



RINCÓN DEL RESIDENTE

Disfunción tiroidea subclínica. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas

Daniel Cuevas-Ramos,* Bernardo Pérez-Enríquez**

* Residente de Endocrinología. ** Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Clínica de Tiroides. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Subclinical thyroid dysfunction. Diagnostic and therapeutic considerations

ABSTRACT

Mild thyroid dysfunction is a biochemical diagnosis classified either as subclinical hypo or hyperthyroidism. It can occur in young patients with a frequency that increases with age, presenting higher morbidity and mortality then. To suspect the diagnosis, it is important to keep in mind some of the nonspecific signs and symptoms of the disease, and the possible laboratory abnormalities. Furthermore, it is advisable to establish an appropriate range of values for thyrotropin (TSH), determine the presence of high risk factors in individuals under evaluation, and the possible consequences on their well-being. Taking into consideration that a non-excessive, adequate hormonal substitution prevents, improves or resolves the harmful effect on different systems of the organism; as well as an early and opportune detection and treatment of mild or sub-clinical thyroid dysfunction could be beneficial for the general population.

Key words. Subclinical hypothyroidism. Subclinical hyperthyroidism. Thyrotropin (TSH). Antithyroid antibodies. Levothyroxine (T4).

RESUMEN

La disfunción tiroidea leve es un diagnóstico bioquímico clasificado como hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos. Se presenta desde pacientes jóvenes aumentando su frecuencia con la edad, produciendo mayor morbilidad y mortalidad. Para sospechar el diagnóstico es importante conocer algunas manifestaciones clínicas inespecíficas así como las posibles anomalías en los estudios de laboratorio. Además, es importante establecer un rango de normalidad apropiado para la tirotrópina (TSH), considerar los factores de alto riesgo en los individuos en estudio y conocer las repercusiones en el estado de salud. Como las consecuencias en los distintos aparatos y sistemas del organismo se previenen, mejoran o resuelven con una dosis de sustitución hormonal tiroidea adecuada, no excesiva; la detección y tratamiento oportunos de la disfunción tiroidea subclínica pueden ser benéficos en la población general.

Palabras clave. Hipotiroidismo subclínico. Hipertiroidismo subclínico. Tirotrópina (TSH). Anticuerpos antitiroideos. Levotiroxina (T4).

INTRODUCCIÓN

Cuando un paciente presenta signos o síntomas que hacen suponer la presencia de enfermedad tiroidea, tenemos a nuestra disposición diversos análisis de laboratorio que permiten evaluar el estado morfofuncional de la glándula tiroides, así como de la posible coexistencia de autoinmunidad. Al aplicar e interpretar adecuadamente estos estudios, en la mayoría de los casos es posible identificar el tipo de disfunción tiroidea y hacer el diagnóstico correspondiente. Estos pacientes son los que habitualmen-

te se presentan con un cuadro clínico evidente. Asimismo, en la mayoría de estos casos se dispone de un tratamiento que resuelve el problema. Los retos en el análisis clínico surgen cuando los pacientes con disfunción tiroidea presentan signos y síntomas inespecíficos o, incluso, a pesar de tener alguna anomalía en el funcionamiento de la glándula, no se detectan síntomas, aunque a largo plazo puedan presentar efectos adversos en su salud,¹ aun en aquellos que son jóvenes.

Por más de 25 años, los métodos de medición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), fueron

capaces de detectar concentraciones de TSH sólo relacionadas con el hipotiroidismo primario clínicamente evidente. Posteriormente, los ensayos de segunda y tercera generación, más sensibles, permitieron detectar concentraciones de TSH cada vez menores y, de esta forma, permitieron comenzar a identificar aquellos pacientes con hipertiroidismo. Los métodos actuales, de cuarta generación, utilizan ensayos inmunométricos capaces de detectar concentraciones de TSH hasta de 0.001 mUI/L. Estos ensayos aún más sensibles, han permitido distinguir individuos con hipotiroidismo e hipertiroidismo, así como aquellos con enfermedad tiroidea subclínica o leve.

La disfunción tiroidea subclínica es un diagnóstico que se hace con base en los estudios de laboratorio (diagnóstico bioquímico) y se aplica en los casos con concentraciones sanguíneas anormales de TSH, sin que aparentemente existan signos o síntomas clínicos específicos de enfermedad tiroidea, ni tampoco el antecedente de tratamiento con hormonas tiroideas. De acuerdo con los resultados de la concentración de TSH, los diagnósticos se clasifican en hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos, si la hormona se encuentra discretamente alta o muy baja, respectivamente.

Hipotiroidismo subclínico

El grado más leve de hipofunción tiroidea se ha denominado hipotiroidismo subclínico, que se puede definir como un incremento en la concentración de TSH, habitualmente entre 4 y 10 mUI/L, asociado con una concentración de tiroxina libre (T_4 L) y triyodotironina (T_3) dentro del rango de referencia. La frecuencia de esta alteración varía de 5 a 17%,² alcanzando hasta 24% en individuos mayores de 60 años de edad.³ Puede estar o no asociada con síntomas poco específicos o muy discretos relacionados con la deficiencia de hormonas tiroideas, como fati-

ga, dolores osteomusculares, trastornos de la memoria o de tipo afectivo. Más de 75% de estos pacientes tienen un incremento moderado de TSH (5-10 mUI/L), y de 50 a 80% también se detectan anticuerpos contra peroxidasa tiroidea.⁴

Hipertiroidismo subclínico

Por otro lado, en el *hipertiroidismo subclínico* la prevalencia varía de 0.1 a 6%, se asocia con una reducción significativa de TSH, habitualmente menor a 0.1 mUI/L, y con concentraciones de hormonas tiroideas dentro del rango de referencia.⁵ Además, algunos pacientes presentan arritmias,^{6,7} apatía, pérdida de peso u osteoporosis⁸ particularmente en ancianos, con incremento en la mortalidad general.⁹

Tanto en hipotiroidismo como en hipertiroidismo subclínicos, la prevalencia depende de la población estudiada y, principalmente, del rango considerado como normal para la TSH (Cuadro 1).

CONSIDERACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO

La interpretación de la concentración de TSH para considerar un valor levemente alto o muy bajo, varía según la literatura revisada. En algunos reportes, el rango "normal" de referencia es de 0.3 a 5.1 mUI/L,⁴ en otros de 0.1 a 4.5 mUI/L,¹⁰ e incluso, los Servicios Preventivos de Estados Unidos consideran un rango entre 0.1 a 6.5 mUI/L.⁵ Cualquier variación por arriba o por abajo de los límites de referencia para cada institución, permite considerar el diagnóstico de disfunción tiroidea subclínica en un paciente "asintomático". El término -asintomático- entre comillas alerta a que durante el estudio clínico de pacientes de alto riesgo, se investiguen en forma intencionada los datos de disfunción tiroidea poco específicos como pueden ser fatiga, alteraciones menstruales, dificultad para bajar de peso o disminución de peso sin razón aparente, trastornos de la

Cuadro 1. Prevalencia y clasificación de disfunción tiroidea.

Tipo	Prevalencia	Criterio bioquímico	
	%	TSH*	Hormonas tiroideas
Hipertiroidismo manifiesto	0.2	Baja o indetectable	Elevación de FT_4 o FT_3
Hipertiroidismo subclínico	0.1 a 6	Baja o indetectable	Normales (FT_4 o FT_3)
Hipotiroidismo manifiesto	2	Alta	FT_4 Baja
Hipotiroidismo subclínico	5 a 17	Alta	FT_4 Normal

* El corte varía según la literatura revisada. FT_4 = fracción libre de tiroxina, FT_3 = fracción libre de triyodotironina; TSH = hormona estimulante de tiroides. Adaptado de las referencias (2 y 5).

memoria o de tipo afectivo, taquicardia o arritmias, o bien, constipación entre otros.^{2,11} En la población de alto riesgo se incluyen a: personas mayores de 65 años, mujeres con infertilidad, aborto del primer trimestre o en el periodo posparto, así como individuos con exposición a dosis altas de radiación (> 20 mGy) y pacientes con síndrome de Down o diabetes mellitus tipo 1.⁵ Asimismo, se considera que viven en situación de alto riesgo las personas con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, anemia perniciosa, vitíligo e insuficiencia suprarrenal.

Existen algunas alteraciones en los estudios rutinarios de laboratorio que permiten sospechar la presencia de disfunción tiroidea, como son: hipercolesterolemia, hiponatremia, anemia, elevación de las enzimas creatinofosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (DHL), así como la presencia de hiperprolactinemia, que sugieren la existencia de hipotiroidismo. De igual forma, puede sospecharse hipertiroidismo en individuos con hipercalcemia, incremento de la fosfatasa alcalina o de las transaminasas hepáticas. Cualquiera de estos hallazgos justifica la realización de pruebas de función tiroidea, particularmente si ocurren en combinación, si están presentes durante dos semanas o más, si no existe una explicación evidente, o cuando ocurren en pacientes con los factores de riesgo mencionados anteriormente.²

Rango de “normalidad” de la TSH

En virtud de que en las pasadas dos décadas han mejorado tanto la sensibilidad como la especificidad de los ensayos inmunométricos, el límite superior de la TSH ha disminuido desde ~ 10 a ~ 4.0-4.5 mUI/L. Por otro lado, estudios actuales sugieren que el rango entre 0.1 a 0.4 mUI/L puede representar un exceso de hormonas tiroideas y predisponer para eventos adversos a largo plazo, particularmente en pacientes ancianos.⁹ En estos trabajos (que se resumen en el cuadro 2) se ha demostrado que un valor de TSH por arriba de 2.0 mUI/L o menor a 0.5 mUI/L expone, a la población estudiada, a distintos eventos adversos en su salud. Por ejemplo, en pacientes con resultados de TSH dentro del rango considerado como “normal” o en el límite superior alto, se ha documentado mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo, particularmente si se detectan, además, anticuerpos antitiroideos (riesgo de 4.3% por año), pero también en quienes los anticuerpos están negativos (riesgo de 2.6% anual),¹² así como otras formas de enfermedad tiroidea, fibrilación auricular,^{6,7} enfermedad cardiovascular,¹³ dislipidemia,^{14,15} hipertensión arterial,¹⁶ enfermedad vascular cerebral¹⁷ o

demencia.¹⁸ Además resulta interesante que, recientemente, se ha tratado de incorporar el ultrasonido tiroideo para correlacionar las características de la glándula con el resultado de tirotrópina. En general, la glándula no muestra alteración ultrasonográfica mientras el límite superior de TSH se encuentre con un valor máximo entre 3.35 a 3.77 mUI/L.^{19,20} Los eventos adversos no se limitan a la población adulta o ancianos, pues existe evidencia que demuestra que la población más joven también suele verse afectada. Por ejemplo, se ha encontrado desarrollo de insuficiencia cardíaca prematura, con disminución en la calidad de vida, en jóvenes con hipertiroidismo subclínico.²¹ Asimismo, se ha demostrado que existen repercusiones significativas del hipotiroidismo subclínico en el embarazo, afectando el desarrollo neuropsicológico del feto y aumentando la mortalidad fetal.²²⁻²⁶ En este contexto, también es frecuente la asociación entre la disfunción tiroidea y diversas enfermedades con un componente autoinmune, sobre todo en pacientes jóvenes, generalmente mujeres. En efecto, el hipotiroidismo subclínico ocurre con mayor frecuencia en individuos que padecen síndrome de Sjögren primario,²⁷ lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide,^{28,29} con una prevalencia de 24, 13 y 6%, respectivamente, y en donde la coexistencia de estas enfermedades ocurre en pacientes con edad promedio entre los 28 y 30 años de edad. También es importante mencionar la disminución en la calidad de vida en los adultos jóvenes con fatiga crónica o depresión, entre otros signos o síntomas inespecíficos,³⁰ así como mujeres con infertilidad asociada a la presencia de disfunción ovárica con irregularidad menstrual provocada por el hipotiroidismo subclínico, casos que mejoran al corregirse la disfunción tiroidea mediante un tratamiento adecuado.³¹

Desde la cohorte de Whickham,¹² y en el estudio HUNT (Health Study of Nord-Trøndelag),³² se observó que 95% de los voluntarios eutiroides estudiados tenían concentraciones de TSH entre 0.4 a 2.5 y 0.49 a 3.6 mUI/L, respectivamente. Por ello, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos (NACB, National Academy of Clinical Biochemistry)³³ recomendó revisar y ajustar el rango considerado como normal para la tirotrópina. Considerando los resultados en estos estudios, al igual que en otros reportes,^{2,34} pareciera que un límite superior de normalidad para la TSH, establecido en 4.0,² 5.0⁴ o 6.5 mUI/L,^{5,35} es demasiado alto. Es posible que en estos estudios se estén considerando como sanos a individuos con disfunción tiroidea, especialmente hipotiroidismo subclínico.

Cuadro 2. Distintos eventos adversos dependiendo del nivel de hormonas tiroideas.

TSH (mUI/L)* "Normal" o Alta	Evento adverso	Referencia
> 2.0	Mayor riesgo de hipotiroidismo en los siguientes 20 años	12
> 2.0	Mayor frecuencia de anticuerpos antitiroideos	13, 15, 32
> 2.0	Mayor frecuencia de hipercolesterolemia	15
> 4.0	Mayor riesgo de enfermedad cardíaca	13
> 4.0	Mayor riesgo de demencia	18
> 5.8	Mayor frecuencia de dislipidemia	14
> 11	El tratamiento mejora sintomatología y concentración de colesterol LDL, con posible disminución en la mortalidad cardiovascular entre 9 a 31%	45
> 12	Importante disminución de LDL con levotiroxina	14, 45
<i>Baja</i>		
< 0.5	Incrementa la mortalidad general, particularmente por causas cardiovasculares	9
< 0.15	Afecta función y morfología cardíaca, afecta calidad de vida	21
< 0.1	Tres veces mayor riesgo de fibrilación auricular	6
< 0.05	Enfermedad cardíaca progresiva si no se da tratamiento	54
< 0.01	Osteoporosis, particularmente en posmenopáusicas (Efecto mínimo con TSH en rango terapéutico)	8
<i>FT4 (pmol/L)</i>		
< 10.4	Afecta el desarrollo neuropsicológico de los hijos	22-26

* Rangos utilizados con más frecuencia: TSH de 0.2 a 5.5 mUI/L y FT4 de 9.8 a 25.0 pmol/L. FT4 = tiroxina libre (*free thyroxine*). LDL = lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoproteins*).

En el estudio epidemiológico de NHANES III,¹⁰ se encuentra una clara tendencia a concentraciones menores en los resultados de la medición de TSH conforme se excluyen del análisis la presencia de enfermedad tiroidea previa o factores de riesgo para ella. En este contexto, para la población libre de enfermedad (sin enfermedad tiroidea, bocio o terapia con hormonas tiroideas), la mediana de TSH fue de 1.49 mUI/L (con percentilas 2.5 y 97.5 de 0.44 y 5.52 mUI/L). Dentro de este grupo sin enfermedad, la población México-Americana tuvo una mediana de 1.40 mUI/L (con percentilas 2.5 y 97.5 de 0.41 y 5.30 mUI/L). Por otra parte, cuando además se excluyeron los factores que consideraron de riesgo (embarazo, uso de estrógenos o bien andrógenos o litio, anticuerpos antitiroideos y evidencia bioquímica de hipertiroidismo o hipotiroidismo) la mediana de TSH y percentilas 2.5 y 97.5 de toda la población y aquella México-Americana fueron de: 1.39 mUI/L

(0.45 y 4.12 mUI/L) y 1.36 mUI/L (0.43 y 3.91 mUI/L), respectivamente.

Es probable que aunque el resultado de TSH se encuentre dentro del rango "normal", el valor obtenido de TSH sea inadecuado para ese individuo, pues los rangos de normalidad para triyodotironina total (TT3), tiroxina total (TT4) y TSH son demasiado amplios y la variabilidad que existe en los resultados de estas hormonas en la población sana es muy poca.³⁶ Por todo lo anterior, es esperable que en el futuro los rangos de referencia para las hormonas tiroideas sean más estrechos e, incluso, el límite superior de tirotropina considerado como normal disminuya paulatinamente, tal vez hasta 2.5 mUI/L^{12,37}. En este momento es importante determinar un corte inferior no menor a 0.4 mUI/L y un corte superior no mayor a 3.5 mUI/L, como límites de normalidad para la tirotropina.

Hipotiroidismo subclínico

La finalidad de realizar el diagnóstico oportuno de hipotiroidismo subclínico radica en el beneficio del tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas. Sin embargo, en la actualidad existe controversia acerca del tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Los estudios prospectivos, aleatorios y controlados con placebo para tratamiento de hipotiroidismo subclínico publicados hasta el momento, reflejan resultados opuestos. Dos de ellos reportaron una tendencia a la mejoría y mejoría significativa en los síntomas,^{38,39} mientras que un tercer estudio demostró efecto favorable en la contractilidad miocárdica a los seis meses de iniciado el tratamiento.⁴⁰ Los otros dos estudios^{41,42} no mostraron beneficio.

Hasta la fecha, tampoco existe un acuerdo preciso acerca de cuál sería la concentración de TSH, que deberá considerarse como anormal y que sirva como guía para que se inicie la sustitución tiroidea.^{42,43} El punto de corte sugerido para iniciar tratamiento sustitutivo es un nivel de TSH igual o mayor a 10 mUI/L,³⁰ lo cual se basa en la información proporcionada por estudios controlados con placebo en los cuales la administración de levotiroxina no se asoció con mejoría de los síntomas en pacientes con TSH basal entre 5 y 10 mUI/L;⁴⁴ pero sí existió mejoría en pacientes con una TSH basal igual o mayor a 12 mUI/L.⁴⁵

El consenso de expertos de las sociedades tanto de Endocrinología como de Tiroides y Endocrinología Clínica,³ consideran que si la concentración de TSH se encuentra entre 4.5 y 10 mUI/L, la mayor parte de los pacientes deben tratarse, en especial si además coexisten: síntomas sugestivos de hipotiroidismo, anticuerpos antitiroideos, bocio, dislipidemia con predominio de elevación de colesterol LDL, disfunción ovárica ovulatoria o infertilidad, embarazo o antecedente de aborto. Si ninguna de las circunstancias anteriores está presente, se recomienda que el seguimiento sea cada seis a doce meses con medición de TSH y hormonas tiroideas.^{30,46} No obstante, cuando el resultado de TSH se encuentra persistentemente elevado, o durante el seguimiento se incrementa su concentración, puede considerarse la administración de tratamiento sustitutivo,³⁰ siempre que se tenga la precaución de dar una dosis adecuada, no excesiva. Los principales efectos secundarios a largo plazo de una sobresustitución tiroidea son: fibrilación auricular, osteopenia o, incluso, osteoporosis.⁴⁷ Estas consecuencias se evitan

cuando la dosis se eleva paulatinamente hasta lograr mantener las concentraciones de TSH entre 0.5 a 2.0 mUI/L, rango que en la actualidad se considera la meta terapéutica en los pacientes que requieren sustitución hormonal.⁴⁸ También pueden existir síntomas de exceso de dosis al iniciarse el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas, especialmente si se administra la dosis total desde un principio o los incrementos de dosis se realizan muy rápido, ocasionándose diversos efectos secundarios que pueden ser tan delicados como la exacerbación de isquemia miocárdica en el paciente con predisposición. No obstante, el riesgo de que la dosis con levotiroxina desencadene un evento isquémico en el paciente con hipotiroidismo primario manifiesto, es muy bajo, en el cual la dosis administrada de hormonas tiroideas es generalmente más alta que en el paciente con enfermedad subclínica y, por lo tanto, el riesgo es aún menor en este último grupo de individuos.⁴⁹

Hipertiroidismo subclínico

Cuando el hipertiroidismo subclínico es endógeno y la tirotropina está persistentemente baja (< 0.1 mUI/L), existen importantes repercusiones en el sistema cardiovascular y esquelético. A nivel cardiovascular los efectos adversos más importantes son: taquicardia en reposo,⁵⁰ arritmias,^{6,8} aumento de la masa muscular cardíaca^{21,51} y disfunción diastólica.⁵¹ En el sistema esquelético disminuye la densidad mineral ósea,⁵⁰ aumentan los marcadores de recambio óseo,⁵² e incluso se ha demostrado incremento en el riesgo de fracturas tanto en la cadera (tres veces más) como en columna vertebral (cuatro veces más).⁵³ En ambos casos el tratamiento puede revertir las anomalías, por ejemplo, el tratamiento con tiamazol (antes metimazol) disminuyó el riesgo de extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular y el grosor de la pared miocárdica.⁵⁴

Por las repercusiones sistémicas descritas, en el hipertiroidismo subclínico existe menos controversia para tomar la decisión de administrar tratamiento. Aún así, antes de iniciar medicamentos es recomendable evaluar el contexto de cada caso y realizar estudios complementarios. Deben considerarse aspectos como, por ejemplo, el riesgo del paciente para presentar complicaciones óseas, como osteoporosis en mujeres posmenopáusicas; el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular en pacientes mayores de 60 años de edad, o bien, habrá que considerar si el paciente tiene síntomas inespecíficos de hipertiroidismo, como apatía, pérdida de

peso, insomnio, taquicardia en reposo, hiperdefecación, entre otros. El estudio se complementa con fracción libre de tiroxina y determinación de T3, anticuerpos contra peroxidasa tiroidea y gammagrafía con yodo radiactivo. El gammagrama tiroideo también se recomienda cuando el valor de TSH se encuentra alrededor de 0.1 mUI/L y además el paciente refiere síntomas sugerentes de hipertiroidismo o presenta alguno de los riesgos o comorbilidades previamente mencionados. En caso de llegar a un diagnóstico preciso se deberá administrar el tratamiento específico. Por ejemplo, en los casos con un adenoma tóxico, bocio nodular tóxico o enfermedad de Graves, se utilizará tiamazol. Si las hormonas libres son normales, los anticuerpos contra peroxidasa tiroidea son negativos y la gammagrafía con yodo radiactivo no mostró anomalías en la captación, entonces se recomendará la vigilancia clínica del paciente. Ésta deberá llevarse a cabo mediante la realización de un perfil tiroideo cada tres a doce meses, o antes, si el paciente desarrolla síntomas.^{46,55}

DISCUSIÓN

La enfermedad tiroidea subclínica es un trastorno común en la práctica diaria en donde resulta de vital importancia la evaluación integral e individual en cada paciente. Tomando en consideración las recomendaciones clínicas y de laboratorio mencionadas en este trabajo, el beneficio potencial del tratamiento oportuno pareciera sobrepasar el riesgo de eventos adversos. Aún así, es recomendable distinguir los casos en quienes la presencia de síntomas atribuibles a la enfermedad sea tal que exista evidencia de que involucró un órgano o sistema con morbilidad potencial y en quienes el tratamiento será indudablemente benéfico; de los pacientes realmente asintomáticos y con mayor riesgo de complicaciones por recibir sustitución tiroidea excesiva por un inadecuado seguimiento. En general, el especialista recibirá al paciente con trastorno tiroideo subclínico con deficiencia hormonal leve o con moderado incremento en la actividad glandular, con manifestaciones clínicas y de laboratorio poco específicas, y en donde tendrá la labor de detectar a tiempo el trastorno para decidir el tratamiento más adecuado, con el objetivo de mejorar el estado físico y mental del enfermo, para prevenir complicaciones en el corto (hipotiroidismo, depresión, menor calidad de vida), mediano (arritmias, osteoporosis) o largo plazo (demencia, fracturas, evento vascular cerebral, infarto miocárdico), y con especial atención en mujeres embarazadas (por el menor desarrollo neuropsicológico de la descendencia).

La entidad clínica de hipotiroidismo es un evento continuo desde enfermedad subclínica, pasando por la enfermedad clínicamente manifiesta, hasta el coma mixedematoso. Así como es claro que el paciente con hipotiroidismo primario sin sustitución con levotiroxina desarrollará mixedema, es importante considerar que el paciente con hipotiroidismo subclínico tiene mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto. Es frecuente que en los estudios de investigación se separen los casos leves de hipotiroidismo (TSH entre 4.5 a 10 mUI/L) de los más severos y con ello sea más difícil demostrar si la intervención terapéutica estuvo justificada debido a que los eventos de mayor morbilidad y mortalidad se pueden llegar a presentar varios años después de que se haya concluido el estudio que se estaba llevando a cabo. De la misma forma, es más difícil demostrar la disminución en el riesgo de fracturas con intervenciones terapéuticas (por ejemplo, uso de difosfonatos) en pacientes con osteopenia, a demostrarlo en pacientes con osteoporosis franca. La controversia existente en relación a si es recomendable o no detectar y tratar a los pacientes con enfermedad tiroidea subclínica se atribuye a la falta de estudios clínicos prolectivos con suficiente poder estadístico que demuestren que la sustitución con hormonas tiroideas disminuirá la frecuencia de complicaciones ocasionadas por hipotiroidismo leve. Sin embargo, la falta de evidencia no implica ausencia de beneficio. Si bien no toda la evidencia disponible indica que los casos tratados por hipotiroidismo subclínico se benefician, tampoco existe evidencia contundente de que el tratamiento carezca de utilidad.³ Por el contrario, en la mayoría de los estudios comentados en esta revisión, el tratamiento sustitutivo contribuye al bienestar del paciente y, dependiendo del nivel de hormonas tiroideas, disminuyen distintos eventos adversos resumidos en el cuadro 2.

También es significativo mencionar que en la población de mexicanos residentes en Estados Unidos la frecuencia de resultados anormales de tirotropina es más alta en relación a los propios estadounidenses,¹⁰ lo que sugiere que tanto aspectos genéticos y ambientales,⁵⁶ como la dieta baja en yodo, pudieran influir en la frecuencia de disfunción tiroidea en la población mexicana y, por lo mismo, sería más recomendable el diagnóstico y tratamiento oportunos en nuestra población. Recientemente se realizó un trabajo en este Instituto donde utilizando un rango para TSH entre 0.3 a 3.5 mU/L se detectaron niveles anormales de TSH en 30% de los 288 casos estudiados, de los cuales, 11.8% persistieron con algún tipo de distiroidismo después de 18 meses de seguimiento.⁵⁷

Al llevar a cabo el estudio clínico y bioquímico de la función tiroidea en el paciente “asintomático”, es importante considerar lo siguiente:

1. Establecer un rango de TSH con el límite inferior no menor a 0.4 mU/L y no mayor a 3.5 mU/L.
2. Además de considerar los datos clínicos de hipo o hipertiroidismo, es indispensable estar al tanto de signos y síntomas inespecíficos de distiroidismo; de factores de alto riesgo en los individuos en estudio (particularmente la presencia o no de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea) y de los posibles hallazgos de laboratorio, aún de los menos habituales.
3. Tener presente que la población con hipo o hipertiroidismo subclínico, independientemente si se trata de adolescentes, adultos jóvenes, adultos mayores o ancianos, tiene importantes repercusiones en su salud, afectando el sistema cardiovascular, reproductivo y óseo, entre otros. El perfil de riesgo cardiovascular en el paciente con hipotiroidismo, con la asociación de hipercolesterolemia y elevación de c-LDL, mayor viscosidad sanguínea⁵⁸ con aumento en los niveles de homocisteína⁵⁹ y la asociación con hipertensión arterial, pareciera implicar mayor riesgo de infarto miocárdico.
4. Estas repercusiones en la salud se previenen, mejoran o resuelven,^{45,60,61} con una dosis de sustitución hormonal tiroidea adecuada, no excesiva, con levotiroxina sola o en combinación con triyodotironina,⁶² con la intención de que los niveles de TSH se estabilicen entre 0.5 a 2.0 mU/L.

En resumen, el médico general y el especialista (no sólo el endocrinólogo, también el internista, cardiólogo, gineco-obstetra, psiquiatra, nutriólogo, entre otros) tendrán que considerar con más frecuencia la presencia de disfunción tiroidea para explicar síntomas poco específicos (fatiga crónica, dificultad para perder peso, palpitaciones, etcétera). La detección oportuna de disfunción tiroidea clínica o “subclínica” permite administrar el tratamiento apropiado para prevenir complicaciones sustanciales de distintos aparatos y sistemas del organismo, e incluso, pareciera que con la adecuada sustitución hormonal se puede mejorar la respuesta global del paciente y reducir el riesgo de cardiopatía isquémica.

REFERENCIAS

1. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 1998; 129: 144-58.
2. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-5.
3. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. CONSENSUS STATEMENT: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581-5.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 19-27.
5. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 128-41.
6. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1249-52.
7. Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838-42.
8. Greenspan S, Greenspan F. The effect of thyroid hormone in skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130: 750-8.
9. 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 study. *Lancet* 2001; 358: 861-65.
10. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
11. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997; 12: 544-50.
12. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H, et al. The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty year follow up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
13. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-78.
14. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas Ch, Miltiadou G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* 1999; 9: 365-68.
15. Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperlingos G, et al. High serum cholesterol levels in persons with “high-normal” TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 141-5.
16. Streeten HP, Anderson GH Jr, Howland T, et al. Effects of thyroid function on blood pressure: recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 78-83.
17. 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.
18. Kalmijn S, Mehta K, Pols H, Hofman A, Drexhage H, Breteler M. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 733-7.
19. Zophel K, Wunderlich G, Gruning T, Koch R, Doge H, Kotzerke J. Where does subclinical hypothyroidism start? Implications for the definition of the upper reference limit for thyroid stimulating hormone. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 56-61 (Abstract).
20. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry Criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51: 1480-86.

21. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701-05.
22. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, K. G. Williams JR, Gagnon J, O'Heir CE et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
23. Morreale de Escobar, G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 1-14.
24. Pop VJ, De Vries E, Van Baar AL, Waelkens JJ, De Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561-66.
25. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 147-48.
26. Pop VJ, Vulsma T. Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *Lancet* 2005; 365: 1604-06.
27. Pérez-EB, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1995; 99: 480-84.
28. Porkodi R, Ramesh S, Mahesh A, Kanakarani A, Rukmangathrajan S, Panchapakesa C, Rajendran. Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004; 12: 88-90.
29. Chan ATY, Al Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 353-4.
30. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-5.
31. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 153-65.
32. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large unselected population: the Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 637-39.
33. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
34. Gordon DS, Seijeoung K, Nela K, Mary FW, Judylin B, Leon F, Robert AM. Missed hypothyroidism diagnosis uncovered by linking laboratory and pharmacy data. *Arch Intern Med* 2005; 165: 574-7.
35. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2: 351-5.
36. Andersen S, Michael K, Henrik N, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068-72.
37. Dayan CM, Ponnusamy S, Graham B. Whose normal thyroid function is better- yours or mine? Commentary in: *Lancet* 2002; 360: 353-54.
38. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101: 18-24.
39. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg P-A, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with "subclinical" hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 63-75.
40. Monzani F, Bello VD, Caraccio N, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110-15.
41. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with l-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996; 11: 744-49.
42. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-99.
43. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-90.
44. Kong WM, Sheikh M, Lumb P, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in woman with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112: 348-54.
45. Meier C, Roth CB, Huber G, Guglielmetti M, Huber P, Staub JJ. TSH-controlled l-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 10: 4860-66.
46. Nananda FC, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. Clinical applications. *JAMA* 2004; 291: 239-43.
47. Vanderpump, M. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 262-6.
48. Adler R, de Carvalho GA, Amino N, Aranda C, Baskin JH, Beastall G, et al. Thyrotropin/thyroid stimulating hormone (TSH) measurement. *Thyroid* 2003; 13: 33-44.
49. Toft, AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994; 331: 174-80.
50. Papi G, Pearce E, Braverman LE, Betterle C, Roti E. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only. *Am J Med* 2005; 118: 349-61.
51. Gullu S, Altunas F, Dincer I, et al. Effects of TSH suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of beta-blockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 665-61.
52. Kumeda Y, Inaba M, Tahara M, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157-61.
53. 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: 561-68.
54. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini J. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1672-77.
55. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Nananda FC, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
56. Samollow PB, Pérez G, Kammerer CM, Finegold D, et al. Genetic and environmental influences on thyroid hormone variation in mexican americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3276-84.
57. Gúlias Herrero A, Flores Rebollos A, Cuevas Ramos D. Detección de disfunción tiroidea subclínica en admisiones hospitalarias con la medición de hormona estimulante de tiroides (TSH). Tesis para obtener el título de la especialidad en Medicina Interna por el Dr. Cuevas Ramos. Idea original, tutoría y dirección del Dr. Gúlias Herrero. Universidad Nacional Autónoma de México, 2005.
58. Koltringer P, Eber O, Wakonig P, Klima G, Lind P. Hypothyroidism and the influence on human blood rheology. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 267-72.
59. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998; 47: 89-93.
60. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
61. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med* 2006; 260: 53-61.

62. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective.
Ann Intern Med 1998; 129: 135-38.

Reimpresos:

Dr. Daniel Cuevas-Ramos
Residente de Endocrinología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas

y Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan
14000, México, D.F.
Tel.: 5513-38-91
Correo electrónico: shiverqks@hotmail.com

Recibido: 29 de agosto, 2006
Aceptado: 10 de noviembre, 2006.

www.medigraphic.com