

Marcadores de función tiroidea (I). Evaluación de la actividad glandular

JC. Galofré, S. Santos, J. Salvador

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

JC Galofré

Departamento de Endocrinología y Nutrición

Clínica Universitaria. Universidad de Navarra

Pamplona (España)

948 255400

(jcalofre@unav.es)

Resumen

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de todos los órganos y sistemas. La disfunción tiroidea (DT) es un importante problema de salud pública que afecta al 10% de la población general. El diagnóstico actual de la DT se realiza de acuerdo con la concentración plasmática de hormonas determinadas en el laboratorio. El resultado permite clasificarla en *clínica* (TSH y hormonas tiroideas fuera del rango de normalidad) y *subclínica* (TSH alterada de forma aislada). El desarrollo de ensayos de tercera generación para la determinación de TSH ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de la DT. Sin embargo ha aumentado el debate sobre el significado patológico de la morbilidad asociada a la DT subclínica, hasta el punto de que los expertos mantienen posturas divergentes sobre el mejor método diagnóstico y las necesidades terapéuticas de esta situación tan prevalente¹⁻³. Ello es así porque carecemos de la capacidad de conocer cuales son los pacientes con enfermedad tiroidea subclínica que desarrollarán las complicaciones propias de la disfunción clínica⁴⁻⁷. La consecuencia práctica de todo ello es que con toda probabilidad estamos tratando de forma inadecuada a pacientes con hipotiroidismo subclínico: en algunos casos los sobretratamos, mientras que en otros no les proporcionamos la hormona que necesitan.

Palabras clave: Tiroides, Diagnóstico, Subclínico, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo

Introducción

Las hormonas tiroideas (HT) juegan un papel fundamental tanto en el desarrollo y crecimiento como en el metabolismo. Son imprescindibles para el funcionamiento de todos los tejidos, especialmente por sus efectos sobre el consumo de oxígeno y la tasa metabólica. En la actualidad, el diagnóstico de la disfunción tiroidea (DT) se basa fundamentalmente en la determinación, mediante análisis bioquímico, de los valores en sangre de la hormona tirotrópica (TSH)⁸. En los casos en que la concentración plasmática de TSH se encuentra fuera del rango de normalidad, se investigan las hormonas secretadas por la célula folicular: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). En la DT subclínica éstas últimas se encuentran dentro del rango de normalidad. Este enfoque, aún siendo de notable utilidad práctica, tiene evidentes limitaciones⁹. No se alcanza a valorar la acción tisular de las hormonas ni sus repercusiones biológicas.

Summary

Thyroid hormones have a fundamental role in the metabolism, and are active in all organs and systems. Thyroid dysfunction (TD) is an important public health problem that concerns 10% of the general population. Diagnosis of TD is currently carried out on the basis of serum hormone levels determined by laboratory analysis. The results are classified into *clinical* (TSH and thyroid hormones out of normal range) and *subclinical* (isolated TSH disorder) dysfunction. The development of third generation assays in the TSH test represents a great step forward in the diagnosis of TD. However, the debate about the pathological significance of subclinical TD has intensified. There is as yet no agreement on the best approach for diagnosis and treatment of this common condition¹⁻³. It is currently impossible to know which subjects with subclinical TD will develop the typical complications of clinical dysfunction⁴⁻⁷. In this setting, it is feasible that a number of subclinical hypothyroid subjects may in some cases be overtreated with thyroxin, while others remain undertreated with increased iatrogenic morbidity as a consequence.

Key words: Thyroid, Diagnosis, Subclinical, Hyperthyroidism, Hypothyroidism

Afortunadamente, en los últimos años la sensibilidad de los ensayos ha progresado de forma significativa, logrando determinar valores en plasma de TSH y HT más allá de lo que precisa la práctica clínica habitual. No obstante los principios para el diagnóstico de las enfermedades del tiroides apenas han cambiado en los últimos veinte años, en franca disonancia con la rápida progresión que ha experimentado en este tiempo la medicina molecular. Fue en la década de los ochenta cuando Evans y Vennstrom, al clonar los receptores de hormonas tiroideas (TR), permitieron que la era molecular entrara en el estudio del tiroides. Sin embargo aún no somos capaces de determinar la repercusión molecular de las variaciones plasmáticas de las HT. Tampoco se puede distinguir si esas variaciones responden a un mecanismo de defensa o son situaciones patológicas que conviene corregir. Esta limitación no es una mera consideración teórica, porque como consecuencia de ello actualmente en muchos casos no podemos medir la variabilidad de la respuesta

de cada paciente a una situación hormonal específica. Y este problema no es una mera especulación académica, sino que constituye un reto práctico en el ejercicio clínico diario.

Método actual de medición de la función tiroidea

Los resultados de las diferentes investigaciones realizadas para obtener un diagnóstico de disfunción tiroidea han de referirse a su contexto clínico. Es preciso conocer las limitaciones de cada hallazgo y las situaciones que pueden condicionar la presencia de valores falsamente positivos o negativos. La acertada elección de la prueba y su interpretación obliga a conocer la bioquímica y la fisiología del tiroides.

En la actualidad no se dispone de métodos fiables para determinar de forma directa la acción de las hormonas sobre los tejidos y el diagnóstico se apoya en la medición plasmática de la hormona que regula la actividad del tiroides (hormona tirotrópica) y de las consecuencias de la acción de esta hormona tras su estímulo en la glándula: la concentración plasmática de T3 y T4.

A. El valor de la determinación de TSH

Como la mayoría de las hormonas hipofisarias, la secreción de TSH es pulsátil y respeta un ritmo circadiano¹⁰. Este comportamiento obedece a diversos factores, muchos de los cuales aún no se conocen con precisión¹¹. Está bien descrito el papel de regulación positiva por parte del factor hipotalámico (TRH). A su vez, otras muchas hormonas influyen en la secreción de la TSH. Tanto la prolactina (PRL) como la hormona de crecimiento dibujan un ritmo circadiano de características similares a la TSH, con elevaciones nocturnas y nadir a medio día. Las tres hormonas, a su vez, se ven reguladas negativamente tanto por la dopamina como por la somatostatina. No obstante, hay diferencias entre el patrón de secreción de PRL y TSH¹² y ambas tienen en común que son estimuladas por la TRH. La curva de secreción de TSH muestra una imagen especular a la del cortisol. Es conocido que el cortisol regula negativamente la secreción de TSH. Sin embargo, parece poco claro que tenga una influencia directa sobre el ritmo circadiano de TSH¹³. Es altamente llamativo el hallazgo de que tanto el ritmo como los pulsos de TSH son paralelos a los de la leptina, motivo por el cual se ha intentado emparejar ambas hormonas, máxime cuando esta relación se ha visto tanto en los sujetos normales como en los miembros de familias leptinodeficientes¹⁴. Parece que los ritmos de secreción de serotonina, melatonina o los alfa-adrenérgicos no afectan el ritmo de TSH, pero sí que lo hacen sobre su secreción. Hay correlación entre el ritmo de TSH y los ritmos de las gonadotropinas, lo que hablaría a favor de la existencia de algún factor estimulador hipotalámico en parte común.

Son múltiples las citoquinas y factores de crecimiento que influyen en la secreción de TSH, lo cual añade mayor complejidad a su regulación, ya que éstos dependen de otros factores tanto locales como sistémicos. El estrés, la temperatura ambiente, factores iatrogénicos, el estado nutricional¹⁵ y la existencia de enfermedades modifican igualmente la secreción de TSH¹⁶. Por ello la determinación aislada de TSH puede no descubrir entidades relativamente infrecuentes como el síndrome de resistencia a las HT o el hipotiroidismo secundario^{17,18}. Tampoco

es de utilidad en otras más comunes como el síndrome del eutiroides enfermo y está bien documentado su escaso valor en la determinación de la función tiroidea durante el embarazo¹⁹. Hasta la fecha se desconocen otros efectos biológicos de TSH aparte de estimular a la célula folicular tiroidea. No obstante se han descubierto receptores de TSH en otras células como leucocitos, adipocitos, fibroblastos, miocitos, etc^{20,21}.

Es clásico el reconocimiento de que las HT (T4 y particularmente T3) influyen negativamente, mediante un sistema de retroalimentación, en la secreción de TSH. La variación de la concentración de TSH sigue un patrón exponencial, en relación con los valores de T4. No obstante es un rasgo notable que la TSH experimente importantes variaciones en su concentración plasmática (conserva un ritmo circadiano y es pulsátil), mientras que la de T3 y T4 apenas se modifica. La enorme diferencia en la vida media de las tres hormonas añade un punto más de complicación en la regulación del eje hipofiso-tiroideo. La vida media de la hormona tirotrópica oscila entre los 15 y 30 minutos, mientras que la T3 alcanza las 24 horas y para la T4 la vida media de se cifra en más de una semana. Además, en el hipotiroidismo primario decae la elevación nocturna de TSH, aunque el valor medio de TSH este más elevado a lo largo de las 24 horas. También se observa que la amplitud de los pulsos de TSH está aumentada mientras que la frecuencia de los mismos permanece inmodificada²².

El significado biológico de la secreción pulsátil sobre la célula folicular puede explicarse por la diferencia de respuesta ante las distintas concentraciones de TSH. El Receptor de TSH (TSH-R) tiene siete segmentos transmembrana con extremo aminoterminal extracelular y carboxiterminal intracitoplasmático. El dominio extracelular, compuesto por 398 residuos es responsable de la alta afinidad de TSH por su receptor.

Aún cabe añadir un elemento más que relativiza el valor aislado de la TSH para determinar la función tiroidea. Aun cuando los actuales ensayos son altamente sensibles y su especificidad ronda el 90%, no están exentos de cierto grado de indeterminación. Los nuevos ensayos inmunométricos tienen un coeficiente de variación intraensayo de menos de 5% cuando se determinan valores de TSH próximos o superiores a 0.5 mU/L, y entre 15-50% cuando los valores descienden entre 0.002 y 0.1 mU/mL. Además estos ensayos valoran la propiedad inmunogénica de la hormona y no sus características de bioactividad, y es conocido que existen diferencias entre ambos parámetros especialmente en el hipotiroidismo, donde varía el patrón de glicosilación de la TSH²³.

B. El valor de la determinación de las hormonas tiroideas

Es conocido que la determinación de las HT en sangre se ve influenciada por diferentes factores. La medición de la fracción libre evita el artefacto dependiente de las concentraciones plasmáticas de las proteínas transportadoras. La información que proporcionan la concentración plasmática de HT, puede no reflejar la acción de la hormona en la célula. Ejemplos de estas circunstancias ocurren en el síndrome de T3 baja, alteraciones en las proteínas transportadoras, síndrome de resistencia a las HT, disfunción subclínica y en el hipotiroidismo secundario. No son pocos los fármacos que se emplean en la práctica clínica habitual que pueden modificar los niveles de T3 y T4²⁴. Además cualquier proceso que altere el metabolismo se verá refle-

jado por un ajuste en estas hormonas, sin que ello signifique un cambio en la función tiroidea. La situación más frecuente del fenómeno al que nos referimos es el mal llamado síndrome del eutiroidismo enfermo (o de T3 baja). Los ensayos de T3 y T4 tampoco están exentos de errores o variaciones intraensayo.

La disfunción tiroidea subclínica

La incidencia de la enfermedad tiroidea subclínica es notablemente mayor que la disfunción franca²⁵. Su enfoque diagnóstico y terapéutico no está exento de controversia, especialmente en los sujetos en los que se constatan ligeras elevaciones del valor de TSH³.

El hipotiroidismo subclínico es una entidad que afecta al 10% de la población^{7,26}. En la actualidad se desconoce la alteración fisiopatológica que da origen al cuadro. La opinión más extendida es que, en la mayoría de los casos, existe un importante componente autoinmune. La misma historia natural de la enfermedad es variable, aunque tiende a ser benigna²⁷. La importancia y posibles causas de este cuadro son objeto de permanente debate^{4,5}. Probablemente se incluyan en el mismo varios grupos de sujetos, entre los que destacan: 1) Pacientes con historia previa de enfermedad tiroidea (hipotiroidismo subtratado o hipertiroidismo sobretreatado), suelen requerir ajuste del tratamiento. 2) *outliers* eutiroides: no suelen requerir tratamiento y generalmente son seronegativos. 3) Hipotiroidismo subclínico, sin historia previa de enfermedad tiroidea; son pacientes con mayor riesgo de padecer enfermedad tiroidea franca y probablemente requieran tratamiento. La mayoría de ellos son seropositivos, sin embargo no puede descartarse que existan pacientes afectados de una ligera o incipiente DT sin que coexista un componente autoinmune⁵.

En la práctica clínica habitual no resulta posible distinguir los pacientes del grupo 3 de los sujetos normales del grupo 2. De ello resulta que suelen permanecer sin tratamiento pacientes con enfermedad leve, cuando probablemente se beneficiarían de ello o por el contrario se administra L-tiroxina a sujetos sanos. En la actualidad carecemos de un método capaz de distinguir los dos grupos, por lo que difícilmente se pueden evitar las complicaciones que se asocian al hipotiroidismo subclínico, a la par que en ocasiones se puede administrar hormona tiroidea a pacientes sanos que no la requieren, actitud que tampoco está exenta de riesgos. Es muy probable que un valor de TSH en los límites altos de lo que hoy se considera normal, tanto refleje una disfunción real en un sujeto con repercusión biológica (grupo 3), como el mismo valor en otro sujeto sea compatible con la normalidad, sin que exista significación patológica (grupo 2).

Con toda probabilidad existe un solapamiento entre los enfermos con verdadera DT y los normales sujetos *outliers*. La diferencia entre ambos solo podría establecerse en el caso de que se dispusieran de parámetros capaces de medir la acción en las células de las HT o bien la falta de capacidad de la glándula tiroidea para responder adecuadamente a una mayor demanda periférica de hormona. Corroboración esta idea la frecuente observación de que una parte de los pacientes en tratamiento con L-T4 no mejoran la sintomatología psicológica o los síntomas psiquiátricos menores, incluso aunque se alcance una concentración de TSH dentro del rango de la normalidad. Se atribuye esta falta de eficacia a varios factores: dificultad para perder

peso, falta del ritmo circadiano de TSH, no cubrir perfectamente las necesidades por no administrar T3, alteraciones en la sensibilidad hipotálamo-hipofisaria o pacientes infratratados. Desgraciadamente, al carecer de datos fiables que informen sobre la impregnación tisular de hormona tiroidea, no puede determinarse la causa²⁸. Por lo expuesto anteriormente se comprende que existan opiniones dispares sobre la conveniencia o no de tratar a los pacientes con disfunción subclínica. Se esgrimen como razones para tratar, tales como evitar el progreso hacia el hipotiroidismo franco y mejorar el perfil lipídico, disminuyendo el riesgo cardiovascular. No obstante, hay controversia sobre la utilidad del tratamiento en aspectos tan importantes como el supuesto beneficio del tratamiento a la hora de revertir cuadros de dislipemia²⁹. Por otro lado, también existen razones para no tratar, tales son el riesgo de sobredosificación con efectos secundarios negativos (fibrilación auricular y osteopenia fundamentalmente). Probablemente, como se ha comentado, dicho desacuerdo sea el reflejo de la imposibilidad actual para llevar a cabo un diagnóstico adecuado.

Existe una notable polémica sobre el grado de complicaciones derivadas de esta DT subclínica. Los resultados de los diferentes estudios muestran datos dispares. Las principales discordancias se centran en la importancia de la dislipemia asociada al hipotiroidismo subclínico²⁹⁻³³ y el grado de cardiopatía que puede acompañar a dicho trastorno³⁴⁻³⁸. Esta disparidad de opiniones probablemente es un reflejo más de la limitación que existe para distinguir las diferentes entidades que componen el cuadro.

El conjunto de estas circunstancias aconseja, cuando menos, revisar los límites de los parámetros de normalidad de TSH. En la actualidad cada vez gana más adeptos la tendencia a considerar como patológicas cifras de TSH por debajo de lo que vienen siendo habituales. Esta medida otorgaría al ensayo de TSH mayor sensibilidad en detrimento de la especificidad, aumentando los márgenes de la polémica^{4,5,39}.

Dada la alta prevalencia de la enfermedad, algunos expertos aconsejan realizar determinaciones rutinarias de despistaje de enfermedad a toda mujer mayor de 35 años (y repetirlo cada 5 años), a las mujeres embarazadas y a todo varón por encima de 65 años^{1,8}. No obstante este esfuerzo diagnóstico no es capaz de distinguir los diferentes grupos de sujetos que se han señalado.

Índices clínico diagnóstico

A mediados del siglo pasado, la limitada sensibilidad de los ensayos de los análisis hormonales, obligaron a los clínicos a buscar alternativas para ajustar el diagnóstico de sus pacientes. Basados en su experiencia clínica lograron diseñar escalas de gravedad en cada tipo de disfunción tiroidea. De algún modo se enfrentaron con el mismo problema que tenemos actualmente y lo resolvieron satisfactoriamente con arreglo a las herramientas de que disponían. De este modo, en los textos clásicos de Endocrinología podemos encontrar diversos índices clínicos con los que se pretendía establecer la severidad de la DT. En esos momentos los métodos bioquímicos de análisis de hormonas no eran lo suficientemente sensibles. Progresivamente estos parámetros han ido cayendo en desuso. No obstante, es muy probable que recuperen su utilidad en la actualidad, ya

que estamos viendo que la determinación aislada de los valores hormonales puede no reflejar la acción tisular de la hormona. Es preciso un método auxiliar que nos informe de la actividad de éstas hormonas. La identificación de estos parámetros metabólicos puede resultar útil para el diagnóstico y el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

El índice de Crooks⁴⁰ ha demostrado ser, desde su publicación en 1959, un buen método para la catalogación de la hiperfunción tiroidea. Diez años después los mismos autores publicaron una escala de valoración del hipotiroidismo⁴¹. La demora entre la publicación de ambos índices es elocuente y habla a favor de la dificultad que entraña poder ser precisos a la hora de catalogar en parámetros numéricos una enfermedad preponderantemente proteoforme como es la hipofunción tiroidea. El método no resultó plenamente útil, motivo por el cual treinta años después Zulewski y cols⁴² publicaron su propuesta para mejorarlo. Esta nueva escala alcanza aceptables índices de sensibilidad con respecto a los valores de TSH. Desgraciadamente su gran limitación es la falta de consistencia para valorar el hipotiroidismo subclínico.

En conjunto se puede concluir que los índices clínico-diagnóstico orientan, pero carecen de la sensibilidad y especificidad deseadas. No son capaces de distinguir entre la enfermedad clínica y subclínica y presentan limitaciones más acusadas en el hipotiroidismo, no obstante abren una línea de trabajo que nos puede servir para detectar las repercusiones sistémicas de la acción hormonal y por ende un método complementario a la valoración bioquímica.

La escala de Crooks et al⁴⁰ (Wayne⁴³ utiliza la misma que Crooks) valora varios parámetros y se correlacionan bien con los niveles de T4 y T3 total. El índice establece una escala numérica según los signos y síntomas que manifieste o se observen en el paciente (Tabla 1). La suma de puntos divide a los sujetos en eutiroides (< 11 puntos) e hipertiroideos (> 19 puntos). Los pacientes que obtienen entre 11 y 19 puntos el diagnóstico es dudoso. La aplicación de esta escala a pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves proporciona un resultado de entre 24.3 +/- 4.6 puntos. También se ha visto que tras el bloqueo β disminuye la valoración a 14.3 +/- 5.9. La aplicación a sujetos eutiroides alcanza una puntuación que oscila entre 4.7 +/- 2.2. Es interesante reseñar que también se ha visto que en el *hipertiroidismo subclínico* existe variación en estos parámetros con respecto a los controles, y que la administración de β -bloqueantes disminuye la puntuación en estos pacientes, mostrando su efecto terapéutico. También ha aportado datos para señalar que los síntomas varían notablemente con la edad: la clínica hiperadrenérgica es más prevalente en edades maduras, mientras que la taquicardia, fatiga y pérdida de peso afecta más a los jóvenes.

Como se ha señalado anteriormente, el hipotiroidismo puede estudiarse merced a los índices de Billewicz⁴¹ (Tabla 2) y la modificación posterior de Zulewski⁴² (Tabla 3). Su aplicación sigue el mismo método que el anterior: se añaden o sustraen puntos con arreglo a los diversos síntomas y signos, proporcionando una valoración global al final. Su aplicación muestra aceptables índices de sensibilidad con respecto a los valores de TSH

Tabla 1. Escala de Crooks: índice clínico-diagnóstico de tirotoxicosis.

	Síntomas (de aparición reciente o aumento en la severidad)		Signos	
	Presente (valor)	Ausente (valor)	Presente (valor)	Ausente (valor)
Disnea de esfuerzo	+ 1		Tiroides palpable	+ 3
Palpitaciones en reposo	+ 2		Frémido tiroideo	+ 2
Cansancio	+ 2		Exoftalmos	+ 2
Preferencia por el calor (sin tener en cuenta la duración)		- 5	Retracción palpebral	+ 2
Preferencia por el frío	+ 5		Retraso palpebral	+ 1
Indiferencia frente a la temperatura	0		Movimientos hiperquinéticos	+ 4
Hiperhidrosis	+ 3		Temblo fino de dedos	+ 1
Nerviosismo reciente	+ 2		Manos caliente	+ 2
Aumento del apetito	+ 3		Manos húmedas	+ 1
Disminución del apetito		- 3	Fibrilación auricular	+ 4
Aumento de peso		- 3	Pulso < 80	
Disminución de peso	+ 3		Pulso 80-90	0
			Pulso > 90	+ 3

Para valoración de la tirotoxicosis se establece una escala numérica aditiva según los signos y síntomas del paciente. El resultado divide a los sujetos en eutiroides (< 11 puntos), hipertiroideos (> 19 puntos) y dudosos (entre 11 y 19 puntos).

Tabla 2. Escala de Billewicz: índice clínico-diagnóstico de hipotiroidismo.

	Síntomas			Signos	
	Presente (valor)	Ausente (valor)		Presente (valor)	Ausente (valor)
Intolerancia al frío	+ 4	- 5	Movimientos lentos	+ 11	- 3
Sequedad del pelo	- 2	+ 2	Piel áspera	+ 7	- 7
Aumento de peso	+ 1	- 1	Piel fría	+ 3	- 2
Estreñimiento	+ 2	- 1	Hinchazón periorbitario	+ 4	- 6
Ronquera	+ 5	- 6	Frecuencia cardíaca	+ 4	- 4
Parestesias	+ 5	- 4	Reflejo tobillo lento	+ 15	- 6
Sordera	+ 2	0			

Utiliza un sistema aditivo para valorar clínicamente la severidad del hipotiroidismo.

Tabla 3. Escala de Zulewski: índice clínico-diagnóstico de hipotiroidismo.

	Síntomas			Signos	
	Presente (valor)	Ausente (valor)		Presente (valor)	Ausente (valor)
Disminución de la sudoración	+ 1	0	Movimientos lentos	+ 1	0
Ronquera	+ 1	0	Reflejo tobillo lento	+ 1	0
Parestesias	+ 1	0	Piel gruesa	+ 1	0
Piel seca	+ 1	0	Hinchazón periorbitario	+ 1	0
Estreñimiento	+ 1	0	Piel fría	+ 1	0
Pérdida de audición	+ 1	0			
Aumento de peso	+ 1	0			

Evaluación numérica de signos y síntomas de hipotiroidismo. Para el juicio clínico se añade un punto a los signos y síntomas si se trata de una mujer menor de 55 años. Hipotiroidismo: más de 5 puntos; eutiroidismo menos de 3 puntos; intermedio entre 3 y 5 puntos.

(62%), si bien en menor escala que el anterior. Desgraciadamente se encuentran notables dificultades para ser aplicado en pacientes que tienen hipotiroidismo subclínico. Los datos publicados señalan que los pacientes con hipotiroidismo alcanzan generalmente puntuaciones por encima de + 4 en la escala de Billewicz. La puntuación entre - 29 y + 4 se cataloga como resultado dudoso. Los autores establecen que los sujetos eutiroides generalmente se encuentran por debajo de - 30.

Conclusiones

La concentración de TSH plasmático proporciona información directa sobre la función de la célula tirotrópica y solo de modo indirecto sobre la función tiroidea, lo que puede entrañar limitaciones. La concentración de TSH se correlaciona con los niveles plasmáticos de HT pero esta relación aún siendo directa es *imprecisa*.

El método actual de valorar la función tiroidea es

clínicamente útil, pero incompleto. En algunos casos no es adecuado para un correcto ajuste terapéutico, por lo que algunos pacientes que no requerirían tratamiento reciben medicación y viceversa. Actualmente no tenemos métodos de diagnóstico sensibles capaces de distinguir entre los pacientes con DT subclínica y los sujetos normales *outliers*.

Bibliografía

- Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001; 345:260-5.
- Duntas LH. Subclinical thyroid disorders: the menace of the Trojan horse. J Endocrinol Invest 2003; 26:472-80.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160:526-34.
- McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4585-90.

5. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4591-9.
6. Owen PJ, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:257-61.
7. 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* 1995; 43:55-68.
8. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573-5.
9. Dayan CM, Saravanan P, Bayly G. Whose normal thyroid function is better—yours or mine? *Lancet* 2002; 360:353
10. Greenspan SL, Klibanski A, Schoenfeld D, Ridgway EC. Pulsatile secretion of thyrotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:661-8.
11. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:37-49.
12. Chan V, Jones A, Liendo-Ch P, McNeilly A, Landon J, Besser GM. The relationship between circadian variations in circulating thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin. *Clin Endocrinol* 1978; 9:337-49.
13. Salvador J, Wilson DW, Harris PE, Peters JR, Edwards C, Foord SM, et al. Relationships between the circadian rhythms of TSH, prolactin and cortisol in surgically treated microprolactinoma patients. *Clin Endocrinol* 1985; 22:265-72.
14. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S, et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3284-91.
15. Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, et al. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis: comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002; 143:3846-53.
16. Stathatos N, Wartofsky L. The euthyroid sick syndrome: is there a physiologic rationale for thyroid hormone treatment? *J Endocrinol Invest* 2003; 26:1174-9.
17. Beckett GJ, Toft AD. First-line thyroid function tests. TSH alone is not enough. *Clin Endocrinol* 2003; 58:20-1.
18. Meier C, Trittbach P, Guglielmetti M, Staub JJ, Muller B. Serum thyroid stimulating hormone in assessment of severity of tissue hypothyroidism in patients with overt primary thyroid failure: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 326:311-2.
19. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3975-87.
20. Davies T, Marians R, Latif R. The TSH receptor reveals itself. *J Clin Invest* 2002; 110:161-4.
21. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137:904-14.
22. Adriaanse R, Brabant G, Prank K, Endert E, Wiersinga WM. Circadian changes in pulsatile TSH release in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1992; 37:504-10.
23. Wiersinga WM. Functional anatomy, physiology and pathophysiology. En: Pinchera A, editor. *Endocrinology and Metabolism*, Berkshire: McGraw-Hill, 2001; p. 139-149.
24. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333:1688-94.
25. Galofre JC, Garcia-Mayor RV, Fluiters E, Fernandez-Calvet L, Rego A, Paramo C, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 1994; 6:49-54.
26. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7:481-93.
27. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3221-6.
28. 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* 2002; 57:577-85.
29. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol* 2001; 145:705-10.
30. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1533-8.
31. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2993-3001.
32. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12:287-93.
33. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4860-6.
34. SoRelle R. Subclinical Hypothyroidism: A Heart Disease Risk? *Circulation* 2000; 101:E9012-E9012.
35. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10:665-79.
36. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:421-5.
37. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-8.
38. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1672-7.
39. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 1998; 129:144-58.
40. Crooks J, Murray IP, Wayne EJ. Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. *Q J Med* 1959; 28:211-34.
41. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38:255-66.
42. 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.
43. Wayne E. The assessment of thyroid function. *Br J Surg* 1965; 52:717-21.