

Monitorización del tratamiento con tiroxina en el hipotiroidismo primario y central

G. SESMILO

Servei d'Endocrinologia. Hospital Clínic i Institut Universitari Dexeus. Barcelona. España.

MONITORING OF THYROXINE TREATMENT IN PRIMARY AND CENTRAL HYPOTHYROIDISM

In general, treatment of hypothyroidism with levothyroxine (LT₄) is satisfactory, although some patients report difficulty in returning to their premorbid clinical status. Treatment monitoring is performed through symptom evaluation and determination of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T₄ concentrations, although in selected patients, some authors recommend TSH determination alone, depending on the patient's characteristics and based on an individualized approach. The aim is to achieve free T₄ concentrations in the upper half of the normal range and TSH concentrations of between 0.4 and 2 mU/L, although some experts believe that in primary hypothyroidism, TSH concentrations below the normal limit are acceptable if the patient shows symptoms of hypothyroidism when TSH levels are normal. For TSH determination, assays with a functional sensitivity of less than or equal to 0.02 mU/L should be used. For free T₄ and T₃ determination, automated ligand assays can be used, although these show a certain dependency on transport proteins and not all assays have the same precision.

Monitoring of central hypothyroidism is performed through free T₄ determination and levels should be maintained in the upper third of the normal range. Free T₃ may add sensitivity in the detection of cases of suboptimal treatment. Clinical findings, although fundamental in patient follow-up, are highly nonspecific in the detection of over- and under-dosing. In central hypothyroidism, sometimes other biochemical parameters such as the interleukin-2 soluble receptor can be useful in detecting cases of suboptimal treatment.

Key words: Hypothyroidism. Treatment. Levothyroxine. Monitoring.

En general, el tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina es un tratamiento satisfactorio, aunque algunos pacientes refieren dificultad en retornar a la situación clínica premórbida. La monitorización del tratamiento se realiza mediante la clínica y las concentraciones de tiroxina libre, aunque algunos autores recomiendan, en algunos casos, determinar sólo concentraciones de tirotrópina, siempre hay que individualizar en función de las características del paciente. El objetivo es obtener concentraciones de tiroxina libre en la mitad superior del intervalo de normalidad y concentraciones de tirotrópina entre 0,4 y 2 mU/l, aunque para algunos expertos, en el hipotiroidismo primario, se aceptan concentraciones de tirotrópina por debajo del límite normal si el paciente presenta clínica de hipotiroidismo cuando la tirotrópina es normal. Para la determinación de la tirotrópina debemos utilizar ensayos de sensibilidad funcional inferior o igual a 0,02 mU/l. Para la determinación de la tiroxina y la triyodotironina libre, podemos utilizar ensayos automatizados de ligandos, aunque es importante conocer que éstos tienen cierta dependencia de las proteínas transportadoras y que no todos los ensayos tienen la misma precisión.

La monitorización del hipotiroidismo central se realiza mediante determinación de tiroxina libre que debe mantenerse en el tercio más alto del límite normal, la triyodotironina libre puede añadir sensibilidad en la detección de casos de tratamiento no óptimo. La clínica, aunque es fundamental en el seguimiento de los pacientes, es muy inespecífica en la detección de la sobre e infradosificación. En el hipotiroidismo central, a veces, otros parámetros bioquímicos como el receptor soluble de la interleucina-2, pueden ser útiles en la detección de casos de tratamiento no óptimo.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Tratamiento. Levotiroxina. Monitorización.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es una de las endocrinopatías más frecuentes, y en más del 95% de los casos es de origen tiroideo, es decir primario. En general, el tratamiento con levotiroxina (LT₄) tiende a considerarse satisfactorio y no suele plantear grandes problemas en la práctica clínica habitual¹; no obstante, hay estudios que indican que los pacientes en tratamiento con LT₄ presentan una calidad de vida inferior a pacientes no tratados y hay pacientes que refieren dificult-

Correspondencia: Dr. G. Sesmilo.
Servei d'Endocrinologia. Hospital Clínic.
Villaruel, 170, Esc. 11, 2.º piso. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: gsesmilo@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 22-12-2004; aceptado para su publicación el 7-3-2005.

tad en retornar al estado basal tras iniciado el tratamiento^{2,3}. Asimismo, existe cierta controversia sobre distintos aspectos de la monitorización del tratamiento del hipotiroidismo, como por ejemplo cuál es la concentración de tirotrópina (TSH) que debemos conseguir o cuál es el significado de la TSH en pacientes tratados por hipotiroidismo³⁻⁵. Estudios recientes sugieren que la variabilidad intraindividual de la función tiroidea se regula dentro de márgenes más estrechos que el amplio intervalo de normalidad poblacional considerado como de referencia⁶. Si esto es así, más de un paciente normal, según el intervalo poblacional, podría presentar concentraciones de hormonas tiroideas fuera de sus límites particulares de normalidad. Esto podría tener consecuencias a largo plazo que son difíciles de determinar.

Esta revisión pretende analizar el estado actual de la monitorización del tratamiento del hipotiroidismo primario y secundario, así como recoger los aspectos más controvertidos y las investigaciones más recientes en esta área; pretende también resaltar la dificultad de la monitorización precisa del hipotiroidismo secundario.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

Las últimas guías clínicas de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)⁷ recomiendan monitorizar el tratamiento con LT_4 en el hipotiroidismo primario mediante la determinación de TSH al menos 6 semanas tras el inicio del tratamiento y, posteriormente, a intervalos no inferiores a 6 semanas hasta conseguir una concentración de TSH dentro de los límites normales. A partir de entonces, el seguimiento debe hacerse a los 6 meses, luego puede ser anual y siempre hay que individualizar en función de cada paciente. La TSH es el parámetro único más importante, pero la medición de tiroxina (T_4) libre puede incluirse. El objetivo es conseguir una TSH entre 0,3 y 3 mU/l.

Aunque éstas sean las recomendaciones de la AACE, hay expertos británicos de prestigio como Toft y Beckett que en un editorial de la revista *BMJ*^{7,8} discutían esta posición y defendían que en pacientes con hipotiroidismo primario, el objetivo es el de normalizar la clínica aunque sea a expensas de una concentración de TSH por debajo del intervalo de normalidad. No obstante, otros expertos criticaron esta opinión mediante cartas posteriores a la misma revista médica^{4,5}.

Este párrafo ilustra la controversia en la monitorización del hipotiroidismo primario, por lo que es interesante revisar los trabajos más relevantes que pueden explicar parte de ésta.

¿Qué calidad de vida presentan los pacientes tratados con tiroxina por hipotiroidismo primario?

A pesar de que la mayoría de pacientes con hipotiroidismo primario reconocen que el tratamiento con

LT_4 es satisfactorio, existe un número de pacientes en los que persiste cierta sintomatología inespecífica y refieren dificultad en retornar al estado premórbido. Saravanan et al llevaron a cabo un estudio poblacional para tratar de determinar el grado de insatisfacción con el tratamiento con LT_4 ². Estudiaron a 597 pacientes y a 551 controles procedentes de consultas de atención primaria mediante 2 cuestionarios de calidad de vida y sensación de bienestar psicológico, uno general y otro más específico de hipotiroidismo. Los pacientes con hipotiroidismo puntuaron menos en ambos cuestionarios. Entre pacientes con TSH dentro de los límites normales hubo un exceso de un 13% respecto a controles que presentaron síntomas en relación con su tratamiento con LT_4 . Los mismos hallazgos habían sido reportados previamente por Roberts en la revista de la British Thyroid Foundation, quien recogió un elevado número de pacientes que expresaban la misma insatisfacción bajo el tratamiento con LT_4 ⁹. En resumen, los pacientes tratados con LT_4 tienen peor calidad de vida que los sujetos sanos y un número elevado refiere persistencia de sintomatología a pesar del tratamiento. ¿Qué explicación podemos dar a esta observación?: por una parte hay que considerar la limitación científica de los estudios observacionales, pero si los resultados son ciertos, podría ser o bien que no estemos realizando el tratamiento de forma óptima o bien que no estemos realizando una monitorización adecuada. Vale la pena, por tanto, plantearnos las siguientes cuestiones:

¿Administramos un tratamiento óptimo a los pacientes con hipotiroidismo?

En los últimos años se ha reabierto el interés en el tratamiento combinado con LT_4 + triyodotironina (T_3) en el tratamiento del hipotiroidismo, desde 1999 en que se publicó el estudio aleatorizado de Bunevicius et al¹⁰. El estudio demostró que los pacientes que recibieron tratamiento combinado con LT_4 + T_3 presentaron mejor calidad de vida y puntuaron mejor en distintas escalas cognitivas. La base fisiológica para defender este tipo de tratamiento se halla en que el tiroides normal produce una cierta cantidad de T_3 que no se administra en el tratamiento convencional con LT_4 ¹¹. En diferentes tejidos se ha estimado que la cantidad de T_3 presente en el núcleo celular procede en proporción diferente de las distintas subfracciones de T_3 : plasmática o producida localmente a partir de T_4 ; por tanto, teóricamente, no administrar T_3 podría tener relevancia especialmente en los tejidos que más dependen de la T_3 plasmática¹²⁻¹⁴. Los estudios elegantes de Escobar-Morreale et al¹¹ demostraron que en ratas hipotiroideas, sólo la combinación de T_3 con T_4 es capaz de normalizar las concentraciones tisulares de T_3 y de T_4 en la mayoría de tejidos excepto en el cerebro, donde un amplio margen de dosis de T_4 puede normalizar las concentraciones corticales de T_3 . A pesar de estas consideraciones, a diferencia del trabajo de Bu-

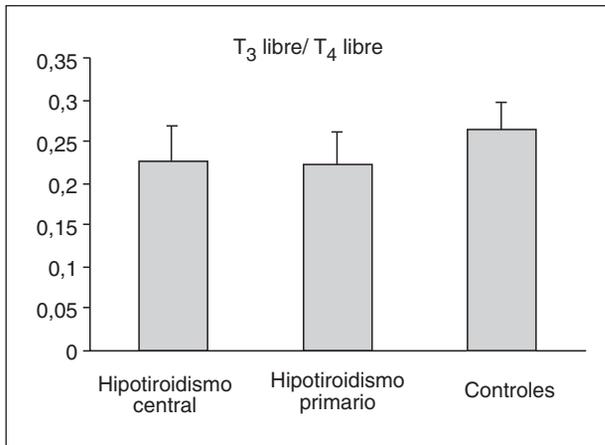


Fig 1. Relación entre las concentraciones de triyodotironina (T₃) libre y tiroxina (T₄) libre en sujetos con hipotiroidismo tratado estable: hipotiroidismo central (n = 38), hipotiroidismo primario (n = 18) y controles sanos eutiroides (n = 28) comparables en edad y sexo. La razón T₃ libre/T₄ libre fue significativamente inferior en pacientes con hipotiroidismo tratado que en los controles (p = 0,001)²⁵.

nevicus et al¹⁰, distintos ensayos clínicos aleatorizados posteriores no han podido replicar sus resultados¹⁵⁻¹⁸. Se tiende, por ello, a considerar que, en general, para la mayoría de pacientes con hipotiroidismo primario no existen ventajas claras del tratamiento combinado respecto al tratamiento con LT₄ sola.

¿Evaluamos correctamente el tratamiento con tiroxina?

De acuerdo con la AACE, el objetivo del tratamiento es el de normalizar las concentraciones de TSH pero, ¿cuáles son las concentraciones de TSH óptimas en un paciente determinado? Andersen et al estudiaron la variabilidad intra e interindividual de las concentraciones de T₄, T₃, T₄ libre y TSH mediante muestreo mensual durante 12 meses en 16 varones sanos⁶. El estudio concluyó que la variación de cada individuo es única y más estrecha que el margen de valores del grupo, que se utiliza para definir los límites de referencia poblacionales y, por tanto, normales. Así, la definición de hipo o hipertiroidismo subclínico es arbitraria, puesto que debería establecerse en relación con los valores propios de cada individuo. Del mismo modo, en la monitorización del paciente con hipotiroidismo utilizar los valores de normalidad poblacionales puede ser incorrecto para el paciente concreto¹⁹. En este sentido, es interesante notar que los pacientes tratados con LT₄ se encuentran mejor con un cierto grado de hipertiroidismo. Carr et al, en 1988, demostraron que los pacientes con hipotiroidismo primario se encontraban mejor cuando se trataban con dosis de LT₄ entre 50 y 75 µg por encima de las dosis “óptimas” definidas según la prueba de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH)²⁰. Así, la siguiente cuestión que debe plantearse es:

¿Tiene la TSH en el paciente con hipotiroidismo primario el mismo significado que en el paciente con función tiroidea y eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo intacto?

La síntesis y la secreción de hormonas tiroideas están finamente reguladas por la TSH hipofisaria, que a su vez se halla bajo control de retroalimentación negativa por parte de las hormonas tiroideas circulantes. La relación entre las concentraciones de TSH y T₄ libre es logarítmica, de modo que pequeños cambios en las concentraciones de T₄ libre se acompañan de grandes cambios en la concentración de TSH. La producción de TSH depende de la ocupación de los receptores nucleares de T₃. Se asume que la concentración sérica de TSH refleja la ocupación de receptores nucleares de T₃ en tejidos periféricos, pero esto no es axiomático, en tanto que hay diferencias específicas entre las distintas desyodasas tisulares²¹. En modelos animales, la desyodasa tipo II presente en la hipófisis, tiene una Km para T₄ menor que la desyodasa tipo I periférica, por tanto, para una misma concentración de T₄ libre, hay mayor ocupación de receptores nucleares de T₃ en las células tireotropas de la hipófisis que en tejidos periféricos como riñón o hígado, y teóricamente por tanto, la normalización de la TSH podría conseguirse aun cuando en otros tejidos la T₃ nuclear no fuese la adecuada^{19,22}. Los pacientes con hipotiroidismo tratados con LT₄ no presentan más T₃ que la procedente de la conversión tisular de LT₄. Es lógico, por tanto, que las concentraciones plasmáticas de T₄ libre en estos pacientes sean superiores a las de pacientes con normalidad en la función tiroidea; de hecho, Fish et al²³ y nosotros mismos²⁴ hemos encontrado una relación T₃/T₄ libre menor en pacientes hipotiroideos que en sujetos control (fig. 1). En resumen, es probable que en situación de hipotiroidismo, la concentración de TSH tenga un significado distinto que en situación de eutiroidismo y los pacientes tratados con T₄ necesiten concentraciones séricas de T₄ libre superiores a las de controles para conseguir una misma concentración de T₃ libre.

¿Cuál es, por tanto, la concentración de TSH que debemos perseguir en el paciente con hipotiroidismo primario?

Si tenemos en cuenta que desconocemos los límites de normalidad premórbida de cada paciente, es importante valorar el parámetro analítico junto con la sintomatología clínica e intentar conseguir una concentración de TSH normal. Hay que tener en cuenta también, que las determinaciones analíticas tienen su falibilidad y que una TSH en los límites normales en un paciente que se encuentra bien, esté en el límite bajo o alto de la normalidad, no nos tiene por qué obligar a modificar las dosis que el paciente esté recibiendo²⁵. Del mismo modo, si el paciente presenta sintomatología atribuible a hipotiroidismo, la dosis de LT₄ puede incrementarse hasta conseguir una concentración de

TSH en el límite bajo del margen poblacional normal o incluso por debajo de éste, según algunos autores^{8,22}.

Un caso especial es la paciente en edad gestacional, en la que la T_4 libre del primer trimestre es esencial para el desarrollo neurológico del embrión^{26,27}. En la paciente con deseo gestacional y tratamiento con LT_4 por hipotiroidismo primario, es importante monitorizar la TSH preconcepción y mantenerla inferior a 2 mUI/l, así como recomendar un aumento de dosis de LT_4 en cuanto se conozca el estado de gestación^{26,28,29}.

Otro punto de debate es saber cuál es el límite normal de TSH. Si bien la normalidad se define estadísticamente como el margen de valores que incluye el 95% de las determinaciones de la población, tras el estudio de seguimiento durante 20 años de la cohorte de Whickham³⁰ se ha reabierto el debate sobre cuál es el margen de normalidad de TSH. El estudio demostró un riesgo mayor de hipotiroidismo a lo largo de los años en pacientes con TSH superior a 2 mU/l, tuvieran o no anticuerpos antitiroideos positivos. Hay expertos que sugieren que el límite alto de la normalidad de TSH en población seleccionada (se excluyen individuos con historia familiar de enfermedad tiroidea, anticuerpos antitiroideos y bocio), sería de 2,5 mU/l³¹. No obstante, otros indican que la mitad de la población presenta TSH superior a 2 mU/l, y sólo en mujeres hay un riesgo incrementado de desarrollar hipotiroidismo que además es bajo²⁵. Un consenso reciente de expertos definió el rango de referencia de TSH a considerar como de 0,45 a 4,5 mU/l³².

¿Qué ensayo para la determinación de TSH debemos usar?

Hasta los años ochenta, y en parte debido a la utilización de ensayos de TSH de primera generación, incapaces de discriminar entre individuos eutiroideos e hipertiroideos, la prueba de estimulación con TRH era la prueba estándar en la evaluación del estado tiroideo en pacientes tratados con LT_4 . La aparición de ensayos más sensibles para la determinación de TSH, con límites de detección de 0,1 mU/l en los de segunda generación, 0,01 mU/l en los de tercera y 0,001 mU/l en los de cuarta, permitió prescindir de la prueba de TRH en el diagnóstico y en la monitorización de pacientes con hipotiroidismo. La TSH ultrasensible demostró ser capaz de predecir los resultados de la prueba de TRH^{20,33-35}. Además, demostró ser más sensible que las concentraciones de T_4 total y libre en la detección de la sobredosificación²⁰, y se convirtió en el parámetro principal en la monitorización del hipotiroidismo primario. En general, se recomienda utilizar un ensayo de TSH que tenga una sensibilidad funcional $\leq 0,02$ mU/l³¹.

¿Qué añade la determinación de T_4 y T_3 libre en la monitorización del tratamiento?

Las concentraciones de T_4 y T_3 libre son muy poco sensibles en la detección de pacientes tanto sobre como infradosificados, pues éstas pueden ser norma-

les²⁰. No son, por tanto, útiles como parámetro único en la monitorización del hipotiroidismo. No obstante, a pesar de que la TSH es el mejor parámetro único de evaluación de la función tiroidea, hay situaciones en las que la TSH no tiene valor y necesitamos conocer la concentración de T_4 libre⁷. La vida media de la tiroxina en humanos es de 7 días, por lo que no alcanzará una concentración de equilibrio hasta las 6 semanas de tratamiento. La regulación de la TSH por parte de la T_4 puede requerir aún más tiempo, especialmente en pacientes con hipotiroidismo de larga evolución, en los que puede haber hiperplasia tirotrópica hipofisaria y requerir unos meses para la normalización de la TSH³¹. En resumen, la TSH no tiene valor para detectar cambios recientes en las concentraciones de T_3 y T_4 circulantes, lo que debe tenerse en cuenta para los pacientes en los que monitorizamos un tratamiento, en los que hay que determinar intervalos suficientes —habitualmente de 6 a 8 semanas— para que el valor de TSH esté en equilibrio^{7,31}. Es útil valorar la concentración de TSH junto con la de T_4 libre en la detección de pacientes no cumplidores (éstos pueden presentar T_4 libre normal o elevada con TSH alta si han tomado regularmente la LT_4 sólo los días previos a la visita). Durante la recuperación de un paciente que ha tenido hipertiroidismo puede haber un retraso en la normalización de las células productoras de TSH hipofisarias, en el embarazo, en la “enfermedad no tiroidea” o en la administración de dopamina, glucocorticoides y posiblemente dobutamina^{32,36-38}. La combinación de la concentración de TSH con la de T_4 libre es útil en todos estos casos y, por ello, nosotros utilizamos los 2 parámetros en la práctica clínica habitual en la monitorización del hipotiroidismo primario.

¿Cómo debemos medir las concentraciones de hormonas tiroideas libres?

La determinación de la fracción de T_4 y T_3 circulantes, es decir, la no unida a proteínas de transporte y por tanto biológicamente activa, es técnicamente compleja. Sólo un 0,03% de la T_4 total y un 0,3% de la T_3 circulan libres en suero, y se requieren ensayos de sensibilidad subpicomolar para su determinación. Otra complicación puede surgir ante la presencia de sustancias en suero que interfieran en la medición de hormonas libres como ocurre en la “enfermedad no tiroidea” o cuando hay presencia de anticuerpos antihormona tiroidea.

Los ensayos que emplean técnicas físicas para separar las pequeñísimas fracciones de hormona libre de la ligada a proteínas (es decir, diálisis en equilibrio, ultrafiltración y filtración con gel), son técnicamente demandantes, costosos, largos de realizar y difíciles de justificar en la práctica clínica habitual³¹. Consisten en la separación física inicial de la hormona libre respecto a la unida a proteínas mediante diálisis o ultrafiltración y cuantificación posterior de los analitos mediante radioinmunoanálisis o cromatografía.

En la práctica clínica habitual, las concentraciones de T_4 y T_3 libre se determinan mediante ensayos de ligandos en una única determinación o bien con la utilización de índices (que requieren 2 ensayos separados). Estos métodos se caracterizan por una cierta dependencia de las proteínas transportadoras y sería más adecuado denominarlos ensayos de "estimación de hormonas libres". Algunos han demostrado una buena correlación con la diálisis en equilibrio³⁹, pero hay diferencias entre ellos, y algunos de ellos no son aceptables⁴⁰. Desafortunadamente, los fabricantes rara vez revelan todas las características del desarrollo de los ensayos. Nosotros y, en general, en Europa utilizamos los ensayos automatizados de ligandos.

¿Qué utilidad tiene la clínica en la monitorización del tratamiento?

A pesar de que la clínica de hipotiroidismo está bien definida, los síntomas de la escala más utilizada (escala de Billewicz revisada por Zulewski et al)⁴¹ son inespecíficos, es decir, se presentan en un porcentaje notable de pacientes control, y a pesar del cálculo de distintos índices clínicos, éstos no son lo suficientemente sensibles ni para el diagnóstico de la disfunción tiroidea manifiesta ni para la monitorización del tratamiento del hipotiroidismo⁴¹. Distintos estudios han puesto de manifiesto que la clínica es poco sensible a la sobre o la infradosificación²⁰. La evaluación clínica del paciente es mandatoria en la monitorización de tratamiento y puede guiar nuestra actuación, pero siempre se debe evaluar junto con la determinación de TSH y T_4 libre.

HIPOTIROIDISMO CENTRAL

Si hemos comentado que las concentraciones de hormonas tiroideas libres no son adecuadas como parámetro único en la monitorización del tratamiento del hipotiroidismo primario y la clínica es poco sensible en la detección de sobre e infratratamiento, ¿cómo monitorizamos el hipotiroidismo secundario donde la concentración de TSH no tiene ningún valor?

En el hipotiroidismo central, la T_4 libre disminuye por una alteración hipotálamo-pituitaria en la síntesis de TSH. A diferencia del hipotiroidismo primario, la T_4 libre baja pero la TSH se mantiene normal, incluso a veces ligeramente elevada debido a la presencia de formas biológicamente inactivas de TSH⁴². Al iniciar el tratamiento con LT_4 , la TSH se suprime rápidamente y deja de tener valor en la monitorización del tratamiento⁴³. Por tanto, en la práctica clínica nos basamos fundamentalmente en las concentraciones de T_4 libre para evaluar la idoneidad del tratamiento.

T_4 libre, T_3 libre o ambas, y qué concentraciones debemos perseguir

La T_4 libre es el parámetro individual más valioso en la monitorización del hipotiroidismo central. Ferreti et al estudiaron 37 pacientes con hipotiroidismo central (3 diagnosticados *de novo* y 34 a los que suspendieron el tratamiento con LT_4); la T_4 libre fue baja en todos ellos, pero la T_3 libre fue normal en un 27% a los 60 días de haber suspendido el tratamiento con LT_4 , lo que indica que la concentración de T_4 libre es más sensible que la T_3 libre en la detección de la infradosificación⁴⁴. No obstante, la determinación de ambas fue superior que la de T_4 libre sola en la detección de casos de tratamiento inadecuado. Por tanto, siempre y cuando sea preciso el ensayo para la determinación de T_3 , la determinación de T_3 libre puede añadir información a la de T_4 libre en la monitorización del hipotiroidismo central^{31,44}. Si en este contexto clínico, la determinación de hormonas tiroideas libres mediante diálisis o ultrafiltración es superior a los métodos de ligando, está aún por determinar. El hipotiroidismo central casi nunca se presenta como entidad aislada, sino en el contexto de hipopituitarismo, con otras alteraciones hormonales asociadas. Hay otras hormonas, como los glucocorticoides y la hormona del crecimiento (GH) que afectan la conversión de T_4 a T_3 . La GH, por ejemplo, estimula la conversión de T_4 a T_3 ⁴⁵, por lo que teóricamente en la deficiencia de GH no tratada, la concentración teórica de T_4 libre para una misma T_3 sería mayor que en sujetos control. En pacientes con hipotiroidismo central nosotros hallamos una relación T_3/T_4 inferior a la de controles, pero no fue distinta a la de sujetos con hipotiroidismo primario estable tratado (fig. 1)²⁴.

ti et al estudiaron 37 pacientes con hipotiroidismo central (3 diagnosticados *de novo* y 34 a los que suspendieron el tratamiento con LT_4); la T_4 libre fue baja en todos ellos, pero la T_3 libre fue normal en un 27% a los 60 días de haber suspendido el tratamiento con LT_4 , lo que indica que la concentración de T_4 libre es más sensible que la T_3 libre en la detección de la infradosificación⁴⁴. No obstante, la determinación de ambas fue superior que la de T_4 libre sola en la detección de casos de tratamiento inadecuado. Por tanto, siempre y cuando sea preciso el ensayo para la determinación de T_3 , la determinación de T_3 libre puede añadir información a la de T_4 libre en la monitorización del hipotiroidismo central^{31,44}. Si en este contexto clínico, la determinación de hormonas tiroideas libres mediante diálisis o ultrafiltración es superior a los métodos de ligando, está aún por determinar. El hipotiroidismo central casi nunca se presenta como entidad aislada, sino en el contexto de hipopituitarismo, con otras alteraciones hormonales asociadas. Hay otras hormonas, como los glucocorticoides y la hormona del crecimiento (GH) que afectan la conversión de T_4 a T_3 . La GH, por ejemplo, estimula la conversión de T_4 a T_3 ⁴⁵, por lo que teóricamente en la deficiencia de GH no tratada, la concentración teórica de T_4 libre para una misma T_3 sería mayor que en sujetos control. En pacientes con hipotiroidismo central nosotros hallamos una relación T_3/T_4 inferior a la de controles, pero no fue distinta a la de sujetos con hipotiroidismo primario estable tratado (fig. 1)²⁴.

Utilidad de la clínica en la monitorización del tratamiento del hipotiroidismo secundario

En los pacientes con hipotiroidismo central que tienen hipopituitarismo, la clínica es aún más inespecífica en la monitorización del tratamiento con LT_4 , puesto que se solapa con síntomas que se deben a otras deficiencias hormonales o a tratamientos inadecuados, o a consecuencias del tratamiento recibido para la enfermedad que originó el hipotiroidismo secundario. Ferreti et al demostraron que en pacientes con hipotiroidismo a los que se les suspendió el tratamiento, los síntomas más frecuentes fueron astenia y edema (en más del 50%), seguidos de lentitud mental, adinamia y sequedad cutánea⁴⁴. No obstante, subrayan que la clínica es inespecífica, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de estos pacientes.

Otros parámetros bioquímicos en la monitorización del hipotiroidismo central

Hay muy pocos estudios sobre la idoneidad de distintos parámetros analíticos en la monitorización del hipotiroidismo. Ferreti et al, en el estudio mencionado con anterioridad⁴⁴, evaluaron marcadores bioquímicos de función tiroidea como el receptor soluble de la interleucina 2, la ferritina, la *sex hormone binding globulin*, el marcador de reabsorción ósea telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo 1, el colesterol y

las fracciones de las lipoproteínas de baja y de alta densidad (LDL y HDL, respectivamente), los triglicéridos, la creatinina, la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la fosfatasa alcalina ósea y la enzima de conversión de la angiotensina. Los autores concluyeron que la medición del receptor soluble de la interleucina 2 permitió detectar casos de sobredosificación que presentaban concentraciones de T_4 y T_3 libre en los límites normales, en cambio no fue sensible en detectar infradosificación en 2 pacientes con T_4 y T_3 libre en el límite bajo del rango normal y subrayaron la imprecisión que existe en la monitorización del tratamiento del hipotiroidismo central únicamente mediante la clínica y las concentraciones de T_4 y T_3 libres.

¿Cuáles son las consecuencias de un tratamiento no óptimo del hipotiroidismo primario y central?

A parte de las consecuencias en el bienestar y calidad de vida de un tratamiento no óptimo, podría haber consecuencias en muchos otros sistemas, tanto de una leve infra como sobredosificación; éstas podrían ser equiparables a las consecuencias del hipo e hipertiroidismo subclínico en cada caso. Las consecuencias finales son, no obstante, muy difíciles de conocer. Por ejemplo, en pacientes con hipotiroidismo primario, mantener una TSH alrededor de 0,2 o de 5 mU/l supone una diferencia en el gasto energético basal por calorimetría⁴⁶. Las consecuencias de un incremento o descenso mantenido en el gasto energético basal podrían ser relevantes en el peso corporal y en la sensación de bienestar. Tanto el hipertiroidismo subclínico como el hipotiroidismo subclínico se asocian a un mayor riesgo cardiovascular⁴⁷. Recientemente, el hipertiroidismo subclínico en pacientes tratados con LT_4 tras tiroidectomía por cáncer de tiroides, se ha relacionado con una mayor concentración de factores procoagulantes⁴⁸. El sobretratamiento con hormona LT_4 podría conducir a osteoporosis en mujeres posmenopáusicas⁴⁹. Es difícil diseñar estudios que permitan conocer con precisión las consecuencias de un tratamiento teórico no óptimo del hipotiroidismo, tanto primario como central.

RESUMEN Y CONCLUSIÓN

En resumen, el tratamiento del hipotiroidismo con LT_4 se monitoriza mediante la clínica y las concentraciones de TSH y T_4 libre, aunque algunos recomiendan, en algunos casos, utilizar sólo concentraciones de TSH, y siempre hay que individualizar en función del paciente. El objetivo es obtener concentraciones de T_4 libre en la mitad superior del intervalo de normalidad y concentraciones de TSH entre 0,4 y 2 mU/l, aunque para algunos autores, en el hipotiroidismo primario, se aceptan concentraciones de TSH por debajo del límite normal si el paciente presenta clínica de hipotiroidismo cuando la TSH es normal.

La monitorización del hipotiroidismo central se realiza mediante determinación de T_4 libre que debe mantenerse en el tercio más alto del límite normal, la T_3 libre puede añadir sensibilidad en la detección de casos de tratamiento no óptimo. La clínica, aunque es fundamental en el seguimiento de los pacientes, es muy inespecífica en la detección de la sobre e infradosificación. En el hipotiroidismo central, a veces, otros parámetros bioquímicos como el receptor soluble de la interleucina-2, pueden ser útiles en la detección de casos de tratamiento no óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar Morreale H. Tratamiento actual del hipotiroidismo: una revisión crítica. *Endocrinol Nutr.* 2001;48:78-81.
2. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:577-85.
3. Toft AD, Beckett GJ. Thyroid function tests and hypothyroidism - Restoring serum TSH to reference range should be goal of replacement - Letter. Reply. *BMJ.* 2003;326:1087.
4. Crilly M. Thyroid function tests and hypothyroidism - Reducing concentrations further would be harmful. *BMJ.* 2003;326:1086.
5. Vanderpump MP, Franklyn JA. Thyroid function tests and hypothyroidism. Restoring serum TSH to reference range should be goal of replacement. *BMJ.* 2003;326:1086-7.
6. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1068-72.
7. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice.* 2002;8:457-69.
8. Toft AD, Beckett GJ. Thyroid function tests and hypothyroidism—Measurement of serum TSH alone may not always reflect thyroid status. *BMJ.* 2003;326:295-6.
9. Roberts ND. Psychological problems in thyroid disease. *British Thyroid Foundation Newsletter.* 1996;18:3.
10. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1999;340:424-9.
11. Escobar-Morreale HF, Del Rey FE, Obregón MJ, De Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology.* 1996;137:2490-502.
12. Larsen PR. Thyroid hormone metabolism in the central nervous system. *Acta Med Austr.* 1988;15 Suppl 1:5-10.
13. Larsen PR. The thyroid gland. En: Wilson JD, Foster DW, editors. *William's textbook of endocrinology.* Filadelfia: Saunders; 1992. p. 357-488.
14. Silva JE, Dick TE, Larsen PR. The contribution of local tissue thyroxine monodeiodination to the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine in pituitary, liver, and kidney of euthyroid rats. *Endocrinology.* 1978;103:1196-207.
15. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2952-8.

Sesnilo G. Monitorizaci3n del tratamiento con tiroxina en el hipotiroidismo primario y central

16. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4551-5.
17. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:750-7.
18. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BG, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4543-50.
19. Dayan CM, Saravanan P, Bayly G. Whose normal thyroid function is better—Yours or mine? *Lancet.* 2002;360:353.
20. Carr D, Mcleod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage - comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid-hormones and clinical-assessment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28:325-33.
21. Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med.* 1982;306:23-32.
22. Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med.* 1994;331:174-80.
23. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med.* 1987;316:764-70.
24. Sesnilo G, Sim3 O, Gaya J, Orrego J, Halper3n I. Concentraciones de tiroxina y triiodotironina en el hipotiroidismo central y primario. Comunicaci3n personal. Congreso de la SEEN; 2003; C3ceres.
25. O'Reilly DS. Thyroid function tests-time for a reassessment. *BMJ.* 2000;320:1332-4.
26. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549-55.
27. Morreale G, Obreg3n MJ, Escobar F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3975-87.
28. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.
29. Toft A. Increased levothyroxine requirements in pregnancy—Why, when, and how much? *N Engl J Med.* 2004; 351:292-4.
30. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:55-68.
31. Demers LM, Spencer CA, editores. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry, 2002. Disponible en: www.nacb.org
32. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-38.
33. Bernutz C, Horn K, Konig A, Pickardt CR. Advantages of sensitive assays for thyrotropin in the diagnosis of thyroid disorders. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1985;23:851-6.
34. Kalra J, Hart IR. Value of free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), and sensitive thyrotropin (TSH) assay in the assessment of optimal thyroxine therapy. *Clin Biochem.* 1987;20:265-7.
35. Wheatley T, Clark PM, Clark JD, Raggatt PR, Edwards OM. Thyroid stimulating hormone measurement by an ultrasensitive assay during thyroxine replacement: comparison with other tests of thyroid function. *Ann Clin Biochem.* 1987;24:614-9.
36. Benker G, Raida M, Olbricht T, Wagner R, Reinhardt W, Reinwein D. TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome'. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;33:777-86.
37. Hangaard J, Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, Hagen C. Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Addison's disease during variable glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2502-7.
38. Van den BG, De Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:731-7.
39. Liewendahl K, Mahonen H, Tikanoja S, Helenius T, Turula M, Valimaki M. Good correlation between free thyroid hormone concentrations as measured by equilibrium dialysis and analog radioimmunoassays. *Clin Chem.* 1986;32:2209-10.
40. Zucchelli GC, Pilo A, Chiesa MR, Masini S. Systematic differences between commercial immunoassays for free thyroxine and free triiodothyronine in an external quality assessment program. *Clin Chem.* 1994;40:1956-61.
41. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:771-6.
42. Horimoto M, Nishikawa M, Ishihara T, Yoshikawa N, Yoshimura M, Inada M. Bioactivity of thyrotropin (TSH) in patients with central hypothyroidism: comparison between in vivo 3,5,3'-triiodothyronine response to TSH and in vitro bioactivity of TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1124-8.
43. Rose SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:97-104.
44. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:924-9.
45. Sesnilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, et al. Effects of growth hormone (GH) administration on homocyst(e)ine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1518-24.
46. Al Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1118-25.
47. Auer J, Berent R, Eber B. Subclinical thyroid dysfunction and the heart. *Ann Intern Med.* 2003;139:865-6.
48. Home MK III, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK et al. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4469-73.
49. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med.* 1999;130:750-8.