

ENDOCRINOLOGÍA

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Alejandro Callaú Briceño*

SUMMARY

Currently, the screening for subclinical hypothyroidism is highly debated, the benefits of its treatment are more appealing today, but there's still not enough definitive scientific evidence to approve a therapeutic protocol, excepting obstetric patients whose treatment is a priority. Studying patients with subclinical hypothyroidism involves a comprehensive and individualized approach, assessing risk factors and estimating benefits.

INTRODUCCIÓN

Los niveles de la hormona

estimulante de tiroides (TSH) fluctúan en respuesta a los niveles séricos de tiroxina (T4), pero permanecen en un rango individual estrecho y cambian muy poco al menos que el paciente inicie un proceso de hipo o hipertiroidismo. El hipotiroidismo subclínico se refiere a la entidad en la que los niveles de TSH se encuentran por encima de los valores considerados como normales, mientras los niveles de hormonas tiroideas permanecen dentro del espectro normal en un paciente por lo demás asintomático. Otros nombres con los que se conoce a

dicho estado son: Hipotiroidismo preclínico, hipotiroidismo bioquímico y disminución de la reserva tiroidea. Muchos autores expresan que el hipotiroidismo subclínico representa la forma más leve de hipotiroidismo y que refleja en muchos casos un estado insidioso de la Tiroiditis de Hashimoto, pero existe mucho debate al respecto (7,13).

EPIDEMIOLOGÍA

Tanto las enfermedades tiroideas establecidas como el hipotiroidismo subclínico son más frecuentes en mujeres que

* Médico General Cod. 11812. Universidad Autónoma de Centro América
Correo: dr.callau@gmail.com

en hombres, de la misma manera, las enfermedades tiroideas autoinmunes son más frecuentes en blancos (12,3%) que en personas de raza negra (4,3%) (9). La edad es un factor que siempre debe ser tomado en cuenta, ya que después de los 39 años, los niveles de TSH se incrementan 0,3 mIU/L cada diez años (2), lo cual refleja un cambio de envejecimiento fisiológico, así que elevaciones pequeñas en personas mayores no deben tomarse como alteraciones en el eje tiroideo (19), al menos que sobrepasen el nivel esperado para la edad.

RANGOS DE TSH

La aplicación de la medición de la TSH en los laboratorios, marcó un hito en el diagnóstico y control de las patologías tiroideas. Es importante recordar que las primeras pruebas de detección eran mucho menos específicas y los valores establecidos como normales eran mucho más altos, por encima de las 10 mU/L. En la actualidad la Academia nacional norteamericana de Bioquímica clínica establece que más del 95% de los individuos sin patología tiroidea tendrán un valor de TSH inferior a 2.5 mU/L (1). No sólo la exactitud de los nuevos tipos de prueba contribuyeron al gran descenso en cuanto a lo que se considera un rango normal de TSH, sino la población utilizada

como muestra en los estudios. En un inicio se consideraba población normal a todas aquellas personas asintomáticas, sin tomar en cuenta si existían familiares en primer grado con algún tipo de enfermedad tiroidea y tampoco se consideraba la presencia de anticuerpos (AntiTPO, AntiTG). Las investigaciones más contemporáneas excluyeron estos grupos para la tipificación de los rangos normales de TSH (23). También se excluyen a aquellos con bocio palpable o bajo algún tipo de medicación. El NHANES III (tercera edición del Estudio Nacional de Salud y Examen Nutricional de Estados Unidos), utilizando los parámetros anteriormente mencionados, reportó que el nivel superior de TSH hasta donde se considera normal es de 4,12 mU/L, utilizando como muestra una población estudio de más de 16000 personas (23).

TSH ELEVADO

Realizando mediciones de TSH en diferentes días y durante el mismo día pero a diferentes horas, se ha observado que los niveles de TSH siguiendo un ritmo circadiano, pueden variar hasta un 40 a 50% del valor medio sin que existan anomalías. Los valores suelen más elevados a la hora de dormir y más bajos en la tarde. Las mediciones de TSH

suelen hacerse entre las 6 a 10 am para estandarizar los valores (23). Existen diversas situaciones en las que los niveles de TSH se pueden encontrar elevados sin que esto signifique una Tiroiditis de Hashimoto emergente. Éste es uno de los principales puntos sostenidos en contra del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, por tanto, es de crucial importancia tomar en cuenta un diagnóstico diferencial sobre la etiología que pudiera estar causando la elevación de la TSH antes de iniciar algún tipo de terapia. Diversos medicamentos como los esteroides, la dopamina, la amiodarona y el yodo pueden ocasionar elevaciones transitorias de la TSH, al igual que enfermedades en fase aguda (síndrome del eutiroideo enfermo) y la tiroiditis subaguda en su etapa de recuperación. Existen otras causas como la resistencia a hormonas tiroideas, un tumor pituitario productor de TSH, mutaciones germinales en los receptores de TSH y secreción de formas bioinactivas de TSH. Todas éstas últimas, sumamente infrecuentes (13).

FACTORES DE RIESGO

En Wickham, una pequeña comunidad de Inglaterra, se realizó un seguimiento a 20 años en un grupo poblacional

para determinar la frecuencia de desarrollo de desórdenes tiroideos (22), el cuál evidenció un incremento en frecuencia en la aparición de hipotiroidismo en aquellas personas con una TSH elevada (Mayor a 2,5 mU/L). Dicha incidencia se incrementaba aún más cuando dichos pacientes mostraban anticuerpos antitiroideos positivos. El riesgo estimado de desarrollar hipotiroidismo manifiesto en individuos con hipotiroidismo subclínico y antiTPO positivos es del 4,3% por año (10). Al valorar un resultado sugerente de hipotiroidismo subclínico debemos tomar en cuenta varios aspectos clínicos para determinar la probabilidad de esa persona en desarrollar hipotiroidismo. Por ejemplo una persona diabética tipo I tiene un riesgo mucho mayor que otra que no. También existe un riesgo mayor en las personas que padecen anemia perniciosa u otra enfermedad autoinmune. Otros factores de riesgo a considerar son la presencia de familiares de primer grado con enfermedad tiroidea autoinmune, historia de radiación en cabeza o cuello, antecedente de cirugía tiroidea y aquellos pacientes que al examen físico presenten anormalidades a la palpación de la glándula tiroides. A éstos últimos, siempre se les debe realizar pruebas de función tiroidea (6,12).

TAMIZAJE

El hipotiroidismo subclínico es por definición asintomático, por lo cual su hallazgo sería meramente incidental al menos que se realice alguna forma de tamizaje. Sin lugar a dudas éste es uno de los puntos más controversiales sobre el tema: ¿A quiénes debería realizarse una prueba de TSH? No existe un consenso al respecto, diferentes instituciones en salud brindan consejos desemejantes, es así que por ejemplo la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda un tamizaje en todos los adultos mayores de 35 años y repetirlo cada 5 años, por otra parte la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) en su respectiva guía aconseja tamizar a mujeres mayores (sin especificar la edad), a su vez, La Academia Americana de Médicos de Familia sugiere realizar pruebas de función tiroidea en todos los individuos mayores de 60 años. Por otra parte, existen otras entidades en salud que no recomiendan un tamizaje del todo (6).

¿Por qué se suscita tanta discrepancia en las diferentes instituciones en salud? El tamizaje de una determinada patología para ser de un costo-beneficio favorable debe cumplir varios requerimientos, entre ellos, la prueba debe ser barata, poco cruenta y de un nivel de

sensibilidad y especificidad aceptables. La medición de TSH para la detección del hipotiroidismo subclínico sí cumple con éstas exigencias. Otra imposición para probar la utilidad de un tamizaje es asegurar que existe un tratamiento seguro y efectivo, en este caso el tratamiento con levotiroxina retribuye dichas disposiciones. La controversia se suscita entorno al beneficio. Texeira y colaboradores (21) demostraron que en pacientes con niveles de TSH entre 2,5 y 4,5, se puede producir una respuesta beneficiosa con el tratamiento con levotiroxina en contra de factores de riesgo ateroesclerótico como: lípidos aterogénicos (5,11,17), disfunción endotelial (4,20) y grosor medio de la íntima endotelial. Sin embargo, no hay actualmente estudios que muestren un beneficio clínico en éstos pacientes.

MANEJO

Presentemente no existe un protocolo estandarizado para el manejo del hipotiroidismo subclínico, sin embargo existen recomendaciones tanto de la AACE como de la ATA, basadas en estudios realizados en todo el mundo, para el manejo de ésta entidad. Resaltan ante todo la importancia del criterio clínico del médico tratante para la individualización de la terapia

en cada caso (6). Existen dos situaciones en las que la terapia con levotiroxina no es controvertida: pacientes con una TSH mayor a diez y mujeres embarazadas o que están planeando un embarazo. La intervención farmacológica en el primer escenario está basada en estudios que señalan una mayor mortalidad cardiovascular en dichos pacientes en comparación a la población general (8,16). En el segundo caso se ha encontrado evidencia de un mayor índice de abortos, muerte fetal después de las 20 semanas y parto prematuro en mujeres con una TSH elevada (15,18). En el resto de los casos se requiere de una evaluación más detallada, valorando los aspectos específicos del paciente. Lo más recomendado es esperar 6 a 8 semanas para realizar una nueva cuantificación de TSH para descartar una elevación transitoria de la misma, en caso de seguir elevada se puede proceder a determinar la presencia de anticuerpos antiTPO y anti-Tiroides (6). La decisión de instaurar un tratamiento con levotiroxina está basada en la probabilidad de desarrollar un hipotiroidismo manifiesto y el riesgo cardiovascular. Se deben tomar en cuenta las variantes epidemiológicas, los factores de riesgo ya antes mencionados, la edad y la positividad a las pruebas de anticuerpos antitiroideos, ya que la probabilidad de desarrollar

un hipotiroidismo manifiesto aumenta en estos casos. La terapia también se considera en pacientes con evidencia de enfermedad ateroesclerótica, insuficiencia cardiaca o factores de riesgo asociados a éstas enfermedades (6). Si se decide iniciar el tratamiento, no se requieren dosis de reemplazo totales, generalmente dosis de 25 a 75 ug son suficientes para conseguir niveles eutiroideos (14), monitorizando la concentración de TSH de forma cuidadosa, procurando que no descienda por debajo del valor normal, ya que una complicación frecuente, hasta en el 10% de las personas tratadas, es el hipertiroidismo iatrogénico. Si no se indica tratamiento, estos pacientes deben ser monitorizados cada 6 a 12 meses tanto clínicamente como con mediciones de TSH séricas (13).

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo subclínico es uno de los temas más controversiales en la endocrinología, todavía no existen investigaciones que aporten información lo suficientemente contundente como para unificar las diversas posturas, sin embargo, ya existe evidencia de que pequeñas disfunciones tiroideas pueden tener repercusiones metabólicas de importancia. Al valorar a

un paciente con hipotiroidismo subclínico se deben considerar las indicaciones imperiosas de inicio del tratamiento (Embarazo, mujeres buscando quedar embarazadas y TSH mayor a 10), para el resto, se debe valorar el riesgo cardiovascular y la probabilidad de desarrollar un hipotiroidismo clínico antes de considerar el inicio con levotiroxina.

RESUMEN

Actualmente el tamizaje en busca de hipotiroidismo subclínico es muy debatido, los beneficios en su manejo farmacológico parecen ser cada vez más claros pero todavía no existe evidencia científica lo suficientemente definitiva para abalar protocolos terapéuticos, exceptuando a pacientes obstétricas, en las cuales el tratamiento es prioritario. El estudio del paciente con hipotiroidismo subclínico involucra un abordaje integral e individualizado, valorando factores de riesgo y estimando beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L., Feldt-Rasmussen, U., Henry, J., et Al (2003) Laboratory medicine practice guidelines. EL4 Laboratory support for the diagnosis and monitoring of

- thyroid disease. *Thyroid* 13:3–126.
2. Boucail, L., Hollowell, J. & Surks, M. (2011) An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 21: 5–11.
 3. Caraccio N, Ferrannini E & Monzani F. (2002) Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1533–1538.
 4. Dardano A, Caraccio N & Monzani F. (2006) Evaluation of endothelial function in subclinical thyroid dysfunction. *Thyroid* 16:200–201.
 5. Dessein P, Joffe B & Stanwick A. (2004) Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 14:443–446.
 6. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J et Al.(2012). Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults. *Thyroid* Volume 22, Number 12, 1200-1235.
 7. Gardner, D & Shoback, D. (2012) Glándula Tiroideas. En D. Cooper, Endocrinología Básica y Clínica de Greenspan (9º Ed pp 163-226). Mexico DF.
 8. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer D, Gussekloo J, Cappola AR, et Al (2012) Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts. *Circulation* 126:1040–1049.
 9. Hollowell J, Staehling N, Flanders W, Gunter E, Spencer C & Braverman L. (2002) 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* 87:489–499
 10. Huber G, Staub J, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et Al (2002) Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3221–3226.
 11. Iqbal A, Jorde R & Figenschau Y. (2006) 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 Tromso Study. *J Intern Med* 260:53–61.
 12. Kubota S, Fujiwara M, Hagiwara H, Tsujimoto N, Takata K, Kudo, T, et Al (2010) Multiple thyroid cysts may be a cause of hypothyroidism in patients with relatively high iodine intake. *Thyroid* 20:205–208.
 13. Melmed S, Polonsky K, Larsen P. & Kronenberg H. (2011). Hypothyroidism and Thyroiditis. En G. Brent & T. Davies, Williams Textbook of Endocrinology (12º Ed pp 406-439) Philadelphia.
 14. Miller MJ, Pan C & Barzel U. (1990) The prevalence of subclinical hypothyroidism in adults with low-normal blood thyroxine levels. *NY State J Med* 90:541–544.
 15. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T & Stagnaro A. (2011) Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E920–924.
 16. Rodondi N, den Elzen W, Bauer D, Cappola A, Razvi S, Walsh JP,et Al (2010) Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 304:1365–1374
 17. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E & Aral Y. (2004) The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 27:897–903.
 18. Stagnaro A, Roman S, Cobin R, Harazy E, Alvarez M & Davies T. (1990) Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 264:1422–1425.
 19. Surks M & Hollowell J. (2007) Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4575–4582
 20. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiaodoni L, et Al. (2003) Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3731–3737.

21. Teixeira P, Reuters V, Ferreira M, Almeida C, Reis F, Melo B, et Al (2008) Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res* 40: 50–55
22. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley J, et Al (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:55–68.
23. Wartofsky L & Dickey R (2005). Controversy in endocrinology: The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(9):5483–5488.