

Función tiroidea y asma de difícil control

F.R. Jerez, V. Plaza, J. Tárrega, P. Casan y J. Rodríguez*

Departament de Pneumologia. *Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

El hipertiroidismo puede ocasionar un deterioro del paciente asmático, por lo que se ha recomendado investigar la función tiroidea en los asmáticos que presentan una evolución clínica desfavorable.

El objetivo de este estudio ha sido establecer si es útil determinar sistemáticamente la función tiroidea en todos los pacientes con asma de difícil control (ADC).

Prospectivamente, se incluyeron en el estudio 48 asmáticos que presentaban un deterioro de su enfermedad de causa desconocida. A todos ellos se les practicó: *a*) determinación de tirotrópina (TSH) y, si ésta resultó alterada, de tiroxina libre (FT₄), y *b*) anamnesis dirigida a descartar la existencia de enfermedad tiroidea activa.

En 9 pacientes (19%) había sospecha de enfermedad tiroidea. Se constató una alteración en las concentraciones de TSH únicamente en 5 pacientes (10%) que pertenecían a este grupo, en cuatro estaba disminuida y en uno elevada. Finalmente, en sólo 3 pacientes (6%) se confirmó un hipertiroidismo tras detectarse una FT₄ elevada.

Aunque la frecuencia de hipertiroidismo en la muestra estudiada es superior a la descrita en la población general, el escrutinio bioquímico sistemático de disfunción tiroidea en todos los enfermos con ADC clínico no parece justificado, pues sólo se demostró su presencia en algunos casos en los que existía sospecha clínica de enfermedad tiroidea.

Palabras clave: Asma. Asma de difícil control. Hipertiroidismo.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 429-432)

Introducción

Es conocida la relación entre la enfermedad tiroidea (hiper o hipotiroidismo) y el deterioro del asma¹⁻³. Se han comunicado episodios de crisis de agudización grave de la enfermedad ocasionados por hipertiroidismo^{4,7}, y casos en los que el asma no se llegó a controlar hasta que no se normalizaron las cifras hormonales^{8,9}. Se ha sugerido que existe una relación inversa entre las concentraciones de hormona tiroidea y la respuesta de la

Thyroid function and difficult-to-manage asthma

Hyperthyroidism can cause asthma to worsen, such that analysis of thyroid function has been recommended when the course of asthma is unfavorable.

The aim of this study was to determine whether systematic analysis of thyroid function is useful for all patients with difficult-to-manage asthma.

For prospective study, we enrolled 48 asthmatics whose condition had deteriorated due to no known cause. All patients were studied as follows: *a*) all were assessed for thyrotropin (TSH) levels and, if alterations were detected, we ordered analysis of free thyroxin (FT₄), and *b*) case histories were taken to rule out the existence of active thyroid disease.

Nine patients (19%) were suspected of thyroid disease. TSH levels were abnormal in only 5 (10%) patients in this group (low in four and high in one). Hyperthyroidism was confirmed in only 3 patients (6%) after high FT₄ levels were detected.

Although the frequency of hyperthyroidism in the sample studied is higher than that described for the general population, the systematic investigation of thyroid dysfunction in all patients with difficult-to-manage asthma does not appear justified given that disease could be demonstrated in only some of those who were clinically suspected of thyroid disease.

Key words: Asthma. Difficult-to-manage asthma. Hyperthyroidism.

vía aérea a los betaadrenérgicos¹⁰. Además, con el hipotiroidismo la enfermedad asmática puede mejorar^{3,5}. Por todo ello, y con el objeto de descartar un hipertiroidismo subyacente como causa de deterioro del asma, en la práctica clínica habitual existe la tendencia a realizar estudios de función tiroidea, entre otras exploraciones complementarias, a todos aquellos pacientes que presentan un deterioro inexplicado de su enfermedad. Sin embargo, este proceder no está avalado por estudios que demuestren su utilidad.

Bajo la sospecha de que la universalización de la práctica de estas determinaciones en la población asmática con una mala evolución de su enfermedad tiene bajo rendimiento diagnóstico, nos planteamos el pre-

Correspondencia: Dr. V. Plaza.
Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona.

Recibido: 28-10-97; aceptado para su publicación: 2-6-98.

sente estudio. Así, el objetivo fue conocer cuál es la utilidad de medir sistemáticamente la función tiroidea en todos los pacientes con asma de difícil control (ADC).

Pacientes y métodos

Pacientes

De forma prospectiva se evaluaron 62 pacientes con sospecha de ADC, que de forma correlativa fueron remitidos a una consulta especializada en asma de nuestro hospital. Definimos ADC como aquella enfermedad asmática que presentaba un deterioro clínico o funcional de causa no establecida, durante un período mínimo de 6 meses y que no respondía a un tratamiento correcto instaurado previamente. Fueron excluidos 14 enfermos por no reunir criterios de ADC, por lo que finalmente fueron incluidos en el estudio un total de 48 enfermos.

Datos clínicos

Además de las variables demográficas convencionales habituales, a todos ellos se les recogieron datos acerca de: *a*) la enfermedad asmática: años de evolución, valores espirométricos (establecidos según recomendaciones de la SEPAR)¹¹, gravedad del asma (según la clasificación internacional del asma de 1995)¹², número de ingresos hospitalarios totales y, en el último año, dosis media diaria de esteroides inhalados y existencia de corticodependencia, y *b*) la posibilidad de enfermedad tiroidea: existencia de antecedentes patológicos personales y síntomas actuales compatibles con hiper o hipotiroidismo. Se estableció la posibilidad de sospecha clínica de enfermedad tiroidea cuando existían antecedentes y/o al menos dos signos o síntomas de los más frecuentemente considerados indicativos de disfunción hormonal tiroidea: intolerancia al calor, palpitaciones, taquicardia, ansiedad e inquietud motora y exoftalmos (para el hipertiroidismo), y astenia, letargia, bradipsiquia, intolerancia al frío y caída del cabello (para el hipotiroidismo).

Estudio de la función tiroidea

En todos los enfermos se midieron las concentraciones de tirotrópina (TSH) en el suero mediante inmunoanálisis quimioluminométrico automatizado (ACS: 180[®], Chiron Diagnostics Corp., East Walpole, MA, EE.UU.), cuyo límite de detección es de 0,03 mU/l (2.º IRP 80/558). De acuerdo con la estrategia diagnóstica de disfunción tiroidea seguida en nuestro hospital¹³, a todos los pacientes que presentaron concentraciones anormales de TSH (intervalo de referencia, 0,25-5,0 mU/l) se les determinó la concentración en el suero de tiroxina no unida a proteína (FT₄), también mediante inmunoanálisis quimioluminiscente (ACS: 180[®]). En esta estrategia, la concentración de FT₃ sólo se mide en los enfermos que presenten valores bajo el margen de referencia de TSH y normales de FT₄ (entre 9,5 y 23,0 pmol/l). El hallazgo de una TSH por debajo de lo normal asociada a concentraciones elevadas de FT₄ o FT₃ se consideró indicativo de hipertiroidismo "clínico", mientras que si la TSH es inferior a lo normal y normales la FT₄ y FT₃, el diagnóstico es de hipertiroidismo "subclínico".

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en el estudio fueron incluidos en una base de datos y tratados con el programa estadístico SPSS. Los resultados de las variables cuantitativas son expresados como valores medios con su desviación estándar (DE), y los

de las cualitativas como porcentajes. Utilizamos la prueba de la U de Mann-Whitney para la comparación de las variables cuantitativas y el test de la χ^2 para la comparación de las variables cualitativas. Se tomaron como valores estadísticamente significativos aquellos con un valor para la $p < 0,05$ (intervalo de confianza del 95%).

Resultados

La distribución de la muestra por el sexo demostró que 33 pacientes (69%) eran mujeres y 15 (31%) varones. La media de edad fue de 52 años (DE = 18). Respecto a los hábitos tóxicos, tres (6%) eran fumadores, tres (6%) fumadores pasivos, 12 (25%) ex fumadores y 30 (63%) se declaraban no fumadores.

Datos del asma

La media de años de evolución con asma fue de 16 (13%). Respecto a la gravedad de la enfermedad, 14 (29%) padecían asma persistente moderada y 37 (71%) asma persistente grave. El valor medio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) (expresado como porcentaje respecto a su valor teórico) fue del 66% (21). La media del número total de ingresos hospitalarios por paciente fue de 2,5 (2,5) y la media de ingresos por paciente en el último año de 0,6 (0,7). La dosis media diaria de esteroides inhalados fue de 1.630 μ g (589), valor mínimo 0 y máximo 3.200 μ g. Usaban budesonida 21 pacientes (44%), con una dosis media diaria de 1.562 μ g (714), valor mínimo 400 μ g y máximo 3.200 μ g, y beclometasona 25 pacientes (52%) con una dosis media diaria de 1.760 μ g, valor mínimo 1.000 μ g y máximo 2.000 μ g; 2 pacientes (4%) no utilizaban esteroides inhalados. Eran corticodependientes, 17 pacientes (35%).

Datos de sospecha de enfermedad tiroidea

En 9 pacientes (19%), se podía sospechar la existencia de alteración de la función tiroidea: 2 pacientes tenían antecedentes y síntomas, cuatro sólo antecedentes y tres sólo síntomas. La ansiedad fue común a las 5 pacientes sintomáticas. Una de éstas, además, tenía sensación de palpitaciones (se objetivó fibrilación auricular) y otra presentaba constitución leptosómica, piel fina y refería intolerancia al frío. En la tabla I, se exponen los resultados de las diversas variables analizadas, distribuyendo la muestra en función de la existencia de la supuesta sospecha clínica de padecer enfermedad tiroidea. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, si bien conviene destacar que todos los pacientes con sospecha de enfermedad tiroidea presentaban asma persistente grave y eran mujeres.

Determinaciones hormonales

Cinco enfermas (10%) tenían concentraciones anormales de TSH: cuatro por debajo del límite inferior de los valores de referencia y una por encima. Tres de las

TABLA I
 Datos comparativos entre grupos de pacientes con sospecha o no de enfermedad tiroidea

	Sospecha clínica (n = 9)	Sin sospecha clínica (n = 39)
Edad (años)	60 (20,7)	50,5 (16,7)
Evolución del asma (años)	18,4 (17)	15,5 (11,7)
N.º de ingresos totales	3,1 (3,4)	2,3 (2,3)
N.º de ingresos el año previo al estudio	0,9 (1)	0,6 (0,6)
FEV ₁ al inicio del estudio (% del previsto)	55 (19)	68 (20)
Porcentaje de pacientes con prueba broncodilatadora significativa	29	36
Concentraciones de TSH (mU/l)	2,4 (3)	1,6 (1)
N.º absoluto de eosinófilos ($\times 10^9/l$)	0,133 (0,103)	0,223 (0,118)
Dosis/día de esteroides inhalados (μ g)	1.650 (812)	1.630 (546)

Los resultados se recogen como valor medio (DE), excepto los datos referentes a la prueba broncodilatadora, que están expresados como porcentaje del total de pacientes de cada grupo.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para ninguna de las variables ($p < 0,05$).

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; TSH: tirotopina.

4 enfermas con TSH por debajo de lo normal presentaban además concentraciones elevadas de FT₄, por lo que se consideraron portadoras de hipertiroidismo "clínico". La cuarta paciente con TSH disminuida tenía concentraciones de FT₄ dentro de los límites de referencia y se hallaba en tratamiento con metimazol, pues había sido diagnosticada previamente de hipertiroidismo. La enferma que presentaba una TSH elevada tenía una concentración de FT₄ normal y también era tratada con metimazol por hipertiroidismo.

Las 5 enfermas que presentaron concentraciones anormales de TSH pertenecían al grupo de pacientes con datos clínicos compatibles con enfermedad funcional tiroidea. Por el contrario, ninguno de los 39 asmáticos en los que no se apreciaron manifestaciones clínicas de enfermedad tiroidea presentó anomalías hormonales indicativas de la misma.

Discusión

El hipertiroidismo es 10 veces más frecuente en las mujeres que en los varones. Su prevalencia en las mujeres es de un 0,5% e inferior al 0,1% en los varones¹⁴, mientras que el hipertiroidismo subclínico se presenta con una frecuencia que oscila entre el 0,7 y el 6%, dependiendo de la región y la edad de la población estudiada y de si se incluyen o no individuos en tratamiento con hormonas tiroideas^{15,16}. Por lo tanto, dada la elevada prevalencia del asma y del hipertiroidismo, no es infrecuente observar la coexistencia de ambas enfermedades en un mismo paciente. Sin embargo, se desconocen los mecanismos fisiopatológicos íntimos por los que el hipertiroidismo puede ocasionar un deterioro del asma. Los estudios realizados al respecto indican resultados contradictorios. Por un lado, Harrison y Tattersfield¹⁰ observaron una relación inversa entre la respuesta del músculo liso bronquial a los betaadrenérgicos y la función tiroidea, pero, por otro, Hollingsworth et al¹⁷ no constataron cambios en la respuesta bronquial de 15 asmáticos leves al administrarles triyodotironina. Houlton y Moore¹⁸ propusieron que el estado hipertiroidico disminuiría el catabolismo de las prostaglandinas en la zona pulmonar, por lo que sus acciones se potenciarían en estos pacientes.

Nuestro estudio fue diseñado desde la perspectiva del manejo clínico, intentando responder a una pregunta que en el transcurso de la actividad asistencial diaria en el cuidado del asma se nos planteó: ¿es útil investigar la función tiroidea a todos los asmáticos que no evolucionan correctamente? Teníamos la impresión, por nuestra experiencia previa, de que, a pesar de las recomendaciones al respecto vertidas, efectuar dichas determinaciones a todos estos asmáticos no sólo encarecía nuestra actividad, sino que aportaba un escaso rendimiento diagnóstico en el estudio del ADC.

En nuestra serie, llama la atención la elevada frecuencia de pacientes con patrones hormonales propios de hipertiroidismo clínico (6%), lo que indica la necesidad de identificar portadores de esta enfermedad entre los enfermos con ADC. De esta observación, sin embargo, no ha de inferirse que el escrutinio bioquímico de disfunción tiroidea haya de realizarse rutinaria y sistemáticamente a toda la población de asmáticos con ADC que acuda a nuestras consultas. En nuestros pacientes, las anomalías hormonales sólo se detectaron en 5 de los 9 asmáticos (55%) con sospecha clínica de enfermedad tiroidea, lo que nos hace sugerir que el estudio de la función del tiroides en el ADC debería quedar reservado sólo a aquellos con antecedentes y/o síntomas o signos compatibles con la enfermedad. Así, nuestros resultados, y fundamentalmente la constatación de que en los asmáticos en los que no existe una sospecha clínica de enfermedad tiroidea concomitante, las concentraciones hormonales son normales, permiten responder negativamente a la pregunta planteada o, en todo caso, que no a todos. Por otro lado, nuestro estudio viene a confirmar la sospecha de Irwin et al¹⁹, que ya insinuaron, pero sin datos objetivos que lo avalasen, la poca utilidad de investigar la función tiroidea en todos los pacientes con ADC.

Los resultados del estudio ponen de manifiesto, una vez más, la gran importancia que tienen una correcta anamnesis y una exploración física en el manejo clínico del paciente, quedando la exploración complementaria en cuestión (determinaciones hormonales en este caso) en un segundo plano y supeditada a lo recogido en la historia clínica. Nuestras conclusiones refuerzan la idea de que el uso clínico del laboratorio ha de situarse en el

contexto actual de la medicina, donde se preconiza una práctica clínica basada en la evidencia científica²⁰ y en los datos del análisis del coste-efectividad de la tecnología y las herramientas disponibles para la toma de decisiones²¹.

En definitiva, habida cuenta de que nuestro estudio ha demostrado que sólo algunos de los pacientes con clínica sospechosa de enfermedad tiroidea o antecedentes de haberla padecido presentan alteraciones en la cuantificación de sus hormonas tiroideas, sugerimos que únicamente en estos supuestos se debería descartar la presencia de un hipertiroidismo como causa del ADC. Por tanto, no consideramos indicado determinar, de forma rutinaria, la función tiroidea en todos los pacientes con ADC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fedrick J, Baldwin JA. Thyroid disease and asthma. *Br Med J* 1977; 2: 1.539.
2. Hoffman DA, McConahey WH. Thyrotoxicosis and asthma. *Lancet* 1982; 1: 808.
3. Thyroid disease and asthma [editorial]. *Br Med J* 1977; 2: 1.173-1.174.
4. López Navidad A, Farrerons J, García Ameijeiras A. Agravamiento del asma en tirotoxicosis por amiodarona. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 358-359.
5. Gómez Huelgas R, Porras Vivas JJ, San Román Terán CM, García Calvo MI, García Royán A. Asma bronquial e hipertiroidismo. Consideraciones a propósito de dos casos. *Rev Clin Esp* 1988; 32-34.
6. Gutknecht DR. Asthma complicated by iodine induced thyrotoxicosis. *N Engl J Med* 1977; 296: 1.236.
7. Powell E. Thyroid disease and asthma. *Br Med J* 1978; 1: 305.
8. Ayres J, Clark TJH. Asthma and the thyroid. *Lancet* 1981; 2: 1.110-1.111.
9. Fitzpatrick WJF, Foreman PS, Porter EJB, Beckett AG. Hyperthyroidism and acute bronchial asthma. *Br Med J* 1984; 288: 314-315.
10. Harrison RN, Tattersfield AE. Airway Response to inhaled salbutamol in hyperthyroid patients before and after treatment. *Thorax* 1984; 39: 34-39.
11. Sanchis J, Casán P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 132-142.
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute, 1995; 95-3.659.
13. Rodríguez Espinosa J, Montañés Bermúdez R, Ordóñez Llanos J, Cortés Rius M, González Sastre F. Evaluación de una nueva estrategia para la detección de disfunción tiroidea. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 406-413.
14. Lazarus JH. Hyperthyroidism. *Lancet* 1997; 349: 339-343.
15. Jayme JJ, Landenson PW. Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. *TEM* 1994; 5: 79-86.
16. Utiger RD. Subclinical hyperthyroidism –just a low serum thyrotropin concentration, or something more? *N Engl J Med* 1994; 331: 1.302-1.303.
17. Hollingsworth HM, Pratter MR, Dubois JM, Braverman LE, Irwin RS. Effect of triiodothyronine-induced thyrotoxicosis on airway hyperresponsiveness. *J Appl Physiol* 1991; 71: 438-444.
18. Hault JRS, Moore P. Thyroid disease, asthma and prostaglandins. *Br Med J* 1978; 1: 366.
19. Irwin RS, Pratter MR, Stivers DH, Braverman LE: Airway reactivity and Lung function in triiodothyronine-induced thyrotoxicosis. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1.485-1.488.
20. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71-72.
21. Powe NR, Danese MD, Landenson PW. Decision analysis in endocrinology and metabolism. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 1997; 26: 89-111.