecido por ello.

ABREVIATURAS

(Col) Colesterol

(Ca²⁺ATP_{asa}) Bomba de Calcio

(DIT) Diyodotirosinasa

(FSH) Hormona Folículo Estimulante

(hCG) Hormona Gonadotrófica Coriónica Humana

(HDL) Lipoproteínas de Alta Densidad

(hTg) Tiroglobulina Humana

(I) Yodo

(INEGI) Instituto Nacional de Estadística y Geografía

(K_a) Constante de Afinidad

(LDL) Proteínas de Baja Densidad

(LH) Hormona Luteinizante

(MIT) Monoyodotirosinasa

(mRNA) Ácido Ribonucleico Mensajero

(Na⁺-K⁺-ATP_{asa}) Bomba de Sodio-Potasio

(NHANES III) “*National Health and Nutrition Examination Survey*” Centro Nacional de Estadística de la Salud III

(O₂) Oxígeno

(preTg) Pretiroglobulina

(RAIU) Captación de Iodo Radiactivo en 24hrs “*radioactive iodide uptake*”

(TBG) Globulina Fijadora de Tiroxina

(TBPA) Prealbúmina Fijadora de tiroxina o Transtirretina

(TG) Triglicéridos

(TRa) Gen de Hormona Tiroidea *a*

(TRb) Gen de Hormona Tiroidea *b*

(TRH) Hormona Liberadora de Tirotropina

(TSH) Hormona Estimulante de la Tiroides ó Tirotropina

(TSH-R_{Ab}) Receptor de Anticuerpos Antitirotropina

(T3) Triyodotironina

(T3L) triyodotironina Libre

(T4) Tetrayodotironina

(T4L) Tetrayodotironina Libre

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico, se encuentra definido como la presencia de concentraciones elevadas de Tirotrópica en presencia de concentraciones normales de Tiroxina libre, es un trastorno frecuente en la población general, especialmente en mujeres de edad avanzada. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es de 4% a 8% en la población en general, y en un 15% hasta 18% en mujeres que se encuentran alrededor o sobre los 60 años.

Los pacientes con disfunción tiroidea subclínica moderada pueden evolucionar hacia el hipotiroidismo franco, hacia la estabilización de sus valores de Tirotrópica o hacia la normalización de la función tiroidea. La probabilidad de desarrollo de hipotiroidismo definitivo es superior en los pacientes que presentan concentraciones de tirotrópica superiores a 10mU/l, autoinmunidad tiroidea positiva y en los pacientes con enfermedad tiroidea previa o con tratamientos antitiroideos previos. Entre las razones aducidas para el tratamiento farmacológico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico se encuentra el alivio sintomático, la mejoría del perfil lipídico, la mejoría de la función cardíaca, los efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis prematura y la prevención del desarrollo de hipotiroidismo franco. El tratamiento con Tiroxina, sin embargo, no está desprovisto de inconvenientes. Entre ellos, se encuentra la ausencia de beneficio, la necesidad de medicación y revisiones médicas de por vida y la posibilidad de desarrollo de tirotoxicosis iatrogénica, con los consecuentes efectos adversos sobre el hueso y el sistema cardiovascular. La mayoría de las guías de práctica clínica y sociedades recomienda instaurar el tratamiento con Tiroxina en pacientes con concentraciones de Tirotrópica superior a 10mU/l. Hay que tener en cuenta que el déficit estrogénico es un factor importante, y a veces de riesgo, en el desarrollo de determinadas enfermedades cuyas consecuencias más graves a menudo no se hacen evidentes hasta mucho tiempo después de la menopausia. El presente estudio retrospectivo tiene como objetivo detectar la incidencia de esta patología durante el año 2013 en pacientes del Hospital General de México, identificando de esta manera el número de casos que se presenta en nuestra Unidad, ya que la detección oportuna, el adecuado tratamiento pero sobre todo el enfoque a la prevención disminuirá las consecuencias de la menopausia, aumentando la calidad de vida en este grupo de pacientes. Si bien aún es tema controversial el inicio del tratamiento temprano, la importancia de prevenir los riesgos cardiovasculares y deterioro cognitivo han aumentado el interés para definir el tratamiento correcto. Los resultados encontrados nos hablan de que la prevalencia en nuestra unidad es aproximadamente igual a la descrita en la literatura, de ahí que como parte de la formación del Ginecólogo y el manejo integral del climaterio y menopausia incluya la realización de pruebas de función tiroidea.

INTRODUCCION

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

La glándula tiroides es el más grande órgano especializado en una función endocrina del cuerpo humano. La función principal de las células foliculares de la tiroides es secretar cantidades suficientes de hormona tiroidea, principalmente 3,5,3',5'-I-tetrayodotironina (T4) y menor cantidad de 3,5,3'-I-triyodotironina (T3). Las hormonas tiroideas promueven el crecimiento y desarrollo normales, además de que regulan varias funciones homeostásicas que incluyen producción de energía y calor. Asimismo, las células parafoliculares en la glándula tiroides humana secretan calcitonina, que es importante en la homeostasia del calcio.^{1,2}

La glándulas tiroides se origina como un brote en el piso de la faringe, que crece hacia abajo en dirección a la tráquea, se bifurca y forman varios cordones celulares, los cuales forman pequeños folículos que se transforman en lóbulos laterales conectados por un istmo delgado. El origen de la glándula en la base de la lengua es evidente como el agujero ciego. El curso de su migración descendente esta marcado por el conducto tirogloso, cuyos remanentes pueden persistir en la vida adulta como quistes, que están llenos de moco recubierto de epitelio escamoso y generalmente se encuentran en la parte anterior del cuello entre el cartílago tiroides y la base de la lengua. El lóbulo piramidal se encuentra un remanente del extremo caudal del conducto tirogloso, unido al istmo de la glándula.¹

El istmo de la tiroides se localiza justo por debajo del cartílago cricoides, a media distancia entre la porción saliente del cartílago tiroides y la escotadura supraesternal. Cada lóbulo tiene apariencia de pera y mide alrededor de 2.5 a 4cm de longitud, 1.5 a 2cm de ancho y de 1 a 1.5cm de grosor. El peso de la glándula en un individuo sano, varía según la ingestión de yod en la dieta, edad y peso corporal, pero en los adultos es aproximadamente de 10 a 20grs. El crecimiento de la tiroides hacia arriba esta limitado por la inserción del musculo esternotiroideo al cartílago tiroides; sin embargo el crecimiento hacia atrás y abajo no está limitado, por lo que la hipertrofia tiroidea o bocio, con frecuencia se extenderá en esa dirección o incluso será subesternal. La sección transversa del cuello del istmo tiroideo demuestra las relaciones de la tiroides con tráquea, esófago, la arteria carótida y vena yugular.¹

Recibe un aporte sanguíneo abundante. La arteria tiroidea superior nace de la arteria carótida común o de la externa; la arteria tiroidea inferior, del tronco tirocervical en la arteria subclavia y la pequeña arteria tiroidea *ima*, del tronco braquicefálico en el arco aórtico. El drenaje venoso ocurre a través de múltiples venas de la superficie que confluyen en las venas tiroideas superior, lateral e inferior. El flujo sanguíneo hacia la tiroides es cercano a 5ml/g/min. El examen microscópico revela varios folículos que contienen material que se tiñe de rosa (tinción de hematoxilina y eosina) llamado "coloide" y están rodeados por una sola capa de epitelio tiroideo; los estudios de cultivo de tejido sugieren que cada folículo puede representar una colonia individual de células, que se hacen columnares cuando reciben estímulo de TSH y se aplanan cuando están en reposo. Las

células foliculares sintetizan tiroglobulina, que se secreta hacia la luz del folículo. La biosíntesis de T4 y T3 se presenta dentro de la tiroglobulina en la interfase célula coloide. Numerosas microvellosidades se proyectan desde la superficie del folículo hacia la luz; esas participan en la endocitosis de la tiroglobulina, que se hidroliza en las células para liberar las hormonas tiroideas.¹

Las hormonas tiroideas son únicas por el hecho de que contienen 59 a 65% del oligoelemento, yodo. Las tironinas yodadas se derivan de la yodación de anillos fenólicos de tirosina en la tiroglobulina para formar monotirosina o diyodotirosina, que se acoplan para formar T3 o T4.

El yodo entra en el cuerpo en el agua o en los alimentos en forma de ion yoduro o yodato, el último se convierte en yoduro en el estómago. El transcurso de milenios, el yodo se ha deslavado del suelo y llevado hacia los océanos, de manera que en zonas montañosas y tierra adentro, el aporte de yodo puede estar muy limitado, mientras es abundante en áreas costeras. La tiroides capta y concentra el yodo, además de que sintetiza y almacena hormonas tiroideas en tiroglobulina, la cual compensa la escasez de yodo.

Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud acerca de la ingestión diaria óptima de yodo son como sigue: para adultos 150_{ug}; durante el embarazo y la lactancia 200_{ug}, en el primer año de vida 50_{ug}, para las edades de 1 a 6 años 90_{ug}; y para 7 a 12 años 120_{ug}. Si es inferior a 50_{ug}/día la glándula es incapaz de mantener una secreción hormonal adecuada y se presenta hipertrofia tiroidea (bocio) e hipertiroidismo. En Estados Unidos la ingestión promedio diaria de yodo aumentó desde un valor de 100 a 200_{ug}/día en el decenio de 1960 a 1969, hasta 240 a 740_{ug}/día en el decenio de 1980-1989. Esto se debe en gran medida a la introducción del yodato como un acondicionador en la masa para el pan, aunque otras fuentes de yodo dietético incluyen la sal yodada, preparados vitamínicos y minerales, fármacos con yodo y medios de contraste yodados. En la década de 1990 a 1999 las sales de bromo sustituyeron el yodo en la industria panificadora y su ingestión disminuyó mucho, por lo cual es necesario su vigilancia continua.¹

El yoduro como el cloro se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y se distribuye en los líquidos extracelulares al igual que en secreciones gástricas y mamarias. Aunque la concentración de yoduro inorgánico en el líquido extracelular varía en relación directa con la ingestión de yodo, lo usual es que sea bastante baja debido a su eliminación rápida de este líquido mediante captación para la tiroides y eliminación por los riñones. Ejemplo: la concentración de I en el líquido extracelular es de 0.6mg/dL, o un total de 150mg de I en reserva extracelular de 25 litros a pesar de una ingesta diaria de 500mg de I. En la tiroides existe transporte activo de I a partir del suero a través de la membrana basal de la célula tiroidea. La glándula tiroides capta casi 115mg de I en 24hrs, 18% del yodo disponible. Cerca de 75mg de este se utiliza para la síntesis de hormonas y se almacena en la tiroglobulina; el resto regresa hacia la reserva de líquido extracelular. La reserva tiroidea de yodo organificado es muy grande, en promedio 8 a 10mg, y representa el almacenamiento de hormonas y tirosinas yodadas, que protegen al organismo contra la carencia del yodo. Desde este depósito, casi 75mg de yodo hormonal se libera diariamente hacia la circulación. Este yodo hormonal está unido principalmente a proteínas séricas fijadoras de tiroxina y es una reserva circulante de alrededor de 600mg de I hormonal (como T3 y T4)

del cual, los tejidos captan y metabolizan casi 75mg como T3 y T4; cerca de 60mg regresan a la reserva de yodo y 15mg se conjugan en glucorónido o sulfato en el hígado y se excretan en las heces. Como la mayor cantidad del yodo de la dieta se excreta en orina, la concentración de yodo urinario en 24hrs es un índice excelente de la ingesta de yodo. La captación de yodo radiactivo en 24hrs (RAIU radioactive iodide uptake) por la tiroides es inversamente proporcional al tamaño de la reserva de yodo inorgánico y directamente proporcional a la actividad tiroidea. En Estados Unidos la captación tiroidea de yodo radiactivo en 24hrs ha disminuido desde 40 a 50% en el decenio de 1960-69 hasta 8 a 30% en el de 1990-99 debido a un incremento en la ingestión de yodo en la dieta.¹

La síntesis de T4 y T3 por la tiroides incluye seis etapas principales: 1) transporte activo de I a través de la membrana basal hacia la célula tiroidea, 2) oxidación de yodo y yodación de residuos tirosilo en la tiroglobulina, 3) acoplamiento de moléculas yodotirosina dentro de la tiroglobulina para formar T3 y T4, 4) proteólisis de la tiroglobulina, con liberación de yodotironinas libres y yodotirosinas; 5) desyodación de yodotirosinas dentro de la célula tiroidea con concentración y reutilización del yodo liberado y , en ciertas circunstancias, 6) 5'-desyodación intratiroidea de T4 a T3. La síntesis de hormonas tiroideas incluye una glucoproteína única, la tiroglobulina, y una enzima esencial, la peroxidasa tiroidea.¹

La tiroglobulina es una molécula grande de glucoproteína que contiene de 5496 aminoácidos con peso molecular alrededor de 660 000 y coeficiente de sedimento de 19S; contiene cerca de 140 residuos de tirosilo y casi 10% de carbohidrato en forma de manosa, N-acetilglucosamina, galactosa, fucosa, ácido siálico y sulfato de condroitín. La tiroglobulina 19S es un dímero de dos subunidades idénticas, pero a menudo se encuentran pequeñas cantidades del monómero 12S y un tetramero 27S. El contenido de yodo de la molécula puede variar de 0.1 a 1% del peso total. En la tiroglobulina que contiene 0.5% de yodo (26 átomos de yodo por una molécula de 660kDa), habría cinco moléculas de monoyodotirosinasa (MIT); 4,5 de diyodotirosinasa (DIT); 2.5 de Tiroxina (T4) y 0.7 de triyodotironina (T3). Cerca del 75% del monómero de tiroglobulina consiste en dominios repetitivos sin sitios hormonogénicos. Existen cuatro sitios tirosilo para hormonogénesis en la molécula de tiroglobulina: uno se localiza en el extremo amino terminal de la molécula y los otros tres en una secuencia de 600 aminoácidos en el extremo carboxilo terminal. Existe homología sorprendente entre esta área de la molécula de tiroglobulina y la estructura de la acetilcolinesterasa, lo que sugiere conservación evolutiva de estas proteínas.

El gen de la tiroglobulina humana (hTg), se encuentra en el brazo largo del cromosoma ocho distal al oncogen c-myc. La TSH estimula la transcripción del gen de la tiroglobulina y la hipofisectomía o el tratamiento con T3 disminuye su transcripción. El gen de la tiroglobulina contiene casi 8500 nucleótidos que codifican al momento pretiroglobulina (preTg); este contiene un péptido señal de 19 aminoácidos, seguido de una cadena de 2750 aminoácidos que forma el monómero de la tiroglobulina. El mRNA se traduce en el retículo endoplásmico rugoso y las cadenas de tiroglobulina se glucosilan durante el transporte al aparato de Golgi, ahí, los dímeros de tiroglobulina se incorporan a vesículas exocíticas que se fusionan con la membrana basal y liberan la tiroglobulina a la luz folicular, en cuyo borde apical coloidal, se yoda la tiroglobulina y almacena el coloide.¹

La peroxidasa tiroidea es una glucoproteína unida a membrana con peso molecular de cerca de 102 000 y un compuesto hem como grupo prostético de la enzima; media la oxidación de los iones yodo y su incorporación en los residuos tirosina de la tiroglobulina; se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso. Después de la inserción en la membrana de las cisternas de retículo endoplásmico rugoso, se transporta a la superficie apical por medio de los elementos de Golgi y las vesículas exocíticas. Aquí, en la interfase de la célula y coloide, está disponible para su yodación y hormonogénesis en la tiroglobulina. La TSH estimula la biosíntesis de la peroxidasa tiroidea.¹

Transporte de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se encuentran en el suero unidas a proteínas portadoras. Aunque sólo el 0.04% de T4 y 0.4% de T3 esta “libre”, es ésta fracción libre la causante de la actividad hormonal. Existen tres principales proteínas portadoras de hormonas tiroideas; la globulina fijadora de tiroxina (TBG *thyroxine-binding globulin*), la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA *thyroxine-binding-prealbumin*, ó transtirretina) y la albúmina.^{1,2}

La globulina fijadora de tiroxina es una cadena polipeptídica única de 54kDa que se sintetiza en el hígado; contiene cuadro cadenas de carbohidratos que representan el 23% del peso de la molécula y tiene homología con α 1-antiquimotripsina y α 1-antitripsina. En condiciones normales existen alrededor de 10 unidades de ácido siálico por molécula; este valor se incrementa durante el embarazo o en caso de tratamiento con estrógenos, lo cual disminuye la eliminación metabólica y aumenta las concentraciones séricas de TBG. Cada molécula de TBG tiene un solo sitio de unión para T4 o T3. La concentración sérica de TBG es de 15 a 30 μ g/ml o 280 a 560 nmol/L. La constante de afinidad (K_a) para T4 es de $1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ y para T3 es de $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$. La mayor afinidad (K_a) por T3 y T4 permite que la TBG transporte cerca de 70% de las hormonas tiroideas circulantes; cuando esta totalmente saturada, puede transportar alrededor de 20 μ g de T4 por decilitro.^{3,4}

La deficiencia congénita de TBG es un rasgo que se hereda ligado al cromosoma X, con frecuencia de 1:2500 nacidos vivos, una variante acontece en los pigmeos africanos, panameños, negros africanos, micronesios e indonesios y otra más se presenta en 40% de los aborígenes australianos. A pesar de los valores bajos circulantes de T4 y T3, las concentraciones de hormona libre son normales y los pacientes no son hipotiroideos. La deficiencia congénita de TBG a menudo se relaciona con deficiencia congénita de globulina fijadora de corticoesteroide. Es raro el exceso congénito de TBG, mismo que se presenta con cifras elevadas de T4 y T3 totales, pero valores normales de hormona libre y TSH normal.^{3,4}

Los esteroides y glucocorticoides androgénicos disminuyen los valores de TBG, así como las enfermedades sistémicas importantes. Fármacos como salicilatos, fenitoína, fenilbutazona y diazepam, pueden unirse a TBG y desplazar a T4 y T3, lo cual produce un estado de TBG baja. La heparina estimula la lipasa de lipoproteína, que aumenta los ácidos grasos libres con desplazamiento de T3 y T4 de la TBG; puede presentarse *in vivo* y también *in vitro*, donde incluso cantidades pequeñas de heparina elevarán las cantidades medidas de T4-T3 libres.^{3,4}

Prealbúmina fijadora de tiroxina

La transtirretina o prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) es un polipéptido globular de 55kDa, que consta de cuatro subunidades idénticas, cada una con 127 aminoácidos, fija cerca de 10% de la T4 circulante; su afinidad por T3 es alrededor de 10 veces menor que por T4 por lo que transporta principalmente a esta última. La disociación de T4 y T3 de la TBPA es rápida, por tanto, esta última es una fuente de T4 con disponibilidad rápida. Existen sitios de unión de TBPA para proteína fijadora de retinol, pero el transporte de T4 es independiente del transporte de dicha proteína. La concentración de TBPA en el suero es de 120 a 240mg/L o de 2250 a 4300nmol/L.

El aumento de las concentraciones de TBPA puede ser familiar y presentarse en pacientes con glucagonoma o carcinoma de células de los islotes pancreáticos, quienes muestran T4 total elevada, pero T4 libre normal. La TBPA anormal se ha descrito en la polineuropatía amiloidótica familiar, relacionada con T4 total baja, pero concentraciones normales de hormona libre.^{4,5}

Albúmina

La albúmina tiene un sitio de fijación fuerte para T4 y T3, y varios sitios débiles, debido a su elevada concentración sérica, la albúmina transporta alrededor de 15% de T4 y T3 circulantes. Las rápidas velocidades de disociación de T3 y T4 de la albúmina hacen de este transportador una fuente importante de hormona libre para los tejidos. La hipoalbuminemia, como la observada en nefrosis o cirrosis hepática, se relaciona con T4 y T3 totales bajas, aunque las concentraciones de hormonas libres sean normales.²

En la hipertiroxinemia desalbuminémica familiar, un trastorno autosómico dominante, 25% de la albúmina presenta alta afinidad por la captación de T4, lo que causa la elevación de la concentración de T4 total, pero T4 libre normal y eutiroidismo. La afinidad por T3 quizá se vea incrementada, pero por lo general es normal. ^{2,3}

Existe mucha especulación acerca de la función de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. Las tres principales hipótesis son: 1) forman un depósito de rápida disponibilidad para la hormona libre; 2) permite el aporte de T3 y T4 a todos los tejidos porque la pequeña reserva de hormona libre esta en constante remplazo cuando los tejidos la absorben, y 3) protegen a los tejidos de una liberación masiva de hormona. Así, aunque las proteínas de transporte no son esenciales para la actividad de las hormonas tiroideas hacen más eficaz el sistema. ^{2,3}

Acción de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas T3 y T4 circulan en el plasma principalmente unidas a proteínas, pero en equilibrio con la hormona libre; la cual transporta, mediante difusión pasiva o portadores específicos, a través de la membrana y citoplasma celular para unirse a un receptor específico en el núcleo. Dentro de cada célula, la T4 se convierte en T3 por la

5'-desyodasa, lo cual sugiere que T4 es una prohormona y T3 la forma activa de la hormona. 4,5

En el ser humano existen dos genes para receptor de la hormona tiroidea *a* y *B*. El *TRa* se localiza en el cromosoma 17 y el *TRB* en el cromosoma 3. Cada gen produce al menos dos productos *TRa 1* y *TRa2*, y *TRB1* y *TRB2*, cada uno tiene tres dominios: uno independiente de ligando terminal amino, una zona localizada en el centro para enlace del DNA con dos dedos de cisteína-cinc y un dominio para enlace del ligando en la terminal carboxilo. La concentración de estos receptores en el tejido varía con el estado de desarrollo y el propio tejido (el cerebro contiene principalmente *TRa*, en el hígado predomina *TRB*, en tanto que en el músculo cardíaco contiene ambos). 4,5

Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

Los efectos transcripcionales de T3 muestran de manera típica un lapso de horas o días para obtener el efecto total. Dichas acciones genómicas producen varios efectos, incluyendo el crecimiento tisular, maduración cerebral e incremento en la producción de calor y consumo de oxígeno debido, en parte, al aumento de la actividad $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, y en parte al incremento en la producción de receptores *B*-adrenérgicos.

Algunas acciones de T3 no son genómicas, como es la reducción de la 5'-desyodasa tipo 2 hipofisiaria y el aumento de transporte de glucosa y aminoácidos. 1,2,3

Efectos en el desarrollo fetal

La tiroides y el sistema TSH hipofisario anterior inician su función en el feto humano, alrededor de las 11 semanas; antes, la tiroides fetal no concentra yodo. Debido al elevado contenido placentario de 5-desyodasa tipo 3, la mayor parte de T3 y T4 materna se inactivan en la placenta y muy poca hormona libre alcanza la circulación fetal. Esta pequeña cantidad de hormona libre proveniente de la madre puede ser importante en el desarrollo temprano del cerebro del feto. Sin embargo, después de las 11 semanas de gestación el feto depende en gran medida de su propia secreción tiroidea. Aunque el crecimiento fetal acontece en ausencia de secreción de hormona tiroidea en el feto, el desarrollo cerebral y la maduración del esqueleto están claramente deterioradas lo cual causa cretinismo (retraso mental y enanismo). 8

En el consumo de oxígeno, producción de calor y formación de radicales libres

La T3 eleva consumo de O_2 y la producción de calor, en parte debido a la estimulación de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ en todos los tejidos, excepto en cerebro, bazo y testículos. Esto contribuye al aumento del metabolismo basal (consumo de O_2 por el individuo en descanso) y al incremento en la sensibilidad al calor en el hipertiroidismo y lo contrario en el hipotiroidismo. Las hormonas tiroideas también disminuyen las concentraciones de superóxido dismutasa, lo cual origina aumento del radical libre superóxido, lo cual favorece los efectos deletéreos del hipertiroidismo crónico. 1

Cardiovasculares

La T3 estimula la transcripción de la cadena pesada *a* de miosina e inhibe su cadena pesada *B*, lo que mejora la contractilidad del musculo cardíaco. La T3 también incrementa la transcripción de $\text{Ca}^{2+}\text{ATP}_{\text{asa}}$ en el retículo sarcoplásmico, (aumentando el tono diastólico del corazón) altera las isoformas de los genes de $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{ATP}_{\text{asa}}$ y aumenta los receptores adrenérgicos y la concentración de proteínas G. De modo que, las hormonas tiroideas tienen importantes efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos en el corazón, mismo que causan aumentos del gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca en el hipertiroidismo, y lo contrario en el hipotiroidismo.⁹

Simpáticos

Aumentan la cantidad de receptores *B*-adrenérgicos en los músculos cardíaco y esquelético, tejido adiposo y linfocitos, además, disminuyen los receptores *a*-adrenérgicos del miocardio y pueden amplificar la acción de las catecolaminas en un sitio postreceptor. Así la sensibilidad a catecolaminas se eleva notablemente en el hipertiroidismo y el tratamiento con agentes bloqueadores *B*-adrenérgicos resulta útil para controlar la taquicardia y las arritmias.³

Pulmonares

Las hormonas tiroideas mantienen dentro de lo normal los mecanismos de hipoxia e hipercapnia en el centro respiratorio. En el hipotiroidismo grave se presenta hipoventilación, que en ocasiones, requiere ventilación asistidas.³

Hematopoyéticos

El incremento en el requerimiento celular de O_2 en el hipertiroidismo aumenta la producción de eritropoyetina y la eritropoyesis; sin embargo, el volumen sanguíneo, por lo general, no aumenta debido a la hemodilución e incremento del recambio de eritrocitos. Las hormonas tiroideas elevan el contenido de 2,3 difosfoglicerato en los eritrocitos, lo que permite un aumento en la disociación de O_2 de la hemoglobina y, por tanto, sube su disponibilidad para los tejidos; ocurre lo contrario en el hipotiroidismo.³

Efectos gastrointestinales

Las hormonas tiroideas estimulan la motilidad intestinal, ello ocasiona un incremento de la misma, así como diarrea en el hipertiroidismo; y puede producirse disminución en el tránsito intestinal y estreñimiento en el hipotiroidismo. Estos procesos también llegan a contribuir a la pérdida de peso moderada en el hipertiroidismo y ganancia de peso en el hipotiroidismo.⁶

Efectos sobre el esqueleto

Las hormonas estimulan el incremento de recambio óseo, aumentan la resorción ósea y, en menor grado, la formación del hueso. De esta manera, el hipertiroidismo crónico llega a generar osteopenia importante y, en casos graves, hipercalcemia discreta, hipercalciuria y aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina y enlaces cruzados piridino.⁶

Efectos neuromusculares

Aunque las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de muchas proteínas estructurales, en el hipertiroidismo hay aumento del recambio de proteínas y pérdida del tejido muscular o miopatía; este proceso a sido relacionado con creatinuria espontánea. Existe aumento en la velocidad de la contracción y relajación musculares, lo que se aprecia clínicamente como hiperreflexia en el hipertiroidismo o lo contrario en el hipotiroidismo. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo y funcionamiento normal del sistema nervioso central, por lo que la insuficiencia de la función tiroidea fetal genera retraso mental grave. En el adulto llegan a ser significativas la hiperactividad y lentitud en el hipertiroidismo e hipotiroidismo respectivamente.⁶

Efectos sobre el metabolismo de los lípidos y carbohidratos

El hipertiroidismo aumenta la gluconeogénesis y la glucoenolisis hepática, así como la absorción de glucosa en el intestino; de este modo, el hipertiroidismo exacerba la diabetes mellitus subyacente. Las hormonas tiroideas aumentan la síntesis y degradación del colesterol, un efecto que se debe, en gran parte, al incremento de los receptores hepáticos para lipoproteínas de baja densidad (LDL), así que disminuyen las concentraciones de colesterol en la hiperactividad tiroidea; la lipólisis también está aumentada, liberando ácidos grasos y glicerol. Por lo contrario, las concentraciones de colesterol se elevan en el hipotiroidismo.⁶

Efectos endocrinos

Las hormonas tiroideas aumentan el recambio metabólico de muchas hormonas y fármacos; por ejemplo, la vida media del cortisol es alrededor de 100min en el individuo normal, 50 en un hipertiroideo y 150 en un hipotiroideo. La velocidad de producción de cortisol aumentara en el paciente hipertiroideo con función suprarrenal normal, manteniendo la concentración normal de hormona circulante; sin embargo en una persona con insuficiencia suprarrenal el desarrollo de hipertiroidismo o el tratamiento hormonal tiroideo por hipotiroidismo llegan a evidenciar la enfermedad suprarrenal. La ovulación puede estar alterada tanto en el hipertiroidismo como en el hipotiroidismo, lo que origina infertilidad remediable al establecer el estado eutiroideo. Las concentraciones de prolactina sérica se incrementan en cerca del 40% de los pacientes con hipotiroidismo, quizá como aumento en la liberación de TRH; esta situación regresará a la normalidad por tratamiento con T4.^{6,7}

Cambios fisiológicos en la función tiroidea

En el feto

Antes del desarrollo de la función tiroidea independiente del feto, este depende de las hormonas tiroideas maternas para su desarrollo neuronal temprano. Sin embargo hacia la semana 11 de gestación, se ha desarrollado el sistema porta hipofisario y se encuentran cantidades medibles de TSH y TRH; mas o menos al mismo tiempo, la tiroides fetal inicia la captación de yodo; sin embargo la secreción de hormona tiroidea se inicia a la mitad de la gestación (18 a 20 semanas). La TSH aumenta con rapidez hasta cifras máximas a las 24 a 40 semanas y la T4 alcanza a las 35 a 40 semanas. Las concentraciones de T3 permanecen bajas a lo largo de la gestación; la T4 se convierte en rT3 por la 5-desyodasa tipo 3 durante el desarrollo fetal. Al nacer se observa un incremento súbito de TSH, aumento de T4, de T3 y disminución de rT3, dichos parámetros regresan de modo gradual a la normalidad en el primer mes de vida.⁸

En el embarazo

Un cambio importante en los parámetros tiroideos durante el embarazo es el aumento de la TBG y el incremento consecuente de T4 y T3 totales en el suero. El aumento de TBG se debe a su glucosilación hepática con N-acetilgalactosamina, inducida por estrógenos, que prolonga el índice de depuración metabólica de TBG. Por lo común no hay cambio en la prealbúmina fijadora de tiroxina y muy poco en la albumina. Aunque la T4 y la T3 totales están elevadas, se desarrolla un nuevo equilibrio entre las tironinas libre y fija, y los valores de T4 y T3 libre son normales. Otros cambios en el embarazo que incluyen aumento en la depuración de yodo que, en áreas de baja ingestión del elemento, llega a ocasionar caída de T4, incremento de TSH y crecimiento tiroideo. La hCG, que lleva valores máximos cerca del final del primer trimestre, tiene discreta actividad agonista de TSH y puede generar el crecimiento tiroideo leve que se presenta en esa época. El I⁻ materno atraviesa la placenta y llena el requerimiento fetal; en grandes cantidades, el I⁻ inhibe la función tiroidea fetal. TSH-R_{Ab} (est) y TSH-R_{Ab}(bloq) maternos también son capaces de atravesar la placenta y originar disfunción tiroidea en el feto. Los antitiroideos como Propiltiuracilo y metimazol atraviesan la placenta y en grandes dosis, bloquean la función tiroidea fetal.⁸

Con el envejecimiento

El recambio de tiroxina es mayor en lactantes y niños, disminuye de modo gradual hasta los valores del adulto después de la pubertad. La frecuencia de recambio de T4 permanece estable hasta los 60 años de edad, cuando de nuevo disminuye levemente. De esta manera, las dosis de reemplazo de levotiroxina varían con la edad y otros factores, por lo que los pacientes que lo tomen deben realizarse estudios de laboratorio con regularidad.⁹

Hipotiroidismo subclínico

El término subclínico señala la presencia de una enfermedad sin sintomatología presente, lo que significa que la evolución de la enfermedad se puede encontrar en una etapa o estadio temprano. El término subclínico se ha empleado en muchas situaciones medicas (enfermedad cardiovascular subclínica, enfermedad subclínica de Lyme), pero el término más conocido es el hipotiroidismo subclínico.^{1,2}

El hipertiroidismo subclínico ocurre cuando los niveles séricos de TSH (Hormona estimulante de la Tiroides) se encuentra en concentraciones bajas o no detectables, pero T4 (Tiroxina libre) y T3 (Triiodotironina) se encuentran con niveles normales.

El hipotiroidismo subclínico ocurre cuando los niveles de TSH se encuentran elevadas y las concentraciones séricas de hormonas tiroideas se encuentran normales. En contraste, la disfunción tiroidea describe mayor daño, en el cual las concentraciones séricas de T4 o T3 se encuentran fuera de los rangos de referencia.^{1,2}

El diagnóstico de la enfermedad tiroidea subclínica se encuentra basada en la exquisita sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Los cambios logarítmicos en la secreción serológica de TSH cambian de manera aritmética las concentraciones de T4. Por lo tanto, las alteraciones serológicas de T4 libre que se encuentran dentro del rango normal ocasionaran un aumento o disminución en los niveles séricos de TSH los cuales se encontraran fuera de su rango de referencia. Un corolario importante de este concepto es que cada persona parece tener un punto de referencia específico para la alteración del eje hipotálamo-hipofisis-tiroides, el cual se encuentra en gran medida determinado de manera genética.^{1,2}

La mayoría de los expertos coinciden en que el hipotiroidismo subclínico es la representación temprana de la insuficiencia tiroidea. En función del incremento en los niveles serológicos de TSH, el hipotiroidismo subclínico puede ser leve (concentraciones serológicas de TSH de 4.5-9mU/L) severo (TSH >10mU/L). Por lo menos el 75% de los pacientes con enfermedad subclínica tienen disfunción tiroidea leve (TSH <10mU/L). La definición y la significancia clínica del hipotiroidismo subclínico son controversialmente confundidos, sobre todo por el límite superior de referencia de los niveles serológicos de TSH. Algunos investigadores consideran que el patrón hormonal asociado a enfermedad subclínica leve se debe a un estado de compensación en el cual los niveles serológicos altos de TSH mantienen las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas dentro de lo normal, sin embargo la mayoría de ellos consideran que la elevación de las concentraciones de TSH son un verdadero marcador para la disfunción tiroidea leve.^{1,2}

Etiología

El hipotiroidismo subclínico tiene diversas causas. En alrededor del 60-80% de los casos, este desorden se encuentra asociado a la presencia de anticuerpos peroxidasa antitiroideos, tiroiditis crónica linfocitaria. La enfermedad de Hashimoto es mas común en

mujeres y la incidencia aumenta con los años en ambos sexos. Los pacientes sobre tratados a menudo presentan hipotiroidismo subclínico debido a la inadecuada suplementación, el pobre apego, interacciones medicamentosas, o seguimiento inadecuado del tratamiento.^{8,10}

Causas de hipotiroidismo subclínico y diferenciación de otras causas de aumento de los niveles de TSH₁

Causas de hipotiroidismo subclínico persistente

Tiroiditis autoinmune crónica

Tiroidectomía parcial

Tratamiento con Iodo-radioactivo

Radioterapia externa de cabeza y cuello en pacientes con linfoma de Hodgkin, leucemia, anemia anaplasica, tumores cerebrales, trasplante de medula ósea

Enfermedades infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis etc.)

Persistencia de niveles altos de TSH después de un episodio subagudo de tiroiditis, tiroiditis postparto, tiroiditis silenciosa

Fármacos que dañan la función tiroidea (Yodo, amiodarona, material de contraste, litio, interferón alfa, inhibidores de la quinasa

Terapia inadecuada: dosis inadecuada, necesidad de incremento de Levotiroxina (embarazo, aumento de peso), interacciones con otros medicamentos (fumarato ferroso, carbonato de calcio, colestiramina, sucralfato, orlistat., hidróxido de aluminio, resinas intercambiables de iones, raloxifeno o estrógenos.

Aumento de la depuración de T4 (Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital), malabsorción (infección por Helicobacter pylori, enfermedad celiaca, atrofia gástrica), sustancias toxicas, industriales, ambientales (bifenilos policlorados).

Disgenesia tiroidea

Deficiencia de Yodo

CAUSAS FISIOLÓGICAS O TRANSITORIAS DE AUMENTO DE TSH

Variaciones diurnas con oleadas nocturnas y un aumento por la mañana

Fase de recuperación de una enfermedad no tiroidea

Posterior al retiro de tratamiento hormonal tiroideo en pacientes eutiroideos

Posterior a una tiroiditis postparto, asintomática o subaguda

CAUSAS DE AUMENTO DE TSH QUE NO CORRESPONDEN A UN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Problema analítico de laboratorio

Adultos mayores con pequeños incrementos de TSH

Obesidad

Adenoma secretor de TSH

Resistencia pituitaria aislada a hormona tiroidea

TSH con reducida actividad biológica

Insuficiencia Renal

Insuficiencia adrenal no tratada

Epidemiología

En México el hipotiroidismo es una enfermedad frecuentemente predominante en mujeres con una incidencia de 3.5 por 1000 mujeres y de 0.6 por 1000 hombres (2009) la probabilidad se incrementa con la edad hasta un 14 por 1000 mujeres entre los 75-80 años y en otros reportes el incremento es hasta de 20% en la población general mayor de 60 años.

El hipotiroidismo subclínico es más común en países con deficiencia de ingesta de yodo. Ocurre en un 4-20% de la población adulta. Esta variación es resultado de la diferencia de edad, sexo, índice de masa corporal, raza, ingesta diaria de yodo, y los niveles de corte serológicos de TSH que son utilizados para determinar esta condición. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en los Estados Unidos es de 3-4% en el estudio de NHANES III, y de un 5 a 9% en el estudio de Colorado donde mas de 25 mil personas fueron participantes. La prevalencia de esta enfermedad se encuentra más elevada en la raza blanca que en la negra, apoyando el probable defecto genético de la secreción de TSH en la raza blanca.^{1,8,10}

Diagnóstico

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico requiere la determinación de ambas hormonas: Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), y tiroxina libre (T4L).

Los valores de TSH se deben encontrar entre 4.5-10mUI/ml y la presencia de T4 libre normal 0.9-1.9ng/dl.

La predisposición a una tiroiditis autoinmune puede elevarse por factores genéticos y heredofamiliares, como en la historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune, desordenes sistémicos, endocrinos o genéticos (síndrome de Down y Turner). Un ultrasonido puede revelar un patrón de hipoecogenicidad y un incremento en el flujo vascular en la tiroiditis autoinmunitaria. Existe una asociación entre los elevados niveles de anticuerpos anti tiroideos con el incremento de las concentraciones de TSH.^{1,2,3,5,8,10}

Diagnostico diferencial

El hipotiroidismo subclínico debe distinguirse de otras causas medicas, fisiológicas ó artificiales. Las concentraciones serológicas de TSH deberán realizarse nuevamente 3-6 meses de la ultima toma de laboratorio, con la finalidad de evitar errores o falsos positivos, por ejemplo: durante la toma de medicamentos que interfieren con la función tiroidea, tiroiditis, y posiblemente lesión toxica de la glándula.

Las concentraciones serológicas pueden encontrarse elevadas de manera artificial en algunos inmunoensayos con anticuerpos de ratón heterofilicos. En individuos sanos, las conentraciones de TSH se pueden elevar en adultos mayores más que en jóvenes, aún así el incremento no indica falla tiroidea ya que se ha registrado en individuos sin circulación de anticuerpos antitiroideos, o en historia familiar de enfermedad tiroidea. Raramente, un patrón de laboratorio similar en el hipotiroidismo subclínico es visto en pacientes con mutaciones en el receptor de TSH causando un aumento en la TSH, lo cual afecta alrededor de 0.6% de la raza blanca. Las claves a la existencia de este desorden son la historia familiar de elevación de los niveles de concentración de TSH y la ausencia de enfermedad tiroidea autoinmune.^{1,8,10}

Las concentraciones serológicas de TSH se encuentran elevadas en personas con obesidad, lo cual puede facilitar un hipotiroidismo subclínico. Es un hecho, el principal incremento serológico de las concentraciones de TSH en personas obesas es usualmente asociado con niveles de T3 libre mayores que el nivel de rango normal, lo cual puede ser causado por un incremento en la actividad iodoquinasa como mecanismo compensatorio por la acumulación de grasa. Este mecanismo alterado puede ser reversible con la perdida de peso.^{1,8,10}

Expectativa del hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico es usualmente progresivo, al mismo tiempo es reversible en la mayoría de los casos, especialmente cuando los niveles de concentración serológica de TSH son menores o igual a 10mU/L. Los niveles mayores de 10mU/L, en el sexo femenino, y la presencia de anticuerpos peroxidasa son asociados con un incremento en la progresión al hipotiroidismo. En pacientes con anticuerpos antitiroideos, un nivel alto de yodo Intake es un riesgo alto para el desarrollo posterior de hipotiroidismo. Niveles de TSH mayores de 2.5 mU/L y la presencia de anticuerpos antitiroideos son predictores de riesgo a largo plazo, según tres estudios longitudinales realizados. El promedio anual de progresión de hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo es alrededor del 4% en mujeres con niveles elevados de TSH y presencia de anticuerpos antitiroideos, 2-4% en aquellas en las que sólo se encuentra elevado TSH, y en un 1-3% en aquellas en las que solo se encuentran los anticuerpos presentes. También, en otro estudio con una población de 422 242 pacientes, se comparó un incremento ligero en las concentraciones de TSH (5.5 a <10mU/L) y un aumento mayor (concentraciones de TSH >10mU/L) en 2.9% de los pacientes en un seguimiento durante 5 años. Los niveles serológicos de TSH evaluados tuvieron una tendencia a retornar a la normalidad en pacientes con niveles de 4-6mU/L que en pacientes con niveles de 10-15mU/L que se encuentran mayormente asociados a falla tiroidea.⁹

Síntomas

Los síntomas del hipotiroidismo subclínico no son específicos. Es difícil establecer o distinguir de un hipotiroidismo a un hipotiroidismo subclínico porque los síntomas se encuentran en relación a la severidad de la enfermedad, el tiempo de evolución, y la sensibilidad de cada persona a la deficiencia de hormona tiroidea. Los pacientes que reportan muchos o nuevos síntomas se encuentran en mayor relación a una deficiencia de hormona tiroidea. Disminución en la calidad de vida, ansiedad, síntomas de depresión, disminución de la capacidad cognitiva y memoria pueden encontrarse alterados en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Parece ser menos sintomático en pacientes con edad avanzada. Por ejemplo en dos estudios longitudinales, el hipotiroidismo subclínico no se encontró asociado a falla cognitiva, ansiedad o depresión en pacientes de 65 años o mayores. En otro estudio realizado en personas de 70-79 años, el hipotiroidismo subclínico se encontró con una asociación en el incremento de falla para la retención cognitiva y memoria durante un seguimiento de 2 años, comparado con personas con función tiroidea normal.^{1,3,8,10}

Consecuencias del hipotiroidismo subclínico

Los síntomas del hipotiroidismo subclínico no son ni sensitivos ni específicos según varios estudios que citan la relación entre los síntomas sugestivos de deficiencia de hormona tiroidea y los hallazgos bioquímicos, reflejando resultados contradictorios. El estudio de salud de Colorado reveló un discreto incremento de síntomas principales en pacientes con elevación de TSH comparados con el grupo control eutiroideo. Sin embargo, un estudio transversal de mujeres entre 17-75 años demostró que no hay asociación de hipotiroidismo subclínico con disminución en el bienestar y calidad de vida. Los resultados son contradictorios con respecto a la asociación de depresión o declive de la función cognitiva, aunque muchos estudios no han demostrado la asociación con depresión o daño

en la función cognitiva. Notablemente, el estudio Colorado de 5865 pacientes de más de 65 años, de los cuales 168 tienen hipotiroidismo subclínico no revela asociación con las pruebas de valoración de función cognitiva, ansiedad o depresión.^{1,2,4,9}

Sistema cardiovascular

Los resultados manifiestan un incremento en las lipoproteínas de alta densidad (LDL) en pacientes con hipotiroidismo, así como cambios en otras concentraciones de lipoproteínas y apolipoproteínas; pero los cambios lipídicos en el hipotiroidismo subclínico son considerablemente menos marcados, y los resultados en otros estudios también son inconsistentes. En el corte de estudio NHANES III, las concentraciones principales de colesterol (pero no de LDL) fueron mayores en pacientes con hipotiroidismo subclínico que en los grupo control eutiroideos, un hallazgo no significativo estadísticamente al analizar la relación edad o el uso de fármacos para disminuir los ácidos grasos. En general, se observan cambios marcados en el colesterol en pacientes con elevación de cifras basales de colesterol y también en aquellos con elevación de concentración de TSH. Otras afectaciones directas e indirectas del hipotiroidismo subclínico en el sistema vascular han sido estudiadas a detalle, los hallazgos más consistentes han sido la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con un aumento de las resistencias vasculares periféricas y enfermedad vascular.

Todas estas, junto con los hallazgos lipídicos, han propuesto estudios epidemiológicos de morbilidad y mortalidad vascular, con resultados inconsistentes. En el primer reporte de 20 años de seguimiento de el estudio corte Whickham del noreste de Inglaterra, no hay asociación entre los diagnósticos de enfermedad autoinmune tiroidea y enfermedad isquémica coronaria. En contraste en el corte de estudio Rotterdam de mujeres mayores de más de 55 años, hay una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la aterosclerosis (definido como calcificación de la aorta en una placa de rayos X) y con una historia de infarto al miocardio, aunque no hay asociación con enfermedad isquémica coronaria. En un estudio de más de 1200 pacientes mayores de 60 años y con seguimiento de 10 años, no se encontró asociación entre el hipotiroidismo subclínico y mortalidad vascular (aunque 40% habían iniciado terapia con T4 durante el seguimiento). Intrigantemente, en el estudio Leiden donde mayores de 85 años, niveles elevados de TSH se asociaron a longevidad y niveles bajos aumentaron el riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio longitudinal de la Asociación para la Salud Cardiovascular de Estados Unidos no encontró asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la incidencia de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, ni con otra causa de mortalidad. Además estudios recientes, incluyendo nuevamente el análisis de Whickham de 20 años de seguimiento, han encontrado asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la morbimortalidad cardiovascular, aunque en otros estudios no. crucialmente en un meta análisis de 11 estudios prospectivos no demostraron la asociación con hipotiroidismo y enfermedad coronaria, ni mortalidad, pero se encuentran asociaciones significativas cuando el grado de elevación de niveles de TSH fue estratificado, encontrando que aumentas significativamente la mortalidad por enfermedad coronaria con niveles mayores de TSH de $>10\text{mU/l}$. Esta asociación de anormalidad bioquímica es consistente con los resultados de estudio de falla cardíaca, donde nuevamente los riesgos de falla cardíaca son evidentes cuando los niveles de TSH son mayores de $>10\text{mU/l}$.⁹

Tratamiento del hipotiroidismo subclínico

Muchos estudios placebo, controlados y aleatorios han investigado el efecto de la terapia de remplazo en los síntomas en pacientes con hipotiroidismo subclínico, aunque muchos de estos estudios han sido pequeños y heterogéneos en términos de la severidad de la enfermedad, duración y dosis de tiroxina, niveles de TSH y el logro del eutiroidismo. Como era de esperar, dada la débil asociación de TSH elevada con síntomas y el bienestar, el tratamiento con tiroxina se ha encontrado no mejorar el estado de ánimo o síntomas, a no ser de que se encuentre en niveles de TSH >10mU/l.

Muchos estudios placebo-controlado aleatorizado han evaluado el efecto del tratamiento de remplazo con tiroxina y el perfil de lípidos. Meta análisis de estudios en los cuales se indicó tratamiento con tiroxina generalmente demuestran efectos menores en la disminución del perfil lipídico, un importante meta análisis demostró la reducción de 0.2-0.3mmol en el colesterol total LDL después del tratamiento con tiroxina, sin asociación o cambios en los niveles de triglicéridos. Este análisis demostró que los cambios en las concentraciones lipídicas no fueron significativas en los niveles serológicos basales de colesterol >6.2mmol o en pacientes no tratados con hipotiroidismo subclínico, que en aquellos con disfunción tiroidea tratada inadecuadamente.

Si el tratamiento con tiroxina tiene un impacto positivo en eventos cardiovasculares no ha sido directamente estudiado, aunque mejora la función sistólica o diastólica así como la función endotelial en la enfermedad de la íntima y media del endotelio, siendo ya descrito.

Evidencia indirecta de una influencia benéfica con resultados relevantes se encuentran cuando se lleva a cabo el tratamiento con tiroxina, asociando menor riesgo de falla cardíaca o mortalidad, esto según dos estudios comparativos en pacientes con y sin tratamiento.

Una situación en la que las opiniones de dar o no tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico es en pacientes con embarazo o deseo de la concepción. Hay evidencia que demuestra que las tasas de aborto espontáneo o de parto pretérmino disminuyen cuando el hipotiroidismo subclínico es tratado con tiroxina, y aún hay más evidencia de que el tratamiento con tiroxina en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune mejora el pronóstico de embarazo, junto con la evidencia de que deficiencia de hormona tiroidea genera un efecto adverso en el neurodesarrollo de la niñez. Esto ha dejado una asociación especial y muchos grupos expertos apoyan el uso de tiroxina en estos casos.

Fuera del contexto de embarazo, existe un debate considerable sobre el rol de la terapia con tiroxina en el hipotiroidismo subclínico especialmente en casos severos. La asociación entre los niveles séricos mayores de 10mU/l y hallazgos adversos con una mayor progresión hacia el hipotiroidismo, hiperlipidemia y por último daño vascular, han dejado un soporte para el tratamiento con tiroxina en pacientes de este grupo. No se encuentra tan claro o especificado el uso de tiroxina en niveles de TSH menores de 10mU/l sin embargo también debe ser tratado. 8,5,10

Esquema de tratamiento de hipotiroidismo subclínico

Pacientes con concentraciones serológicas de 3-4.5mU/L

Pacientes con concentraciones de TSH en este rango pueden incrementar su progresión hacia el hipotiroidismo, por lo tanto deben de ser monitorizados periódicamente con pruebas de función tiroidea, especialmente si se encuentran con anticuerpos peroxidasa positivos. Durante el embarazo, las concentraciones serológicas de TSH mayores de 2.5mU/L durante el primer trimestre y de 3.1-3-5mU/L durante el segundo trimestre son probablemente una indicación de hipotiroidismo. La mujer embarazada debe de ser tratada si se encuentra con niveles de TSH al nivel mas alto del rango normal para mujeres no embarazadas. Las mujeres en estado eutiroides que tienen tiroiditis autoinmune con una gestación temprana deben ser monitorizadas durante el embarazo valorando las elevaciones de TSH durante este período.

Pacientes con hipotiroidismo subclínico leve, con niveles serológicos de TSH de 5-9mU/L

El hipotiroidismo subclínico debe de ser asociado con riesgo cardiovascular en personas con edad media y avanzada mayores de 65 años, y también el tratamiento es probablemente mayor justificado en este grupo-edad. Para aquellos pacientes mayores de 61 a 80 años pueden no ser beneficiados con un pequeño incremento de TSH porque pequeñas elevaciones de TSH (5-8mU/L) no son indicadas como deficiencia de hormona tiroidea en muchos de los casos. Por último, niveles elevados de TSH se encuentran asociados a una mayor mortalidad en pacientes mayores de 85 años. Pacientes con aparición nueva de síntomas depresivos, bocio, anticuerpos peroxidasa positivo, o riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, diabetes o disfunción diastólica aislada) pueden también ser beneficiados con el tratamiento. Si el remplazo con levotiroxina tiene un efecto benéfico, el tratamiento debe continuar hasta tener y se debe realizar cada 6 meses estudios de rutina para asegurar que se encuentran los niveles de TSH en rangos normales. Los pacientes pueden progresar hacia el hipotiroidismo manifiesto, por lo tanto aumentos en levotiroxina pueden ser necesarios durante el seguimiento. En ausencia de efectos beneficios a corto plazo, la terapia de remplazo debe ser detenida, y deben de medirse las concentraciones séricas de TSH de manera anual. Evidencia confiable sugiere que el beneficio del tratamiento puede reducir en pacientes mayores de 65 años con TSH de 4.5-10mU/L; si el tratamiento con levotiroxina es iniciado a dosis bajas (25-50_ug/días) también debe de ser usado en pacientes con enfermedad coronaria. El tratamiento para hipotiroidismo subclínico leve no se encuentra recomendado para pacientes de mas de 75 años y mucho menos en mayores de 80 años porque no hay evidencia confiable de que los síntomas con el tratamiento mejoren la función cognitiva o calidad de vida.

Pacientes con hipotiroidismo subclínico con niveles de TSH mayores de 10mU/L

Los pacientes con niveles de concentraciones altas de TSH tienen un riesgo incrementado significativo de progresión hacia el hipotiroidismo manifiesto, los síntomas son más marcados, y pueden tener un incremento en el riesgo de afección cardiovascular. El tratamiento con levotiroxina se encuentra recomendado en estos pacientes. La terapia de remplazo debe ser individualizada en los pacientes adultos de edad avanzada mediante la toma de concentraciones de TSH. Dosis bajas de levotiroxina a menudo normalizan las concentraciones de TSH en estos pacientes. El objetivo de concentración serológica en pacientes mayores de 70 años para imitar los valores fisiológicos son de 4-7mU/L. Debe prevenirse la sobredosificación de levotiroxina por el riesgo adverso sobre el sistema cardiovascular y esqueleto así como el hipertiroidismo iatrogénico.^{5,8}

Climaterio y menopausia

La menopausia se refiere al cese de la menstruación, mientras que el climaterio es el período en el que se produce el tránsito de la vida reproductiva a la no reproductiva de la mujer. El climaterio incluye como hecho principal la menopausia, pero se extiende desde unos años antes de ella hasta varios años después, pudiendo durar hasta 10-15 años.

Ambas palabras provienen del griego, climaterio significa “escalera” y menopausia “cesación”.¹¹

El climaterio puede dividirse en varias fases:

La premenopausia: es la fase que precede a la falla ovárica definitiva. Generalmente es asintomática, pero en ella inician los cambios hormonales y en ocasiones los cambios del patrón menstrual. Puede comenzar incluso unos 10 años antes de la menopausia y termina con ella.

La perimenopausia: empieza con la aparición de sintomatología vasomotora, principalmente con los sofocos unos 3 a 4 años antes de la amenorrea, y termina a los 12 meses de ella. Suele acompañarse de alteraciones del ciclo menstrual en 90% de los casos.

La menopausia: es el cese definitivo de las menstruaciones. Su fecha sólo puede determinarse retrospectivamente tras la ausencia de menstruación durante 12 meses consecutivos.

La posmenopausia: es el periodo que sigue a la menopausia. Clásicamente se extiende hasta los 65 años, momento en el que se inicia la senectud. Sin embargo en la actualidad tiene a considerarse como posmenopausia temprana al período de los 5 a 10 primeros años de amenorrea y como posmenopausia tardía a la etapa posterior a los 10 años sin menstruación.^{11,12,15,16}

Edad de aparición

La premenopausia suele iniciar alrededor de los 40 años. Hacia los 44-46 años aparecen los primeros síntomas vasomotores y alteraciones menstruales. Marcan el inicio de la perimenopausia que se extenderá hasta un año después de la última menstruación. La menopausia puede ser natural o espontánea, o quirúrgica cuando se extirpan los ovarios. Aunque una histerectomía producirá también la menopausia en el sentido del cese de la

menstruación, no la producirá en el sentido hormonal. La menopausia yatrógena, como resultado de una quimioterapia o radioterapia.^{11,16}

Factores que influyen en la edad de aparición de la menopausia

Factores intrínsecos

La herencia parece jugar un papel importante ya que se ha observado que suele aparecer a una edad similar entre las mujeres de una misma familia. La edad de la menarquia, clásicamente se asociaba la edad de la primera menstruación con la edad de la última, en el sentido de que una menarquia temprana auguraba una menopausia tardía y viceversa. Sin embargo estudios recientes no han mostrado ninguna relación entre ambas.

La duración media del ciclo menstrual parece ser el factor que mejor predice la edad de la menopausia. Los ciclos cortos, menores de 26 días, en las fases tempranas de la vida fértil parecen asociarse con menopausias algo más tempranas que en los casos de ciclos de 33 o más días (49 y 51 años respectivamente). La paridad, se ha observado en las nulíparas la cesación definitiva de la menstruación ocurre alrededor de un año antes que en las múltiparas. También se piensa que puede influir la edad en la que se tuvo el primer embarazo, de manera tal que si ha ocurrido antes de los 28 años, la menopausia se establecerá a una edad menor. La obesidad anteriormente asociada con una menopausia mas temprana, no parece en la actualidad ser un factor que influya en la edad de la menopausia.^{11,20,22}

Factores extrínsecos

El tabaco es el factor extrínseco más relacionado con la edad en la que se produce la menopausia. Se ha observado que las mujeres fumadoras suelen tener la menopausia uno o dos años antes que las no fumadoras. Este efecto del tabaquismo podría deberse a la acción de la nicotina sobre el SNC, a su efecto hipóxico sobre el ovario, a la destrucción de los folículos ováricos por medio de los hidrocarburos policíclicos del tabaco o a la inducción enzimática que la nicotina produce en el hígado. El clima y la altitud; parece ser que las mujeres que viven en climas cálidos y las que viven a gran altitud tiene la menopausia antes que las que viven en climas mas fríos y a menor altitud. Esto se ha observado en mujeres de Filipinas, Nueva Guinea y México, en las que la menopausia suele aparecer antes de los 48 años. En los países industrializados la edad media de la menopausia es de 51 años. Factores socioeconómicos. Se ha observado que en la menopausia aparece antes en las mujeres que trabajan fuera de casa. Respecto al estado civil parece ser que en las casadas aparece más tarde. Por otro lado, no se ha observado ninguna relación entre la edad de la menopausia y el nivel de educación, ingresos o profesión del cónyuge. Nutrición. Se ha sugerido que una nutrición deficiente estaría implicada en la aparición más temprana de la menopausia observada en los países menos desarrollados. Anticonceptivos orales. No se ha demostrado la teoría de que la supresión de la ovulación produzca un retraso en la aparición de la menopausia.^{11,12,13}

Endocrinología de la mujer peri y posmenopáusica

En la premenopausia, incluso antes de los 40 años, comienzan a producirse los cambios hormonales que van a afectar a la longitud del ciclo menstrual. En estos cambios son asociados por una disminución de los niveles de inhibina, debida a la reducción del número de folículos del ovario. Esta disminución de inhibina produce un incremento de los niveles de FSH y esto, a su vez, un acortamiento de la fase folicular, sin que se afecte la duración de la fase lútea. Los niveles de FSH seguirán aumentando durante los años sucesivos hasta alcanzar los niveles clínicamente significativos a los 40 años. Tendrán como efecto una hiperestimulación de los folículos ováricos que dará lugar a ovulaciones más tempranas. Como resultado, los ciclos se acortan a unos 20-25 días en la premenopausia. Durante la fase, la producción ovárica de estrógenos y progesterona comienza también a disminuir, aunque manteniéndose todavía en niveles capaces de conservar una secreción normal de la hormona luteinizante (LH).^{11,23}

Durante la perimenopausia los cambios hormonales se intensifican, produciendo marcadas alteraciones del patrón menstrual. Se alternan ciclos cortos con otros más largos, en los que la fase lútea se acorta. No está claro por qué se produce esta variabilidad en los ciclos menstruales, tanto en una misma mujer como al comparar los de distintas mujeres. Aunque la mayoría de los ciclos siguen siendo ovulatorios un 40% será anovulatorio. La función del cuerpo lúteo en esta instancia deficiente, incluso en los ciclos ovulatorios. La producción de progesterona está disminuida, mientras que la de estradiol se mantiene dentro de los límites normales en consecuencia, se crea una situación de desequilibrio hormonal, un hiperestrogenismo relativo. Esto dará lugar a un endometrio proliferativo con una maduración irregular, por lo que pueden presentarse pérdidas hemáticas esporádicas por privación o por disrupción.²⁰

Esta deficiencia hormonal provoca una estimulación de la hipófisis y una secreción de gonadotropinas variable. Cuando la producción de FSH y de LH es muy alta se desarrolla una hipertstimulación de los pocos folículos ováricos que quedan en ese momento. Esta es la causa de la aceleración de la atresia folicular, que se manifiesta durante la perimenopausia y tendrá como resultado una disminución drástica de la cantidad de folículos. Dicha cantidad llegará a un número por debajo del cual el ovario no podrá responder al estímulo de gonadotropinas y, por lo tanto, no producirá folículos maduros ni hormonas sexuales. De este modo aparece la menopausia y el final de la vida fértil.

En la menopausia, la ausencia casi completa de folículos da lugar a una elaboración de estrógenos muy disminuida. La producción de inhibina es casi indetectable. Al no efectuarse la ovulación, no se desarrolla cuerpo lúteo, con lo que apenas se produce progesterona, estas disminuciones, mediante un mecanismo de retrocontrol, ocasionan una secreción mucho mayor que de las gonadotropinas FSH y LH, alcanzando su nivel máximo a los 2-3 años de amenorrea, para ir disminuyendo progresivamente, pero manteniéndose en casi todos los casos por encima de los niveles premenopáusicos. Si fuese necesario, los niveles elevados de FSH pueden confirmar la menopausia.^{11,14}

Durante la postmenopausia los niveles de FSH y LH continúan elevados, siendo la FSH la que tiene el mayor incremento. Esto se produce porque la secreción de FSH es inhibida principalmente durante la vida reproductiva por la inhibina, que apenas está presente en la

posmenopausia. Sin embargo, la secreción de LH depende de los esteroides sexuales, tanto de origen ovárico como extraovarico (tejido adiposo, hígado, glándula suprarrenal, etc.) el ovario posmenopáusico continua sintetizando hormonas esteroideas, tanto andrógenos como estrógenos (estradiol), y progesterona, aunque a niveles muy bajos. Los andrógenos de origen ovárico son aromatizados para producir otro estrógeno; la estrona. La glandula adrenal es la principal productora de andrógenos durante la posmenopausia. Su aromatización periférica en el tejido adiposo es la fuente principal de estrógenos, de estrona, por o que habrá una menor disminución de estrona que de estradiol. Esta es la causa de que la relación estradiol/estrone sea en este período inferior a 1, cuando durante la vida fértil esta relación era superior a 1. La menopausia precoz ocurre antes de los 40 años. Se caracteriza por amenorrea secundaria, hipoestrogenismo y niveles elevados de gonadotropinas.

Su causa puede ser quirúrgica: la ablación de los ovarios secundaria a causas genéticas (45X, mosaicismos, etc.), inmunológica, iatrogénica (quimioterapia o radioterapia) o idiopática. Excluyendo la doble anexectomía, los dos posibles mecanismos implicados en el fallo ovárico prematuro son: una hipoplasia ovárica con una escasa dotación folicular o un ovario con una dotación folicular normal pero con una velocidad de atresia elevada.^{21,23}

La menopausia tardía es la que ocurre después de los 55 años. Su causa es desconocida. Existe una relación hereditaria. Esta relacionada con un riesgo mayor de cáncer de mama y endometrio.

Aspectos clínicos

La sintomatología del climaterio puede dividirse según su forma de presentación en aguda, subaguda y crónica. Otros criterios de clasificación son: según su forma de aparición (a corto, medio o largo plazo, o según el órgano afectado).

En las mujeres occidentales, la sintomatología aguda se presenta en más del 50% de los casos. Suele aparecer ya en la perimenopausia, sobre todos los sofocos, o poco tiempo después de la última menstruación. En más del 80% suele durar más de 1 año y en el 30% más de 4. Los síntomas vasomotores y los trastornos del sueño son los más importantes y más fácilmente reconocidos.^{12,13}

Los síntomas agudos parecen estar asociados con el climaterio, ya que su incidencia aumenta en forma notable durante este período. La sintomatología vegetativa está claramente asociada con la disminución de las hormonas sexuales, por lo que es típica y específica del climaterio. Sin embargo, los síntomas psicológicos, aunque bastante frecuentes y típicos, no son específicos de este período.^{12,13}

Otros síntomas como la rigidez articular, la incontinencia urinaria o la dispareunia, aunque también se deben al déficit estrogénico, no son motivo frecuente de consulta, en parte y posiblemente a causa de su aparición gradual y o de su atribución a la edad. Otros sistemas y aparatos del organismo sufren las consecuencias del déficit estrogénico: el aparato cardiovascular, el aparato genitourinario, el sistema nervioso central, el sistema musculoesquelético. Sin embargo, los signos y sus posibles consecuencias no suelen ser evidentes hasta muchos años después de la menopausia.^{12,13}

Menopausia y enfermedad cardiovascular

Para las mujeres, la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular, especialmente la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares. A pesar de que antes de los 50 años la incidencia y prevalencia de la enfermedad cerebrovascular es menor en las mujeres que en los hombres, a partir de esa edad el riesgo de evento cerebrovascular aumenta en las primeras. En la población adulta mayor, más mujeres que hombres mueren por una causa de un evento cerebrovascular.¹⁴

Se ha sugerido que los niveles estrogénicos correspondientes a la vida de la mujer protegen de los eventos cerebrovasculares y que la pérdida de estrógenos endógenos podría ser, al menos en parte, responsable del rápido aumento de incidencia de dicha enfermedad coronaria que se observa en la mujer posmenopáusicas. Se piensa que los factores clásicos de riesgo de enfermedad coronaria, tabaquismo, hipertensión, diabetes, obesidad e hiperlipidemia, tienen en la mujer un mayor peso que en los varones a partir de la menopausia, ya que entonces se asociaría el déficit estrogénico empeorando la situación. En este sentido se ha observado que en las mujeres con menopausia temprana, natural o quirúrgica, el riesgo de morbilidad y de mortalidad por EVC está aumentado.^{17,18,19}

Todo lo anterior sugiere que también la menopausia, la deficiencia estrogénica, es un factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular. La causa más frecuente de EVC es la aterosclerosis y la menopausia se asocia con una serie de alteraciones que puede favorecerla:

Lípidos y lipoproteínas: la relación entre estrógenos y perfil lipídico se basa en la observación de que en la posmenopausia se produce un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG), colesterol (Col) y LDL-Col, y una disminución de HDL-Col.

Los niveles normalmente elevados de estrógenos durante la vida reproductiva producen a nivel hepático un aumento del número y de la actividad de los receptores de LDL-Col, promoviendo así su eliminación del plasma. Además, suprimen la actividad de la lipasa hepática, disminuyendo el catabolismo del HDL-Col y, por lo tanto, aumentando su concentración sanguínea. Con la menopausia aparece un cambio desfavorable en el perfil lipídico. La deficiencia estrogénica dará lugar a una elevación de la concentración de Col y LDL-Col, por estar disminuido su catabolismo, y una disminución de la HDL y HDL₂-Col, producida tanto por la disminución de la síntesis de apolipoproteína A₁, que es estimulada por los estrógenos, como por el aumento de actividad de la lipasa hepática. El aumento de los TG parece deberse a la disminución de la eliminación postprandial de los TG, lo cual es habitualmente producido por los estrógenos.¹⁸

Glucosa e insulina. Se ha observado que la menopausia se asocia con una menor respuesta pancreática a la glucosa y con un aumento plasmático de vida media de la insulina. Posteriormente se produce un aumento progresivo de la resistencia a ella y con una disminución también progresiva de su eliminación.^{14,15}

Se ha sugerido que el aumento de riesgo de diabetes observado en las mujeres de mediana edad podría deberse, al menos en parte, a esa disminución de la respuesta pancreática,

mediada por los estrógenos, que se produce en la menopausia. también se ha manifestado que el aumento progresivo de resistencia a la insulina podría deberse a una disminución de la sensibilidad, mediada por los estrógenos, a la insulina. Por otro lado, el aumento y redistribución de la grasa corporal a nivel central también puede contribuir al aumento de resistencia a la insulina.

Además los estrógenos tienen un efecto directo sobre la pared arterial, inhibiendo la oxidación de LDL y el depósito de colesterol en la pared a partir de LDL-col, evitando de este modo los pasos iniciales de la aterosclerosis.

Por otro lado parecen tener un efecto positivo sobre el tono arterial, induciendo la vasodilatación local. Entre los mecanismos propuestos para explicar este efecto se puede citar el aumento inducido por estos esteroides en la producción de óxido nítrico y de un factor relajante dependiente del endotelio. Sin embargo, no está claro el efecto que la menopausia tiene sobre la tensión arterial.²⁴

JUSTIFICACIÓN

El hipotiroidismo subclínico es mayormente diagnosticado en mujeres y principalmente con edad avanzada cuya incidencia se ha incrementado en los últimos años. Muchas de las pacientes con esta alteración pueden presentar sintomatología inespecífica o confundirse con síntomas asociados al climaterio y menopausia. El hipotiroidismo subclínico tiene de especial interés ya que se asocia a afección cardiovascular, dislipidemia y afección cognitiva, con una progresión hacia el hipotiroidismo franco, lo cual aunado a la detección inoportuna aumenta la morbimortalidad en este grupo de pacientes. Por lo que es importante conocer la relación de esta enfermedad con pacientes que cursan con síndrome climatérico y menopausia en la población que acude a la consulta externa de nuestra unidad. El diagnóstico oportuno permitirá el tratamiento óptimo y prevención de sus complicaciones lo cual se verá reflejado en un aumento en la calidad de vida de nuestras pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la incidencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes que asistieron a la consulta externa con el diagnóstico de síndrome climatérico en el Hospital General de México en el período Enero-Diciembre de 2013

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la información sobre el número de pacientes que cursan con hipotiroidismo subclínico asociado al síndrome climatérico en nuestra población consultante.
- Fomentar el tamizaje para la detección de hipotiroidismo subclínico como parte de la atención integral y seguimiento de la paciente con síndrome climatérico.
- Establecer los criterios para el inicio de tratamiento oportuno contribuyendo de esta manera a mejorar la calidad de vida en las pacientes con síndrome climatérico

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio epidemiológico retrospectivo realizado con pacientes que acudieron a la consulta externa de la unidad 112 Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México. Comprendiendo el período de Enero-Diciembre de 2013.

POBLACION DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se analizó los expedientes de 2092 pacientes que asistieron a la consulta externa del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México, las cuales se

encontraron con el diagnóstico de Síndrome Climatérico comprendiendo los meses de Enero a Diciembre de 2013.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujer con diagnóstico de Síndrome climatérico y/o Menopausia que acudieron a la consulta externa de Ginecología.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con hipotiroidismo diagnosticado previo a consulta.
- Pacientes bajo tratamiento para Hipotiroidismo o Hipertiroidismo.
- Pacientes que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.
- Pacientes con patología oncológica tiroidea.
- Pacientes sin protocolo de estudio para detección de hipotiroidismo subclínico.

RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Se analizaron 2092 expedientes clínicos pertenecientes a pacientes de la consulta externa de Ginecología en el periodo comprendido de enero del 2013 a diciembre 2013.

Mediante el número de Expediente Clínico Único se reviso la base de datos de las pacientes que presentaron el diagnóstico de Climaterio correspondientes al año 2013 con código N951.

Una vez recabados estos expedientes se procedió a recopilar aquellos con protocolo para hipotiroidismo subclínico enfocándonos en el análisis de las pruebas de función tiroidea siguientes : TSH y T4 libre.

La detección de Hipotiroidismo subclínico se baso en los criterios diagnósticos actuales recomendados en la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de Hipotiroidismo primario 2009.

Tomando en cuenta los valores siguientes: TSH entre 4.5-10mUI/ml , T4L normal 0.9-1.9ng/dL.

IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO

No aplica

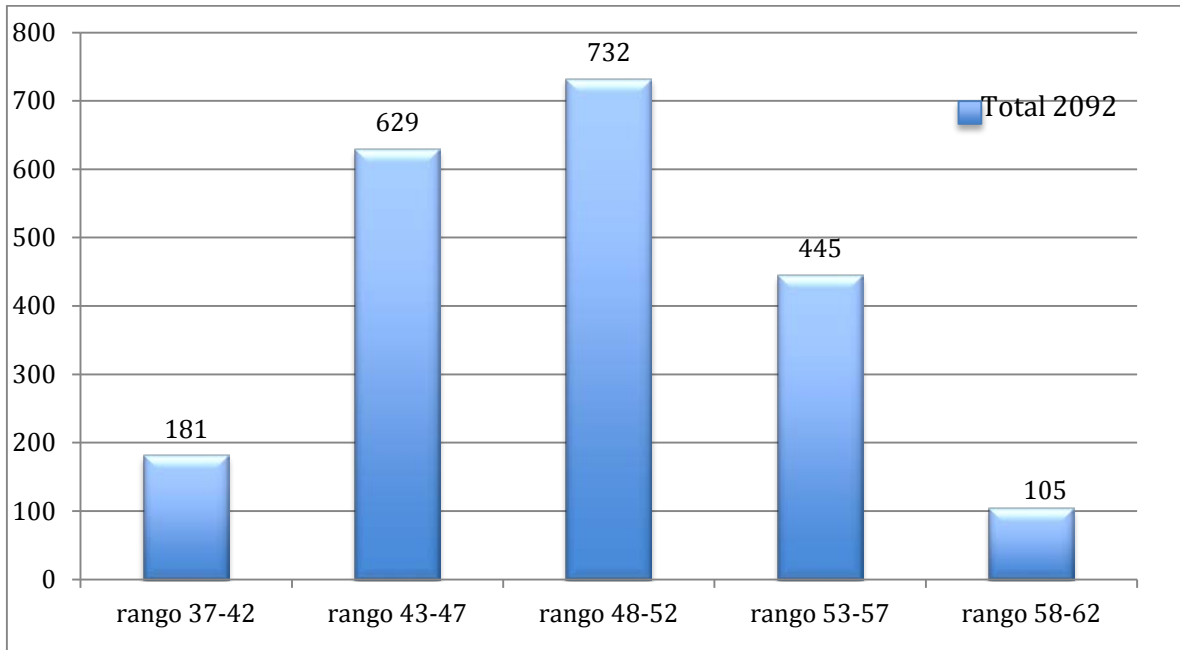
Se llevo a cabo únicamente el análisis de expedientes clínicos y revisión de los estudios de laboratorio encontrado en ellos.

Durante esta revisión se mantuvo la confidencialidad de cada uno de los expedientes analizados.

No se tuvo contacto con ninguna paciente ni amerito un manejo presencial de las mismas.

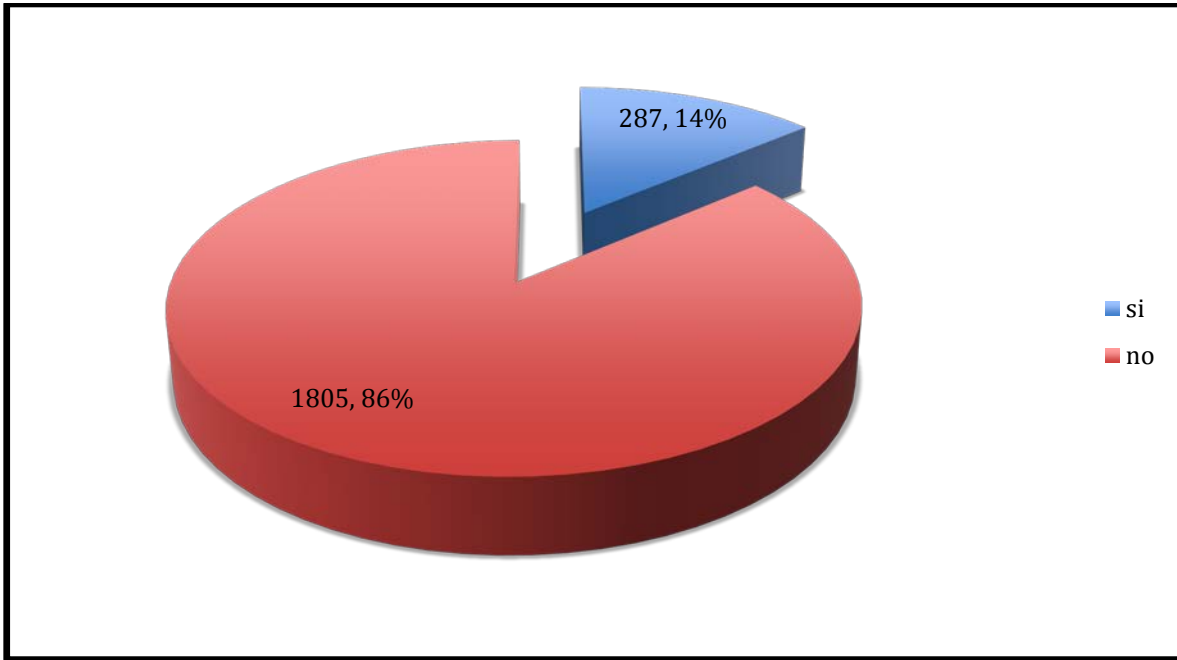
RESULTADOS

Durante la revisión de 2092 expedientes clínicos se encontró el 100% de las pacientes con el diagnóstico de síndrome climatérico, encontrando como rango de edad entre los 37 a 60 años. Por grupo de edad encontramos que existe un mayor numero de población a la consulta externa que cursa entre los 48 a 52 años con un total de 732 pacientes como se muestra en la gráfica número 1.



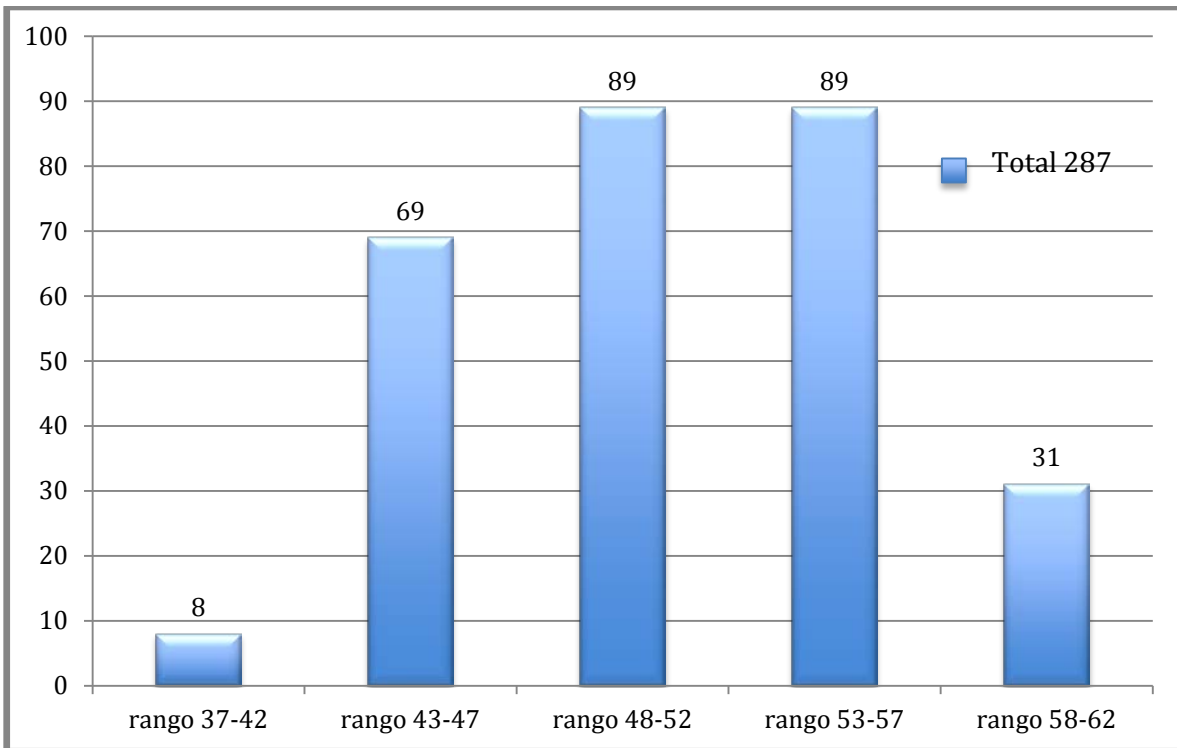
Gráfica 1. Total de pacientes con síndrome climatérico, divididas en grupos de edad.

De las 2092 revisiones que se hicieron se encontró que 1805 pacientes no cursaban con hipotiroidismo subclínico y 287 fueron detectadas con esta patología lo que representa el 14% de la población estudiada en el período comprendido de Enero de 2013 a Diciembre de 2013.



Gráfica 2. Número total y porcentaje de la población de estudio que presentó Hipotiroidismo subclínico.

Por grupo de edad se encontró que existe mayor incidencia entre los 48 a los 57 años de edad, siendo un total de 178 pacientes que se encontraron con hipotiroidismo subclínico en ese grupo de edad, como se representa en la gráfica número 3.



Gráfica 3. Número de pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo subclínico por rango de edad.

Finalmente se puede observar que el 62% de las pacientes que cursan con síndrome climatérico y menopausia cursan entre los 48 a 57 años de edad, lo que habla de un aumento en la incidencia a mayor edad.

DISCUSION

El espectro clínico del hipotiroidismo es variable. A diferencia de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto, con presencia de signos y síntomas de la enfermedad las pacientes que padecen hipotiroidismo subclínico pueden o no manifestar sintomatología.

La prevalencia a través del mundo del hipotiroidismo subclínico varía en rangos de 4% a 20% de la población general. La edad avanzada y el sexo femenino son factores que incrementan la frecuencia de esta patología. La respuesta de hormona estimulante de tiroides (TSH) a hormona liberadora de TSH (TRH) es mayor en mujeres que en hombres, especialmente en menores de 40 años. Los estrógenos parecen aumentar la respuesta a TRH, posiblemente por aumento del número de receptores de TRH a los torotropos hipofisarios productores de TSH. El climaterio disminuye esta capacidad.

Se han efectuado múltiples estudios destinados a determinar la frecuencia de enfermedad tiroidea en mujeres en período de climaterio, estas experiencias indican que la tasa de enfermedad tiroidea aumenta significativamente con la edad, encontrándose hipotiroidismo subclínico en cerca de un 25% de las mujeres de 50 años.

Los resultados obtenidos demuestran que existe un importante número de pacientes con Hipotiroidismo subclínico durante la etapa del climaterio y menopausia. De un total de 2092 pacientes que acudieron a la consulta externa, 287 fueron diagnosticadas con Hipotiroidismo subclínico durante el transcurso de un año, esto es un 14% de la población estudiada.

La incidencia del hipotiroidismo subclínico que se presenta en este estudio es de carácter importante, ya que la detección oportuna y el tratamiento indicado permitirá no sólo mejorar las condiciones bioquímicas sino también físicas y mentales, mejorando la calidad de vida en estas pacientes, si bien conocemos que el mayor riesgo que presentan nuestras pacientes en edades avanzadas sin dudas son las enfermedades cardiovasculares y las secuelas que estas dejan, el objetivo de las futuras generaciones es continuar con la prevención, detección y tratamiento nuestras pacientes con estas patologías, el seguimiento de cada una de ellas y los beneficios que presentan es una línea abierta a nuevos estudios de investigación donde se podrá evidenciar la respuesta favorable a las intervenciones realizadas.

CONCLUSIONES

Con el aumento de la esperanza de vida (77.6 años) y la reducción de la mortalidad perinatal, la población mayor de 50 años se ha incrementado, de 112 336 538 millones (INEGI 2010) predomina el sexo femenino con 57 481 307 (51.3%) de la población. Por lo que la mujer pasará casi un tercio de su vida después de la menopausia, la cual se presenta en México entre 49 a 50 años de edad; siendo de importancia conocer esta población por la comorbilidad que conlleva los cambios físicos y metabólicos los cuales aumentan la incidencia de enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y deterioro óseo.

El objetivo principal de este estudio fue dar a conocer la incidencia de pacientes que cursan con hipotiroidismo subclínico durante el síndrome climatérico y menopausia siendo un total de 287 pacientes de un total de 2092 durante el período de Enero a Diciembre de 2013, lo que representó el 14% de la población. También se observó que la incidencia de hipotiroidismo subclínico aumenta con edad avanzada.

Los resultados obtenidos concluyen que existe un importante número de casos con hipotiroidismo subclínico en nuestra población consultante, existe poca literatura en la cual se hable de la incidencia de hipotiroidismo subclínico en las etapas de climaterio y menopausia, de ahí la importancia de este estudio.

Realizar el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico e iniciar el tratamiento oportuno para la prevención de comorbilidades en un futuro es el objetivo del médico ginecólogo brindando de esta manera la opción de una mejor calidad de vida en los futuros años de las pacientes que acuden a la consulta de nuestro Hospital General de México.

REFERENCIAS

1. Subclinical thyroid disease. David S. Cooper, Bernadette Biondi. Division of Endocrinology and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore US. Lancet, January 23, 2012 pp 1042-1154.
2. Hypothyroidism: Etiology Diagnosis and management Jaime P. Almandoz, Hossein Gharib MD. Mayo School of Graduate Medical Education, College of medicine, Mayo Clinic US Division of endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition Med Clin N Am 96 2012 pp203-221
3. The thyroid –too much and too Little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction Jayne A. Franklyn School of Clinical and Experimental Medicine, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham UK Clinical endocrinology 2013 UK pp1-7
4. Approach to and Treatment of Thyroid Disorders in the Elderly Maria Papeleontiou, Megan R. Haymart Division of Metabolism, endocrinology and diabetes, department of Medicine University of Michigan Health system, Med Clin N Am 2012 Elsevier Inc. pp298-310
5. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: consponsored by the American association of clinical endocrinologists and the American thyroid association. Jeffrey R. Garber MD, Rhoda H. Cobin MD, Endocrine practice vol 18 No. 6 November/December Boston MA. 2012 pp 987-1028
6. Hypothyroidism: an Update David Y. Gaitonde, MD Kevin D. Rowley The American Academy of Family Physicians 2012 pp 244-251
7. Hypothyroidism in adults: a Review and recent advances in management F. Bello and A.G. Bakari Journal of Diabetes and Endocrinology Vol 3(5) pp57-69 November 2012
8. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease During Pregnancy and postpartum Alex Stagnaro-Green, Marcos Abalovich, Volume 21, number 10, 2011 by the American Association of clinical endocrinology pp 1081- 1125
9. Subclinical Hypothyroidism and Risk for incident Myocardial infarction Among Postmenopausal Women Vicky A. Legrys, Michele Jonsson Funk, Carol E. Lorenz, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism June 2013 pp 2308-2317
10. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de Hipotiroidismo primario en adultos. México 2009. (www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
11. Executive summary of the stages of reproductive Aging Workshop +10:addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging Sioban D. Harlow PhD,

- Margery Gass MD, Janet E. Hall MD. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society Vol 19 No.4, 2012 pp1-9.
12. Guía de practica clínica diagnóstico y tratamiento de la Perimenopausia y postmenopausia. México 2013 Instituto Mexicano del Seguro Social (www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
 13. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of North American Menopause Society. The Journal of The North American Menopause Society Vol.19, No3 pp257-271 2012.
 14. Menopausal Hormone Therapy for the primary prevention of chronic conditions; U.S. preventive services task force recommendation statement. Virginia A. Moyer MD Clinical Guideline Annals of internal medicine October 2012 pp 47-54
 15. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond of The International Menopause Society. F. Naftolin, Schneider and D.W. Sturdee October 2004. pp1-13
 16. Executive summary of the stages of reproductive Aging Workshop +10:addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging Sioban D. Harlow PhD, Margery Gass MD, Janet E. Hall MD. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society Vol 19 No.4, 2012 pp1-9.
 17. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation Lobo RA, Clarkson TB. Menopause 2012 Vol 18 pp 237-240
 18. Lipids, Menopause and Early Atherosclerosis in SWAN Heart Women: Menopausal transition and lipids Genevieve A. Woodard, PH.D, Maria M. Brooks, Ph. D. Emma Barinas-Mitchell Ph.D University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Department of Epidemiology National Institute Of Health 2011 April pp376-384
 19. Effectiveness-Based Guidelines for prevention of cardiovascular Disease in women: 2011 Update: A guideline from the American Heart Association. Benjamin EJ, Berra K et al. pp 08-26
 20. Postmenopausal hormone therapy: an endocrine society scientific statement by the Endocrine Society. Journal of Clinical and endocrinology metabolism, July 2010 pp1-66
 21. Assessment of metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism Dominika Tuchendler, Marek Bolanowski. Endocrinology department, clinic of internal medicine 4th military hospital Wroclaw Poland Volume 64 2013 pp40-44

22. 2013 Up date of the consensus statment of the Spanish menopause society on postmenausal osteoporosis Nicolas Mendoza, Rafael Sanchez-Borrego Department of obstetrics and Gynecology, Granada Spain Mayo 2013 pp100-109
23. The vascular Wall in postmenopausal women with hypothyroidism and hypertension Riabstseva Olu, Orlova IaA. J. Clin Endocrinology Metab 2013 pp 33-38
24. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clincal Practice. AACE Menopause Guidelines, endocr Pract 2011 Neil.F Goddman, Rhoda H. Cobin Vol 17 (suppl6) November-December 2011