

**DISCURSO DEL
EXCMO. SR. DR. D.
JUAN JOSÉ DíEZ GÓMEZ**

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Discurso del Excmo. Sr. Dr. D. Juan José Díez Gómez | 7 |
| Presentación | 9 |
| Justificación del tema elegido | 13 |
| Importancia sanitaria del envejecimiento | 14 |
| Función tiroidea y envejecimiento | 16 |
| Hipotiroidismo | 21 |
| Hipertiroidismo | 31 |
| Bocio y enfermedad nodular tiroidea | 41 |
| Cáncer de tiroides | 46 |
| Enfermedad no tiroidea | 52 |
| Disfunción tiroidea y diabetes | 59 |
| Disfunción tiroidea subclínica | 65 |
| Conclusión | 72 |
| Agradecimientos | 73 |
| Referencias bibliográficas | 75 |
| Discurso de contestación del Excmo. Sr. Dr. D. Amando Garrido Pertierra | 85 |

**Excmo. Sr. Presidente de la
Real Academia de Doctores de España,
Excmas. Sras. y Excmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores:**

*No sé con qué decirlo, porque aún no está hecha
la palabra (Johann Wolfgang. Goethe)*

Escribir un discurso de ingreso en la Academia -*en mi vida me he visto en tal aprieto*- es una labor para lo que no estaba preparado y que me ha ocasionado más dificultades de las que yo inicialmente suponía. La primera dificultad que he encontrado es la de transmitir adecuadamente los sentimientos que experimento en este momento y que son una mezcla de responsabilidad, temor y gratitud. Responsabilidad, primero, porque siento sobre mis hombros el enorme peso que supone mi aceptación como miembro de número de una Academia en la que abundan destacadas personalidades y profesionales de la más alta cualificación en todos los ámbitos de las artes, las ciencias y las humanidades, y porque me siento obligado a ser un digno representante de la especialidad de Endocrinología en la Sección de Medicina de la Academia. Temor, porque para quien prefiere la reflexión a la exhibición, leer a escribir y escribir a hablar la redacción, y sobre todo la lectura, de un discurso en una sala llena de historia y esplendor y ante un auditorio como el presente, es tarea que abrumba. Y sobre todo, gratitud porque reconocerse como Académico de Número es un premio excesivo para mis limitados méritos, un honor desproporcionado que me colma de satisfacción y un logro profesional que difícilmente podré superar.

Durante los 23 años que han transcurrido desde que fui nombrado Académico Correspondiente de la Sección de Medicina he tenido la oportunidad de conocer a casi todos los miembros de la Academia, entablar amistad con muchos de ellos y sobre todo aprender de ellos, en sus conferencias, debates y mesas redondas, sobre aspectos muy diversos de las diferentes ramas del saber que cultivan los miembros de esta

Corporación multidisciplinaria. Ello ha contribuido enormemente a mi formación como profesional, como médico y sobre todo como persona. Mi gratitud va dirigida, por tanto, a todos los Académicos por esta formación que he recibido y que difícilmente podré pagar.

Mi agradecimiento de corazón a los Académicos de Número que decidieron elegirme como compañero en el pleno celebrado el día en que mi hija cumplía 17 años y que nunca olvidaré. Gracias por todas vuestras llamadas, mensajes y cartas de felicitación.

Mi gratitud debe dirigirse de forma especial a los tres Dres. Académicos que tuvieron la generosidad de avalar con su firma mi candidatura a la Academia: los Dres. Alberto Portera, Jesús Alvarez Fernández-Represa y Benjamín Fernández. El Dr. Portera fue mi profesor de Neurología durante mi época de estudiante en el Hospital Doce de Octubre. No sólo es un eminente Neurólogo y el primer Catedrático de Neurología de la Universidad Complutense, sino que también es un intelectual polifacético muy ligado a las Bellas Artes y a las Humanidades. El Dr. Jesús Alvarez Fernández-Represa, Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y uno de los cirujanos más destacados e innovadores de nuestro país. El Dr. Benjamín Fernández, Catedrático de Biología Celular en la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense, persona cuya profunda sabiduría sólo es superada por su sencillez y capacidad docente. A los tres gracias por obsequiarme vuestro tiempo, vuestro apoyo y sobre todo vuestra amistad.

Una mención especial merece también el Dr. D. Amando Garrido Pertierra, que tuvo la gentileza de aceptar la contestación a mi discurso. Conocí al Dr. Garrido en 2001, en su toma de posesión como Académico Numerario, y desde entonces he tenido el privilegio de disfrutar de sus enseñanzas y afecto. Es un distinguido profesor, eminente bioquímico y prestigioso investigador, pero sobre todo es una persona entrañable que me ha aconsejado atinadamente durante estos últimos años y cuyas puertas he tenido siempre abiertas.

No sería justo si no reconociera el esfuerzo y el apoyo continuado que he recibido de mi familia y de mis amigos, sin cuya constante y silenciosa labor yo no podría estar hoy aquí. En primer lugar debo mencionar a mi madre, que supo renunciar a todo para que yo pudiera

estudiar y de quien aprendí el valor del esfuerzo y la superación. A mi hermana, con quien tanto he compartido, que ha estado y está siempre a mi lado. A Maite y a mi hija Teresa, a quienes tantas horas de vida familiar he robado, y quienes han llenado de felicidad el camino de mi vida, sin cuya generosidad, apoyo y paciencia no podría haber progresado en mi vida académica y profesional. A mis amigos, de quienes aprendí que la alegría si no es compartida no es.

Tengo la obligación también de reconocer la labor de mis profesores y maestros, tanto en la Facultad de Medicina, como en el Hospital La Paz. Muy especialmente, he de rendir homenaje al Dr. Juan Tamargo, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y, entre otros muchos méritos, Académico de Número de las Reales Academias de Farmacia y Veterinaria. El fue mi director de Tesis hace casi 30 años, pero sobre todo ha sido mi maestro y la persona que me inició en el método científico que yo aprendí de su mano y de su magisterio en el Departamento de Farmacología y que luego he seguido empleando en disciplinas clínicas. Que Juan sea mi amigo y que esté hoy aquí escuchándome son para mí el mejor de los regalos.

Tengo también que recordar a todos mis compañeros de los centros en los que he trabajado. En primer lugar, mis compañeros del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, donde pasé unos años inolvidables. Mención especial merecen mis compañeros y médicos residentes del Servicio de Endocrinología del Hospital La Paz, actualmente compañeros de trabajo y amigos entrañables. También los miembros de los Servicios de Nefrología, Bioquímica y Cirugía Experimental del Hospital La Paz, con quienes tantas horas de trabajo y entusiasmo he compartido. Mis compañeros del Hospital General de Guadalajara con quienes tantos momentos felices he pasado. Los médicos y enfermeras del servicio de Endocrinología del Hospital Ramón y Cajal, con quienes comparto ahora mis tareas asistenciales y de investigación, especialmente el Dr. Pedro Iglesias, sin cuya tenacidad y esfuerzo no habría podido llevar a buen puerto tantos proyectos que hemos emprendido juntos. Mis compañeros y amigos de la Sociedad Española de Endocrinología, que son para mí una fuente constante de inspiración y generación de ideas, así como de ampliación de horizontes humanos y científicos.

Si hoy puedo hablar ante Vds. es también gracias a la caballerosidad del Dr. D. Amador Schüller Pérez, mi predecesor en la medalla número 54. El Dr. Schüller, Académico de Numero de nuestra Academia desde 1992 (16 de diciembre), pasó voluntariamente a la condición de Supernumerario en 2007 (21 de septiembre), dejando así vacante la plaza que tendré el honor de ocupar. Su discurso de ingreso versó sobre Aspectos actuales del alcoholismo. Fue Catedrático de Patología y Clínica Médicas en las Facultades de Medicina de Cádiz (1967-73) y Complutense (1973-87), etapa en la que tuve la oportunidad de conocerle. Entre los muchos méritos, que sería imposible enumerar aquí, figuran los cargos de Rector de la Universidad Complutense (1983-87) y rector honorario desde 1987, Presidente y miembro de honor de la Sociedad Española de Medicina Interna y Docente en el Colegio Libre de Eméritos. El Dr. Schüller ha recibido la distinción del Doctorado honoris causa por la Universidad de Valladolid (1999), es Académico honorario de la Real Academia de Medicina de Valladolid y correspondiente de las Academias de Medicina de Paraguay, México y Brasil. Es miembro de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales y del consejo editorial de varias revistas médicas. Ha sido condecorado, entre otras, con la Gran Cruz de la Orden del Mérito Civil (1974), Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad, Gran Cruz al Mérito Aeronáutico (1986), Gran Cruz Caballero Oficial de la Orden de la República de Italia (1986) y Medalla de Oro de la Universidad Complutense de Madrid (1988). Es autor de más de una docena de libros y más de 320 publicaciones científicas. Presidente de la Fundación Gregorio Marañón desde el año 2002. Actualmente ocupa la Medalla número 15 de la Real Academia Nacional de Medicina, de la que fue su Presidente desde el año 2002 hasta 2008 y Presidente de Honor desde 2008. El Dr. Schüller es un maestro de la Medicina y de la Enseñanza cuyos méritos difícilmente podrán ser igualados, y de cuyas aportaciones han podido beneficiarse varias generaciones de médicos españoles.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

Saber envejecer es la obra maestra de la vida, y una de las cosas más difíciles en el arte difícilísimo de la vida (Henri Frédéric Amiel)

No tardé mucho tiempo en elegir un tema para mi discurso de ingreso. Pensé que el objeto de mi disertación debería ser un tema de interés general en el que yo pudiera aportar un punto de vista particular. El envejecimiento humano cumple este requisito, ya que es un aspecto de la biología humana que interesa a todos y que admite visiones distintas desde diversas disciplinas. Por otra parte, durante los últimos 15 años he mantenido un especial interés por los trastornos endocrinos que se presentan en los pacientes mayores con dedicación particular a las enfermedades tiroideas. El tema elegido no podía ser, por tanto, otro que las enfermedades tiroideas y el envejecimiento humano.

No he querido caer en la tentación de escribir una monografía completa y objetiva. Mi discurso será incompleto y subjetivo y su camino pretende reflejar una parte de mi vida profesional durante estos últimos años. El texto ha sido elaborado con la intención de ser oído antes que leído y nada me satisfaría más que el mero uso de la palabra hablada, sin ningún otro adorno, llegara a vuestros oídos y a vuestro entendimiento con la misma claridad con la que yo he pretendido escribirlo. *Juzga más al hombre por sus preguntas que por sus respuestas*, decía Voltaire y, en efecto, los avances científicos deben mucho a la generación de preguntas atinadas y susceptibles de ser respondidas con la observación y la experimentación. La actividad clínica está permanentemente sujeta a la incertidumbre y es esta inseguridad de nuestro quehacer cotidiano la que hace que todos los días nos formulemos preguntas sobre la mejor actitud a tomar con nuestros pacientes. Mi discurso será una cadena de preguntas, algunas de las que yo me he ido haciendo durante estos últimos años. Si he logrado algunas respuestas con mis aportaciones en el campo de las enfermedades tiroideas en las personas mayores se debe a la colaboración inestimable y valiosísima, de muchos compañeros, clínicos, bioquímicos e investigadores, con los que he tenido la fortuna de compartir horas de trabajo y entusiasmo en los diversos hospitales donde he ejercido y sigo ejerciendo la Medicina y también a la paciencia y benignidad y colaboración desinteresada de muchos de mis pacientes a quienes debo manifestar mi agradecimiento.

IMPORTANCIA SANITARIA DEL ENVEJECIMIENTO

*Cuando me dicen que soy demasiado viejo para hacer una cosa, procuro hacerla enseguida
(Pablo Picasso)*

¿Qué es el envejecimiento y cuál es su trascendencia sanitaria?

Como señaló en esta misma sala hace unos años la Dra. Mónica de la Fuente, en su discurso de ingreso en la Academia¹, el envejecimiento es algo inherente a la vida, no es un proceso programado, sino la consecuencia de la propia existencia. No es fácil definirlo, pero podemos entenderlo como los cambios que se van sucediendo en nuestras células y tejidos con el paso del tiempo, que suponen una pérdida progresiva de rendimiento y una incapacidad para mantener la homeostasis. Todo ello, continúa la Dra. de la Fuente, hace aumentar el riesgo de enfermedades y de muerte. El envejecimiento es un proceso biológico que presentan todos los organismos multicelulares, incluso en un medio ambiente óptimo, en el que influyen factores genéticos y ambientales². Este proceso se caracteriza por ser universal, endógeno, progresivo y por resultar deletéreo³.

Pero quisiera resaltar aquí un pequeño detalle también tomado del discurso de la Dra. de la Fuente. Ella señala que el envejecimiento es la etapa más larga de nuestra vida y que esta etapa es notablemente prolongada, al menos en países desarrollados, y yo creo que esta es una de las claves en las que radica su importancia desde un punto de vista clínico y sanitario. A este respecto, permítanme comentar algunos datos estadísticos que me han parecido relevantes y que he tomado de la información que proporciona el Instituto Nacional de Estadística⁴ (tabla 1). En España en 2010 (1 de enero) hay 7.745.563 personas de 65 o más años, lo que supone un 16,8% de la población total que asciende a 45.989.016 habitantes. Los ancianos de más de 80 años son 2.237.209, es decir, el 4,8%. Las previsiones de crecimiento de la población indican que entre 2020 y 2040 la población total española se moverá en torno a 47,0 y 47,9 millones de habitantes, es decir, crecerá de forma moderada (hacia un 4%). Pues bien, el porcentaje de personas mayores de 65 años

en 2020, 2030 y 2040 será de 19,5%, 23,5% y 28%, respectivamente, mientras que el de personas mayores de 80 años ascenderá a 5,8% en 2020, 7,9% en 2030 y 9,1% en 2040⁵. Ello implica que, en este último año, más de 13 millones de personas tendrán más de 65 años y más de 4 millones tendrán más de 80 años. Es decir, el número de ancianos se habrá duplicado, mientras que la población general sólo habrá crecido en torno a un 4%.

Tabla 1. Población española de personas mayores de 65 y 80 años en el año actual y previsión hasta 2040.

| Año | Población total | Mayores de 65 años | | Mayores de 80 años | |
|-------|-----------------|--------------------|-------|--------------------|------|
| | | Número | % | Número | % |
| 2010* | 45.989.016 | 7.745.563 | 16,84 | 2.237.209 | 4,86 |
| 2020 | 47.037.942 | 9.062.634 | 19,27 | 2.755.945 | 5,86 |
| 2030 | 47.559.208 | 11.192.700 | 23,53 | 3.338.953 | 7,02 |
| 2040 | 47.932.948 | 13.766.839 | 28,72 | 4.366.021 | 9,11 |

Fuente: Instituto Nacional de Estadística

*Datos de 1 de enero

Como destacó también en esta sala el Dr. Antonio Bascones en su discurso de ingreso en la Academia, el aumento de la esperanza de vida en la sociedad actual hace que acudan a nuestras consultas pacientes de edad cada vez más avanzada. En efecto, en el año 1900, la esperanza de vida al nacer de los varones españoles era de 34 años y la de las mujeres 35 (tabla 2). En 1930 este valor ascendió a 48 años para los hombres y 51 para las mujeres. En 1960 los hombres tenían una esperanza de vida de 67 años y las mujeres de 72 años. En el momento actual (datos de 2008) la esperanza de vida de la población española es de 81 años (78 para los hombres y 84 para las mujeres). Las grandes mejoras en la esperanza de vida en el siglo XX en España se han debido, en gran parte, a la mejora de las condiciones de vida de la infancia durante los dos primeros tercios del siglo XX y a las mejoras en la técnicas sanitarias y el acceso a la sanidad, así como a la extensión de los servicios y prestaciones sociales y el alcance de las pensiones a gran parte de la población, especialmente a la población de edad más avanzada⁶.

Pero fíjense, aunque la esperanza de vida en 2008 es de 81 años, la esperanza de vida libre de discapacidad es de 72 años, la esperanza de vida en buena salud es de 55 y la esperanza de vida libre de enfermedad crónica sólo llega a los 29 años. Es evidente que el uso de los servicios de

salud por la población anciana se irá incrementando de manera continua en nuestro país y que los recursos destinados a los mayores necesariamente deberán potenciarse. Por lo tanto, entiendo que los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los cambios demográficos comentados y de los nuevos desafíos clínicos que resultan del envejecimiento de la población. El envejecimiento afecta a todos los sistemas del organismo y el tiroideo no es una excepción. El diagnóstico, tratamiento y detección de los problemas tiroideos adquiere una especial relevancia en las personas mayores.

Tabla 2. Esperanza de vida al nacer de la población española desde 1900.

| Año | Ambos sexos | Hombres | Mujeres |
|------|-------------|---------|---------|
| 1900 | 34,76 | 33,85 | 35,70 |
| 1910 | 41,73 | 40,92 | 42,56 |
| 1920 | 41,15 | 40,26 | 42,05 |
| 1930 | 49,97 | 48,38 | 51,60 |
| 1940 | 50,10 | 47,12 | 53,24 |
| 1950 | 62,10 | 59,81 | 64,32 |
| 1960 | 69,85 | 67,40 | 72,16 |
| 1970 | 72,36 | 69,57 | 75,06 |
| 1980 | 75,62 | 72,52 | 78,61 |
| 1990 | 76,94 | 73,40 | 82,73 |
| 2000 | 79,34 | 75,94 | 82,73 |
| 2007 | 80,94 | 77,77 | 84,11 |

Fuente: Instituto Nacional de Estadística

FUNCIÓN TIROIDEA Y ENVEJECIMIENTO

*Los árboles más viejos dan los frutos más dulces
(Proverbio alemán)*

¿Por qué es importante la enfermedad tiroidea en los pacientes ancianos?

Creo que el estudio de la enfermedad tiroidea adquiere una especial relevancia en la población senecta. En primer lugar por su elevada frecuencia. Multitud de estudios epidemiológicos han demostrado una prevalencia nada irrelevante de hipotiroidismo franco en los ancianos, entre un 1 y un 6%⁷⁻⁹. Estas cifras se elevan hasta un 14%⁹,

17,5%¹⁰ y 18,2%¹¹ cuando se considera el hipotiroidismo subclínico. El gran estudio americano NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) no sólo encontró que el 4,6% de los sujetos estudiados tenían hipotiroidismo (0,3% franco y 4,3% subclínico) sino que mostró claramente cómo la prevalencia de elevación de tirotropina (TSH) asciende de forma llamativa a partir de los 50 años de edad¹². La prevalencia de hipertiroidismo en ancianos es menor, según la mayoría de los estudios publicados, y ha oscilado entre el 0,5% y el 6,6%¹³⁻¹⁸, mientras que en la población general es de alrededor del 1%¹⁹. De forma análoga la prevalencia de supresión de TSH se eleva de forma constante en las personas mayores de 50 años¹². En uno de los primeros estudios diseñados para averiguar la prevalencia de disfunción tiroidea en España encontramos unos valores algo diferentes de los que conocíamos por la literatura, pero también sugestivos de su relevancia sanitaria. Nuestros datos mostraron una prevalencia de hipotiroidismo franco y subclínico del 1% en ambos casos, y una prevalencia de hipertiroidismo franco y subclínico del 0,3 y 6,1%, respectivamente, en una muestra de personas mayores de 60 años, procedentes de la población general y residentes en medio urbano²⁰. Ello implica que en nuestro medio el 8,5% de las personas sanas mayores de 60 años (9,5% de las mujeres y 7,8% de los varones) padecen disfunción tiroidea no conocida y que es más frecuente el hipertiroidismo subclínico que el hipotiroidismo subclínico.

La segunda de las razones de la importancia de la enfermedad tiroidea en los mayores radica en que en muchas ocasiones la disfunción tiroidea pasa desapercibida debido a sus escasas manifestaciones o a que muchas de estas pueden ser confundidas con el proceso normal del envejecimiento. Además, las pruebas bioquímicas empleadas para el diagnóstico se afectan por enfermedades no tiroideas y por el uso de diversos medicamentos, ambos hechos muy frecuentes en la población anciana.

Finalmente, tanto la hipofunción como la hiperfunción tiroidea pueden llegar a ser muy graves en sí o pueden agravar problemas geriátricos habituales tales como enfermedades metabólicas (diabetes e hiperlipemias), trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca), osteoporosis, enfermedades autoinmunes, demencia y malnutrición.

Por todo ello, y como iré desarrollando posteriormente, creo que la detección de la disfunción tiroidea en personas mayores es un problema de salud pública, su diagnóstico es un reto para el clínico y su tratamiento, un arte.

¿Cómo afecta el envejecimiento a la función de la glándula tiroidea?

Las hormonas tiroideas son los únicos compuestos yodados que posee nuestro organismo con actividad biológica. El tiroides es la única glándula de secreción interna con capacidad para captar el yodo de la circulación, almacenarlo, oxidarlo, incorporarlo a compuestos orgánicos, transformar estos compuestos en sustancias activas y, finalmente, liberarlas al plasma en la cantidad que en cada momento precise la economía.

El tiroides, pues, produce y libera a la circulación sanguínea una hormona con cuatro átomos de yodo denominada tiroxina (T_4) y otra con tres átomos de yodo, llamada triyodotironina (T_3). En condiciones normales se producen 80 a 100 μg diarios de T_4 y 30-40 μg diarios de T_3 . El tiroides es la única fuente de T_4 del organismo, sin embargo, la mayoría de la T_3 es de producción extratiroidea, debido a la acción de la 5'-desyodasa, una enzima presente en muchos tejidos con capacidad de liberar un átomo de yodo de la molécula de T_4 y convertirla en T_3 . Este proceso fisiológico, que se afecta de forma notable en el envejecimiento, es de importancia vital, ya que la T_3 es el único mediador de la acción de las hormonas tiroideas en la célula.

Durante la vida fetal y la infancia las hormonas tiroideas son cruciales para el desarrollo del sistema nervioso central, el crecimiento somático y la pubertad. En los adultos las hormonas tiroideas regulan la producción de energía y de calor y mantienen la estabilidad metabólica. Además, regulan la síntesis de proteínas importantes para el funcionamiento del hígado, corazón, sistema nervioso y sistema muscular. Desde un punto de vista fisiológico, esta variedad de acciones implica que nuestro organismo requiere de forma constante hormonas tiroideas. Para mantener la disponibilidad de estas hormonas contamos con unos mecanismos reguladores de la síntesis y secreción tiroideas que son extraordinariamente sensibles a los cambios en las concentraciones séricas de T_4 y T_3 y que son capaces de mantener estas concentraciones dentro de unos estrechos límites. El mecanismo de regulación está

presidido por la tirotrópina (hormona estimulante del tiroides, TSH), glucoproteína producida por las células tirotrópicas de la hipófisis anterior. Desde un punto de vista fisiopatológico, la diversidad de acciones hormonales antes comentada explica la enorme variabilidad de síntomas que pueden producirse en las situaciones de exceso (hipertiroidismo) o deficiencia (hipotiroidismo) de hormonas tiroideas.

El envejecimiento humano normal se acompaña de una serie de cambios en la función tiroidea²¹⁻²³. La captación de yodo y la síntesis y secreción de hormonas tiroideas se reducen con la edad, lo que ha sido interpretado como un mecanismo compensador de un descenso de la tasa metabólica basal. La degradación periférica de T₄ también disminuye, lo que mantiene estable la concentración plasmática de la hormona. La capacidad de fijación de proteínas transportadoras de T₄ también experimenta una reducción en las personas senectas. Sin embargo la concentración de la fracción libre, esto es, no ligada a proteínas, de la T₄ no experimenta cambios significativos en la mayoría de los ancianos sanos con respecto a la población más joven. Por el contrario, la concentración de T₃ demuestra una disminución gradual con el envejecimiento. Este trastorno, que con frecuencia se observa en los pacientes con enfermedades no tiroideas agudas o crónicas, o tratados con algunos fármacos, se conoce con el nombre de síndrome de la T₃ baja y se ha atribuido a una disminución de la conversión periférica de T₄ en T₃²⁴⁻²⁶. Algunos autores han demostrado un incremento de la síntesis de T₃ inversa (rT₃) acompañando al descenso en las concentraciones de T₃ en los pacientes ancianos, lo que favorecería la hipótesis de una reducción de la actividad de la 5'-desyodasa.

Mayor discrepancia existe en lo que se refiere a la valoración de las concentraciones de TSH en la ancianidad. Las concentraciones basales de esta hormona en las personas ancianas se han encontrado normales, elevadas o reducidas. El estudio de Whickham mostró un progresivo aumento en las concentraciones de TSH, asociado a un aumento en el título de anticuerpos anti-tiroideos¹⁰. Los datos del estudio NHANES III indican que los valores de TSH sérica ascienden desde un valor medio de 1,26 mU/l en adultos de 20-29 años a 1,90 mU/l en ancianos de 80 o más años¹². Las respuestas de TSH al estímulo exógeno mediante inyección de su hormona liberadora (protirelina o TRH) han sido también variables, aunque generalmente se observa una disminución a medida que aumenta la edad en las personas sanas. Desde un punto de vista práctico, se admite

que los ancianos normales presentan una respuesta de TSH tras TRH de al menos $3 \mu\text{U/ml}$ o de una elevación al doble de las concentraciones basales²⁷.

¿Cómo afecta el envejecimiento a la autoinmunidad tiroidea?

El envejecimiento humano se caracteriza por un progresivo incremento en la frecuencia de aparición de autoanticuerpos tanto órgano-específicos como no órgano-específicos²⁸. La autoinmunidad tiroidea se manifiesta por la presencia en el suero de anticuerpos dirigidos contra diversos componentes antigénicos de las células foliculares tiroideas. Los de mayor relevancia clínica son los anticuerpos dirigidos contra la peroxidasa tiroidea, conocidos como anticuerpos antimicrosomales en estudios previos, y contra la tiroglobulina del coloide tiroideo²⁹. La frecuencia de presentación de estos anticuerpos es superior en las personas ancianas respecto a los más jóvenes y, dentro de aquellas, en la población femenina. Las cifras de prevalencia de autoinmunidad positiva han sido muy variables en los diferentes estudios realizados y oscilan entre el 5 y el 40%³⁰⁻³². Además, la prevalencia de autoanticuerpos es superior en áreas de ingestión adecuada de yodo con respecto a poblaciones procedentes de áreas deficitarias de este oligoelemento.

El motivo por el que el título de anticuerpos antitiroideos se incrementa con la edad no se conoce con precisión. Este fenómeno se ha puesto en relación con una deficiente función de los linfocitos T supresores, ya que la función de las células T y la actividad tímica se reducen con la edad. Algunos autores creen que el incremento de los fenómenos autoinmunes no se debería al proceso de envejecimiento en sí mismo, sino que sería reflejo de la presencia de otras enfermedades asociadas con la edad avanzada. En cualquier caso, la trascendencia patogénica de estos anticuerpos radica en el incremento de la probabilidad que supone para el portador de los mismos de desarrollar con el tiempo una hipofunción tiroidea subclínica o manifiesta.

HIPOTIROIDISMO

*Envejecer es como escalar una gran montaña:
mientras se sube las fuerzas disminuyen, pero la
mirada es más libre, la vista más amplia y serena
(Ingmar Bergman)*

El hipotiroidismo es la deficiencia hormonal más frecuente en la especie humana³³. El hipotiroidismo primario se produce como consecuencia de la pérdida parcial o total de la producción y secreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides, lo que conduce a una disminución de las concentraciones séricas de T_4 y T_3 . Como consecuencia de ello la hipófisis responde con un aumento de la liberación de TSH, cuyas concentraciones séricas se encuentran elevadas. En el hipotiroidismo secundario o central, mucho más raro, el fracaso funcional de la célula tirotrófica hipofisaria conduce a una disminución de la producción de TSH que se traduce en una reducción de la síntesis de T_4 y T_3 por el tiroides.

Desde un punto de vista clínico es útil distinguir la gravedad del hipotiroidismo. El hipotiroidismo franco o manifiesto se caracteriza por la presencia de unas concentraciones séricas de T_4 libre por debajo del límite inferior del intervalo de referencia junto con elevación de la concentración de TSH. El hipotiroidismo ligero o subclínico presenta elevación de TSH acompañada de concentraciones normales de T_4 libre.

El fracaso funcional tiroideo, que afecta de forma especial a la población anciana y sobre todo a las mujeres, se caracteriza desde el punto de vista clínico por una enorme variabilidad en su presentación, con afectación de uno o varios sistemas orgánicos, y con una gravedad que abarca desde las formas oligosintomáticas o asintomáticas hasta los casos más serios con fracaso multiorgánico y coma.

¿Cuáles son las causas más frecuentes de hipotiroidismo en las personas ancianas?

Es llamativo que, aunque se han publicado muchos estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de disfunción tiroidea como mencioné anteriormente, la literatura es muy escasa en la descripción de series de pacientes ancianos con hipotiroidismo o hipertiroidismo. Esta

ausencia de información sobre la etiología, la historia natural y la valoración de la eficacia del tratamiento en pacientes ancianos nos indujo a llevar a cabo un estudio descriptivo transversal en una amplia cohorte de pacientes ambulatorios, mayores de 55 años, que acudieron a la consulta de endocrinología por enfermedad tiroidea durante un periodo de 6 años, comenzando en 1994. Durante este tiempo estudiamos 655 pacientes con hipotiroidismo, de los que el 85,3% eran mujeres, con una edad media de 65 años. Cuatrocientos setenta y cuatro pacientes (72,4%) presentaron hipotiroidismo franco y 181 (27,6%) hipotiroidismo subclínico³⁴.

La causa más frecuente de hipotiroidismo en nuestra serie fue la enfermedad tiroidea autoinmune, de la que encontramos en 308 casos (47,0%). De ellos, la mayoría, 278 (90,3%) carecían de bocio palpable, mientras que 30 (9,7%), presentaron la forma bociosa de la tiroiditis autoinmune, es decir, la enfermedad de Hashimoto. Esta entidad se caracteriza por una infiltración linfocitaria del tiroides y, en la mayoría de los pacientes, por la elevación del título de anticuerpos antitiroideos³⁵⁻³⁸. El trastorno puede presentarse acompañado de bocio (enfermedad de Hashimoto) o, con más frecuencia, en los ancianos, en su variedad de tiroiditis crónica atrófica, que se diferencia de la anterior por la ausencia de bocio.

La segunda causa en orden de frecuencia fue el hipotiroidismo postquirúrgico, que encontramos en 175 pacientes (26,7%). El hipotiroidismo postquirúrgico surge como consecuencia de una tiroidectomía total o parcial previa³⁹, generalmente realizada como tratamiento de bocios multinodulares no tóxicos (lo que ocurrió en 89 de nuestros pacientes) o nódulos tiroideos solitarios (22 pacientes). Sesenta y cuatro pacientes sufrieron tiroidectomía total a causa de tumores malignos tiroideos. Mientras que la tiroiditis autoinmune se caracteriza por una pérdida de función progresiva en la que es posible encontrar todos los grados de hipotiroidismo, la evolución natural de la hipofunción tiroidea tras cirugía es, por el contrario, más recortada en el tiempo, especialmente en el caso de los procedimientos quirúrgicos con exéresis amplia.

El hipotiroidismo que surge como consecuencia del tratamiento definitivo de un hipertiroidismo se presentó en 63 pacientes (9,6%) y merece ser considerado en una categoría etiológica independiente. En

nuestros pacientes la cirugía tiroidea se empleó en 8 pacientes, mientras que 55 pacientes recibieron radioyodo para el tratamiento del hipertiroidismo. Estos datos coinciden con la tendencia de la mayoría de los autores a utilizar más ampliamente el yodo radiactivo en ancianos hipertiroideos⁴⁰⁻⁴². La hipofunción tiroidea tras radioyodo se presenta en los primeros meses tras el tratamiento o en fases posteriores. En el primero de los casos puede ser transitoria, mientras que si aparece de forma tardía lo más probable es que se trate de un hipotiroidismo permanente. En términos generales, la incidencia de hipotiroidismo es de un 10-20% tras un año de tratamiento y se incrementa a razón de un 2-4% cada año. Al cabo de 10-15 años, la incidencia acumulada de hipotiroidismo es del 30-70% de los pacientes según algunas series⁴³⁻⁴⁵.

La tiroidectomía subtotal como tratamiento de la enfermedad de Graves es otra causa de hipotiroidismo que surge como consecuencia de un hipertiroidismo previo. Los datos de la bibliografía indican que el 17% de los pacientes sometidos a tiroidectomía por hipertiroidismo desarrollan un hipotiroidismo en el plazo de 2 años y que la tasa de desarrollo de hipotiroidismo subsiguiente es de un 0,7% por año. La incidencia acumulada de hipotiroidismo tras tiroidectomía subtotal oscila entre el 25 y el 50% de los pacientes a los 10-15 años⁴⁶.

El resto de las causas de hipotiroidismo se presentaron con una frecuencia más baja: la deficiencia de TSH se observó en el 2,3% de los pacientes, el exceso de yodo en el 0,9% y la tiroiditis subaguda en el 0,3%. La etiología de la disfunción tiroidea no pudo ser establecida con certeza en el 13,1% de los pacientes.

En la mayoría de los casos, la deficiencia de TSH se debe a la presencia de tumores hipofisarios o del área paraselar, tales como el craneofaringioma, sometidos a ablación quirúrgica por vía transesfenoidal. La deficiencia de yodo es la causa más común de hipotiroidismo en el mundo, pero es infrecuente en países desarrollados en los que existe una ingesta adecuada de yodo en la dieta⁴⁷. La administración de una cantidad excesiva de yodo a los pacientes con hipertiroidismo previo, con enfermedad nodular tiroidea, o a los pacientes que ingieren otros bociógenos como el carbonato de litio, puede desencadenar un hipotiroidismo. El yodo inorgánico en sus diferentes formas de presentación provoca una inhibición de la liberación de hormonas tiroideas, con lo que reduce las concentraciones séricas tanto

de T₄ como de T₃⁴⁸. Además, el yodo parece ser un importante factor en el desarrollo de autoinmunidad tiroidea en los individuos genéticamente predispuestos. Los agentes colecistográficos orales, como el ácido yopanoico, originan una inhibición rápida de la conversión periférica de T₄ en T₃ e inhiben la secreción de hormonas tiroideas debido a la liberación de yodo de su molécula. La amiodarona, antiarrítmico que contiene un 37% de su peso molecular en forma de yodo, puede ocasionar hipotiroidismo en un 4-20% de los pacientes tratados con este fármaco^{49,50}. El litio inhibe la síntesis de hormonas tiroideas e interfiere con la liberación hormonal, lo que provoca un hipotiroidismo en un 10% de los pacientes tratados con este agente⁴⁷. También puede resultar un hipotiroidismo como consecuencia del tratamiento excesivo de un hipertiroidismo con antitiroideos de síntesis, aunque en estos casos la hipofunción tiroidea suele ser temporal. Otros fármacos, tales como las sulfonamidas, sulfonilureas o fenilbutazona, interfieren alfa, interleuquina-2, etionamida, ácido p-aminosalicílico, aminoglutetimida, talidomina y estavudina son responsables con menos frecuencia de la aparición de un hipotiroidismo⁴⁷. Los nuevos inhibidores de las quinasas, empleados como agentes antitumorales, se han asociado también al desarrollo de hipotiroidismo⁵¹. La tiroiditis subaguda y la tiroiditis silente presentan unas características clínicas fácilmente reconocibles, aunque no son responsables habituales del hipotiroidismo en las personas mayores.

¿Cuándo aparece el hipotiroidismo en las personas mayores?

Un hallazgo relevante del estudio antes comentado es que la mayoría de los pacientes mayores con hipotiroidismo se presentaron en la clínica con una duración de la enfermedad relativamente corta, es decir, que su hipotiroidismo (o al menos su diagnóstico) se manifestó a una edad avanzada. En efecto, la edad media al diagnóstico fue de 62 años en los varones y 60 en las mujeres. El 42% de los pacientes fueron diagnosticados entre los 55 y los 64 años y el 24% entre los 65 y los 74 años. Estos datos tienen interés, ya que el hipotiroidismo en el anciano frecuentemente es el resultado de un proceso insidioso de insuficiencia tiroidea que sólo se manifiesta clínicamente en las fases tardías de la enfermedad y de ahí la necesidad de llevar a cabo esfuerzos para detectar la hipofunción tiroidea en fases precoces.

¿Por qué es especialmente difícil el reconocimiento del hipotiroidismo en las personas mayores?

El cuadro clínico del hipotiroidismo en el anciano se caracteriza por la escasa frecuencia de presentación de los síntomas típicos de la hipofunción tiroidea en otras etapas de la vida. En el clásico estudio de Bahemuka y Hodkinson⁵², realizado en 2000 ancianos ingresados en una unidad geriátrica, se encontró que menos de la tercera parte de los ancianos hipotiroideos manifestaban los signos y síntomas considerados típicos de hipofunción tiroidea. Es habitual la presentación de formas oligosintomáticas que no hacen sospechar *a priori* la existencia de una hipofunción tiroidea. En estos casos, pueden predominar síntomas relacionados con el aparato cardiovascular o digestivo, o con el sistema nervioso, y el médico puede centrar su atención en un solo sistema orgánico, con lo que el diagnóstico de la hipofunción tiroidea puede retrasarse. Como señalan algunos autores, resulta sorprendente la diversidad de formas de presentación clínica con las que puede manifestarse una hipofunción tiroidea⁵³.

Otra dificultad añadida es que en algunos casos la enfermedad puede presentarse con manifestaciones clínicas inespecíficas o atribuibles al proceso de envejecimiento. Tal es el caso de síntomas como la confusión mental, anorexia, acinesia, intolerancia al frío, somnolencia, estreñimiento, apatía, sequedad de piel, ataxia o hiporreflexia. La pérdida de peso es más frecuente que el aumento debido a la disminución de apetito. Otros signos que deben alertar al clínico ante la posibilidad de un hipotiroidismo en un paciente anciano incluyen alteraciones electrocardiográficas consistentes en bajo voltaje del complejo QRS, o la presencia de ondas T planas o invertidas, la macrocitosis y la hiponatremia. El hipotiroidismo en los ancianos con frecuencia se asocia a demencia, psicosis orgánicas, psicosis funcionales, paranoia y depresión. No es infrecuente la asociación con otros fenómenos autoinmunes caracterizados por la presencia de anticuerpos tanto órgano-específicos como no órgano-específicos. Los antecedentes de cirugía cervical, tratamiento con radioyodo o la presencia de bocio en la exploración física deben hacer sospechar también el diagnóstico de hipofunción tiroidea.

¿Qué dificultades plantea el diagnóstico bioquímico del hipotiroidismo en los ancianos?

Las determinaciones hormonales deben interpretarse con especial cautela en el paciente anciano. En primer lugar, la determinación de la concentración de T_3 tiene escaso valor, ya que con frecuencia se encuentra reducida en presencia de enfermedades no tiroideas y en sujetos senectos normales. La T_4 total se encuentra francamente reducida en el hipotiroidismo florido; sin embargo, sus concentraciones pueden encontrarse también bajas como consecuencia de la disminución de las proteínas transportadoras, lo que sucede en los pacientes en tratamiento con andrógenos, anabolizantes o glucocorticoides. Además, la normalidad de la concentración de T_4 libre no excluye el diagnóstico de hipotiroidismo ni la necesidad de tratamiento sustitutivo. Por estas razones, la confirmación diagnóstica del hipotiroidismo requiere la determinación del índice de T_4 libre o de la estimación directa de la concentración de T_4 libre, que no se afecta por las situaciones anteriores⁵⁴.

La cuantificación de la concentración sérica de TSH es el parámetro más fiable para el diagnóstico del hipotiroidismo. Pequeños descensos en la concentración de hormonas tiroideas producen un estímulo hipofisario que se traduce en una elevación de la síntesis y secreción de TSH⁵⁵. Esto es la causa de que en muchas ocasiones se detecten elevaciones de TSH antes de que se reduzcan las concentraciones de T_4 , lo que se conoce como hipotiroidismo subclínico. En fases más avanzadas de la enfermedad, la elevación de TSH se acompaña de reducción de la concentración de T_4 libre, lo que constituye la combinación analítica que define el hipotiroidismo franco.

Los valores normales de la concentración basal de TSH varían según la edad, etnia, localización geográfica y laboratorio. Desde un punto de vista práctico, el intervalo entre 0,45 y 4,5 mU/l recomendado por una reciente guía de consenso⁵⁶ suele ser útil para la clasificación diagnóstica de la mayoría de los pacientes ancianos que se estudian de forma ambulatoria.

La interpretación de los valores de TSH no suele plantear problemas en los pacientes ambulatorios, pero puede llegar a ser muy difícil en los pacientes hospitalizados o en los que consultan tras haber padecido una enfermedad grave no tiroidea. Esto es así porque la fase de recuperación de la enfermedad puede acompañarse de aumento de la secreción hipofisaria de TSH tanto en los sujetos eutiroideos como en los

hipotiroideos. Ante la sospecha de esta situación se debe efectuar un seguimiento de los valores de TSH pasadas al menos 4 semanas de la recuperación de la enfermedad no tiroidea.

Muchos fármacos son capaces de alterar las concentraciones basales de TSH. La L-dopa, dopamina y los agonistas dopaminérgicos ejercen un efecto supresor sobre la secreción de TSH. Otros compuestos inhiben la secreción de TSH. Entre ellos encontramos la piridoxina, pimozide, bloqueantes beta-adrenérgicos, antagonistas serotoninérgicos como la ciproheptadina, glucocorticoides, salicilatos, hormona del crecimiento, somatostatina, opiáceos y clofibrato. Por el contrario, los antagonistas dopaminérgicos, como metoclopramida, domperidona, sulpiride, benserazida, clorpromazina y haloperidol, presentan el efecto contrario, esto es, el incremento de las concentraciones de TSH^{57,58}.

La concentración de TSH no se eleva en el hipotiroidismo por enfermedad hipofisaria o hipotalámica. En estos casos el diagnóstico viene dado por la reducción de la concentración de T₄ libre en presencia de una concentración de TSH normal o baja.

¿Qué dificultades plantea el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo?

Creo que el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo en un paciente anciano cabe entenderlo en lo que se puede considerar el arte de la medicina. En general bastan unas pocas pruebas complementarias y una adecuada anamnesis y exploración física del paciente para determinar la causa de la hipofunción tiroidea. La presencia de positividad de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en un paciente con hipotiroidismo primario se considera criterio diagnóstico de tiroiditis crónica autoinmune. La ausencia de bocio es indicativa de una tiroiditis crónica atrófica, mientras que la palpación de un bocio, que puede llegar a alcanzar gran tamaño, sugiere una enfermedad de Hashimoto⁵⁴. No obstante, la ausencia de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea no excluye el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune. El 5,6% de nuestros pacientes con hipotiroidismo autoinmune conocido no mostró positividad para estos anticuerpos, lo que sugiere que la negativización de la autoinmunidad no es infrecuente³⁴.

La tiroidectomía previa por enfermedad nodular junto con la presencia de elevación de TSH son los requisitos para el diagnóstico del hipotiroidismo postquirúrgico. La pérdida de función tiroidea también tiene lugar tras el tratamiento con radioyodo, si bien en este caso hay que tener en cuenta el posible desarrollo de un hipotiroidismo transitorio con recuperación funcional posterior. El resto de las causas de hipotiroidismo en ancianos son poco frecuentes y fácilmente reconocibles por sus características clínicas y analíticas. La historia clínica es la pieza clave en el diagnóstico del hipotiroidismo por fármacos, así como de la sospecha de hipotiroidismo hipotirotrópico.

¿Qué peculiaridades presenta el tratamiento del hipotiroidismo en el anciano?

En el tratamiento del hipotiroidismo en el anciano es obligado seguir unas recomendaciones básicas. Debe emplearse siempre levotiroxina sódica. Hay que evitar el tratamiento con T₃ o con combinaciones de T₄ y T₃, ya que producen grandes variaciones en la concentración de T₃ sérica a las que los ancianos son muy sensibles⁵⁹. El tratamiento debe comenzarse con dosis bajas, de 25 µg diarios, o incluso 12,5 µg, si el paciente presenta cardiopatía isquémica. La dosis de sustitución plena debe conseguirse mediante incrementos de forma lenta y progresiva para evitar complicaciones cardiovasculares derivadas del empleo de levotiroxina. La dosis debe incrementarse cada 4-6 semanas o incluso en periodos más prolongados⁶⁰⁻⁶².

Hay que tener en cuenta que las dosis sustitutivas en los ancianos son, en términos generales, menores que las necesarias para controlar el hipotiroidismo en los pacientes jóvenes debido a la disminución en la tasa de degradación de la T₄ que sucede con la edad. Se debe tener en cuenta también el posible empleo de otros fármacos por parte del paciente. La colestiramina, los preparados de hierro y calcio y otros fármacos reducen la absorción intestinal de T₄. El fenobarbital reduce la eficacia biológica de las hormonas tiroideas por estimulación de su metabolismo microsomal hepático y aumenta el aclaramiento fecal de la T₄. La difenilhidantoína y algunos compuestos relacionados, como el diazepam, compiten con las hormonas tiroideas por su unión a las proteínas transportadoras. Por otro lado, en los pacientes con hipotiroidismo por deficiencia de TSH es preciso tomar la precaución de no comenzar el tratamiento con hormona tiroidea hasta que se haya descartado una

deficiencia de corticotropina y, en caso de que exista, se haya instaurado tratamiento sustitutivo con hidrocortisona⁵⁹.

Finalmente, en los pacientes senectos hay que considerar la posible mala adherencia del paciente al tratamiento así como las posibles variaciones en la actividad biológica de los comprimidos.

¿Qué riesgos conlleva el tratamiento del hipotiroidismo?

La terapia con T₄ a dosis sustitutivas se considera muy segura. No obstante, el empleo incorrecto de la medicación por parte del paciente o la dosificación excesiva pueden ocasionar algunas complicaciones de especial trascendencia en las personas mayores. Un conocido metaanálisis de 41 estudios controlados sobre el impacto de la terapia con hormonas tiroideas sobre la densidad mineral ósea demostró que el empleo de T₄ a dosis supresoras de la secreción de TSH se asociaba a una significativa pérdida de masa ósea en la columna lumbar y la cadera en mujeres postmenopáusicas⁶³. El efecto fue más marcado en el hueso cortical que en el trabecular y fue menos manifiesto en los varones.

Una excesiva dosificación de T₄ puede originar un aumento de la frecuencia cardíaca nocturna, un aumento de la contractilidad cardíaca, conducir al desarrollo de arritmias e incluso precipitar una angina de pecho. Se ha discutido mucho sobre el empleo de T₄ en los pacientes hipotiroideos con cardiopatía isquémica previa. Algunos estudios han señalado un elevado porcentaje de pacientes con ambos procesos coincidentes en los que no se logra un adecuado control. No obstante, con las precauciones enumeradas anteriormente y una adecuada vigilancia clínica, la mayoría de los pacientes pueden llegar a un control óptimo de la hipofunción tiroidea sin empeoramiento de su angina^{54,64}.

¿Qué problemas plantea el control del tratamiento del hipotiroidismo?

La prueba más fiable para precisar si se está administrando suficiente dosis sustitutiva de levotiroxina es la determinación de TSH sérica. En el momento actual no existe ninguna dificultad para realizar esta determinación mediante los modernos análisis ultrasensibles, capaces de distinguir con claridad entre valores normales y bajos de esta hormona. Gracias a esta determinación es posible detectar y evitar la

sobredosificación de T₄, que se refleja en una supresión de las concentraciones de TSH.

En los pacientes ancianos el objetivo del tratamiento debe ser la normalización de las concentraciones de TSH y de T₄ libre³³. Sin embargo, el control adecuado de la hipofunción tiroidea no se consigue de forma universal en todos los pacientes. Sawin y colaboradores⁶⁵ describieron un control inadecuado de la hipofunción tiroidea en el 37% de los pacientes hipotiroideos ancianos en tratamiento con levotiroxina. En un grupo de 385 de nuestros pacientes hipotiroideos tratados con tiroxina pudimos apreciar que sólo el 67,5% cumplían criterios de control adecuado. Existían 19 pacientes (4,9%) con datos analíticos sugestivos de sobredosificación de tiroxina, y 106 pacientes (27,5%) cuyas dosis eran insuficientes. Nuestros datos mostraron que la adecuación del tratamiento no guardaba relación con el sexo, la edad, el grado de hipofunción tiroidea ni el estado autoinmune. Sin embargo, la adecuación del tratamiento se relacionó de forma significativa con la etiología del hipotiroidismo, el tiempo desde el comienzo del tratamiento y la edad al diagnóstico. De hecho, los pacientes con control inadecuado mostraron una duración del tratamiento claramente inferior (2 frente a 7 años) y una edad al diagnóstico más elevada (69 frente a 56 años) que las halladas en pacientes controlados de forma correcta³⁴.

No obstante la inadecuación del tratamiento no es un problema insoluble ni permanente en el paciente anciano. Tuvimos la oportunidad de realizar un estudio de seguimiento de dos años en un grupo de 56 pacientes, con una edad media de 65 años, con hipotiroidismo de reciente diagnóstico. En esta cohorte logramos un control adecuado de la función tiroidea a los 6 meses de sólo un 62,5% de los casos, mientras que al año esta cifra ascendió a un 82,1% y a los dos años al 87,5%. Nuestros hallazgos sugieren que la consecución de un adecuado control en la totalidad de los pacientes ancianos no es tarea fácil, al menos cuando se establecen criterios de control estrictos, y que son necesarios controles periódicos de la función tiroidea a lo largo del tiempo.

Existen algunos factores de difícil análisis que podrían afectar en cierto grado el porcentaje de éxito en el control del hipotiroidismo en las personas mayores. Uno de estos es el posible incumplimiento del tratamiento que puede dar lugar a datos bioquímicos confusos o incluso a modificaciones erróneas de la dosis sustitutiva.

Los alimentos, la fibra dietética y el café interfieren con la absorción de levotiroxina. Algunos trastornos malabsortivos también reducen la biodisponibilidad de la levotiroxina. Esto ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa y también en la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis atrófica⁶⁶. En los ancianos tratados con un gran número de fármacos la adherencia al tratamiento puede no ser adecuada. En estos casos puede intentarse la administración de T₄ en una dosis semanal equivalente a siete veces la dosis diaria necesaria para conseguir el eutiroidismo⁶⁷. La precipitación en los cambios de dosis también puede ocasionar confusión. La vida media de la T₄ es de 7-8 días, y de hasta 10 días en pacientes con mixedema, por lo que hay que esperar un periodo de 4-6 semanas para que las concentraciones de T₄ se estabilicen y juzgar si es necesario realizar un cambio de dosis. Otro aspecto importante en la valoración del control de los pacientes hipotiroideos viene dado por las variaciones de la actividad biológica y el contenido de los comprimidos de levotiroxina.

HIPERTIROIDISMO

*Las arrugas del espíritu nos hacen más viejos
que las de la cara (Michel de Montaigne)*

El hipertiroidismo es un problema clínico frecuente en los pacientes ancianos. En el estudio antes mencionado realizado en la comunidad de Madrid, el 4,7% de las mujeres y el 7,8% de los hombres de más de 60 años fueron diagnosticados de hipertiroidismo no conocido previamente²⁰. El hipertiroidismo en el anciano presenta unas peculiaridades que lo hacen diferente de la forma clásica, habitual en personas más jóvenes, por lo que en la mayoría de las ocasiones su diagnóstico y manejo entraña no pocas dificultades⁶⁸.

Podemos definir el hipertiroidismo como la producción hormonal excesiva por la glándula tiroidea, lo que se traduce en elevación de la concentración de hormonas tiroideas (T₄ y T₃) junto con supresión de la concentración de TSH por efecto de retroalimentación negativa sobre las células tirotropas hipofisarias. El hipertiroidismo puede clasificarse en franco o manifiesto, cuando se cumplen las dos condiciones mencionadas, y ligero o subclínico, que se define por la presencia de

inhibición tirotrópica junto con valores normales de T_4 y T_3 séricas^{68,69}. El hipertiroidismo secundario es muy infrecuente y se debe a un exceso de producción hipofisaria de TSH que estimula una síntesis hormonal exagerada en una glándula tiroidea sana.

Emplearé el término tirotoxicosis para referirme a las concentraciones séricas anormalmente elevadas de hormonas tiroideas (T_4 y T_3), junto con síntomas y signos producidos por la interacción de estas hormonas con sus receptores en los tejidos diana, con independencia del origen de las hormonas tiroideas. La tirotoxicosis originada por un exceso de producción hormonal por el tiroides constituye el hipertiroidismo genuino, cuyos ejemplos más típicos son la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico. El exceso de hormonas tiroideas debido a una producción excesiva endógena a partir de tejidos diferentes del tiroides (struma ovarii, mola hidatídica, metástasis de carcinoma folicular de tiroides), de origen exógeno (tirotoxicosis yatrógena, tirotoxicosis facticia) o por la liberación de hormonas tiroideas por una glándula tiroides lesionada por un proceso inflamatorio (tiroiditis subaguda, tiroiditis silente) serían ejemplos de tirotoxicosis.

¿Cuáles son las causas más frecuentes de hipertiroidismo en el anciano?

La mayoría de los textos asumen que el bocio multinodular hiperfuncionante es la causa más frecuente de tirotoxicosis en el anciano y que la enfermedad de Graves es menos frecuente como causa de hipertiroidismo durante la senectud⁴². Sin embargo, lo mismo que ocurría en el caso del hipotiroidismo no existen grandes series que analicen la etiología y la historia natural del hipertiroidismo en el paciente mayor. Para profundizar en el conocimiento de estos y otros aspectos llevamos a cabo un análisis de una cohorte de 313 pacientes (67 varones, 246 mujeres) mayores de 55 años que acudían a revisiones periódicas a la consulta de endocrinología de forma ambulatoria por presentar hipertiroidismo⁷⁰.

En esta serie la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno fue el bocio multinodular tóxico, que se presentó en el 43,1% de los pacientes estudiados. La enfermedad de Graves fue la segunda causa más habitual, afectando a un 21,4% de nuestros pacientes, mientras que el

nódulo autónomo hiperfuncionante fue responsable del hipertiroidismo en el 11,8% de los pacientes.

El resto de las causas de hipertiroidismo se presentó con una frecuencia notablemente menor: la tirotoxicosis inducida por yodo ocurrió en un 1,2%, la tiroiditis subaguda en un 1,0%, la tiroiditis silente en un 0,3% y el adenoma hipofisario secretor de TSH en un 0,6%. En un 3,8% de los pacientes la etiología no pudo ser determinada.

Estos datos son, en términos generales, concordantes con los revisados de la literatura, aunque cabe señalar que en nuestro medio la enfermedad nodular tiroidea se presenta con una frecuencia superior a la publicada por otros autores, situada entre 12 y 20%^{71,72}, lo que refleja diferencias geográficas y metodológicas.

El nódulo autónomo es otra causa común de hipertiroidismo en ancianos. Se presenta como un nódulo único con capacidad autónoma de síntesis y liberación hormonal que anula funcionalmente al resto de la glándula. Esta enfermedad puede presentarse con eutiroidismo en personas jóvenes⁷³. Sin embargo, en nuestro estudio la mayoría de pacientes con nódulo autónomo mostró tirotoxicosis franca. Es también notable que el 81% de los pacientes de este grupo presentara bocio palpable.

La administración de yodo en sus diversas formas a pacientes portadores de nódulos con capacidad de funcionamiento autónomo puede desencadenar un incremento súbito de la producción hormonal. La tirotoxicosis inducida por yodo fue cuantitativamente poco importante en nuestra serie y, casi siempre, relacionada con el empleo terapéutico de amiodarona⁷⁰.

La tirotoxicosis iatrógena, es decir, provocada por un exceso de hormona tiroidea exógena, se presentó en un 16% de los pacientes. La mayoría de estos casos eran mujeres tratadas con dosis supresoras de levotiroxina a causa de enfermedad nodular tiroidea. La tirotoxicosis facticia fue muy rara y afectó sólo a un 0,3% de los pacientes⁷⁰.

Nuestros datos sugirieron también una relación significativa entre el grado y la causa de la hiperfunción tiroidea, ya que la mayoría de pacientes con enfermedad de Graves y adenoma tóxico mostraron

hipertiroidismo franco, mientras que los pacientes con bocio multinodular tóxico se presentaron generalmente como hipertiroidismos subclínicos. También encontramos una relación significativa entre la etiología y la edad de los pacientes. El 65,9% de los pacientes con bocio multinodular tóxico fueron mayores de 65 años, mientras que este porcentaje fue menor en pacientes con enfermedad de Graves (47,8%) y adenoma tóxico (54,1%). El bocio palpable también se relacionaba con la etiología en nuestros pacientes, ya que estuvo presente en la mayoría de los pacientes con enfermedad nodular y sólo en un tercio de los pacientes con enfermedad de Graves⁷⁰.

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo en adultos jóvenes⁷⁴. Se trata de una enfermedad de origen autoinmune que se caracteriza por la presencia en el suero de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, autoanticuerpos capaces de interaccionar con el receptor de membrana para TSH e inducir una respuesta biológica que se traduce en hipersecreción hormonal⁷⁵. En la población senecta no sólo es menos frecuente que en la población más joven, sino que en su presentación es habitual la ausencia de bocio, como reflejan los datos de nuestros pacientes.

La correlación entre autoinmunidad tiroidea y etiología fue también evidente en nuestro estudio, ya que la mayoría de pacientes con enfermedad de Graves mostraron un título positivo de anticuerpos anti-peroxidasa, mientras que otras etiologías no se asociaron a la presencia de estos anticuerpos.

¿Cuándo aparece el hipertiroidismo en las personas mayores?

Estudiamos también el tiempo de evolución de la enfermedad de nuestros pacientes⁷⁰. Para ello seleccionamos un grupo de 263 pacientes con hipertiroidismo espontáneo (eliminando los sujetos con tirotoxicosis exógena). La edad media en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo fue de 60 años en los hombres y de 64 en las mujeres. Estos datos indican que el diagnóstico de hipertiroidismo espontáneo tiene lugar a una edad avanzada. Como consecuencia, la duración de la enfermedad fue, pues, relativamente corta, puesto que el 77,6% de los pacientes habían sido diagnosticados en los últimos 5 años y el 91,3% en los últimos 10 años. La duración de la enfermedad no se relacionó con la edad del paciente ni con el grado de la hiperfunción tiroidea. Sin

embargo, los varones mostraron una duración de la enfermedad significativamente más corta que la observada en las mujeres.

¿Por qué es especialmente difícil el reconocimiento del hipertiroidismo en las personas mayores?

El cuadro clínico del hipertiroidismo cambia considerablemente en las personas mayores en relación a los pacientes más jóvenes. Los síntomas clásicos de tirotoxicosis, tales como sudoración, palpitaciones, irritabilidad, pérdida de peso con buen apetito, bocio y piel caliente y sudorosa, pueden no desarrollarse nunca en el paciente anciano. Las presentaciones atípicas son frecuentes y, como consecuencia, se produce un retraso en el reconocimiento de la enfermedad tiroidea^{21,76}.

Con frecuencia el cuadro es oligosintomático o se presenta con síntomas sutiles o inespecíficos. El paciente puede presentar una disminución de la afectividad, ausencia de actividad motora hipercinética y enlentecimiento o torpor mental, cuadro conocido como hipertiroidismo apático o enmascarado⁷⁷. Es frecuente también la ausencia de bocio o la presencia de bocio retrosternal^{40,71,76}.

La anorexia y la pérdida de peso en el paciente anciano pueden ser indicios de una tirotoxicosis no diagnosticada. No es infrecuente el estreñimiento en lugar de diarrea. Son comunes la labilidad emocional, ansiedad o depresión, pérdida de memoria, incapacidad para la concentración y cambios en el estado de ánimo. Otros signos son la onicolisis y la ptosis palpebral, que contrasta con la retracción del párpado superior que se observa en edades más precoces.

¿Cuáles son los riesgos del hipertiroidismo en el paciente anciano?

El exceso de hormonas tiroideas en el anciano afecta fundamentalmente al sistema cardiovascular y esquelético. Los síntomas cardiovasculares revisten una especial importancia en la población senecta. En el estudio clásico de Davis y Davis⁷¹ el 79% de los ancianos hipertiroides presentaba anomalías cardiovasculares, el 67% insuficiencia cardíaca, el 39% fibrilación auricular y el 20% angina de pecho. El exceso de hormonas tiroideas puede provocar diversos tipos de arritmia, como taquicardia sinusal, fibrilación auricular, taquicardia paroxística supraventricular y extrasístoles⁶². En muchas ocasiones la

hiperfunción tiroidea se manifiesta casi exclusivamente como una fibrilación auricular resistente al tratamiento y a veces el diagnóstico surge cuando se estudian ancianos con fibrilación auricular. La hiperfunción tiroidea, además, puede agravar una insuficiencia cardíaca o una cardiopatía isquémica previas debido a los efectos miocárdicos de las hormonas tiroideas⁶⁸.

El incremento del recambio óseo favorece la osteopenia y la osteoporosis. Ello, junto con la debilidad generalizada provocada por miopatía proximal puede ocasionar caídas y fracturas.

El hipertiroidismo puede presentarse en el anciano como un proceso grave que requiere una actuación médica inmediata⁴². No obstante la mayoría de las formas de presentación del hipertiroidismo en el anciano son tratables y curables con el tratamiento adecuado⁶⁸.

¿Qué dificultades plantea el diagnóstico bioquímico del hipertiroidismo en los ancianos?

El diagnóstico de la tirotoxicosis se establece ante la presencia de concentraciones de T₄ libre por encima del límite superior de la normalidad simultáneamente con concentraciones inhibidas de TSH^{40,76}. Sólo los casos en los que la hiperfunción tiroidea se debe a una hipersecreción de TSH por un adenoma hipofisario cursan con valores normales o elevados de TSH, aunque esta situación es de extrema rareza⁷⁴.

La concentración de T₃ también suele elevarse en el hipertiroidismo; sin embargo, su valor diagnóstico en el anciano queda reducido debido a que en la senectud es frecuente la disminución de sus valores como mencionamos anteriormente. Algunos pacientes, especialmente los que presentan nódulos hiperfuncionantes, pueden presentar elevación aislada de T₃, fenómeno conocido como T₃-toxicosis⁷³.

Desde un punto de vista práctico es importante diagnosticar claramente el grado de hiperfunción tiroidea, mediante la diferenciación bioquímica entre tirotoxicosis franca y subclínica según las definiciones que se refirieron anteriormente^{68,69}. Como también se mencionó en apartados anteriores, la interpretación de la concentración de TSH en el

anciano debe realizarse con cautela, teniendo en cuenta que muchos fármacos y enfermedades no tiroideas pueden afectarla. En ausencia de una elevación manifiesta de hormonas tiroideas libres, debe repetirse la determinación de TSH en un plazo de uno o dos meses antes de poder diagnosticar un hipertiroidismo en un paciente anciano.

¿Qué dificultades plantea el diagnóstico etiológico del hipertiroidismo?

Como ocurría en el caso del hipotiroidismo, una cuidadosa anamnesis acompañada de exploración física y un contado número de pruebas complementarias son suficientes para llegar al diagnóstico etiológico en la mayoría de los pacientes. El bocio multinodular hiperfuncionante se caracteriza por la presencia de bocio con nódulos palpables de diferentes tamaños, mientras que la enfermedad de Graves suele presentarse en el anciano sin bocio. La gammagrafía tiroidea con yodo o pertechnetato muestra áreas con diferentes grados de captación del radiotrazador en la primera de estas causas y una hipercaptación generalizada en la segunda. La presencia de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides y oftalmopatía es propia de la enfermedad de Graves y se encuentra ausente en la enfermedad nodular. La coexistencia de hipertiroidismo con un nódulo único hipercaptador del radiofármaco y anulación de la captación en el resto de la glándula constituye la base diagnóstica del nódulo autónomo hiperfuncionante^{68,73}.

La tirotoxicosis inducida por yodo se diagnostica ante la evidencia de ingesta de dosis farmacológicas de yodo inorgánico o fármacos que contienen yodo en pacientes que generalmente son portadores de patología tiroidea previa. Característicamente la captación tiroidea de radioyodo es baja o nula en esta situación, aunque la amiodarona puede inducir tirotoxicosis con captación reducida o aumentada de radioyodo^{50,78,79}. La elevación de la concentración de hormonas tiroideas junto con ausencia de captación tiroidea en la exploración gammagráfica también puede ser ocasionada por tiroiditis. La tiroiditis subaguda se caracteriza por signos y síntomas muy llamativos como fiebre, dolor cervical intenso y aumento de la velocidad de sedimentación globular. En la tiroiditis silente, por el contrario, no se presentan signos inflamatorios manifiestos y el diagnóstico es más difícil, hasta el punto de que en muchas ocasiones la enfermedad pasa desapercibida o es confundida con la enfermedad de Graves. Finalmente, aunque la tirotoxicosis yatrógena

suele ser evidente en la historia clínica, la tirotoxicosis facticia puede ser de muy difícil diagnóstico y puede confundirse con otras situaciones asociadas a la ausencia de bocio y reducción de la captación tiroidea de radioyodo⁶⁸.

¿Qué peculiaridades presenta el tratamiento del hipertiroidismo en el anciano?

Los objetivos del tratamiento del hipertiroidismo en el anciano son aliviar de forma rápida los síntomas de la hiperfunción tiroidea, evitando así sus complicaciones metabólicas, óseas y cardiovasculares, y lograr la curación definitiva de la enfermedad evitando las recidivas. Esto último sólo es posible conseguirlo con cirugía o radioyodo, si bien algunos pacientes con enfermedad de Graves pueden llegar a la remisión completa con un ciclo de agentes antitiroideos.

El tratamiento del hipertiroidismo presenta ciertas peculiaridades en el anciano. La mayoría de los autores se inclina por el radioyodo como tratamiento definitivo de primera elección en el manejo del hipertiroidismo de los pacientes mayores, especialmente en los portadores de enfermedad nodular tiroidea^{42,64,68,80}. La cirugía se utiliza con menos frecuencia en los ancianos. En cualquier caso, previamente al empleo de estos tratamientos definitivos, está indicada la inhibición de síntesis de hormonas tiroideas mediante tionamidas (propiltiouracilo, carbimazol, metimazol). Estos agentes actúan mediante una interferencia con la acción de la peroxidasa tiroidea que da lugar a una reducción de la producción hormonal. Además ejercen también una acción inmunosupresora. En pacientes con enfermedad de Graves deben mantenerse un tiempo prolongado, entre 12 y 18 meses, para conseguir la remisión de la enfermedad⁸¹. En pacientes con bocios nodulares deben utilizarse el tiempo suficiente para conseguir el eutiroidismo y poder aplicar un tratamiento definitivo.

La administración de una dosis terapéutica de yodo-131 ha demostrado su eficacia en el tratamiento definitivo de pacientes ancianos con hipertiroidismo. El radioyodo es fácil de administrar, muy eficaz y evita los riesgos inherentes a la cirugía. Sus inconvenientes derivan de que en los bocios multinodulares muy voluminosos a menudo se necesitan dosis elevadas o múltiples hasta que se consigue el

eutiroidismo. El efecto del radioyodo es gradual y no suele ser completo hasta los 3 a 12 meses de su administración.

La cirugía tiroidea en la población senecta es un método terapéutico de segunda línea debido a la mayor incidencia de comorbilidad en este grupo de edad, principalmente por enfermedades cardiovasculares y respiratorias. No obstante tiene su indicación cuando existen síntomas compresivos, en casos de bocios de gran tamaño y en casos de rechazo al radioyodo⁸².

En nuestra serie de pacientes hipertiroideos mayores de 55 años el tratamiento de elección fue el radioyodo, que se empleó en un 48% de los sujetos sometidos a tratamiento activo para la tirotoxicosis. Los agentes antitiroideos se emplearon en un 40.8% de los pacientes, mientras que la cirugía se utilizó sólo en un 9,2%. En el 2% de los pacientes se emplearon otros procedimientos terapéuticos según la etiología de la hiperfunción tiroidea⁷⁰. Encontramos una relación significativa entre la terapia elegida y la etiología del hipertiroidismo, ya que la cirugía se realizó sólo en pacientes con enfermedad nodular tiroidea, mientras que las tionamidas eran de elección en los casos de enfermedad de Graves. El radioyodo se empleó como tratamiento definitivo tanto en enfermedad de Graves como en enfermedad nodular tiroidea. Hay que señalar que un buen número de pacientes con hiperfunción tiroidea subclínica de nuestra serie no presentaba ningún tratamiento activo, sino que fueron sometidos a observación periódica⁷⁰.

El tratamiento de la tirotoxicosis inducida por yodo es difícil. Ello se debe a que, incluso tras la suspensión del yodo exógeno, la captación tiroidea de radioyodo permanece baja durante semanas o meses, lo que impide el tratamiento con radioyodo. Más complicado es aún el tratamiento de la tirotoxicosis inducida por amiodarona, en el que deben utilizarse tionamidas, perclorato y glucocorticoides, o tratamiento ablativo definitivo (cirugía o radioyodo), según el tipo de tirotoxicosis, y en función de la presencia de patología tiroidea previa, captación tiroidea de radioyodo, características ecográficas y riesgo cardiovascular del paciente.

¿Qué riesgos conlleva el tratamiento del hipertiroidismo?

Las tionamidas suelen tolerarse bien aunque no son infrecuentes reacciones adversas cutáneas como prurito, urticaria y erupción, y también artralgias, mialgias, alteración hepática, fiebre, caída de cabello, náuseas y cefalea. El efecto adverso más temible es la aparición de agranulocitosis, que sucede en un 0,2 a 0,5% de los pacientes⁸³ y parece más frecuente en la población anciana⁸⁴.

Los efectos indeseables del radioyodo son la persistencia del hipertiroidismo y la tiroiditis por radiación. El hipotiroidismo tras radioyodo no debe considerarse un efecto adverso sino inherente al propio tratamiento. En los últimos años, en manos de cirujanos expertos, los riesgos, complicaciones, tasas de mortalidad y resultados finales de la cirugía del cuello en personas mayores han sido similares a los observados en pacientes jóvenes⁶⁸.

¿Qué problemas plantea el control del tratamiento del hipertiroidismo?

La cuestión de la adecuación del tratamiento no ha sido estudiada con suficiente extensión en ancianos hipertiroides. Nuestros datos acerca de la eficacia del tratamiento antitiroideo en pacientes con tirotoxicosis no yatrógena mostraron que el control de la enfermedad fue adecuado en el 65,3% de los pacientes, mientras que en el 34,7% restante el control de la hiperfunción tiroidea fue inadecuado en el momento del estudio. Tratamos de examinar algunas variables explicativas de este fenómeno. El análisis de regresión logística mostró que el grado de hipertiroidismo fue la única variable significativa del modelo y que se controlaban mejor los pacientes con hipertiroidismo franco que los portadores de hiperfunción subclínica. No hubo relación significativa entre la adecuación del tratamiento y el sexo, la edad, la etiología de la enfermedad, el estado autoinmune, la edad al diagnóstico o la duración del tratamiento.

BOCIO Y ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA

Jamás un hombre es demasiado viejo para recomenzar su vida y no hemos de buscar que lo que fue le impida ser lo que es o lo que será
(Miguel de Unamuno)

El envejecimiento normal se acompaña no sólo de cambios funcionales, sino también de alteraciones morfológicas en la glándula tiroidea. Con la edad se produce un aumento del tejido conjuntivo y degeneración de células epiteliales tiroideas, así como un aumento de la frecuencia de infiltración linfocitaria. Distintos autores y con diversos métodos han demostrado que a medida que se progresa en la edad de los sujetos estudiados se incrementa la incidencia tanto de bocio, esto es, aumento anormal del tamaño del tiroide, como de enfermedad nodular tiroidea, es decir, presencia de una o más áreas diferenciadas del parénquima tiroideo normal (nódulos). Ya en 1955 Mortensen y colaboradores⁸⁵ estudiaron las características macroscópicas y microscópicas de glándulas tiroideas clínicamente normales y hallaron que el envejecimiento humano se acompañaba de un aumento del peso tiroideo. Basándose en material de autopsia, Gerber⁸⁶ comprobó que el tamaño tiroideo de los jóvenes era significativamente inferior al de las personas mayores.

En un estudio danés, llevado a cabo en 391 mujeres se cuantificó el volumen tiroideo mediante ecografía por grupos de edad. El volumen medio fue de 12 cm³ en mujeres de 15 años y de 18 cm³ en mujeres de 60 años de edad⁸⁷. En un análisis más detallado de 569 pacientes mayores de 60 años procedentes de la población general la incidencia de bocio por palpación fue del 45,8%⁸⁸. El estudio de estos pacientes con ultrasonidos mostró que el 54,2% de las mujeres y el 22,5% de los varones cumplían criterios ecográficos de bocio (más de 18 cm³ en mujeres y más de 25 cm³ en varones). Además, el 17,6% de los sujetos analizados eran portadores de nódulos tiroideos. Se encontró también una correlación negativa entre el tamaño del bocio y la concentración de TSH.

Un estudio alemán, realizado en 1336 adultos de ambos sexos residentes en un área de deficiencia de yodo, mostró también que el volumen tiroideo ascendía con la edad desde 13,3 cm³ en pacientes menores de 21 años a 29,9 cm³ en pacientes de más de 70 años. La

prevalencia de bocio fue de 14,3% en los jóvenes y de un 51,3% en los ancianos y, dentro de estos, superior en las mujeres. Además, se encontró una prevalencia de bocio retrosternal de un 25% en personas de más de 70 años⁸⁹.

Un reciente estudio llevado a cabo en una zona de Italia con deficiencia de yodo ha mostrado que la prevalencia de bocio en la población anciana ha alcanzado cifras tan elevadas como el 74,2% en pacientes de edades comprendidas entre 55 y 75 años y de 54% en pacientes de 76 a 84 años. La prevalencia de enfermedad nodular fue de un 25% y de un 21% en ambos grupos de edad, respectivamente⁹⁰. Otros estudios han podido comprobar que la prevalencia de bocio y el tamaño tiroideo se incrementan con la edad, especialmente en áreas de deficiencia de yodo⁹¹⁻⁹⁵.

¿Cuáles son las causas de bocio en las personas mayores de nuestro medio?

Entre 1994 y 2001 pudimos estudiar un grupo de 634 pacientes de más de 55 años de edad que acudieron de forma consecutiva a la consulta de endocrinología por presentar bocio. La mayoría de los pacientes eran mujeres (544) con una edad media de 66 años, que resultó ligeramente superior a la de los hombres (63 años)⁹⁶. Siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada^{97,98}, encontramos que en este grupo de pacientes el 54,7% presentaban bocio grado Ia, el 28,1% grado Ib, el 14,7% grado II y el 2,5% grado III.

La causa más importante de aumento del tamaño tiroideo en nuestros pacientes fue el bocio multinodular normofuncionante, que afectó al 51,3% de los casos, seguido del bocio multinodular tóxico con un 23,8%. El nódulo tiroideo solitario fue la causa del bocio de un 9,8% de los pacientes, mientras que el adenoma tóxico lo fue del 5,0%. Otras causa más infrecuentes de bocio fueron la enfermedad de Graves, que se presentó sólo en el 4,3% de nuestros pacientes y la enfermedad de Hashimoto que lo hizo en un 3,9%. El bocio simple fue poco frecuente (1,3%), mientras que las tiroiditis (0,5%) y el adenoma hipofisario secretor de TSH (0,2%) fueron causas raras de bocio.

Los mecanismos que conducen a la génesis del bocio uninodular o multinodular incluyen la deficiencia de yodo, la estimulación

tirotrópica crónica, influencias genéticas, factores de crecimiento, inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo y bociógenos⁹⁹⁻¹⁰¹. En las personas mayores se ha caracterizado bien la progresión del eutiroidismo al hipertiroidismo, lo que generalmente requiere un período de varios años⁹⁵. La participación de mutaciones del gen del receptor de TSH ha quedado plenamente demostrada en la patogenia de algunos casos de autonomía tiroidea¹⁰²⁻¹⁰⁴. Estos hechos adquieren una especial relevancia en la población de edad avanzada.

La prevalencia de tiroiditis crónica autoinmune se incrementa con la edad^{10,93}. En el estudio italiano antes mencionado⁹⁰ se encontraron datos de tiroiditis autoinmune en el 6,5% de los pacientes estudiados. En nuestros pacientes el porcentaje de tiroiditis autoinmune fue algo menor debido a la elevada proporción de pacientes con enfermedad nodular.

La etiología del bocio y la edad de los pacientes fueron variables relacionadas, ya que la edad de los pacientes con bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico fue significativamente superior a la hallada en pacientes con bocio multinodular normofuncionante y nódulo tiroideo solitario. No encontramos, sin embargo, relación entre la etiología del bocio y el sexo.

¿Qué características presentan el tamaño y la duración del bocio en las personas mayores?

En nuestros pacientes el tamaño de la glándula tiroidea también estuvo relacionado con la causa del bocio. Los pacientes con bocios multinodulares tóxicos o no tóxicos mostraron bocios de gran tamaño (grados II y III) en un 20,3% y en un 20,5% de los casos, respectivamente, mientras que este porcentaje fue sensiblemente inferior en las otras categorías etiológicas. Los pacientes con enfermedad de Graves mostraron una tendencia a presentar bocio de tamaño más pequeño. En nuestro estudio el tamaño del bocio no se relacionó, sin embargo, con el sexo y la edad⁹⁶.

Nuestros datos sugieren que el tiempo de evolución del bocio en las personas mayores no parece relacionarse con la edad. Los hombres, sin embargo, presentaron un tiempo de evolución más corto que el observado en las mujeres, con una mediana de 2 y 5 años, respectivamente. La mediana de la duración de la enfermedad fue más

prolongada en pacientes con bocio multinodular normofuncionante (6 años) y bocio multinodular hiperfuncionante (5 años) que en los pacientes con nódulo tiroideo solitario (2 años) y adenoma tóxico (3 años)⁹⁶. Una explicación que se ha aducido para este fenómeno es que los bocios multinodulares crecen más lentamente que los uninodulares, lo que no ocurrió en nuestra serie. Otra explicación podría ser que los pacientes con enfermedad uninodular presentarían menos síntomas y signos que los pacientes con bocios multinodulares, aspecto que en nuestra serie sólo pudimos comprobar en los pacientes con nódulo solitario.

¿Cuáles son los tratamientos empleados en los pacientes mayores con bocio?

La observación periódica fue el método empleado en el 60,9% de los pacientes de nuestra serie. Sólo un 39,1% de los mismos fueron sometidos a algún procedimiento terapéutico específico, principalmente hormona tiroidea en los pacientes con bocios eutiroideos o hipotiroideos, y radioyodo y cirugía en los pacientes con bocios acompañados de hiperfunción tiroidea. No encontramos, sin embargo, relación entre la existencia de tratamiento previo y la edad, sexo, y tamaño del bocio⁹⁶.

En las personas mayores con enfermedad nodular tiroidea hay que ser especialmente cuidadoso con el tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras. En muchas ocasiones los nódulos de larga duración presentan áreas de autonomía funcional que crecen en tamaño y no son supresibles. Si a esta situación añadimos tiroxina exógena la probabilidad de generar una tirotoxicosis iatrógena en el paciente es elevada. Además, los bocios de largo tiempo de evolución contienen gran cantidad de fibrosis y tienden a ser resistentes a la reducción de tamaño. Por lo tanto, la tendencia actual es no tratar los pacientes con dosis supresoras de tiroxina exógena, sino realizar un seguimiento de los valores de TSH y del tamaño a lo largo del tiempo. Cuando un paciente con bocio multinodular normofuncionante necesita tratamiento por criterio de tamaño debe optarse por la cirugía o el radioyodo.

¿Qué peculiaridades tienen los signos y síntomas asociados al bocio en las personas mayores?

De forma característica en los pacientes ancianos, los bocios de largo tiempo de evolución con frecuencia dan lugar a síntomas locales

como disnea, disfagia, disfonía, dolor o molestia^{97,105}. El crecimiento del tamaño nodular puede ser referido como un síntoma por el paciente u objetivarse por la aparición de bocio retrosternal o desviación traqueal en las pruebas de imagen radiológicas.

En nuestro estudio el 42,9% de los pacientes presentó algún síntoma relacionado con el bocio. Los más frecuentes fueron el crecimiento progresivo durante el último año y los síntomas subjetivos locales que se presentaron en un 25,6% y un 23,8%, respectivamente. Un 16,6% de los pacientes presentó bocio retrosternal, mientras que en un 15,6% se demostró desviación traqueal. La presencia de síntomas se relacionó con el sexo y la edad de los pacientes. Los varones presentaron con mayor frecuencia crecimiento retrosternal y desviación traqueal. Por otra parte, los mayores de 65 años mostraron una presencia de síntomas significativamente superior a los pacientes menores de esta edad. Además, los mayores de 65 años tuvieron bocio retrosternal y desviación traqueal con frecuencia superiores al doble de las observadas para estos signos en los pacientes de menos de 65 años. Como ha sido referido por algunos autores⁹³, la presencia de signos y síntomas se relacionó también de forma directa con el tamaño del bocio.

Pudimos encontrar también una relación entre la etiología del bocio y los síntomas y signos de él derivados. En los pacientes con bocio multinodular normofuncionante los síntomas más frecuentes fueron el crecimiento y el compromiso local. En el caso del bocio multinodular hiperfuncionante el síntoma más habitual fue el crecimiento seguido del bocio retrosternal. En los casos de nódulo tiroideo solitario predominaba la sintomatología local, seguida de crecimiento. Y, finalmente, en los pacientes con adenoma tóxico, el síntoma dominante fue el crecimiento, seguido de las molestias locales.

Dado que en nuestro análisis la presencia de síntomas se relacionó con la etiología, sexo, edad, tamaño tiroideo y tratamiento previo, y, a su vez, la etiología se relacionaba con la edad y el tamaño, desarrollamos varios modelos de regresión logística para estudiar la dependencia de cada síntoma en función de diversas variables explicativas. Los resultados de estos análisis mostraron que el sexo y la edad se relacionaban con la presencia de bocio retrosternal y desviación traqueal, el tiempo de evolución de la enfermedad se relacionó con el bocio retrosternal, desviación traqueal y crecimiento y la existencia de un

tratamiento previo se relacionó de forma significativa con la presencia de bocio retrosternal y de síntomas locales. El tamaño tiroideo influyó de forma significativa en la presencia de todos los síntomas analizados, mientras que la etiología del bocio no resultó significativa en este modelo.

En resumen los pacientes con enfermedad multinodular de nuestra serie tendían a presentarse en la clínica con bocios de mayor tamaño y de mayor tiempo de evolución que los pacientes con enfermedad uninodular. El tamaño tiroideo fue el principal factor determinante de la aparición de síntomas y signos, si bien la edad y el sexo se relacionaron de forma significativa con la presencia de bocio retrosternal y desviación traqueal.

CANCER DE TIROIDES

Nadie es tan viejo que no pueda vivir un año más, ni tan mozo que hoy no pudiese morir
(Fernando de Rojas)

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más frecuente y constituye el 90% de todos los cánceres que afectan al sistema endocrino. Los tumores más frecuentes son los carcinomas diferenciados, entre los que se incluyen el carcinoma papilar y el carcinoma folicular, ambos originados en el epitelio folicular. Con menor frecuencia se presenta el carcinoma medular, derivado de las células parafoliculares tiroideas. El carcinoma anaplásico, los linfomas, sarcomas y las metástasis en la glándula tiroides son entidades de prevalencia muy baja¹⁰⁶. Los datos disponibles en la población española indican que el cáncer de tiroides se presenta con una incidencia anual de 4,1 casos por 100.000 habitantes en las mujeres y de 1,7 casos por 100.000 habitantes en los varones¹⁰⁷. Un estudio reciente realizado en la Comunidad de Madrid entre los años 1985 y 2001 ha hallado una tasa de incidencia de 7,3 por 100.000 en mujeres y de 2,2 por 100.000 en varones¹⁰⁸. Por otra parte, la incidencia del carcinoma tiroideo también parece estar en aumento en España. Un estudio realizado en Galicia que abarcó el periodo comprendido entre 1978 y 2001 ha mostrado que la incidencia global de cáncer de tiroides aumentó significativamente a lo largo de este tiempo. Así, la incidencia en mujeres pasó de 1,6 por 100.000 y año en el

periodo 1978-1985 a 3,8 por 100.000 y año en el periodo 1986-1993 y a 8,2 por 100.000 y año en el periodo 1994-2001. En varones la incidencia aumentó de 0,3 a 1,2 y a 2,7 por 100.000 y año en los tres periodos considerados. En este estudio se observó un aumento significativo de la incidencia de carcinoma papilar, sin cambios en la incidencia del resto de tipos histológicos. El aumento en la incidencia de carcinoma papilar lo fue a expensas tanto del carcinoma micropapilar (tumores de hasta 10 mm de diámetro) como del carcinoma papilar de más de 1 cm de tamaño¹⁰⁹.

La supervivencia global de pacientes con cáncer de tiroides es elevada. Según los datos disponibles en España¹¹⁰, a los 25 años sobreviven, en términos generales, el 90% de las mujeres y el 80% de los varones. Sin embargo, cuando se suprimen del análisis los carcinomas micropapilares, las cifras de supervivencia descienden al 87% de las mujeres y al 76% de los varones. La mejor supervivencia corresponde al carcinoma papilar (95% a los 25 años), seguido del folicular (83% a los 25 años). El carcinoma medular presenta una menor supervivencia (63%), mientras que, como ocurre en todos los países, la supervivencia del carcinoma anaplásico es muy limitada.

¿Qué relaciones existen entre la edad y el tipo de cáncer de tiroides?

Los estudios epidemiológicos no sólo han mostrado que la incidencia de carcinoma de tiroides está aumentando, sino también que existe una asociación directa entre la edad avanzada y la incidencia y potencial maligno de los nódulos tiroideos¹¹¹. Las personas de edad avanzada constituyen una proporción muy importante de la población que padece cáncer de tiroides. El análisis de un grupo de 200 pacientes que acudieron a control de su enfermedad durante los 2 últimos años al Servicio de Endocrinología del Hospital Ramón y Cajal mostró que el 79% presentaban carcinoma papilar, el 13% carcinoma folicular, y el resto carcinoma medular y otros tipos tumorales. De ellos el 78% eran mujeres y el 22% varones. Pues bien, en esta muestra el 37% de los pacientes tenían 60 o más años de edad. Analizando por grupos observamos que el porcentaje de pacientes de más de 60 años fue de un 33% en los carcinomas papilar y medular y llegó hasta el 55% en el carcinoma folicular tiroideo.

Algunos estudios han mostrado que el porcentaje de pacientes con carcinoma papilar desciende desde los grupos más jóvenes hasta los de edad más avanzada, mientras que lo contrario sucede con el carcinoma folicular, asociado a una mayor tasa de mortalidad¹¹². Los carcinomas anaplásicos se presentan característicamente en los pacientes mayores y su pronóstico es infausto¹¹³.

¿Cómo se presenta el cáncer de tiroides en los ancianos?

La presentación clínica del carcinoma de tiroides es diferente en las personas mayores con relación a la población joven. Un estudio comparó las formas de presentación del cáncer de tiroides en un grupo de 204 pacientes de 60 o más años con otro grupo de 1053 pacientes de menos de 60 años¹¹². En el primero de los grupos el tamaño tumoral medio fue de 5,1 cm, significativamente superior al encontrado en los jóvenes, que fue de 2,9 cm. La proporción de varones fue también superior en los pacientes ancianos (35% frente a 20%). Las formas bien diferenciadas del cáncer de tiroides se presentaron en el 97% de los pacientes jóvenes, mientras que sólo alcanzaron un 71% en los de más de 60 años. La tiroglobulina postoperatoria también fue claramente superior en los pacientes de más de 60 años (118 ng/ml frente a 45 ng/ml) y la proporción de pacientes en estadio IV de la enfermedad alcanzó un 47% en los mayores y sólo un 11% en los menores de 60 años.

En otro estudio reciente se apreció que en los pacientes de más de 65 años de edad resulta más frecuente la presencia de tumores de mayor tamaño, enfermedad estadio IV, extensión extratiroidea e histología no papilar¹¹⁴. Por lo tanto, globalmente considerados, estos datos indican que el cáncer de tiroides se presenta de una forma más agresiva y asociado a unos peores factores pronósticos en los pacientes ancianos en relación a la población más joven.

Se han analizado también las diferencias entre los pacientes de más de 60 años que sobreviven y que fallecen tras el diagnóstico de cáncer de tiroides. En un estudio se observó que los pacientes que fallecieron presentaron una mayor proporción de varones, una edad al diagnóstico significativamente más elevada, una menor proporción de tiroidectomía total como tratamiento inicial, un mayor tamaño tumoral, una histología más desfavorable y una tiroglobulina postoperatoria notablemente más elevada¹¹².

¿Qué peculiaridades presenta el tratamiento del cáncer de tiroides en la senectud?

El tratamiento primario de los cánceres diferenciados de tiroides es la cirugía, generalmente tiroidectomía total, seguida de ablación con radioyodo y tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras de la secreción de TSH. No existen grandes diferencias en las pautas de tratamiento y seguimiento que se recomiendan en pacientes mayores y población joven¹¹⁵⁻¹¹⁷. Aunque persisten controversias acerca de las indicaciones concretas de los procedimientos terapéuticos empleados en los distintos tipos de pacientes y tumores, los análisis retrospectivos indican que la tiroidectomía total seguida de radioyodo y tratamiento supresor con levotiroxina mejora la supervivencia libre de enfermedad, reduce las recidivas, erradica los cánceres intratiroides y facilita el uso de los rastreos corporales con radioyodo y de las determinaciones de tiroglobulina para el control de las recidivas^{118,119}.

La seguridad de la cirugía en pacientes mayores ha sido demostrada en varios estudios que muestran que los pacientes de más de 75 años pueden someterse a tiroidectomía con las mismas tasas de morbilidad y mortalidad que se observan en pacientes jóvenes^{120,121}, si bien existen también autores que opinan que los resultados clínicos de la cirugía son peores en los pacientes senectos¹²². El riesgo anestésico y la duración del ingreso hospitalario¹²³, así como la tasa de reingresos¹²⁴ también parecen ser mayores en los pacientes de edad superior a 65 años frente a los pacientes menores de esa edad.

El tratamiento con radioyodo debe realizarse en presencia de concentraciones elevadas de TSH. Ello puede conseguirse mediante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea durante unas semanas o bien mediante la administración por vía intramuscular de TSH humana recombinante. Ambos procedimientos producen una elevación suficiente de TSH endógena, en el primer caso, y exógena, en el segundo. Los pacientes ancianos pueden sufrir consecuencias serias tras la retirada de hormonas tiroideas previa al tratamiento con radioyodo. Muchos de ellos no toleran el hipotiroidismo iatrogénico y pueden presentar depresión, psicosis, insuficiencia cardíaca congestiva, empeoramiento de la función renal, depresión respiratoria o derrame pericárdico. Para evitar estos

inconvenientes una opción acertada es el empleo de TSH humana recombinante, siempre que no existan contraindicaciones¹²⁵.

Otra peculiaridad de los pacientes ancianos es que el mantenimiento de la terapia supresora con levotiroxina debe ser realizado con precaución, teniendo en cuenta que las personas mayores son más sensibles a los efectos adversos óseos y cardiovasculares de la sobredosificación de hormona tiroidea.

Finalmente en los casos de enfermedad avanzada y sin captación de radioyodo los pacientes ancianos presentan el serio problema de la peor tolerancia a tratamientos agresivos. Muchos pacientes mayores pueden no tolerar los agentes quimioterápicos y pueden presentar limitaciones o contraindicaciones para tratamientos quirúrgicos agresivos. En estas ocasiones sólo es planteable la opción de un tratamiento paliativo.

Un reciente estudio se ha ocupado de analizar las pautas de tratamiento empleadas en el tratamiento de los ancianos con cáncer de tiroides en la población americana¹¹⁴. El estudio analizó datos de 8899 pacientes de más de 45 años con cáncer diferenciado de tiroides de más de 1 cm de tamaño. Sus resultados muestran que el porcentaje de uso de la tiroidectomía total fue menor en los pacientes de más de 65 años en relación a los más jóvenes (74% frente a 80%). Lo mismo sucedió con el tratamiento con radioyodo que se empleó en un 47% de los ancianos y en un 54% de los jóvenes. Estas tendencias fueron más marcadas para los pacientes de más de 80 años. Por otro lado, en los pacientes ancianos los predictores de una peor supervivencia incluyeron la no realización de cirugía y la ausencia de tratamiento con radioyodo¹¹⁴. Los autores concluyen, por tanto, que los pacientes ancianos con carcinoma diferenciado de tiroides reciben tratamiento quirúrgico y radioterápico menos agresivo que los jóvenes a pesar de que presentan enfermedad más avanzada y a pesar de que el empleo de estos tratamientos ablativos se relaciona con una mejor supervivencia entre los pacientes de mayor edad. En este sentido el cáncer de tiroides no es un caso particular, sino que ha podido constatar que en otros tipos de cáncer los pacientes ancianos son tratados con procedimientos médicos, radioterápicos y quirúrgicos menos agresivos que los empleados en jóvenes, lo que puede contribuir a peores resultados finales. Esto ha sido demostrado, entre otros, en el cáncer rectal¹²⁶, cancer de mama¹²⁷, de endometrio¹²⁸ y de estómago¹²⁹.

¿Cuál es el pronóstico del cáncer de tiroides en los ancianos?

Clásicamente se ha considerado que la edad es un factor pronóstico importante en el carcinoma tiroideo¹³⁰ y se afirma que, en general, el carcinoma diferenciado de tiroides (papilar y folicular) presenta una mayor mortalidad en los ancianos^{118,131}. Este hecho ha podido confirmarse en estudios más recientes. En efecto, la mortalidad por cáncer de tiroides fue significativamente superior en pacientes de más de 60 años con respecto a los pacientes de edad más joven, y esta diferencia se confirmó tanto para los tumores bien diferenciados como para los tumores pobremente diferenciados¹¹².

En el carcinoma papilar el pronóstico es peor en pacientes mayores de 45 años que pueden portar tumores con pérdida de su capacidad para acumular yodo y pueden experimentar una progresión rápida de la enfermedad tras unos años de quiescencia. En los casos de carcinoma folicular, los ancianos parecen tener también un peor pronóstico incluso en los casos en los que el tumor parece confinado inicialmente a la glándula tiroides¹³². La presencia de metástasis óseas se asocia a un pronóstico más grave en pacientes ancianos debido a que puede conducir a fracturas espontáneas en huesos que soportan peso y que conducen al paciente a una situación de incapacidad, inmovilización y otras secuelas como la trombosis venosa profunda. Algunos autores han mostrado que en los pacientes con metástasis por carcinoma diferenciado la edad tiene una influencia sobre la supervivencia incluso superior a la avidez por el radioyodo¹³³.

En los pacientes ancianos son más habituales las formas esporádicas del carcinoma medular de tiroides que las formas familiares, que se dan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes. El estudio de las mutaciones del protooncogen RET permite, en los casos familiares, la detección de los portadores a una edad joven y en fases precoces de la enfermedad. Los pacientes ancianos con tumores esporádicos se presentan típicamente en una fase clínica más avanzada y, en consecuencia, muestran un peor pronóstico global¹³⁴.

El carcinoma anaplásico es muy agresivo y se presenta con mayor frecuencia en pacientes de más de 60 años. Suele cursar como una masa cervical de crecimiento rápido, con síntomas locales. Su pronóstico

es malo a pesar de la combinación de tratamientos quirúrgicos, radioterápicos y quimioterápicos¹³⁵.

El linfoma primario tiroideo es un tumor maligno infrecuente que también se presenta fundamentalmente en paciente ancianos, muchos de ellos con historia previa de tiroiditis de Hashimoto de largo tiempo de evolución. El pronóstico es también peor en los ancianos ya que generalmente toleran peor los tratamientos sistémicos agresivos que los pacientes jóvenes¹³⁶. De cualquier modo, el carcinoma diferenciado de tiroides generalmente se comporta como un cáncer con agresividad moderada y es sorprendente que muchos pacientes con persistencia de enfermedad activa pueden mantener una calidad de vida sin apenas deterioro y fallecen, finalmente, por otras causas no relacionadas con el cáncer de tiroides.

ENFERMEDAD NO TIROIDEA

No ha de ser estimado dichoso el joven, sino el viejo que ha vivido una hermosa vida (Epicuro)

¿Qué alteraciones provoca la enfermedad no tiroidea en las pruebas de función tiroidea?

Desde hace años sabemos que las enfermedades no tiroideas agudas y crónicas pueden acompañarse de alteraciones reversibles en las pruebas de función tiroidea. Un estudio encontró valores disminuidos de T₄ total, T₄ libre, T₃ total y T₃ libre en el 8%, 15%, 19% y 49%, respectivamente de un grupo de 264 pacientes con enfermedades no tiroideas¹³⁷. En otro estudio¹³⁸ se demostró una elevación de TSH en el 6% y un descenso en el 12% de un total de 1580 pacientes hospitalizados.

Este problema también me ha preocupado recientemente. En colaboración con el Dr. Iglesias y los miembros del Servicio de Geriátrica del Hospital General de Segovia nos preguntamos cuáles serían, en nuestro medio, la prevalencia y el curso clínico de las alteraciones en las pruebas funcionales tiroideas en ancianos hospitalizados. Para ello realizamos un estudio que incluyó todos los pacientes ingresados en el mencionado servicio durante el año 2005. La cohorte estaba formada por 447 pacientes, de 61 a 101 años, de los que el 62% eran mujeres. En

todos ellos cuantificamos las concentraciones séricas de T₄ libre, T₃ libre, TSH y evaluamos el estado de autoinmunidad tiroidea mediante la medición de anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea¹³⁹. Los motivos de ingreso de los pacientes fueron, por orden de importancia: insuficiencia cardíaca congestiva (19,9%), enfermedad cerebrovascular aguda (15,0%), infección respiratoria (12,8%), hemorragia digestiva (6,5%), reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5,6%), cardiopatía isquémica (5,1%), cáncer (3,8%), sepsis (2,9%) y otros procesos (28,4%).

De los 447 pacientes hospitalizados sólo 21, es decir, el 4,7% presentaron disfunción tiroidea conocida previamente al ingreso (11 casos de hipotiroidismo y 10 casos de hipertiroidismo). Sin embargo, nuestro estudio nos permitió demostrar que 39 pacientes más (8,7%) padecían disfunción tiroidea no conocida previamente, siendo diagnosticados de hipotiroidismo un total de 39 pacientes (8,7%) y de hipertiroidismo un total de 21 pacientes (4,7%). Estas cifras de prevalencia son similares a las encontradas en otros estudios de población española^{20,140-144}. La autoinmunidad tiroidea no fue especialmente prevalente en esta cohorte, ya que encontramos positividad para anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea en el 4,0% de los pacientes y para anticuerpos anti-tiroglobulina en el 2,3%. La relativamente baja prevalencia de autoinmunidad tiroidea de nuestros pacientes es llamativa. Algunos autores han descrito un descenso en la prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos a partir de los 70 años¹⁴⁵, por lo que nuestro hallazgo podría ser explicado por la elevada edad de los pacientes y también por la relativamente baja ingesta de yodo de nuestra población.

Pero no sólo observamos estos datos, ya de por sí relevantes, sino que el análisis de esta cohorte demostró que 332 pacientes, es decir, el 74,3%, presentaban alteraciones en las pruebas de función tiroidea. El trastorno más frecuentemente hallado fue el llamado síndrome del enfermo eutiroides o síndrome de la enfermedad no tiroidea, que se presentó en 278 pacientes (62,2%). Dentro del síndrome del enfermo eutiroides el trastorno de mayor prevalencia fue la reducción de la concentración sérica de T₃, que se presentó de forma aislada en 240 pacientes y combinada con otras alteraciones en 32 pacientes. Diez pacientes presentaron T₄ libre baja, siempre en combinación con otras anomalías, y 8 pacientes presentaron valores elevados de T₄ libre. La

TSH anormalmente baja se presentó en 28 pacientes, y siempre en combinación con otras alteraciones funcionales¹³⁹.

La reducción en la concentración de T_3 es, sin duda, el trastorno más habitual en los ancianos y se conoce con el nombre de síndrome de T_3 baja. Se ha atribuido a una disminución de la conversión periférica de T_4 en T_3 a la que, a su vez, contribuyen una reducción de la captación celular de T_4 , disminución de la disponibilidad de cofactores, alteraciones en la actividad de las desyodasas periféricas y aumento de algunas citoquinas. La inhibición de la actividad de la 5'-desyodasa tipo 1 junto con la activación de la 5-desyodasa tipo 3 no sólo reduce la síntesis de T_3 , sino que acelera la conversión de T_4 en rT_3 ¹⁴⁶ y también la conversión de T_3 en 3,3'-diyodotironina (T_2)^{147,148}. Estos cambios dan lugar a una disminución de la concentración de T_3 circulante. La T_4 total puede disminuir por reducción de la unión a proteínas o por aumento de su aclaramiento plasmático. A su vez, la T_4 libre suele reducirse en la enfermedad no tiroidea de forma secundaria a una disminución de la secreción de TSH.

Se ha descrito también una elevación del índice de T_4 libre en pacientes ancianos sin enfermedad tiroidea demostrable¹⁴⁹, fenómeno que, en general, es debido a malnutrición o enfermedad crónica, especialmente enfermedad psiquiátrica. Una reducción del aclaramiento de T_4 , un aumento transitorio en la TSH y el descenso en la síntesis extratiroidea de T_3 han sido los mecanismos aducidos para explicar esta alteración. Finalmente, no es infrecuente que en el seno de una enfermedad no tiroidea se encuentre una reducción de la concentración basal de TSH¹⁵⁰. Hay que señalar que la presencia de una concentración inapropiadamente normal o incluso baja de TSH en pacientes con síndrome de T_3 baja podría estar en relación con una posible deficiencia de TRH. En este mecanismo podrían participar la inducción de la 5'-desyodasa tipo 2 y la activación del factor nuclear κB en el hipotálamo mediobasal¹⁵¹. Por otra parte, la recuperación de una enfermedad grave puede acompañarse de un incremento de la concentración de TSH por encima de los límites normales^{54,152-154}.

¿Qué trascendencia tienen las alteraciones de la función tiroidea en ancianos?

Dado que estas alteraciones resultaron llamativamente frecuentes en nuestros pacientes nos preguntamos si podrían tener alguna relación con las características de los pacientes, el curso clínico durante el ingreso y especialmente con la probabilidad de fallecimiento. Pues bien, la presencia de alteraciones en la función tiroidea se asoció de forma positiva a la edad de manera que pudimos calcular que la probabilidad de mostrar alteraciones de función tiroidea para un paciente ingresado de más de 80 años era igual o superior a 0,7. Además, a mayor edad encontramos menores concentraciones de T_3 libre. Sin embargo, no encontramos asociación entre las hormonas tiroideas circulantes y la presencia de hipertensión, diabetes, hiperlipemia y enfermedad vascular o tumoral, pero sí con el uso de diuréticos y de amiodarona¹³⁹.

Durante la hospitalización fallecieron 63 pacientes (14,1%). Nuestros datos mostraron que las alteraciones en las pruebas de función tiroidea se asociaron a la mortalidad durante el ingreso de forma muy significativa y que esta asociación estaba estrechamente relacionada con el síndrome del enfermo eutiroideo. En efecto, el 19,4% de los pacientes con este síndrome fallecieron, mientras que sólo lo hicieron el 9,5% de los hipertiroideos, el 6% de los hipotiroideos y el 4,3% de los eutiroideos. Finalmente, desarrollamos varios modelos de regresión logística con objeto de analizar la influencia de distintas covariables sobre la mortalidad hospitalaria. Estos modelos incluyeron variables clínicas (edad, sexo, índice de estado funcional, enfermedades previas) y analíticas (colesterol, ácido úrico, albúmina, proteínas totales, hormonas tiroideas) relacionadas con la supervivencia. Todos los modelos mostraron que las concentraciones séricas de albúmina y de T_3 libre, si bien eran variables correlacionadas entre sí, se comportaban como factores independientes de mortalidad en pacientes ancianos hospitalizados. Según nuestros datos, la probabilidad de fallecimiento durante el ingreso de un anciano con un valor de T_3 libre inferior a 2 pmol/l es de alrededor de 0,3¹³⁹.

La relación entre la concentración de T_3 y la gravedad de la enfermedad ha sido descrita por algunos autores en ancianos hospitalizados¹⁵⁵. Un reciente estudio holandés ha encontrado una relación entre la T_3 baja y una peor función física en ancianos independientes, si bien no se encontró un incremento del riesgo de mortalidad con respecto a ancianos eutiroideos¹⁵⁶. Nuestro estudio confirma no sólo la capacidad de la albúmina en la predicción de la

muerte durante la hospitalización en pacientes ancianos con enfermedad aguda, sino que también muestra la relación entre albúmina y T_3 y la independencia de estos dos parámetros biológicos en la predicción de la mortalidad en este grupo de pacientes.

En resumen, aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes ingresados por enfermedad aguda presentaron alteración en las pruebas de función tiroidea. El porcentaje de pacientes con T_3 baja en nuestro estudio fue muy alto (alrededor del 60%) y esta alteración se asoció de forma clara a un peor pronóstico. En efecto, la proporción de pacientes con dependencia total o elevada al alta fue significativamente más elevada en pacientes con el síndrome del enfermo eutiroides que en pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo, y el porcentaje de pacientes que fallecieron durante la hospitalización en el grupo de T_3 baja fue aproximadamente 5 veces superior que el observado en el grupo eutiroides. Entre los diferentes tipos de síndrome de enfermo eutiroides que analizamos los que presentaban niveles bajos de T_3 junto con niveles normales o bajos de T_4 y TSH fueron los más frecuentemente asociados a mortalidad elevada durante la hospitalización. La tasa de mortalidad se incrementó cuando la T_3 baja se asoció a TSH baja y fue máxima cuando las concentraciones de T_3 , T_4 y TSH se hallaban reducidas, lo que sugiere que el fallo del eje hipofiso-tiroideo es un predictor de mortalidad precoz.

¿Cómo evolucionan las alteraciones funcionales tiroideas frecuentes en los ancianos?

Otra cuestión que ha sido poco estudiada es el comportamiento de la función tiroidea tras el alta en los pacientes que sobreviven y mantienen una aceptable situación funcional. Nosotros pudimos estudiar un grupo de 146 pacientes, procedentes de la cohorte anteriormente analizada, que acudieron a la consulta un mes después de la hospitalización¹⁵⁷. Este grupo estaba formado por 82 mujeres y 64 hombres y su edad media era 86 años. La mayoría de estos pacientes (124, 84,9%) presentaron el síndrome del enfermo eutiroides durante su ingreso. En promedio presentaron al ingreso unas concentraciones séricas normales tanto de TSH como de T_4 libre, si bien la concentración media de T_3 libre era baja. Tras el alta los pacientes experimentaron un ascenso significativo de la concentración de TSH, aunque la media se mantuvo dentro del intervalo de referencia. La concentración de T_3 libre también se incrementó de forma significativa. En la evaluación ambulatoria la

prevalencia de síndrome del enfermo eutiroideo disminuyó del 84,9% al 52,1%. Además encontramos que los pacientes que normalizaron sus pruebas de función tiroidea presentaron unos valores de TSH significativamente inferiores a los hallados en los sujetos cuyas pruebas de función tiroidea continuaron mostrando alteraciones¹⁵⁷. El análisis de regresión logística mostró que la concentración sérica de TSH al ingreso era la única variable relacionada con la normalización de la función tiroidea después del alta.

En nuestro conocimiento este es el primer estudio que analiza la evolución espontánea a corto plazo de las alteraciones funcionales tiroideas en pacientes octogenarios hospitalizados por enfermedad aguda. Nuestros datos indican que los niveles de TSH y de T₃ libre ascienden tras el alta. No obstante, la normalización de los valores de T₃ libre no tiene lugar en todos los pacientes, lo que sugiere que un mes puede ser un tiempo demasiado corto como para observar la normalización en algunos pacientes ancianos. La edad y la comorbilidad podrían ser responsables de este fenómeno. A pesar de la corta duración de este estudio la normalización completa de la función tiroidea se apreció en el 35% de los pacientes dados de alta en buena situación funcional. Ello se debió principalmente a la corrección del síndrome del enfermo eutiroideo. La concentración de TSH al ingreso parece ser la única variable determinante relacionada de forma negativa con la normalización de la función tiroidea.

¿Cómo modifican los fármacos el funcionamiento del eje hipófiso-tiroideo?

Existen diversos mecanismos por los que los agentes farmacológicos pueden alterar el normal funcionamiento del eje hipófiso-tiroideo. Algunas sustancias, como los glucocorticoides, agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina afectan la función tiroidea a través de la supresión de TSH por acción hipotalámica o directamente sobre las células tirotropas¹⁵⁸. Los rexinoides, un nuevo grupo farmacológico de agonistas de receptores nucleares, pueden causar hipotiroidismo central¹⁵⁹.

Otros compuestos son capaces de interferir con los procesos de la biosíntesis hormonal tiroidea. El perclorato, tiocianato, litio y aniones complejos producen un bloqueo del transporte de yodo¹⁶⁰. La

interferencia con la yodación de la tiroglobulina y el acoplamiento de las yodotirosinas para formar T_3 y T_4 es un mecanismo que presentan diversos compuestos, entre los que se encuentran las tionamidas y tioureilenos, sulfonamidas, sulfonilureas, salicilamidas, resorcinol, aminoglutetimida, antipirina, aminotriazol, amfenidona y dimercaptopropanol. La secreción de hormonas tiroideas es inhibida por el yoduro y también por el litio. A su vez el yodo, el litio y la amiodarona también pueden aumentar la secreción de hormonas tiroideas y provocar hipertiroidismo en algunas circunstancias^{50,78,79,160}.

Algunos agentes, como sucede con los estrógenos, tamoxifeno, metadona, perfenazina y 5-fluorouracilo, elevan la concentración de globulina transportadora de tiroxina (TBG), con lo que se produce un aumento de la concentración de T_4 total. Lo contrario, esto es, una reducción de las proteínas transportadoras y de la tiroxemia total, sucede con la administración de andrógenos, esteroides anabolizantes, ácido nicotínico de liberación prolongada y glucocorticoides¹⁶¹.

El transporte de hormonas tiroideas puede ser interferido también por sustancias que compiten por los sitios de unión de las proteínas transportadoras como ocurre con los salicilatos, furosemida, fenclufenaco, ácido mefenámico, difenilhidantoína, mitotano, dinitrofenol y otros compuestos¹⁵⁸. Finalmente algunos agentes tienen la capacidad de interferir con el metabolismo extratiroideo de la T_4 , como es el caso de los inhibidores de la 5'-desyodasa periférica (propranolol, glucocorticoides, contrastes colecistográficos orales, propiltiouracilo, amiodarona) o de los estimulantes de la degradación metabólica y excreción fecal de las hormonas tiroideas (difenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital, colestiramina). El tratamiento con interferón alfa se asocia con el desarrollo de anticuerpos anti-peroxidasa y en algunos casos con hipertiroidismo, hipotiroidismo o ambos procesos. La terapia con interleucina-2 también se ha relacionado con tiroiditis transitoria¹⁵⁸.

Ya hemos mencionado anteriormente que existen muchos fármacos de uso frecuente en el anciano que reducen la absorción de tiroxina. Entre ellos se encuentran las resinas secuestrantes de ácidos biliares, los preparados de hierro, el sucralfato, el carbonato de calcio, los antiácidos que contienen aluminio, los ligantes de fosfato, el raloxifeno y los inhibidores de la bomba de protones⁶⁶.

Algunas medicaciones pueden distorsionar también las pruebas de función tiroidea *in vitro*, especialmente la cuantificación de T₄ libre. Los ácidos grasos libres generados durante el almacenamiento y la incubación de las muestras pueden aumentar de forma espuria la cantidad de T₄ libre medida, especialmente tras el tratamiento *in vivo* con heparina. En estos casos la cuantificación de T₄ total corregida para las alteraciones en la concentración de TBG un estimador más robusto de la concentración de T₄ que los métodos habituales de medición de hormonas libres¹⁶².

DISFUNCIÓN TIROIDEA Y DIABETES

El drama de la vejez no consiste en ser viejo, sino en haber sido joven (Oscar Wilde)

¿Cuál es la importancia sanitaria de la diabetes?

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica con un elevado impacto sociosanitario debido a su elevada prevalencia y a la morbilidad y mortalidad asociadas. La prevalencia de la diabetes varía según el tipo de diabetes, raza, edad, frecuencia de obesidad, tipo de dieta y localización geográfica.

En lo que se refiere a la diabetes tipo 2, esto es, la predominante en la población anciana, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Federación Internacional de Diabetes, su prevalencia se sitúa en entre el 2 y el 10%. Además de esta elevada frecuencia, se ha comprobado recientemente que el número de personas con diabetes tipo 2 está aumentando de forma epidémica en todo el mundo. Esto también se ha comprobado en España, donde se ha pasado de una prevalencia del 4,1 al 5,9% en 10 años, concretamente en el período comprendido entre 1993 y 2003¹⁶³. La prevalencia de diabetes en España se sitúa en torno a un 6,5% para la población entre los 30 y 65 años, oscilando en diferentes estudios entre el 6 y el 12%¹⁶⁴⁻¹⁷⁰. Los últimos datos de la Encuesta Europea de Salud de 2009 muestran una prevalencia de diabetes en Europa del 6,6%¹⁷¹. Este incremento en la prevalencia se da en ambos sexos y aumenta con la edad. Por otra parte, los estudios de prevalencia global (diabetes conocida y no conocida o

ignorada), realizados mediante extracción sanguínea y sobrecarga oral de glucosa, ponen de manifiesto de nuevo este aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 en nuestro país, pasando de un 5-6% en la década de los ochenta a un 12-14% en la década de los 2000¹⁶⁴⁻¹⁷⁰. La prevalencia de la diabetes tipo 2 aumenta según avanza la edad, de tal forma que en España la prevalencia global en personas mayores de 75 años se sitúa en tasas cercanas al 25%¹⁶⁴.

¿Qué relación existe entre la diabetes y la disfunción tiroidea?

La asociación entre diabetes mellitus y disfunción tiroidea se conoce desde hace años¹⁷²⁻¹⁷⁴. Los investigadores que han realizado estudios de prevalencia de enfermedades tiroideas en pacientes diabéticos han centrado su interés en la diabetes mellitus tipo 1¹⁷⁵⁻¹⁸⁴. Ello parece debido a la naturaleza autoinmune de este tipo de diabetes y a su relativamente frecuente asociación con la presencia de anticuerpos órgano-específicos (anticuerpos dirigidos a las células parietales gástricas, a las células de las glándulas suprarrenales, etc.) y con otros trastornos autoinmunes como la enfermedad celíaca y la enfermedad tiroidea autoinmune¹⁸⁵⁻¹⁸⁸.

Los resultados obtenidos en estos estudios sobre prevalencia de disfunción tiroidea han sido variables. Gray *et al.*¹⁷⁵ estudiaron la frecuencia de presentación de hipofunción tiroidea en un grupo de 605 pacientes con diabetes tipo 1 y encontraron una prevalencia de hipotiroidismo del 12%. Esta prevalencia fue más elevada entre las mujeres (17%) que entre los hombres (6,1%), y en sujetos de más de 50 años (24%) que en los menores de esta edad (8%). En otro estudio, llevado a cabo en 406 sujetos con diabetes tipo 1¹⁸⁹, se encontraron unos valores de prevalencia de disfunción tiroidea del 31,4% en mujeres y del 12,4% en varones.

Una gran variabilidad también se aprecia al analizar los datos disponibles sobre prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con diabetes tipo 1. Algunos estudios han encontrado valores de prevalencia relativamente bajos, tales como el 3,9% hallado por Radetti *et al.*¹⁸⁰. Sin embargo, la mayoría de los investigadores han encontrado valores superiores al 10%^{176-178,190} y que, en algunas ocasiones, alcanzan cifras de hasta un 28%¹⁸², 38%¹⁹¹, 46%¹⁹² o incluso más del 50%^{193,194}. La

prevalencia de anticuerpos antitiroideos suele ser mayor en el sexo femenino en la mayoría de los estudios^{180,182,190}, aunque no en todos¹⁹⁴.

Un extenso estudio multicéntrico mostró que la frecuencia de presentación de anticuerpos antitiroideos fue del 21,6% en un grupo de 7097 pacientes jóvenes con diabetes tipo 1¹⁹⁵. La frecuencia de hipotiroidismo estimada por elevación de TSH fue del 7,8% en los pacientes con autoinmunidad tiroidea negativa y del 15,8% en los que tenían al menos un anticuerpo antitiroideo positivo.

Al contrario de lo que sucede en la diabetes tipo 1, los estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 2 han sido llamativamente escasos. En la década de los setenta, Gray *et al.*¹⁷⁴ encontraron una elevación de TSH en el 6% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La prevalencia de hipotiroidismo también ha sido superior en pacientes con diabetes mellitus en relación a la de la población no diabética en un estudio retrospectivo¹⁹⁶.

Smithson¹⁹⁷ encontró una prevalencia de disfunción tiroidea no conocida del 5,6% en un pequeño grupo de 197 pacientes diabéticos (la mayoría tipo 2) estudiados en la comunidad, si bien la prevalencia ascendió al 10,8% cuando se consideraron también los sujetos con enfermedad tiroidea previamente conocida.

El estudio sobre prevalencia realizado por Perros *et al.*¹⁸⁹ en un grupo de 904 pacientes con diabetes tipo 2 mostró que el 6,9% de los varones y el 10,9% de las mujeres padecían disfunción tiroidea. En este estudio se encontraron unas cifras de prevalencia de hipotiroidismo de 5,8% en varones y 8,9% en mujeres con diabetes tipo 2. La frecuencia de presentación del hipotiroidismo franco (2,5% en varones, 4,2% en mujeres) resultó similar a la del hipotiroidismo subclínico (3,3% en varones, 4,6% en mujeres). El hipertiroidismo se presentó en el 1,1% de los varones y en el 2,0% de las mujeres. La incidencia de disfunción tiroidea en estos pacientes se estimó en un 4,1% por año para los varones y un 6,5% por año para las mujeres. Los valores de prevalencia en este estudio fueron mayores para los pacientes en la sexta y séptima décadas de la vida y los de incidencia en la sexta década de la vida, si bien se encontró una considerable dispersión de los datos. Estos autores, además, compararon la incidencia de disfunción tiroidea clínicamente significativa en pacientes diabéticos con la esperable en la población general británica

según los datos del estudio de Whickham¹⁰. Sus datos mostraron una incidencia dos veces la esperable en mujeres y ocho veces la esperable en varones con diabetes tipo 2¹⁸⁹.

¿Qué influencia ejerce la disfunción tiroidea sobre la diabetes?

El estado glucémico puede influir sobre la función tiroidea y viceversa. Recientemente se ha observado que la presencia de diabetes se comporta como un factor independiente asociado a tener niveles bajos o elevados de TSH en pacientes hipotiroidicos mayores de 65 años en tratamiento hormonal sustitutivo¹⁹⁸. De igual forma que el estado glucémico puede influir sobre la función tiroidea, las hormonas tiroideas presentan diferentes acciones sobre el metabolismo hidrocarbonado. El hipertiroidismo incrementa los niveles de glucemia al facilitar la absorción intestinal de glucosa, incrementar el aclaramiento de insulina, la producción hepática de glucosa, la glucogenolisis y neoglucogénesis. Todo ello puede poner de manifiesto una diabetes subyacente o ignorada, o descompensar una diabetes previamente controlada^{199,200}. De hecho hay estudios que demuestran que la prevalencia de diabetes tipo 2 es superior en pacientes con enfermedad de Graves²⁰¹.

Por el contrario, el hipotiroidismo se asocia a una reducción de la producción hepática de glucosa, gluconeogénesis y utilización periférica de glucosa, lo que puede predisponer a la hipoglucemia²⁰². La hipoglucemia recurrente en pacientes diabéticos es un signo de hipotiroidismo subyacente según algunos estudios²⁰³.

¿Cuál es la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes diabéticos en nuestro medio?

La mayoría de los datos disponibles en la literatura sobre la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes diabéticos proceden de estudios retrospectivos o de revisiones de diagnósticos en las historias clínicas de pacientes¹⁹⁶. Sólo unos pocos investigadores se han ocupado de realizar una detección activa de la disfunción tiroidea mediante pruebas de cribado^{189,197}. Desde hace unos años nos ha interesado evaluar la prevalencia de disfunción tiroidea en nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 2, clínicamente estables, aprovechando las revisiones ambulatorias para el control de su enfermedad. Para evitar la interferencia de la enfermedad no tiroidea excluimos de nuestro estudio a los pacientes

hospitalizados o con enfermedades intercurrentes agudas, puesto que la prevalencia de disfunción tiroidea en estos casos se encuentra elevada²⁰⁴.

Desde el año 2003 hemos llevado a cabo un programa de cribado de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes tipo 2²⁰⁵, en los que cuantificamos las concentraciones séricas de TSH. Cuando el valor de TSH se encontraba fuera del intervalo de normalidad se cuantificaban los niveles de T₄ y T₃ libres. Los pacientes se clasificaron en cinco grupos: normofunción tiroidea (TSH normal), hipertiroidismo franco (TSH baja y T₃ libre o T₄ libre elevadas), hipertiroidismo subclínico (TSH baja, T₃ libre y T₄ libre normales), hipotiroidismo franco (TSH elevada y T₄ libre baja) e hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con T₄ libre normal). Nuestro análisis consideró la prevalencia de disfunción tiroidea total (conocida y no conocida) y la detectada por el programa de cribado. La autoinmunidad tiroidea se estudió mediante la cuantificación del título de anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea.

Disponemos de los datos de los 318 primeros pacientes diabéticos evaluados. Este grupo estaba formado por 191 mujeres y 127 varones, con una edad media de 63.8 años y una mediana de tiempo de evolución de la diabetes de 8 años. La concentración media de hemoglobina A1c de este grupo de pacientes fue de 7,58%. Ciento cincuenta pacientes (47,2%) eran obesos, 172 (54,1%) presentaban alguna complicación microangiopática y 51 (16,0%) padecían complicaciones macroangiopáticas. Había 199 pacientes (62,6%) con hipertensión y 182 (57,2%) con dislipemia^{206,207}.

En esta cohorte, un total de 72 pacientes (22,6%) presentaron disfunción tiroidea previamente conocida (11 hipertiroidismo franco, 5 hipertiroidismo subclínico, 42 hipotiroidismo franco y 14 hipotiroidismo subclínico). El programa de cribado detectó 5 casos de hipertiroidismo (todos subclínicos) y 26 casos de hipotiroidismo (6 francos 20 subclínicos). En consecuencia, las prevalencias totales por grupos de disfunción tiroidea fueron: hipertiroidismo franco, 3,5%; hipertiroidismo subclínico, 3,1%; hipotiroidismo franco, 15,1%, e hipotiroidismo subclínico, 10,7%. Las prevalencias de disfunción tiroidea detectada por el programa fueron: hipertiroidismo subclínico, 1,6%; hipotiroidismo franco, 1,9%, e hipotiroidismo subclínico, 6,3%. La prevalencia de disfunción tiroidea total fue del 32,4% y la no conocida del 9,7%. No hubo diferencias significativas entre mujeres y varones en las

prevalencias de hipertiroidismo (1,6% frente a 1,6%) e hipotiroidismo (8,9% frente a 7,1%) detectadas por el programa. El análisis de regresión logística demostró que la presencia de disfunción tiroidea no se relacionaba con la edad, el tiempo de evolución de la diabetes, el índice de masa corporal, el control metabólico de la diabetes, la presencia de complicaciones microangiopáticas o macroangiopáticas, la presencia de hipertensión arterial o dislipemia, o el modo de tratamiento de la diabetes.

En resumen, en nuestro medio hemos encontrado que la prevalencia total de disfunción tiroidea en nuestros pacientes diabéticos es llamativamente elevada (superior al 30%). El programa de cribado que estamos desarrollando ha sido capaz de detectar aproximadamente un 10% de casos nuevos de disfunción tiroidea. Sin embargo, hasta el momento no hemos encontrado variables relacionadas con la diabetes con capacidad predictiva sobre la posible presencia de disfunción tiroidea.

¿Qué recomendaciones existen para la detección de disfunción tiroidea en personas diabéticas?

A pesar de los datos de los estudios epidemiológicos arriba comentados, no existe un consenso claro sobre la práctica de pruebas de cribado para disfunción tiroidea en pacientes diabéticos. Unas guías clínicas internacionales no mencionan la realización de pruebas de función tiroidea en pacientes diabéticos²⁰⁸, otras recomiendan una evaluación en el momento del diagnóstico²⁰⁹, mientras que otras recomiendan evaluaciones periódicas en pacientes de riesgo²¹⁰. Los autores de estas guías no encuentran datos con suficiente robustez que apoyen la realización o no de pruebas de detección de disfunción tiroidea. Sin embargo, según nuestros datos y los precedentes de otros autores, parece razonable considerar que la detección de disfunción tiroidea en pacientes diabéticos se justifica por su elevada prevalencia, así como por el grado de morbilidad y mortalidad potenciales.

En lo que se refiere a la diabetes tipo 1, la elevada prevalencia de los trastornos tiroideos autoinmunes en estos pacientes ha inclinado a diversos autores a recomendar un cribado de enfermedad tiroidea autoinmune y, en ocasiones, una evaluación anual del título de anticuerpos antitiroideos como forma de detección precoz de enfermedad tiroidea^{178-180,182,184,194,195}.

DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

*Vieja madera para arder, viejo vino para beber,
viejos amigos en quien confiar y viejos autores
para leer (Francis Bacon)*

¿Qué es la disfunción tiroidea subclínica?

Creo que la disfunción tiroidea subclínica es uno de los aspectos de la patología tiroidea más polémico y con menor grado de acuerdo entre los clínicos^{211,212}. Mi opinión es que se trata de un área llena de incertidumbres, dudas y cuestiones sin resolver, y por ello he dedicado algunos años de investigación a clarificar en lo posible algunos aspectos.

La mera definición de la disfunción tiroidea subclínica no está exenta de polémica. El hipotiroidismo subclínico se define por la presencia de concentraciones de TSH por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de T₄ libre dentro del intervalo de referencia^{30,55,213,214}. Las concentraciones bajas de TSH junto con valores normales de T₄ y T₃ libres caracterizan al hipertiroidismo subclínico. Sin embargo, no es fácil determinar unos puntos de corte con validez universal, ya que la distribución de TSH en la población no es gaussiana y sus valores varían con el sexo, la edad, la ingesta de yodo y la etnia, entre otros parámetros^{12,215}. En los ancianos el intervalo de referencia de TSH es más amplio que en los jóvenes, por lo que es razonable que las recomendaciones seguidas en éstos últimos no sean universalmente válidas para aquéllos⁵⁶.

La definición de disfunción tiroidea subclínica es puramente bioquímica y no considera la presencia o ausencia de síntomas^{216,217}. Esto genera dos problemas. El primero es que los pacientes, especialmente los ancianos, casi siempre consultan por síntomas que suelen ser inespecíficos, y difícilmente atribuibles a pequeños cambios en la concentración de TSH. El segundo es que el clínico se ve en muchas ocasiones forzado a tratar una mera anomalía bioquímica sin garantía ninguna de que su actitud terapéutica genere un alivio del paciente o reduzca el riesgo de complicaciones o comorbilidades asociadas.

La prevalencia de estos trastornos es elevada en la población general. Los estudios epidemiológicos han mostrado unas frecuencias de presentación de un 2 a 6% para el hipertiroidismo subclínico⁶⁹ y del 2 al 18% para el hipotiroidismo subclínico²¹⁴. Las cifras de prevalencia son siempre más elevadas en ancianos, especialmente en mujeres. Un reciente estudio transversal de una gran cohorte de sujetos demostró una prevalencia de elevación de TSH de un 16% en mujeres y de un 21% en varones de edad superior a 74 años¹⁷. Análogamente las concentraciones de TSH por debajo de 0.4 mU/l se encuentran presentes en un 4,4% de las mujeres y un 1,8% de los varones de la población general¹².

¿Qué repercusiones tiene para la salud la disfunción tiroidea subclínica?

Existen datos que sugieren asociaciones de la elevación de TSH con alteraciones lipídicas, cardiopatía isquémica y alteraciones psiquiátricas²¹⁴. Sin embargo, otros estudios no demuestran estas anomalías en ancianos o incluso muestran que los ancianos con hipotiroidismo subclínico presentan ciertas ventajas funcionales²¹⁸⁻²²⁰. Además, no disponemos de datos científicos de suficiente calidad en lo que se refiere a los beneficios del tratamiento sobre los efectos adversos atribuidos al hipotiroidismo subclínico, de modo particular en las personas mayores. El hipertiroidismo subclínico se ha asociado a disminución de masa ósea y a enfermedad cardíaca. La repercusión del hipertiroidismo subclínico exógeno sobre la densidad mineral ósea ha sido claramente demostrada en mujeres postmenopáusicas⁶³. El riesgo de fracturas también parece incrementarse en presencia de concentraciones suprimidas de TSH. Sin embargo, los estudios no permiten diferenciar entre el hipertiroidismo subclínico y el franco, por lo que persiste la duda de si el hipertiroidismo subclínico conlleva un aumento real en el riesgo de fractura. Por el contrario, sí se ha demostrado claramente que las personas con hipertiroidismo subclínico presentan una incidencia de fibrilación auricular entre 2 y 3 veces más elevada que la que se observa en sujetos eutiroideos^{221,222}, así como un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presencia de extrasístoles auriculares, sin embargo, esto sólo parece claro para valores no detectables de TSH. Más controvertidos son los hallazgos sobre la morfología y la función cardíacas. Así, por citar algún ejemplo, se ha detectado un aumento de masa ventricular izquierda en tres de cuatro estudios con ecocardiografía Doppler y una alteración de la función diastólica en 2 de 4 estudios²²³.

Las controversias existentes en la relación entre disfunción tiroidea subclínica y enfermedad cardiovascular ha llevado a algunos investigadores a ocuparse de estudiar la posible asociación entre la elevación o el descenso de TSH y la mortalidad. Un estudio japonés reciente²²⁴ detectó un incremento de la mortalidad en varones con hipotiroidismo subclínico. Por el contrario otro estudio realizado en octogenarios de Leiden (Holanda) mostró que los individuos con elevación de TSH presentaron una menor mortalidad que los eutiroideos²¹⁸. Otros autores han encontrado un aumento de la mortalidad en personas ancianas con hipertiroidismo subclínico²²⁵. Estos resultados han recibido algunas críticas por deficiencias metodológicas^{226,227} y no han podido ser confirmados en otros estudios epidemiológicos de base poblacional²²¹. Distintos metaanálisis han concluido que no existe una asociación significativa y clínicamente relevante entre la elevación o descenso de TSH por disfunción tiroidea subclínica y la mortalidad global o la mortalidad por enfermedad cardiovascular²²⁸⁻²³⁰.

¿Cuál es la historia natural de la disfunción tiroidea subclínica?

El análisis de la historia natural de la disfunción tiroidea subclínica ha ocupado a diversos grupos de investigadores en los últimos años. La cuestión que se pretende analizar es si el hipotiroidismo o el hipertiroidismo subclínico representa una fase temprana de enfermedad tiroidea con progresión a la disfunción tiroidea franca o bien si sólo representa una fase transitoria de elevación o descenso, respectivamente, de TSH sérica o es un mero reflejo de un reajuste del tirostato o de la variabilidad estadística poblacional²³¹. La diferenciación de estas dos situaciones no es fácil. El problema ha sido abordado por los investigadores de dos formas diferentes: mediante el análisis de los datos procedentes de estudios epidemiológicos de seguimiento de grandes cohortes de población y mediante estudios más limitados, pero prospectivos y diseñados específicamente para analizar la evolución de las cifras de TSH en pacientes seleccionados²³¹.

El célebre estudio de Whickham (Reino Unido) mostró que el riesgo de desarrollo de hipotiroidismo a los 20 años de seguimiento fue de un 4,3% por año en mujeres que inicialmente presentaban elevación de TSH (superior a 6 mU/l) y anticuerpos antitiroideos positivos, de un 2,6% por año si sólo tenían elevación de TSH, y de un 2,1% por año si

presentaban anticuerpos positivos con normalidad de TSH²³². Es decir, estos datos sugieren que una proporción significativa de pacientes con hipotiroidismo subclínico nunca desarrollará hipofunción franca.

Recientemente se han dado a conocer dos estudios prospectivos dirigidos a evaluar los diferentes factores de riesgo para la progresión de la hipofunción subclínica al hipotiroidismo definitivo^{233,234}. El estudio realizado por Huber *et al.*²³³ en Suiza mostró que el 28% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico evolucionaban a hipofunción manifiesta, mientras que el 68% permanecía en situación de hipofunción subclínica y un 4% normalizaba sus valores de TSH a lo largo del seguimiento. En el estudio que tuvimos oportunidad de desarrollar en nuestro país²³⁴ el porcentaje de sujetos que evolucionaron a hipotiroidismo franco fue similar, del 26,2%. Sin embargo, un 37,4% de los pacientes normalizó sus concentraciones de TSH y un 36,4% permaneció en situación de hipotiroidismo subclínico. Las diferencias entre ambos estudios son llamativas y podrían explicarse no sólo por las diferentes características demográficas de los pacientes, sino también por los criterios de inclusión más estrictos de nuestro estudio, que excluyó pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea e intervenciones terapéuticas sobre el tiroides. Por otra parte, la normalización de la concentración de TSH no es un fenómeno raro y ha sido descrito por diversos autores en hasta el 52% de los casos²¹⁸. Nuestros datos nos permitieron concluir que, aunque no hay un patrón claro de normalización de TSH, la mayoría de los pacientes que normalizan su secreción tirotrópica lo hacen en un tiempo relativamente corto (en los dos primeros años de seguimiento) y el valor final de TSH alcanzado se relaciona con el tiempo de normalización^{231,235}.

En lo que respecta a la historia natural del hipertiroidismo subclínico, los datos procedentes de estudios realizados en los años noventa muestran una escasa progresión a hipertiroidismo franco de los pacientes con valores de TSH entre 0,1 y 0,45 mU/l y una progresión de 1-2% por año para los sujetos con TSH inferior a 0,1 mU/l^{15,232}. Un reciente análisis de los datos de nuestros pacientes ha vuelto a mostrar que los datos de la literatura no siempre se reproducen en nuestro medio⁶⁹. Nosotros encontramos que un 45% de los pacientes con TSH menor de 0,5 mU/l evolucionaron de hipertiroidismo subclínico a franco durante un periodo medio de observación de 56 meses. Este porcentaje se elevó a un 84% para los pacientes con TSH inicial inferior a 0,1 mU/l⁶⁹. La tasa de incidencia de hipertiroidismo franco fue de 4,1 casos por 100

pacientes-año en pacientes con TSH inicial de 0,3 a 0,49 mU/l, de 7,4 casos por 100 pacientes-año en pacientes con TSH inicial de 0,1 a 0,29 mU/l y ascendió hasta 29,6 casos por 100 pacientes-año cuando la TSH inicial estaba suprimida por debajo de 0,1 mU/l. Estos datos contrastan claramente con los publicados en 2010 por Rosario²³⁶ que muestran que sólo un 10,8% de los pacientes con hipertiroidismo subclínico evolucionan a hipertiroidismo franco. Nuevamente los criterios de selección, el diseño del estudio y las características demográficas de los pacientes podrían explicar estas diferencias.

¿Cuándo se debe tratar la disfunción tiroidea en el paciente mayor?

La pregunta más importante que debe responder el clínico práctico es cuándo debe iniciarse un tratamiento de una disfunción tiroidea subclínica. Por lo comentado anteriormente parece claro que el parámetro decisivo es la concentración de TSH. No obstante, no existen unos valores límite a partir de los cuales sea preciso tratar a todos los pacientes. Nuevamente hemos de recurrir no sólo a la mejor evidencia científica disponible, sino también al mejor juicio clínico y al arte de la medicina para ser capaces de individualizar el tratamiento de cada paciente según sus características, expectativas y necesidades. La mayoría de los investigadores, guías terapéuticas y paneles de expertos justifican el tratamiento con tiroxina para pacientes con TSH por encima de 10 mU/l, aunque las evidencias que relacionan esta actitud con los beneficios del tratamiento son todavía insuficientes²¹⁴. No está claro que las concentraciones de TSH entre 5 y 10 mU/l acarreen consecuencias perjudiciales para la salud y estos pacientes presentan un riesgo de progresión a hipofunción definitiva ciertamente discreto, especialmente entre los mayores^{234,235}. En estos casos no creo recomendable el tratamiento con tiroxina pero sí el seguimiento clínico y bioquímico para valorar los cambios en la concentración de TSH.

En pacientes con hipertiroidismo subclínico es práctico distinguir dos grupos: los que tienen un valor de TSH baja o inhibida (entre 0,45 y 0,1 mU/l) y los que tienen la TSH suprimida o indetectable (por debajo de 0,1 mU/l). La mayoría de pacientes del primer grupo no requerirían más que un seguimiento activo, salvo algunos casos particulares de ancianos con fibrilación auricular o pérdida importante de masa ósea. En los segundos estaría indicado el tratamiento con antitiroideos o radioyodo

por el riesgo elevado de enfermedad cardíaca y ósea⁵⁶ y por la elevada probabilidad de desarrollar tirotoxicosis franca⁶⁹.

Estas pautas de actuación probablemente sean acertadas en el sentido de que en algunos casos se evite la progresión a la disfunción tiroidea franca y se reduzca el riesgo cardiovascular. Sin embargo, hay que señalar que no existen estudios a largo plazo en pacientes ancianos que demuestren una disminución de la morbilidad o mortalidad con estos tratamientos. El riesgo de sobretreatmento siempre está presente en pacientes tratados con tiroxina, lo que obliga a revisiones médicas continuadas para evitar la inhibición de TSH y sus consecuencias. Los antitiroideos y el radioyodo, aunque generalmente bien tolerados, pueden producir efectos adversos importantes.

¿Es útil el cribado de disfunción tiroidea subclínica?

Algunos autores²¹³ y sociedades científicas²¹⁰ han propugnado el cribado de disfunción tiroidea subclínica en adultos de edad superior a 35 años, especialmente en mujeres. Otras sociedades plantean un criterio más conservador y recomiendan el cribado en mujeres de más de 50 años^{237,238}, pacientes de más de 60 años²³⁹, o en pacientes ancianos sin especificar edad²⁴⁰. Otras instituciones opinan que el cribado no está justificado en población adulta sana²⁴¹. Un panel de expertos de tres sociedades científicas de reconocido prestigio (American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists y Endocrine Society) no se ha mostrado partidario del cribado de enfermedad tiroidea de base poblacional, aunque sí recomienda la búsqueda de casos en ciertos grupos de población de alto riesgo⁵⁶. Sin embargo, debe considerarse que la cuantificación de TSH es sencilla, segura y fiable, y que constituye, por tanto, una excelente prueba de cribado para el hipotiroidismo primario en pacientes ambulatorios²⁰. El análisis coste-efectividad del cribado con TSH es similar al de otras prácticas preventivas comúnmente aceptadas, especialmente cuando se emplea en mujeres mayores²⁴².

Aunque el cribado de la disfunción tiroidea sigue siendo un tema que suscita controversia, mi opinión es que la disfunción tiroidea es frecuente en los mayores y que está justificada la cuantificación de TSH en mujeres de más de 50 años que acuden al médico con síntomas inespecíficos. Los pacientes con antecedentes de cirugía o radioyodo

deben ser vigilados por el posible desarrollo de hipotiroidismo. Otras situaciones en las que puede estar justificada la valoración de la función tiroidea son la presencia de fibrilación auricular, hiperlipemias, diabetes, el tratamiento con amiodarona o litio y la radiación cervical externa.

CONCLUSIÓN

No puede haber cosa más alegre y feliz que la vejez pertrechada con los estudios y experiencia de la juventud (Cicerón)

Comprender los problemas de salud que se presentan con especial frecuencia en los ancianos es una responsabilidad de los médicos y autoridades sanitarias implicados en la mejora de la eficiencia de los servicios de salud y la calidad de vida de las personas mayores. Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo son, en muchas ocasiones, infradiagnosticados o diagnosticados erróneamente en los ancianos debido a la inespecificidad de los síntomas o a sus presentaciones atípicas. Para complicar más la situación, las pruebas de función tiroidea se afectan no sólo por el envejecimiento en sí, sino también por enfermedades no tiroideas y por fármacos de amplio uso en ancianos. Aunque muchos de los trastornos tiroideos de los que me he ocupado en el presente discurso pueden llegar a ser graves y poner en riesgo la salud y la vida de los pacientes, debo señalar que disponemos de tratamientos eficaces y bien tolerados que mejoran notablemente los síntomas y hacen que la mayoría de los pacientes experimente un notable alivio.

Con mi discurso he pretendido hacer un recorrido por algunos de los aspectos de la patología tiroidea en la senectud que más han atraído mi atención durante los últimos años. También he querido mostrar cómo es posible realizar algunas aportaciones al conocimiento, en esta como en otras áreas, a partir del análisis de la literatura, la práctica clínica realizada con rigor, el diseño de proyectos de investigación y la reflexión intelectual.

Esta es la historia que prometí contaros; si he sido en el contarla prolijo, no seré en serviros corto. Con estas palabras de Cervantes que hago aquí mías me pongo al servicio de la Academia para todas las actividades en que mi modesta participación pueda resultar útil al

progreso, prestigio y relevancia social de nuestra Corporación. Es mi propósito esforzarme por no defraudar la confianza que en mí han depositado tantas personas.

Agradezco de corazón la paciencia y la atención de todos los que han acudido a escucharme. Si para algunos de los aquí presentes mis palabras han podido ser una *selva confusa* de datos, dolencias, incertidumbres y pesares el culpable será mi torpeza pero no mi negligencia. A ellos dirijo mis más sinceras disculpas y dedico los dos versos finales de la comedia de Calderón que lleva aquel título, diciéndoles que lamento

*la confusión que en esta selva ha habido
de cuyos yerros el perdón os pido.*

AGRADECIMIENTOS

Debo expresar mi agradecimiento al Dr. P. Iglesias que tuvo la amabilidad revisar el manuscrito antes de su impresión. Y a Flora, hija del duque de Mantua, que me regaló unos versos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De la Fuente Del Rey M. Una aproximación biológica para comprender el envejecimiento. Discurso de Toma de Posesión. Real Academia de Doctores de España. Madrid, 2004.
2. Cascales Angosto M. La ciencia de envejecer con salud. Discurso leído en la Sesión Inaugural del Curso Académico. Real Academia de Doctores de España. Madrid, 2009.
3. Strehler BL. Understanding aging. En: Barnett YA, Barnett CR, eds. Aging methods and protocols. Totowa, New Jersey: Human Press; 2000: 1-19.
4. Instituto Nacional de Estadística. Estimaciones de la Población Actual de España. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiBD/tabla.do?per=01&type=db&divi=EP'OB&idtab=2>
5. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de población a largo plazo, 2009-2049. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p270/2009-2049/10/&file=01001.px&type=pcaxis&L=0>
6. Goerlich Gisbert FJ, Pinilla Pallejà R. Esperanza de vida en España a lo largo del siglo XX. Las tablas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística. Bilbao, Fundación BBVA, 2006.
7. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid: increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA 1979; 242: 247-50.
8. Campbell AJ, Reinken J, Allan BC. Thyroid disease in the elderly in the community. Age Ageing 1981; 10: 47-52.
9. Meyers B, Gionet M, Abreau C, *et al.* Iodine intake probably affects the incidence of hypothyroidism and Hashimoto thyroiditis in elderly women. J Nucl Med 1996; 37: 909.
10. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, *et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7: 481-93.
11. Luboshitzky R, Oberman AS, Kaufman N, Reichman N, Flatau E. Prevalence of cognitive dysfunction and hypothyroidism in an elderly community population. Isr J Med Sci 1996; 32 :60-5.
12. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, *et al.* Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99.
13. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. Arch Intern Med 1990; 150: 785-7.
14. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, *et al.* Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. Arch Intern Med 1991; 151: 165-8.
15. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, *et al.* Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 34: 77-83.
16. Sundbeck G, Jagenburg R, Johansson PM, *et al.* Clinical significance of low serum thyrotropin concentration by chemiluminometric assay in 85-year-old women and men. Arch Intern Med 1991; 151: 549-56.
17. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
18. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, *et al.* Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4809-16.
19. Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, *et al.* Natural history of autoimmune thyroiditis. Br Med J 1981; 282: 258-62.
20. Díez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111: 480-5.
21. Hurley JR. Thyroid disease in the elderly. Med Clin North Am 1983; 67: 497-515.
22. Feit H. Thyroid function in the elderly. Clin Geriatr Med 1988; 4: 151-61.
23. Winger JM, Hornick T. Age-associated changes in the endocrine system. Nurs Clin North Am 1996; 31: 827-44.
24. Shetty KR, Duthie EH Jr. Thyroid disease and associated illness in the elderly. Clin Geriatr Med 1995; 11: 311-25.

25. Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal disease. En: DeGroot LJ, Besser GM, Cahil GF, *et al.*, eds. *Endocrinology* (2nd ed. Vol. 1). Philadelphia: WB Saunders, 1989; 640-5.
26. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-34.
27. Hershman JM, Pekary AE, Berg L, Solomon DH, Sawin CT. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 823-8.
28. Weksler ME, Schwab R. The immunogenetics of immune senescence. *Exp Clin Immunogenet* 1992; 9: 182-7.
29. Pinchera A, Mariotti S, Barbesino G, *et al.* Thyroid autoimmunity and ageing. *Horm Res* 1995; 43: 64-8.
30. Bastenie PA, Neve P, Bonnyns M Vanhaelst L, Chailly M. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. A condition of latent hypothyroidism. *Lancet* 1967; 1: 915-9.
31. Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P. The aging thyroid: relation-ship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med* 1985; 79: 591-5.
32. Sundbeck G, Edén S, Jagenburg R, Lundberg PA, Lindstedt G. Prevalence of serum antithyroid peroxidase antibodies in 85-years-old women and men. *Clin Chem* 1995; 41: 707-12.
33. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.
34. Díez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol Med Sci* 2002; 57A: M315-20.
35. Robuschi G, Safran M, Braverman LE, Gnudi A, Roti E. Hypothyroidism in the elderly. *Endocr Rev* 1987; 8: 142-53.
36. Griffin JE. Hypothyroidism in the elderly. *Am J Med Sci* 1990; 299: 334-45.
37. Barzel US. Hypothyroidism. Diagnosis and management. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 239-49.
38. Díez JJ, Doforno RA, Iglesias P, Sastre J, Gómez-Pan A, Borbujo J. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Immunol* 1993; 40: 125-34.
39. Rolla AR. Thyroid nodules in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 259-69.
40. Díez JJ, Rodríguez JS, Gómez-Pan A. Hipertiroidismo en el anciano. En: Ribera Casado JM, *Clínicas Geriátricas VI: Vejez y Sistema Endocrino*. Madrid: Editores Médicos SA, 1990; 49-61.
41. Bartuska DG. Thyroid disease in the elderly. *Hosp Pract Off Ed* 1991; 26: 85-9, 92, 95-102.
42. Gambert SR. Hyperthyroidism in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 181-8.
43. Finucane P, Anderson C. Thyroid disease in older patients: diagnosis and treatment. *Drug Aging* 1995; 6: 268-77.
44. Toft AD, Irvine WJ, Seth J, Hunter WM, Cameron EHD. Thyroid function in the long-term followup of patients treated with iodine-131 for thyrotoxicosis. *Lancet* 1975; 2: 576-8.
45. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, De Groot LJ. Long-term follow-up of compensated low-dose 131 I therapy for Graves disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 426-32.
46. Maier WP, Derrick BM, Marks AD, Channick BJ, Au FC, Caswell HT. Long-term follow-up patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy. *Am J Surg* 1984; 147: 266-8.
47. Díez JJ, Iglesias P. Hypothyroidism in the middle aged and the elderly: clinical aspects. En: Preedy VR, Burrow GN, Watson R, eds. *Comprehensive Handbook of Iodine*. Oxford: Academic Press, 2009; 1033-9.
48. Woebber KA. Iodine and thyroid disease. *Med Clin North Am* 1991; 75: 169-78.
49. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, *et al.* Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 227-37.
50. Iglesias P. Repercusiones del tratamiento con amiodarona sobre la función tiroidea y su manejo actual. *Endocrinol Nutr* 2007; 54: 354-70.
51. Sherman SI. Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 713-22.
52. Bahemuka M, Hodkinson HM. Screening for hypothyroidism in elderly inpatients. *Br Med J* 1975; 2: 601-3.
53. Tachman ML, Guthrie GP Jr. Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocr Rev* 1984; 5: 456-65.

54. Díez JJ. Hipotiroidismo en el anciano: importancia clínica y dificultades en el diagnóstico y tratamiento. *Med Clín (Barc)* 1998; 111: 742-50.
55. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1973; 1: 657-62.
56. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291:228-38.
57. Griffin JE. The dilemma of abnormal thyroid function tests: is thyroid disease present or not? *Am J Med Sci* 1985; 289: 76-88.
58. Van der Berthe G, De Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24: 1580-90.
59. Díez JJ, Iglesias P. Hypothyroidism in the middle aged and the elderly: therapeutical aspects. En: Preedy VR, Burrow GN, Watson R, eds. *Comprehensive Handbook of Iodine*. Oxford: Academic Press, 2009; 1041-6.
60. Levine HD. Compromise therapy in the patient with angina pectoris and hypothyroidism. *Am J Med* 1980; 69: 411-8.
61. Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev* 1985; 6: 432-40.
62. Aronow WS. The heart and thyroid disease. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 219-29.
63. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-89.
64. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North Am* 1991; 75: 151-67.
65. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, Castelli W, Bacharach P. The aging thyroid: the use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 1989; 261: 2653-5.
66. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 781-92.
67. Campbell AJ. Thyroid disorders in the elderly. Difficulties in diagnosis and treatment. *Drugs* 1986; 31: 455-61.
68. Díez JJ. La tirotoxicosis en el paciente anciano como problema clínico. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33: 99-114.
69. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2009; 337: 225-32.
70. Díez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003; 49: 316-23.
71. Davis PJ, Davis FB. Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years: clinical features in 85 patients. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 161-81.
72. Tibaldi JM, Barzel US, Albin J, Surks M. Thyrotoxicosis in the very old. *Am J Med* 1986; 81: 619-22.
73. Hamburger JJ. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1089-93.
74. Sastre J, Díez JJ. Diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo. *Semer* 1995; 21: 309-20.
75. Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2594-605.
76. Díez JJ. Hiperfunción tiroidea en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1995; 30: 400-4.
77. Lahey FH. Non-activated (apathetic) type of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1931; 204: 747-8.
78. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118: 706-714.
79. Cohen-Lehman J, Dahl J, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 34-41.
80. Spaulding SW. Age and the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 1013-25.
81. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD003420.
82. Metha V, Savino JA. Surgical management of the patient with a thyroid disorder. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 291-309.
83. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17.
84. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, *et al.* Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98: 26-9.

85. Mortensen JD, Woolner LB, Bennet WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-80.
86. Gerber D. Schilddrüsengewichte und Jodsalzprophylaxe. Vergleichende Untersuchung am Sektionsgut des Instituts für Pathologie der Universität Zürich. *Schweiz Med Wochensh* 1980; 110: 2010-17.
87. Nygaard B, Gideon P, Dige-Petersen H, *et al.* Thyroid volume and morphology and urinary iodine excretion in a Danish municipality. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 505-10.
88. Hintze G, Windeler J, Baumert J, *et al.* Thyroid volume and goiter prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationship to laboratory indices. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 12-8.
89. Riehl J, Kierdorf H, Schmitt H, *et al.* Strumaprevalenz im Raum Aachen. Sonographische Volumetrie der Schilddrüse bei 1336 Erwachsenen in einem Strumaendemiegebiet. *Ultraschall Med* 1995; 16: 84-9.
90. Cavaliere R, Antonangeli L, Vitti P, *et al.* The aging thyroid in a mild to moderate iodine deficient area of Italy. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (suppl 10): 66-8.
91. Knudsen N, Büllow I, Jørgensen T, *et al.* Goiter prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 479-85.
92. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, *et al.* Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 765-9.
93. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, *et al.* The spectrum of thyroid disorders in a iodine-deficient community: the Pescopagano study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561-6.
94. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, *et al.* Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid* 2000; 11: 951-63.
95. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, *et al.* High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229: 415-20.
96. Diez JJ. Goiter in adult patients aged 55 years and older: etiology and clinical features in 634 patients. *J Gerontol Med Sci* 2005; 60A: 920-3.
97. Fenzi G, Maracocci C, Aghini-Lombardi F, *et al.* Clinical approach to goiter. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 671-82.
98. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; 4: 107-28.
99. Durmont JE, Ermans AM, Maenhaut C, *et al.* Large goiter as a maladaptation to iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 1-10.
100. Thomas GA, Williams ED. Aetiology of simple goiter. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 703-18.
101. Corvilain, Van Sande J, Dumont JE, *et al.* Autonomy in endemic goiter. *Thyroid* 1998 ; 8 : 107-13.
102. Parma J, Duprez L, Van Sande J, *et al.* Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 1993; 365: 649-51.
103. Paschke R, Tonacchera M, Van Sande J, *et al.* Identification and functional characterization of two new somatic mutations causing constitutive activation of the thyrotropin receptor in hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1785-9.
104. Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, *et al.* Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2270-4.
105. Vitti P, Rago T, Tonacchera M, *et al.* Toxic multinodular goiter in the elderly. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (suppl 10): 16-8.
106. Diez JJ. Nuevos aspectos en el tratamiento el cáncer diferenciado de tiroides. I. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos. *Anales Real Acad Doctores* 2007; 11: 29-48.
107. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.* IARC Cancer Base n° 5, version 2.0, IARC Press, Lyon 2004.

108. Blanco Carrera C, Peláez Torres N, García Díaz JD, Maqueda Villaizan E, Sanz JM, Alvarez Hernandez J. Estudio epidemiológico y clinicopatológico del cáncer de tiroides en la zona este de Madrid. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 307-10.
109. Rego Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19: 333-40.
110. Rego Iraeta AL. Cambios en las características epidemiológicas del cáncer de tiroides en Galicia. Importancia del carcinoma micropapilar. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, 2006.
111. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-7.
112. Lin JD, Chao TC, Chen ST, Weng HF, Lin KD. Characteristics of thyroid carcinomas in aging patients. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 147-53.
113. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66: 321-30.
114. Park HS, Roman SA, Sosa JA. Treatment patterns of aging Americans with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 2010; 116: 20-30.
115. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, *et al.* European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
116. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al.* The American Thyroid Association Guidelines Taskforce .Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.. *Thyroid* 2006; 16: 109-42.
117. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al.* The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
118. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at 1 institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-7.
119. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, *et al.* A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433-41.
120. Bliss R, Patel N, Guinea A, Reeve TS, Delbridge L. Age is no contraindication to thyroid surgery. *Age Ageing* 1999; 28: 363-6.
121. Flavo L, Catania A, Sorrenti S, *et al.* Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88: 217-22.
122. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg* 2008; 206: 1097-105.
123. Del Rio P, Sommaruga L, Bezec L, *et al.* Thyroidectomy for differentiated carcinoma in older patients on a short stay basis. *Acta Biomed* 2009; 80: 65-8.
124. Seybt MW, Khichi S, Terris DJ. Geriatric thyroidectomy: safety of thyroid surgery in aging population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1041-4.
125. Duntas LH, Cooper DS. Review on the occasion of a decade of recombinant human TSH: prospects and novel uses. *Thyroid*. 2008; 18: 509-16.
126. Neugut AI, Fleischauer AT, Sundararajan V, *et al.* Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer among the elderly: a population-based study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2643-50.
127. August DA, Rea T, Sondak VK. Age-related differences in breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 45-52.
128. Ahmed A, Zamba G, DeGeest K, Lynch CF. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992-2002. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 35-40.

129. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, *et al.* Comparison of surgical outcomes of gastric cancer in elderly and middle-aged patients. *Am J Surg* 2006; 191: 216-24.
130. Simpson WJ, McKinney SE. Canadian survey of thyroid cancer. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 925-31.
131. Smith SA, Hay ID, Goellner JR, Ryan JJ, McConahey WM. Mortality from papillary carcinoma. A case-control study of 56 lethal cases. *Cancer* 1988; 62: 1381-8.
132. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2946-53.
133. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M, Markoski B. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases. *Thyroid* 2009; 19: 227-32.
134. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, *et al.* Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 1996; 77: 1556-65.
135. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130: 1028-34.
136. Widder S, Pasička JL. Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 307-13.
137. Gow SM, Elder A, Caldwell G, *et al.* An improved approach to thyroid function testing in patients with non-thyroidal illness. *Clin Chim Acta* 1986; 158: 49-58.
138. Spencer CA, Eigen A, Shen D, *et al.* Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987; 33: 1392-6.
139. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, *et al.* Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 961-7.
140. Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Pérez López S, *et al.* Enfermedad funcional tiroidea en la población de edad avanzada. *Aten Primaria* 2004; 34: 192-7.
141. Ayala C, Cozar MV, Rodríguez JR, *et al.* Enfermedad tiroidea subclínica en la población anciana sana institucionalizada. *Med Clín (Barc)* 2001; 117: 534-5.
142. Ania Lafuente BJ, Suárez Almenara JL, Fernández-Burriel Tercero M, Guerra Hernández L, Betancor Mastrángelo C. Función tiroidea en ancianos al ingreso en una residencia. *An Med Interna* 2000; 17:5-8.
143. Betancor E, Aguado R, Gómez-Carracedo A, Baztán JJ. Prevalencia de disfunción tiroidea en ancianos hospitalizados. *Med Clín (Barc)* 2004; 123: 77-8.
144. Conde Martel A, Saavedra Rodríguez JM, Machado Paradas JA, *et al.* Prevalencia y valor pronóstico del síndrome del enfermo eutiroideo en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1997; 32: 212-6.
145. Mariotti S, Barbesino G, Chiovato L, *et al.* Circulating thyroid autoantibodies in a sample of Italian octo-nonagenarians: relationship to age, sex, disability, and lipid profile. *Aging (Milano)* 1999; 11: 362-6.
146. Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, Reza M, Solomon DH. Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5-triiodothyronine (T₃) in systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1043-9.
147. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 93: 499-518.
148. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3202-11.
149. Drinka PJ, Nolten WE, Voeks SK, Langer EH, Carlson IH. Misleading elevation of the free thyroxine index in nursing home residents. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1208-11.
150. Finucane P, Rudra T, Hsu R, *et al.* Thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in elderly patients with and without acute illness. *Age Ageing* 1991; 20: 85-9.
151. Koenig RJ. Modelling the nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 466-9.
152. Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1229-35.

153. Rehman SU, Cope DW, Sensency AD, *et al.* Thyroid disorders in elderly patients. *South Med J* 2005; 98: 543-9.
154. Stan M, Morris JC. Thyrotropin-axis adaptation in aging and chronic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 973-92.
155. Simons RJ, Simon JM, Demers LM, *et al.* Thyroid dysfunction in elderly hospitalized patients. Effect of age and severity of illness. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1249-53.
156. Van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, *et al.* Thyroid hormone concentrations, disease physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6403-9.
157. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, *et al.* Serum thyrotropin concentration is an early marker of normalization of low T₃ syndrome in aged hospitalized patients after discharge. *J Endocrinol Invest* 2010; en prensa.
158. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995; 333:1688-94.
159. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 793-800.
160. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 723-33.
161. Tabboub R. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 769-80.
162. Stockigt JR. Medications that distort *in vitro* tests of thyroid function, with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 753-67.
163. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud, 2003. Disponible en http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/ENSE2003_SN.pdf.
164. Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 657-70.
165. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras Ll. Prevalence of Diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 33-40.
166. Franch Nadal J, Álvarez Torricas JC, Álvarez Guisasaola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 607-11.
167. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 609-12.
168. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20: 534-6.
169. De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P, Guía Study. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in Canarian Caucasian population: comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria: The Guía Study. *Diabet Med* 2001; 18: 235-41.
170. Cerezo J, Tormo MJ, Rodríguez-Barranco M, *et al.* Diabetes y obesidad en la población adulta de la Región de Murcia. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. *Serie Informes*, n.º 40, 2005.
171. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud 2009. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p420/a2009/avance/10/&file=02003.px>
172. Hecht A, Gershberg H. Diabetes mellitus and primary hypothyroidism. *Metabolism* 1968; 17: 108-13.
173. Ganz K, Kozak GP. Diabetes mellitus and primary hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1974; 134: 430-2.
174. Gray RS, Irvine WJ, Toft AD, Clarke BF, Seth J, Cameron EHD. Unrecognised thyroid failure in diabetes mellitus. *J Clin Lab Immunol* 1979; 2: 221-4.
175. Gray RS, Borsley DQ, Seth J, Herd R, Brown NS, Clarke BF. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1034-7.
176. Court S, Parkin JM. Hypothyroidism and growth failure in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1982; 57: 622-4.
177. Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhess ML, Mills BJ, Riley RJ, MacLaren NK. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1984; 105: 218-22.

178. McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JJ. Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 801-3.
179. Abrams P, De Leeuw I, Vertommen J, The Belgian Diabetes Registry. In new-onset insulin-dependent diabetic patients the presence of antithyroid peroxidase antibodies is associated with islet cell autoimmunity and the high risk haplotype HLA DQA1*0301-DQB1*0302. *Diabet Med* 1995; 13: 414-9.
180. Radetti G, Paganini C, Gentili L, *et al.* Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995; 32: 121-4.
181. Thai A, Ng W, Lui K, Cheah J. Islet cell and thyroid autoimmunity in Chinese patients with IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 586-7.
182. Fernandez-Castañer M, Molina A, Lopez-Jimenez L, Gomez JM, Soler J. Clinical presentation and early course of type 1 diabetes in patients with and without thyroid autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; 22: 377-81.
183. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedus L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 512-8.
184. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 518-21.
185. Gorsuch AN, Dean BM, Botazzo GF. Evidence that type 1 diabetes and thyrogastric autoimmunity have different genetic determinants. *Br Med J* 1980; 1: 145-7.
186. Riley WJ, Winer A, Goldstein A. Coincidental presence of thyrogastric autoimmunity at onset of type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24: 418-21.
187. Mirakian R, Cudworth AG, Botazzo GF. Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 755-9.
188. Schopfer K, Matter L, Tenschert R. Antiglucagon and anti-adrenal medullary cell antibodies in islet cell antibody positive diabetic children. *N Engl J Med* 1984; 310: 1536-7.
189. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12: 622-7.
190. Franzese A, Buono P, Mascolo M, Leo AL, Valerio G. Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup of children with more severe diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1201-2.
191. Lindberg B, Ericsson UB, Ljung R, Ivarsson SA. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children. *J Lab Clin Med* 1997; 130: 585-9.
192. Cardoso C, Ohwovoriole AF, KuKu SF. A study of thyroid function and prevalence of thyroid autoantibodies in an African diabetic population. *J Diabetes Complications* 1995; 9: 37-41.
193. Burek CL, Rose NR, Guire KE, Hoffmann WH. Thyroid autoantibodies in black and white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first-degree relatives. *Autoimmunity* 1990; 7: 157-67.
194. Menon PS, Vaidyanathan B, Kaur M. Autoimmune thyroid disease in Indian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 279-86.
195. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, *et al.* Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1346-50.
196. Michalek AM, Mahoney MC, Calebaugh D. Hypothyroidism and diabetes mellitus in an American Indian population. *J Fam Pract* 2000; 49: 638-40.
197. Smithson MJ. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. *Diabet Med* 1998; 15: 148-50.
198. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1342-5.
199. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract* 2009; 15: 254-62.
200. Bhattacharyya A, Wiles PG. Diabetic ketoacidosis precipitated by thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999; 75: 291-2.

201. Komiya I, Takasu N, Yamada T, *et al.* Studies on the association of NIDDM in Japanese patients with hyperthyroid Graves' disease. *Horm Res* 1992; 38: 264-8.
202. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19: 70-3.
203. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1999; 75: 467-70.
204. Celani MF, Bonati ME, Stucci N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res* 1994; 27: 15-25.
205. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
206. Díez JJ, Sánchez P e Iglesias P. Resultados de un programa de cribado de disfunción tiroidea en población de Segovia con diabetes tipo 2. 18 Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Segovia, 3-4 de noviembre de 2006. Libro de Ponencias y Comunicaciones Científicas, 2006: 67.
207. Díez JJ, Sánchez P, Fernández Vázquez G, Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. ENDO 2007 The Endocrine Society 89th Annual Meeting. Toronto (Canada), June 2-5, 2007. Program & Abstracts 89th Annual Meeting. Chevy Chase, Maryland, The Endocrine Society Press, 2007: 661.
208. International Diabetes Federation European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16: 716-30.
209. American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the ACCF system of intensive diabetes self-management, 2000 update. *Endocr Pract* 2000; 6: 43-84.
210. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, *et al.* American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000; 160:1573-5.
211. McDermott MT, Ridway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-90.
212. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-9.
213. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001; 345:260-5.
214. Díez JJ. Hipotiroidismo subclínico. *Endocrinol Nutr* 2005; 52: 251-259.
215. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496-502.
216. Goichot B, Sapin R, Schlienger JL. Subclinical hyperthyroidism: considerations in defining the lower limit of the thyrotropin reference interval. *Clin Chem* 2009; 55: 420-4.
217. Waise A, Price HC. The upper limit of reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 93-8.
218. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westerdorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004; 292: 2591-9.
219. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, *et al.* Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2011-7.
220. Livner A, Wahlin A, Bäckman L. Thyroid stimulating hormone and prospective memory functioning in old age. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1554-9.
221. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, *et al.* Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-41.
222. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, *et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52.
223. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
224. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, *et al.* Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-70.

225. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861-5.
226. Díez JJ, Iglesias P. Mortality in elderly patients with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002; 359: 797.
227. Díez JJ, Iglesias P. Thyroid status and survival in old age. *JAMA* 2005; 293: 1447.
228. Ochs N, Auer R, Bauer DC, *et al.* Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832-45.
229. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 125: 41-8.
230. Völzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dörr M. The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2421-9.
231. Díez JJ, Iglesias P. Historia natural del hipotiroidismo subclínico. *Endocrinol Nutr* 2005; 52: 125-33.
232. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, *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.
233. Huber H, Staub JJ, Meier C, *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.
234. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factor for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4890-7.
235. Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4124-7.
236. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/L: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; en prensa.
237. Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1996; 120: 929-43.
238. American College of Physicians. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 129: 141-3.
239. Periodic Health Examination: summary of AAFP policy recommendations and age charts, revision 4.0. Kansas City, Mo.: American Academy of Family Physicians; 2000.
240. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-9.
241. Vanderpump MP, Ablquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 1996; 313: 539-44.
242. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 276: 285-92.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. DR. D.
AMANDO GARRIDO PERTIERRA**

**Excmo. Sr. Presidente de la
Real Academia de Doctores de España,
Excmos. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores:**

Cada ceremonia de recepción y de bienvenida en esta Real Academia tiene, en lo personal y en lo científico, connotaciones singulares. En ella se glosan los méritos del nuevo académico, que para la mayoría de los miembros, hasta ese momento, resulta prácticamente desconocido. Sin embargo, hoy no es este caso. El recipiendario, Dr. Juan José Díez Gómez es de todos bien conocido, por su presencia asidua a los actos de la Academia desde que en 1987 fue nombrado Académico Correspondiente y, lo que es más importante, por su actitud noble, generosa y solidaria que ha mostrado en varios momentos del quehacer académico.

Por ello, y porque además es un gran amigo, es para mí un honor especial, en este solemne acto, acompañar al Dr. Díez Gómez a traspasar el umbral que le lleva a acceder a Académico Numerario de esta Corporación con la medalla número 54 de la Sección de Medicina. Muchas gracias, Señoras y Señores Académicos, por este privilegiado encargo que me habéis encomendado. Al adelantarme a darle la bienvenida en nombre de esta Real Academia quiero desearle, junto con mi enhorabuena y sincera felicitación, que su permanencia entre nosotros sea fructífera y afortunada. Quienes le conocemos bien, estamos seguros de que su juventud, su capacidad crítica y creadora, su laboriosidad y su entusiasmo, encontrarán entre nosotros un clima apropiado para el enriquecimiento de las tareas académicas y para un mayor resurgimiento de esta Real Corporación.

El Dr. Díez Gómez realizó los estudios de Bachillerato elemental y superior en los Institutos “Ramiro de Maeztu” y “San

Isidro” de Madrid, obteniendo la calificación de Sobresaliente y Matrícula de Honor. Sus estudios universitarios los realiza en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, finalizándolos en 1982 con un brillante expediente (23 matrículas) y premio extraordinario. El mismo año obtiene el grado de Licenciado con la calificación de sobresaliente y premio extraordinario. Posteriormente en 1985 obtiene el Grado de Doctor en Medicina y Cirugía con la Tesis titulada “Efectos de la somatostatina sobre las propiedades electromecánicas y los flujos de ^{45}Ca en el miocardio aislado de cobayo” con la calificación de Apto *Cum laude* y Premio Extraordinario. Actualmente, es Facultativo Especialista en Endocrinología en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Al logro profesional de Juan José ha contribuido sustancialmente su distinguida esposa Maite, médico especialista en Estomatología, que ha sabido aceptar renunciaciones y sacrificios, y en la que ha encontrado, en la vida y en el trabajo, un apoyo inestimable. Este meritorio y feliz cuadro conyugal se mejora, aún más si cabe, con su maravillosa hija Teresa, que estudia Bachillerato y habla perfectamente 5 idiomas, incluido el chino. La familia se enriquece con su abnegada y querida madre y su hermana, también Médico de profesión. A todas mi más sincera enhorabuena.

Comentarios a su *curriculum vitae*

El mismo año de obtener el Título de Doctor, el Dr. Díez Gómez gana la oposición de Médicos Internos y Residentes y cuatro años más tarde con el número 1 la de Médicos Especialistas en Endocrinología y Nutrición. A partir de entonces sus actividades transcurren en el Hospital Ramón y Cajal donde realiza su trabajo profesional y su investigación. En este punto tengo que resaltar que el Dr. Díez es un científico preocupado no sólo por aportar algo nuevo al conjunto de conocimientos sino también por dar sentido y trascendencia a su trabajo. No se limita a diseñar un experimento y realizar una serie de métodos, sino que interpreta los resultados obtenidos situándolos dentro de las proposiciones iniciales y convierte el tema de su trabajo en algo consustancial a la salud y al bienestar humano.

Los científicos de la Universidad y del CSIC acusan a veces a los investigadores de las instituciones hospitalarias de no preocuparse por las explicaciones profundas de los fenómenos que observan y de que sólo les interesan los problemas eminentemente prácticos. Y, sin embargo, hay entre los diferentes tipos de investigación relaciones de causalidad muy importantes que, generalmente, son muy sutiles y difíciles de entender. Una de las manifestaciones de esta incompreensión es un cierto elitismo que prospera en los ambientes académicos, que estima, por encima de todo la dedicación a las cuestiones teóricas o abstractas y que menosprecia los trabajos aplicados. Es preciso rechazar frontalmente esta opinión y proclamar que el valor de la ciencia no debe estar nunca en la lejanía de las preocupaciones del hombre medio, sino es su capacidad de mejorar la vida de las gentes, de generar nuevas ideas o de lograr un mejor entendimiento en la sociedad. No sería mala divisa para esos científicos aquellos versos en los que Antonio Machado habla de quienes *“piensan que saben, porque no beben el vino de las tabernas”*.

Las líneas de investigación que el Dr. Díez Gómez ha abordado, se centran, como no podía ser de otra forma, en la especialidad a la que ha dedicado su vida profesional. Así, ha estudiado varios aspectos de las enfermedades hipofisarias desde los factores de crecimiento, la regulación de las secreciones y los aspectos nutricionales en pacientes urémicos y ancianos. Fruto copioso de su excelente calidad y de su ardua y entregada acción investigadora son los 190 trabajos publicados en revistas nacionales y extranjeras del mayor prestigio científico, los 13 capítulos de libros de su especialidad, y las 119 ponencias a Congresos Nacionales y las 114 a Congresos Internacionales.

Su ilusión por adquirir una sólida formación profesional e investigadora le ha llevado a realizar 106 Cursos de formación y es poseedor de 15 Títulos Universitarios de Master, de Experto y de Especialista Universitario. De entre los más de dos docenas de premios y distinciones que adorna al Dr. Díez Gómez destacamos, además de lo ya anteriormente indicados, el Premio “Gregorio Marañón” de la Academia Médico-Quirúrgica Española y el Premio de la Real Academia de Doctores. Es miembro de la Sociedad de Endocrinología y Diabetes de la Comunidad de Madrid, miembro de la *European Society for Clinical Investigation*, miembro de la Junta Directiva de la Sociedad

Española de Endocrinología y Nutrición y revisor de varias revistas en el campo de Endocrinología.

Comentarios a su discurso

El magnífico discurso del Dr. Díez Gómez que acabamos de escuchar gira en torno a la investigación que cultiva. No creo, evidentemente, en la contestación crítica, sobre todo hoy en que la especialización hace muy difícil la múltiple penetración erudita en diferentes campos. Pero si creo que el encargado por la Academia para dar esta bienvenida debe poder penetrar en la esencia del tema con el simple cometido de mostrar a los académicos y a los amigos, que en este acto entrañable nos acompaña algo más que el discurso científico del recipiendario. Es necesario pregonar algo sobre la importancia, el significado y la trascendencia de lo expuesto.

Como bien ha explicado el Dr. Díez Gómez, el envejecimiento es la serie de modificaciones morfológicas, psicológicas, bioquímicas y funcionales que origina el paso del tiempo sobre los seres vivos. Hasta la fecha son muchas las doctrinas propuestas que tratan de explicar las causas de este declinar, pero, realmente, no hay ninguna que satisfaga plenamente el fenotipo de la senectud. Se sabe que los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en la etiología de las patologías relacionadas con la edad y del envejecimiento mismo. Los cambios demográficos que afectan a una gran parte de la humanidad, están llevados a una mayor expectativa de vida, pero también asociado a una edad avanzada surge un incremento de las patologías y las discapacidades físicas.

Dada la complejidad del proceso de envejecimiento, han surgido cerca de 300 teorías que intentan responder a la pregunta ¿por qué envejecemos? La Dra. de la Fuente, una autoridad en este tema, es partidaria de agrupar las teorías más relevantes en dos grandes grupos: las denominadas “teorías deterministas”, que consideran a los genes como únicos responsables del envejecimiento, y las “teorías estocásticas” o “epigenéticas”, que aunque tienen en cuenta la participación de los genes, otorgan también un papel relevante a los factores ambientales. Entre las primeras es muy conocida la teoría del límite mitótico, que supone que las células tienen un reloj endógeno que marca el número de divisiones (mitosis), que son capaces de realizar y

la teoría de los telómeros y la telomerasa, en que el acortamiento en cada división celular de los extremos de los cromosomas -los telómeros- estaría relacionado con la tasa de envejecimiento, de manera que el fin de la división celular se produciría cuando se llegara al total acortamiento de los mismos.

Las teorías estocásticas proponen que el envejecimiento se produce por las alteraciones que ocurren en forma aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo; los factores del medio ambiente tienen, por tanto, un papel fundamental. De las teorías incluidas en este apartado se pueden destacar, entre otras, las basadas en el envejecimiento de los sistemas fisiológicos. Teniendo presente que una característica del envejecimiento es la menor capacidad que exhiben el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario, que son los que directamente intervienen en el mantenimiento de la homeostasis corporal. Otro grupo relevante son las “teorías metabólicas”, que se centran en las alteraciones que el experimenta metabolismo con el paso del tiempo; en este grupo se incluye la teoría de los entrecruzamientos, que se basa en que en el metabolismo celular se producen sustancias que favorecen la unión de macromoléculas, como ADN, ARN o proteínas. Este proceso aumenta la resistencia de las mismas a su degradación y, en el caso del ADN, pueden originarse mutaciones.

También pertenece al grupo de las teorías estocásticas “la teoría de los radicales libres o de la oxidación”. Los radicales libres o especies reactivas de oxígeno son átomos o grupos de átomos derivados del oxígeno, que pueden existir independientemente y que contienen uno o más electrones desapareados; son producidos continuamente en el metabolismo celular como consecuencia de la utilización del oxígeno. Los radicales libres no sólo pueden causar el envejecimiento, sino que también intervienen en otros procesos degenerativos como el cáncer, la arteriosclerosis o la inmunodeficiencia. El normal funcionamiento de nuestro organismo implica un delicado equilibrio entre los niveles de sustancias oxidantes que producimos y los de las defensas antioxidantes de que dispongamos para neutralizarlos. Es la pérdida de este equilibrio, lo que conduce al estrés oxidativo que subyace a la enfermedad y al envejecimiento.

En la actualidad se considera que el envejecimiento es el efecto acumulativo de la interacción de muchas influencias a lo largo de la

vida. Y que las situaciones que afectan el proceso de envejecimiento abarcan la herencia, el medio ambiente, las influencias culturales y psicológicas, la dieta, el ejercicio físico, las enfermedades previas, etc. Cada persona envejece a una velocidad determinada. Algunos organismos comienzan a envejecer a una edad relativamente temprana (30 años) mientras otros lo hacen mucho más tarde. Aunque hay cambios típicos de la edad, estos ocurren a diferentes ritmos y en diferentes grados. No hay una forma razonable de predecir específicamente como envejecerá una persona, incluyendo su edad en años; aún en la misma persona los diferentes sistemas orgánicos envejecen a una velocidad diferente.

Como se sabe, en el genoma, además de la secuencia de ADN que se transcribe en ARN y se traduce en proteínas, existe otro nivel de información: las denominadas marcas o señales epigenéticas, que incluyen una serie de proteínas y metabolitos, que rodean, se apoyan y se unen al ADN, modificando el proceso de transcripción. A diferencia de los genes, las señales epigenéticas se asientan, se borran y se rescriben en instantes.

Estas señales actúan sobre los mecanismos reguladores y, más allá de un cierto umbral, favorecen un proceso de autoaceleración ocasionando alteraciones en la expresión génica. El estrés, particularmente el oxidativo, ejerce un profundo efecto sobre la estructura celular; los cambios teloméricos pueden afectar la transcripción de genes subteloméricos; así mismo, la pérdida de genes silenciados es consecuencia de cambios epigenéticos *in vivo* que también causan alteraciones en la expresión de los genes.

A medida que la edad avanza, todos los órganos sufren cambios, por eso la posibilidad de enfermar se eleva con los años y las patologías asociadas al envejecimiento constituyen uno de los procesos más importantes de la patología humana. El deterioro de los sistemas cardiocirculatorio, respiratorio, osteoarticular y de los órganos de los sentidos, junto con las enfermedades del sistema nervioso, amenazan la calidad de vida de los ancianos. Por ello, como las hormonas tiroideas regulan, principalmente, el metabolismo del músculo esquelético, corazón, hígado, cerebro y riñones, los cambios en sus concentraciones provocan importantes alteraciones fisiológicas en el organismo que afectan más a personas mayores. Entre estos efectos se incluye la

regulación de numerosas enzimas implicadas en el metabolismo, principalmente, de lípidos y proteínas.

El Dr. Díez Gómez ha expuesto de manera magistral la importancia clínica y biológica de estas hormonas en el envejecimiento. Yo voy a intentar exponer algunos mecanismos moleculares de su acción en la célula. En 1920 se determinaron las estructuras químicas de T_3 (3,5,3'-triyodotironina) y T_4 (3,5,3',5'-tetrayodotironina o tiroxina). Cada una consta de dos moléculas del aminoácido tirosina unidas por un átomo de oxígeno y una cadena lateral; el anillo más próximo a la cadena se identifica como interno y el más distante como externo. Las señales transmitidas por las hormonas son notablemente estables como consecuencia de su larga vida media: De 6 a 9 días para la T_4 y de 24 a 36 horas para la T_3 .

La glándula tiroides es estimulada por la TSH (*thyroid-stimulating hormone*) por parte de la hipófisis. La TSH se encuentra bajo el control de la hormona liberadora de tirotropina, TRH (*thyrotropin-releasing hormone*), de origen hipotalámico, y también por una inhibición feed-back de las hormonas tiroideas sobre la hipófisis. La TSH se une con gran afinidad a receptores específicos de la glándula tiroides. El receptor de TSH es una glucoproteína de unos 100.000 daltons que posee un dominio en su extremo amino terminal al que se une el TSH y otro dominio en su extremo carboxílico que atraviesa la membrana. Las hormonas tiroideas son sintetizadas en la glándula tiroides y aunque el precursor de T_4 y T_3 es la tirosina, en el proceso de síntesis no interviene el aminoácido libre, sino los residuos de tirosina que forman parte de la tiroglobulina, una proteína dimérica de 660.000 daltons que se sintetiza en las células foliculares del tiroides. La tiroglobulina se almacena en los folículos tiroideos en forma de gotículas coloidales que contienen aproximadamente el 75% de dicha proteína.

La síntesis de las hormonas tiroideas se inicia con la acumulación de yodo. Este es un proceso en que se consume energía y mediante el cual se consigue alcanzar concentraciones de yodo 10.000 veces mayores que las existentes en el plasma y en el que interviene una Na^+ , K^+ -ATPasa sensible específicamente a la TSH. Posteriormente el yodo se une covalentemente a los residuos tirosínicos de la tiroglobulina. El yodo es oxidado por el H_2O_2 dando lugar a un ión de

yodo cargado positivamente que reacciona con las tirosinas de la tiroglobulina y da lugar a monoiodotirosinas que forman parte de la cadena polipeptídica de la tiroglobulina. Las monoyodotirosinas experimentan una segunda reacción muy parecida a la anterior y se convierten en diyodotirosinas. La unión de dos diyodotirosinas da lugar a T_4 , mientras que el de una monoyodotirosina y una diyodotirosina da lugar a T_3 . Cada dímero de tiroglobulina puede contener hasta 8 moléculas de tirosina. Aunque la tiroglobulina contiene 120 tirosinas, se cree que para la síntesis de hormonas tiroideas sólo se utilizan unas pocas situadas en las proximidades de los extremos amino y carboxílico.

Las hormonas tiroideas son transportadas en la sangre unidas casi totalmente a proteínas fijadoras específicas. Las formas ligadas de las hormonas carecen de actividad, no obstante son liberadas con rapidez cuando se requieren. La forma ligada de T_4 constituye el 99,97% de la T_4 total, mientras que la de la T_3 constituye el 99,80% de su forma circulante. Estas proteínas fijadoras son de tres tipos: La globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG, *thyroxine-binding globulin*) que transporta aproximadamente el 80% de la T_4 y el 55% de la T_3 . La TBG es una glucoproteína con un peso molecular de 54.000 y un único sitio de unión para cada molécula, con una constante de asociación de $10^{10} M^{-1}$ para la tiroxina y de $10^9 M^{-1}$ para la T_3 . La prealbúmina fijadora de hormonas tiroideas (TBPA, *thyroxine-binding prealbumin*) que es una proteína de 55.000 daltons que posee dos sitios de unión a la hormonas y cuyas constantes de asociación son de dos ordenes de magnitud menor que la de la TBG; sin embargo, debido a que su concentración en plasma es mucho más elevada, la TBPA une, aproximadamente, el 15% de la T_4 total y el 25% de la T_3 . La tercera proteína es la albúmina tiene un peso molecular de 69.000 y entre seis y ocho sitios de unión para las hormonas tiroideas. Aunque su constante de asociación es baja (entre 10^5 y $10^7 M^{-1}$), su concentración en sangre es muy alta, por lo que une el 5% de la T_4 y el 20% de la T_3 .

Se han encontrado proteínas que se unen a las hormonas tiroideas en la membrana plasmática del citoplasma, en las mitocondrias y en el núcleo. Entre estas localizaciones, el único lugar en donde se ha conseguido demostrar que las hormonas tiroideas desempeñan una función importante es el núcleo, donde se unen a receptores específicos y los activan de tal manera que pueden reconocer elementos específicos de respuesta de los genes sensibles a estas hormonas, iniciándose la

transcripción. Se ha descrito una proteína en la membrana plasmática que podría actuar como sistema de transporte para la captación de hormonas tiroideas por parte de las células. No obstante, se piensa que la T_3 y T_4 penetran en las células por difusión simple y que en el citoplasma la T_4 se transforma en T_3 mediante la desyodasa de tipo I; esto es, la T_4 puede considerarse una prohormona, un precursor de la T_3 que sería la auténtica hormona tiroidea.

Las 5-desyodasas son enzimas implicadas en la monodesyodación de la T_4 y se han identificado tres tipos: La 5-desyodasa tipo I (5D-I), capaz de eliminar átomos de yodo tanto del anillo interno como del anillo externo de la T_4 . La eliminación del yodo en la posición 5' da lugar a la T_3 mientras que la eliminación del yodo en la posición 5 da lugar a la forma inactiva denominada rT_3 . La 5D-I es la responsable de la mayor parte de la T_3 circulante y se expresa además de en el tiroides, en el pulmón y en los riñones. La 5-desyodasa tipo II (5D-II) resulta vital para la generación de T_3 en el sistema nervioso central. También se expresa en la adenohipófisis y en la placenta y sólo elimina átomos de yodo del anillo interno. La 5-desyodasa tipo III (5D-III) se caracteriza porque únicamente es capaz de eliminar al átomo de yodo de la posición 5, es decir del anillo interno dando lugar a la formación de rT_3 .

En los últimos años la mayoría de los trabajos referentes al mecanismo de acción de las hormonas tiroideas se han centrado en la identificación de los genes que pueden ser regulados por las hormonas tiroideas, concretamente la T_3 , en diferentes tejidos. Entre estos genes, los más estudiados han sido el de la hormona de crecimiento y la hormona tirotrópica en la hipófisis anterior, el de la enzima málica en el hígado y el de la cadena pesada de la α miosina del miocardio. Actualmente se piensa que la mayoría, si no todos, los efectos conocidos de estas hormonas son mediados a través de su unión a receptores nucleares específicos de las células blanco. Estos receptores son factores de transcripción capaces de llevar a cabo tres funciones principales: a) Reconocer la hormona. b) Unirse a secuencias específicas de ADN que se denominan TREs (*Thyroid Responsive Elements*) y HREs en general (*Hormone Responsive Element*), y c) Producir transactivación dependiente de T_3 de aquellos genes que poseen TREs.

El receptor de T₃ pertenece a una amplia familia de proteínas nucleares con estructura modular que incluye los receptores de las hormonas esteroideas y las vitaminas A y D, todos los cuales son factores de transcripción dependientes de ligando. El análisis con mutantes y la comparación de las secuencias aminoacídicas ha permitido identificar en todos los componentes de esta familia: un dominio N-terminal muy variable, y que en el caso del receptor T₃ es de tamaño pequeño, un dominio central muy bien conservado y rico en cisteínas y un dominio C-terminal relativamente conservado. En el receptor T₃ el dominio N tiene poca relevancia y el C-terminal es muy complejo, sin embargo el central es el responsable de la unión al ARN además de participar en los procesos de dimerización y de transactivación. Se ha comprobado que el dominio central es una secuencia de 66 a 68 aminoácidos, 20 de los cuales, incluyendo 9 cisteínas, se conservan en toda la familia. Las 9 cisteínas forman dos complejos de coordinación con el Zn²⁺ y originan los denominados dedos de zinc que participan en el reconocimiento del ADN. Las 4 primeras cisteínas forman el primer dedo que tiene un lazo de 13 aminoácidos entre las cisteínas 2 y 3; el segundo dedo lo forman las otras cisteínas 6 a 8, tienen 12 aminoácidos en el lazo y está separado por una región de 15 a 17 aminoácidos del primer dedo. Ninguno de los dedos por sí solos es capaz de conferir funcionalidad a la proteína. El análisis mutacional ha permitido localizar dos secuencias dentro de esta región que se denominan cajas D y P. La caja D incluye cinco aminoácidos, entre ellos la cisteína, situados en la base C-terminal del primer dedo y que a través del surco mayor del ARN reconoce la secuencia de bases. De acuerdo con esta secuencia se divide la familia de receptores en dos subfamilias, la de los receptores para los glucocorticoides, que incluye también los receptores de los mineralcorticoides, andrógenos y progesterona, y cuya secuencia de aminoácidos en la caja D es (GSCKV)¹ y la de los receptores de los estrógenos y T₃ y cuya secuencia es (EGCKA) para el receptor de estrógenos y EGCKG para el de T₃. La caja P está en la base N-terminal del segundo dedo y juega un papel fundamental en la determinación de la distancia entre las secuencias repetidas que constituyen el HRE. El cambio de sólo tres aminoácidos (G, S y V por E, E y G) en el receptor de glucocorticoides es suficiente para hacer que este receptor

¹ G,S,C,K,V,E y A corresponden a los aminoácidos glicocola, serina, cisteína, lisina, valina, ácido glutámico y alanina, respectivamente.

transactive, de forma dependiente de glucocorticoides, los genes que son controlados específicamente por el receptor de estrógenos.

Las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el control del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, siendo el hígado el órgano blanco primordial de la acción directa de las mismas. Otros efectos son indirectos, ya que su actividad se controla por acción de distintas hormonas como la insulina, el glucagón, y los esteroides. Por ejemplo, la T_3 potencia los efectos de la insulina, aumentando por tanto la asimilación y el metabolismo de la glucosa. La combinación de estos factores es la responsable de las respuestas anormales a la glucosa que se observan en individuos hipertiroideos. Los efectos directos de hormonas tiroideas sobre el metabolismo hepático suelen ser bifásicos: a dosis bajas estimulan la síntesis del glucógeno, mientras a dosis altas lo que predomina es la glucogenólisis. Lo mismo pasa con el metabolismo lipídico, en que estas hormonas estimulan tanto la síntesis como la degradación de los ácidos grasos.

Dentro de las enzimas hepáticas reguladas por T_3 las enzimas lipogénicas (acetil coenzima A carboxilasa, ácido graso sintetasa, citrato liasa, enzima málica y las enzimas de la ruta de los fosfatos de pentosa como la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y la 6-fosfogluconato deshidrogenasa) han sido la más estudiadas. La enzima málica constituye uno de los modelos empleados para el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas en el hígado. Esta enzima cataliza, utilizando $NADP^+$ como coenzima, la descarboxilación oxidativa del malato a piruvato; en esta reacción se produce $NADPH$ que es la fuente principal de equivalentes de reducción para la síntesis *de novo* de los ácidos grasos. La respuesta de la enzima málica, y en general de todas las enzimas lipogénicas, a la T_3 depende de la dieta. En ratas alimentadas con una dieta alta en carbohidratos y baja en grasa, la concentración de la hormona es 10 veces superior que en animales alimentados con una dieta control. Este efecto sinérgico, que se observa entre las hormonas tiroideas y los carbohidratos, se pueden reproducir en cultivo primario de hepatocitos, donde se ha visto que la inducción de enzima málica requiere la presencia de insulina en el medio y que la señal proveniente de los carbohidratos parece proceder del metabolismo intracelular dependiente de insulina. La regulación de la enzima málica por la dieta y T_3 tiene lugar antes de la traducción, ya que ambos factores modifican los niveles del mRNA de la enzima málica. En este aspecto se ha

observado que dosis máximas de T_3 producen un incremento de aproximadamente sólo 3,5 veces en los niveles de transcripción del gen en hígado. Este aumento es notablemente menor que el que se produce en los niveles del mensajero de otras hormonas (hasta 14 veces), por lo que es muy posible que las hormonas tiroideas actúen estabilizando al precursor nuclear o al mensajero maduro.

El estudio de los mecanismos implicados en la regulación de la transcripción génica de la enzima málica se ha centrado en las secuencias *cis* responsables de la regulación. El control de la transcripción por hormonas implica una serie de interacciones muy complejas entre secuencias reguladoras *cis* en el ADN con proteínas *trans* reguladas que transmiten la señal hormonal al gen. En los últimos años se han caracterizado varias de estas secuencias *cis* y *trans* en genes regulados por T_3 . De los estudios realizados sobre el gen de la enzima málica se puede concretar que tiene mas de 1000kb, 14 exones y el sitio -50 (50kb antes del origen de transcripción) hipersensible e inducible por T_3 y que está estrechamente correlacionado con el estado tiroideo y con el ritmo de transcripción de este gen. Alrededor de -15 kb en el ADN se encuentra otro sitio sensible a la DNasa que une factores de transcripción dependientes de T_3 . Estos datos sugieren que el gen de la enzima málica es regulado por la interacción directa del receptor T_3 (unido a su TRE) con otras proteínas de la maquinaria transcripcional de la célula.

La S_{14} es una proteína descubierta en 1981 y, aunque no se conoce exactamente su función, se han realizado experimentos que indican que puede estar implicada en la síntesis de lípidos. En mARN para esta proteína solo está presente y es regulado por la T_3 en tejidos típicamente lipogénicos como el hígado, tejido adiposo y glándula mamaria. Al contrario de lo que ocurre para el mARN de la enzima málica, el mARN- S_{14} es una de los mensajeros que responde muy rápidamente a las hormonas tiroideas. Su tiempo de latencia después de la administración de T_3 a animales hipotiroideos es de sólo 20 minutos. El mensajero de la S_{14} , además de las hormonas tiroideas, es regulado por los carbohidratos, la variación circadiana y el glucagón.

La fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) es una enzima clave en la gluconeogénesis que también se halla bajo el control de las hormonas tiroideas. Igual que los genes de la enzima málica y de la S_{14}

se encuentra bajo control multihormonal, siendo el cAMP, y por tanto todas las hormonas que regulan sus niveles intracelulares, un regulador muy potente de la transcripción de este gen. La concentración de mRNA-PEPCK aumenta rápidamente en respuesta a la T_3 ; este aumento es debido a un efecto directo sobre los niveles de transcripción y se produce tanto en presencia de niveles normales como elevados de cAMP; la actividad persiste durante un largo periodo de tiempo (8-13 horas).

La ácido graso sintetasa (AGS) es el sistema multienzimático de la síntesis de ácidos grasos. Su gen, como el de las anteriores enzimas, está sujeto a una regulación multifactorial. La inducción por T_3 de los niveles de mRNA-AGS requiere la presencia de insulina y se debe, al igual que ocurre con S_{14} , a una regulación a nivel transcripcional. En experimentos realizados sobre animales se ha observado que el aumento provocado por T_3 se realiza en varias etapas: en la primera hora se produce un incremento de, aproximadamente, dos veces superior, a las doce horas de 4-6 veces y a las veinticuatro horas de 10 veces. Se ha comprobado que el aumento de la etapa inicial es debido a la acción directa de la hormona, mientras que los aumentos posteriores son debidos a efectos a través de un factor de transcripción esencial para la expresión del gen.

El efecto de las hormonas tiroideas sobre el cerebro se conoce desde los años 50 en que se estableció una relación causal entre la deficiencia de estas hormonas y los daños en el sistema nervioso central. Sin embargo, el conocimiento del mecanismo de acción de estas hormonas sobre el cerebro está aún por desarrollarse plenamente. Igual que en el hígado la hormona T_3 ejerce sus acciones a través de receptores nucleares. Se han identificado varios genes regulados por la hormona tiroidea que intervienen en la mielinización, diferenciación terminal de oligodendrocitos, formación de sinapsis y arborización dendrítica. El gen que codifica la proteína básica de la mielina es una diana directa de la hormona cuyo efecto es mediado a través de $Tra1$ y del factor de transcripción E2F1. La T_3 ejerce importantes funciones sobre las mitocondrias actuando sobre la transcripción del ADN mitocondrial. Se han descrito genes mitocondriales regulados por la hormona tiroidea *in vivo* como las ARN 12S y 16S, la citocromo oxidasa y la subunidad 3 de la NADH deshidrogenasa.

La hormona tiroidea controla la expresión de los genes implicados en la diferenciación terminal como son los reguladores del ciclo celular, las proteínas del citoesqueleto, las neurotrofinas y las proteínas de la matriz. Entre los reguladores del ciclo celular se encuentran el E2F1, el p53, las ciclinas y los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas. La morfología de las células neurales viene determinada por el citoesqueleto, que consiste en microtúbulos (tubulina), microfilamentos (actina) y filamentos intermedios. La hormona T₃ regula la expresión de las tubulinas $\alpha 1$ y $\alpha 2$, así como la de la $\beta 4$. También las proteínas asociadas a microtubulos (MAPs) dependen de la acción de la hormona, especialmente la MAP2, sobre la que se ejerce un control postranscripcional. La hormona tiroidea también interviene en la maduración de la proteína Tau durante el proceso de corte y empalme (*splicing*) del mRNA.

También en este órgano la hormona tiroidea controla la expresión de la neurogranina (RC3), que es un sustrato de la proteína quinasa C, a la cual se une la calmodulina en ausencia de Ca²⁺. La proteína quinasa C es una enzima muy abundante en el cerebro, está implicada en procesos tan importantes como el establecimiento de la sinapsis y la secreción de neurotransmisores. El gen RC3 se regula de forma directa por T₃ a través de un elemento de respuesta situado en el primer intrón del gen. La T₃ también regula la expresión de *Tubby*, un gen del hipotálamo y otros genes implicados en señalización, que actúan a través de proteínas G. Así mismo interviene en la regulación, a nivel de promotor, del factor de transcripción NGF1-A y del BTEB, y de una manera general participa en los procesos de maduración y estabilización del mRNA de la célula.

He intentado contestar de manera sucinta al discurso del Dr. Díez Gómez describiendo algunas de las acciones de las hormonas tiroideas a nivel molecular en células hepáticas y cerebrales. Es evidente la relación que existe entre las actividades hormonales en numerosas biomoléculas y el conjunto de acciones fisiopatológicas en el proceso de envejecimiento. Y esto es lo que inteligentemente ha captado nuestro recipiendario para elaborar, con un acierto pleno, su discurso de entrada.

Estudios como los expuestos aquí, en esta maravillosa Sala que generosamente nos ha cedido la Real Academia Nacional de Farmacia y a la que expresamos nuestra gratitud, no sólo serán esenciales para

esclarecer las funciones de los genes, sino también para descifrar las enfermedades tiroideas y aplicar una terapia adecuada e incluso una medicina preventiva y predictiva que permita conocer la susceptibilidad o predisposición de las personas mayores a dichas enfermedades.

Excmos. Señoras y Señores Académicos:

Se ha incorporado hoy a la Real Academia de Doctores un científico extraordinario, modelo de lo que actualmente debe ser un investigador, arquetipo de hombre estudioso, trabajador y organizador que necesita la sociedad para resolver sus problemas. Savia que perfundirá en nuestra Corporación con renovados bríos, porque como buen investigador siempre está insatisfecho con los hallazgos que como reza el Epistolario de Séneca *“Nunca se descubriría nada si estuviéramos satisfechos con lo descubierto”*. Conocedor de sus cualidades humanas y científicas, estoy seguro que contribuirá al progreso de la Endocrinología española; por ello, en nombre de esta Institución de la que nos sentimos muy honrados en pertenecer, y en el mío personal, con un fuerte abrazo le damos la más cordial bienvenida.

Muchas gracias

