



## Asociación de disfunción tiroidea subclínica con el síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores

### Relation of subclinical thyroid dysfunction to frailty syndrome in older patients.

Oscar Anastacio Prado-Hernández, Alejandro Vega-Quintana, César Alberto Moreno-Cervantes, Sara Luna-Torres, Jorge Luis Torres-Gutiérrez

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la asociación entre disfunción tiroidea subclínica y síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio de casos y controles efectuado de enero de 2016 a junio de 2017 en adultos mayores con síndrome de fragilidad (casos) y sin síndrome de fragilidad (controles). El diagnóstico de síndrome de fragilidad se estableció con los criterios de Fried. Se compararon las concentraciones séricas de TSH y T4 libre en pacientes robustos, prefrágiles y frágiles. También se determinó la razón de momios (OR) para fragilidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo subclínico.

**RESULTADOS:** La edad promedio de los casos (n = 100) y controles (n = 104) fue de 83.2 y 78.1 años, respectivamente ( $p \leq 0.01$ ). Las concentraciones de TSH en sujetos frágiles en comparación con pacientes robustos fueron 3.1 vs 2.7 ng/mL ( $p = 0.5$ ) y las concentraciones séricas de T4 libre fueron 1.26 y 1.32 ng/dL, respectivamente ( $p = 0.315$ ). El OR para fragilidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 1.21 (IC95% 0.39-3.80,  $p = 0.740$ ) y en pacientes con hipertiroidismo subclínico fue OR = 0.74 (IC95% 0.14-3.75,  $p = 0.714$ ).

**CONCLUSIONES:** No existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de TSH ni T4 libre entre pacientes frágiles y robustos. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo subclínico no se asociaron con mayor riesgo de síndrome de fragilidad.

**PALABRAS CLAVE:** Disfunción tiroidea; síndrome de fragilidad; vejez.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the association between subclinical thyroid dysfunction and frailty syndrome in elderly patients.

**MATERIAL AND METHOD:** A case-control study was carried out from January 2016 to June 2017 in older adults with frailty syndrome (cases) and without frailty syndrome (controls). The diagnosis of frailty syndrome was made according to the Fried criteria. The serum levels of TSH and free-T4 were compared in robust, pre-frailty and frailty patients. Also, the odds ratio (OR) for frailty was determined in patients with subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism.

**RESULTS:** The mean age of the cases (n = 100) and controls (n = 104) was 83.2 and 78.1 years, respectively ( $p \leq 0.01$ ). The TSH levels in fragile and robust were 3.1 and 2.7 ng/mL ( $p = 0.594$ ) and the serum levels of free T4 were 1.26 and 1.32 ng/dL, respectively ( $p = 0.315$ ). The OR for fragility in patients with subclinical hypothyroidism was 1.21 (CI95% 0.39-3.80,  $p = 0.740$ ) and in patients with subclinical hyperthyroidism it was of 0.74 (CI95% 0.14-3.75,  $p = 0.714$ ).

**CONCLUSIONS:** There are no significant differences in serum levels of TSH or free T4 between fragile and robust patients. Subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism were not associated with an increased risk of frailty syndrome.

**KEYWORDS:** Thyroid dysfunction; Frailty syndrome; Elderly.

Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, ISSSTE, León, Guanajuato, México.

**Recibido:** 1 de agosto 2018

**Aceptado:** 28 de septiembre 2018

#### Correspondencia

Oscar Anastacio Prado Hernández  
oscarprado11@icloud.com  
Oscarprado592@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Prado-Hernández OA, Vega-Quintana A, Moreno-Cervantes CA, Luna-Torres S, Torres-Gutiérrez JL. Asociación de disfunción tiroidea subclínica con el síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):501-506. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2434>

## ANTECEDENTES

En 1950 aproximadamente 8% de la población mundial era mayor de 60 años, para el año 2000 esta cifra se incrementó a 10% y se espera que alcance 21% para 2050, es decir, se estiman 2000 millones de adultos mayores en todo el mundo para el año 2050.<sup>1</sup>

México no escapa al envejecimiento global, en 2010 la población de adultos mayores fue de 9.67 millones, en 2013 de 10.9 millones, en 2017 de 12.3 millones y, de acuerdo con las proyecciones del Consejo Nacional de Población (CONAPO), en 2050 se incrementará esta población a 36 millones, incluidos 18 millones de mujeres y 14 millones de hombres, es decir, uno de cada 4 mexicanos serán población geriátrica a la mitad del siglo XXI.<sup>2,3</sup>

La fragilidad es un síndrome clínico común en adultos mayores que conlleva mayor riesgo de resultados adversos para la salud, incluyendo caídas, discapacidad incidente, hospitalización y mortalidad.<sup>4-6</sup> Su prevalencia se estima entre 25 y 50% en ancianos.<sup>7,8</sup>

Fried y sus colegas propusieron que las manifestaciones clínicas de fragilidad (debilidad, lentitud, bajo nivel de actividad física, agotamiento autoinformado y pérdida involuntaria de peso) se relacionan con un ciclo de equilibrio energético negativo y sarcopenia, con disminución de la fuerza y de la tolerancia al esfuerzo.<sup>9,10</sup>

Se han descrito alteraciones en diversos sistemas y aparatos en pacientes con síndrome de fragilidad, incluidos los sistemas músculo-esquelético, cardiovascular, hematológico y endocrino.<sup>11-14</sup>

Aunque la disfunción tiroidea subclínica y la fragilidad son comunes entre adultos mayores, los datos de la relación entre estas dos condiciones son conflictivos. Virgini y colaboradores,

al evaluar la relación entre disfunción tiroidea subclínica y síndrome de fragilidad, encontraron que los pacientes con hipertiroidismo subclínico tuvieron mayor riesgo de fragilidad en comparación con los eutiroideos (OR = 2.48, IC95% 1.15-5.34) en un análisis transversal-analítico, aunque en el seguimiento a cinco años ni el hipo ni el hipertiroidismo se vincularon consistentemente con mayor incidencia de fragilidad ni con sus componentes.<sup>15</sup> Otro estudio encontró que concentraciones altas de tiroxina libre (T4 libre) se relacionan con mayor riesgo de síndrome de fragilidad.<sup>16</sup> Sin embargo, aún es poca la asociación entre síndrome de fragilidad y disfunción tiroidea. Por lo que, con la intención de contribuir a establecer con certeza estos hallazgos, este estudio pretende determinar la asociación entre disfunción tiroidea subclínica y síndrome de fragilidad en pacientes adultos mayores.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, de casos y controles realizado en adultos mayores con síndrome de fragilidad (casos) y sin síndrome de fragilidad (controles) del Hospital Regional del ISSSTE en León, Guanajuato que fueron atendidos de enero de 2016 a junio de 2017. La información obtenida de los expedientes fue: edad, género, peso, talla, IMC, cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), cifras de TSH y T4 libre, así como el diagnóstico de fragilidad de los pacientes.

El diagnóstico de síndrome de fragilidad se estableció con los criterios de Fried; es decir, se consideraron con síndrome de fragilidad los pacientes con tres o más de los siguientes criterios: pérdida de peso involuntaria de al menos 5 kg durante el año precedente, agotamiento, disminución de la fuerza muscular, actividad física reducida y velocidad lenta para la marcha.<sup>9</sup> Se excluyeron los individuos en tratamiento antitiroideo, con administración de hormonas tiroideas o amiodarona.



Las concentraciones de referencia de T4 libre fueron 0.7-1.48 ng/dL y de TSH 0.35-4.94 mUI/mL. Se consideró hipertiroidismo subclínico con valores de TSH < 0.55 mIU/L y concentraciones normales de T4 libre; eutiroidismo con valores de TSH de 0.55-4.78 mIU/L e hipotiroidismo subclínico cuando los valores de TSH fueron > 4.78 mIU/L con concentraciones normales de T4 libre.

Se compararon las concentraciones séricas de TSH y T4 libre en pacientes robustos, prefrágiles y frágiles. También se comparó la incidencia de individuos robustos, prefrágiles y frágiles entre pacientes con hipotiroidismo subclínico, eutiroidismo e hipertiroidismo subclínico. Se calcularon razones de momios (OR) para fragilidad en individuos con hipo e hipertiroidismo subclínico utilizando tablas de 2 x 2 y  $\chi^2$  como prueba inferencial. Para comparar variables cuantitativas entre grupos se utilizó la prueba t de muestras independientes. El valor  $p < 0.05$  se consideró significativo.

## RESULTADOS

Se incluyeron 204 pacientes, de los que 100 fueron casos y 104 controles. La edad promedio en los casos y controles fue  $83.2 \pm 7.1$  y  $78.1 \pm 5.5$  años, respectivamente ( $p = 0.000$ ). No hubo diferencias entre grupos en el género ni en el porcentaje de pacientes institucionalizados. Los pacientes frágiles tuvieron significativamente menor peso ( $63.1 \pm 13.0$  vs  $68.9 \pm 14.5$  kg) e IMC ( $25.9 \pm 5.2$  vs  $27.8 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>), aunque una talla similar ( $156.2 \pm 9.8$  vs  $157.2 \pm 6.3$  cm;  $p = 0.577$ ). También tuvieron menores cifras de presión arterial sistólica ( $119.5 \pm 22.3$  vs  $132.4 \pm 18.0$  mmHg) y diastólica ( $68.2 \pm 10.6$  vs  $75.0 \pm 10.5$  mmHg) que los controles ( $p < 0.05$ ).

### Cuadro 1

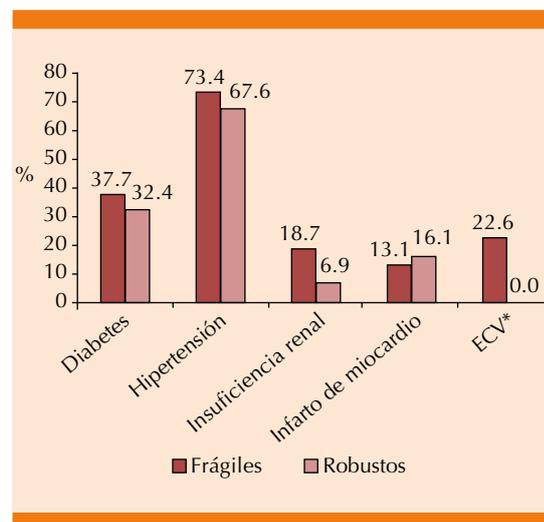
No hubo diferencias significativas entre frágiles y no frágiles en el porcentaje de diabéticos (37.7 vs

**Cuadro 1.** Características generales de los pacientes

Característica	Frágiles	Robustos	Valor de p
Edad (años)	$83.2 \pm 7.1$	$78.1 \pm 5.5$	0.000
Peso (kg)	$63.1 \pm 13.0$	$68.9 \pm 14.5$	0.000
Talla (m)	$1.56 \pm 0.98$	$1.57 \pm 0.6$	0.577
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$25.9 \pm 5.2$	$27.8 \pm 5.4$	0.000
Presión arterial sistólica (mmHg)	$119.5 \pm 22.3$	$132.4 \pm 18.0$	0.009
Presión arterial diastólica (mmHg)	$68.2 \pm 10.6$	$75.0 \pm 10.5$	0.008

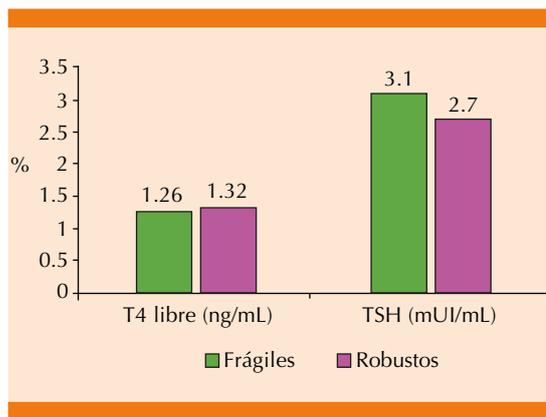
32.4%), hipertensos (73.4 vs 67.6%), nefrópatas (18.7 vs 6.9%) ni en antecedente de infarto de miocardio (13.1 vs 16.1%). Sin embargo, 22.6% de los frágiles contra ninguno de los robustos tuvieron antecedente de enfermedad cerebrovascular ( $p = 0.005$ ). **Figura 1**

Las concentraciones de TSH en frágiles y robustos fueron  $3.1 \pm 2.2$  y  $2.7 \pm 1.9$  ng/mL ( $p = 0.594$ ) y las concentraciones séricas de T4 libre fueron  $1.26 \pm 0.48$  y  $1.32 \pm 0.90$  ng/dL, respectivamente ( $p = 0.315$ ; **Figura 2**). El porcentaje de hipotiroi-



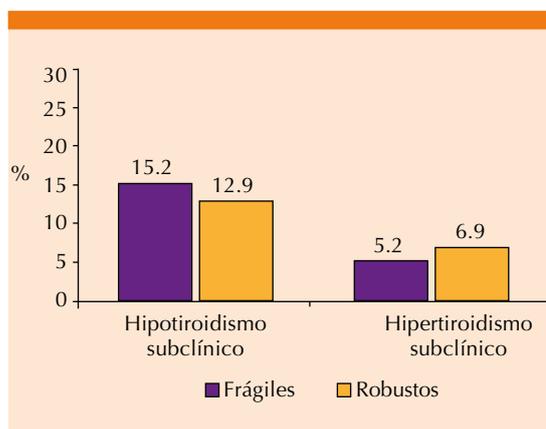
**Figura 1.** Antecedentes patológicos y comorbilidades de los pacientes.

\*  $p < 0.05$ ,  $\chi^2$ .



**Figura 2.** Concentraciones séricas de TSH y T4 libre en pacientes frágiles y robustos. t de muestras independientes = no significativa.

dismo e hipertiroidismo subclínico en pacientes con síndrome de fragilidad fue de 15.2 y 5.2%, respectivamente ( $p = 0.740$ ), mientras que en individuos robustos fue de 12.9 y 6.9%, respectivamente ( $p = 0.714$ ; **Figura 3**). La OR para fragilidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 1.21 (IC95% 0.39-3.80,  $p = 0.740$ ) y en pacientes con hipertiroidismo subclínico fue = 0.74 (IC95% 0.14-3.75,  $p = 0.714$ ).



**Figura 3.** Frecuencia de hipo e hipertiroidismo subclínico en pacientes frágiles y robustos.  $\chi^2 =$  no significativa.

## DISCUSIÓN

Si bien se ha descrito que el ciclo de fragilidad consiste en la acumulación, con el envejecimiento, de los efectos de la falta de ejercicio físico, desnutrición, lesiones, enfermedades que conducen a desnutrición crónica, sarcopenia, alteraciones cardiovasculares y metabólicas, como resistencia a la insulina y disminución de la hormona del crecimiento, testosterona,<sup>17,18</sup> la función tiroidea entre los pacientes frágiles y no frágiles se ha estudiado poco.

Se ha descrito que las concentraciones séricas de hormonas tiroideas en adultos mayores son similares a las concentraciones séricas de adultos de 40-60 años, de hecho, los valores de referencia de TSH y T4 libre son los mismos para pacientes adultos mayores de 60 años y adultos jóvenes.<sup>19</sup> En este estudio se encontraron concentraciones promedio de TSH y T4 libre dentro de rangos de normalidad en los individuos ancianos estudiados. Esto coincide con lo reportado en la bibliografía y aceptado como patrón de referencia.<sup>19,26</sup>

Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias significativas en las concentraciones séricas de TSH y T4 libre entre individuos frágiles y robustos. De manera similar, Yeap y colaboradores no encontraron asociación de las concentraciones de TSH con fragilidad.<sup>15</sup> Aunque a diferencia de este estudio, en el que no hubo mayor probabilidad de fragilidad en ancianos con disfunción tiroidea subclínica, Yeap y su grupo reportaron que los individuos con T4 libre elevada tuvieron mayor probabilidad de fragilidad en un análisis transversal.<sup>15</sup> Asimismo, Virgini y colaboradores hallaron relación de las concentraciones elevadas de T4 libre con mayor prevalencia de fragilidad en un estudio transversal, pero en el seguimiento a cinco años no encontraron asociación de las concentraciones de T4 libre con la incidencia



de fragilidad,<sup>16</sup> esto último coincide con lo encontrado en nuestro estudio de no asociación de TSH y T4L con fragilidad, ni de hipo e hipertiroidismo subclínico con la probabilidad de fragilidad.

Es posible que, más que asociarse las concentraciones de T4 libre con el síndrome de fragilidad en su conjunto, las concentraciones elevadas de esta hormona se relacionen con componentes específicos del síndrome de fragilidad. En este sentido, Bauer y colaboradores encontraron que concentraciones bajas de TSH se asocian con mayor riesgo de fracturas por osteoporosis y Lee y su grupo observaron que la disfunción tiroidea subclínica se vincula con la incidencia de fracturas de cadera,<sup>20,21</sup> mientras que otros estudios han encontrado asociación de concentraciones elevadas de T4 libre con deterioro cognitivo,<sup>22,23</sup> disminución de la capacidad para realizar actividad física (independientemente de las concentraciones de TSH)<sup>24</sup> y pérdida de peso.<sup>25</sup>

Se sugiere, por tanto, evaluar en futuros estudios por separado la asociación de disfunción tiroidea subclínica con los componentes del síndrome de fragilidad y la realización de estudios de mayor tamaño y con diseños longitudinales para esclarecer el vínculo entre disfunción tiroidea subclínica y la incidencia de síndrome de fragilidad.

## CONCLUSIONES

No existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de TSH ni T4 libre entre pacientes frágiles y robustos, ni se encontró asociación de hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico con riesgo de síndrome de fragilidad. Por lo que, con base en estos hallazgos, se rechaza la asociación entre disfunción tiroidea subclínica y síndrome de fragilidad en ancianos mexicanos.

## REFERENCIAS

1. Organización de las Naciones Unidas. La situación demográfica en el mundo, 2014: informe conciso. Departamento de Asuntos Económicos y Sociales. New York: 2014.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día internacional de las personas de edad 2013. INEGI. Aguascalientes: 2013.
3. Consejo Nacional de Población. Datos de Proyecciones del Consejo Nacional de Población CONAPO. México: 2017.
4. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011;27(1):1-15.
5. Clegg A, Young J. The frailty syndrome. *Clin Med (Lond)* 2011;11(1):72-5.
6. Shamlivan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013;12(2):719-36.
7. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De Los Angeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio MV, Humanes Aparicio S, Larrion Zugasti JL, Gomez-Serranillo Reus M, Rodriguez-Artalejo F, Rodriguez-Manas L; Toledo Study Group. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging* 2011;15(10):852-6.
8. Buckinx F, Rolland Y, Reginster JY, Ricour C, Petermans J, Bruyère O. Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Public Health* 2015;73(1):19.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for phenotype. *J Gerontol* 2001;56:146-156.
10. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(3):255-63.
11. Bellumkonda L, Tyrrell D, Hummel SL, Goldstein DR. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? *Aging Cell* 2017;16(3):444-450.
12. Uchmanowicz I, Wleklík M, Gobbens RJ. Frailty syndrome and self-care ability in elderly patients with heart failure. *Clin Interv Aging*. 2015; 10:871-7.
13. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014; 9:433-41.
14. Gielen E, Verschueren S, O'Neill TW, Pye SR, O'Connell MD, Lee DM, Ravindrarajah R, Claessens F, Laurent M, Milisen K, Tournoy J, Dejaeger M, Wu FC, Vanderschueren D, Boonen S. Musculoskeletal frailty: a geriatric syndrome at the core of fracture occurrence in older age. *Calcif Tissue Int* 2012; 91(3):161-77.
15. Virgini VS, Rodondi N, Cawthon PM, Harrison SL, Hoffman AR, Orwoll ES, Ensrud KE, Bauer DC; Osteoporotic Fractures in Men MrOS Research Group. Subclinical Thyroid Dysfunction and Frailty Among Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(12):4524-32.

16. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Walsh JP, Hankey GJ, Almeida OP, Flicker L. Higher free thyroxine levels are associated with frailty in older men: the Health In Men Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(5):741-8.
17. Michel JO, Lang PO, Zekry D. The frailty process: update of the phenotype and preventive strategies. *Ann Gerontol* 2008;1(1):1-7.
18. Paganelli R, Di Iorio A, Cherubini A, Lauretani F, Mussi C, Volpato S, et al. Frailty of older age: The role of the endocrine-immune interaction. *Current Pharmaceutical Design* 2006;12:3147-3159.
19. 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(8):823-8.
20. Checar J *Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3944-3950, *Lancet* 2012;379:1142-54, *Thyroid* 2014 Feb 1; 24(2):208-214, *Indian J Endocrinol Metabolism* Jul-Aug 2012;Vol 16.
21. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-568.
22. Lee JS, Buzková P, Fink HA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170:1876-1883.
23. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1-E8. [PubMed]
24. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:89-93.
25. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6403-6409.
26. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:50-53.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.