

Perspectiva Actual del Hipotiroidismo Subclínico Current Perspective of Subclinical Hypothyroidism

Ignacio Ramiro López Bilbao La Vieja ¹, Eligio Copari-Vargas ², Génesis Astrid Marca Chuquimia ³, Juan Carlos Condori Mayta ⁴, Roberto Joaquín Chávez Camacho ⁵

Resumen

El hipotiroidismo subclínico se define como la concentración de valores normales de tiroxina libre sérica, con incremento anormal de la hormona tiroestimulante. Las manifestaciones clínicas son prácticamente nulas, siendo una enfermedad, en la mayoría de los casos multifactorial asociado a enfermedades autoinmunes o secundarias, repercutiendo principalmente en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y alteración del perfil lipídico a largo plazo. Por lo mencionado, el diagnóstico es exclusivamente laboratorial. En los últimos años, el manejo de esta enfermedad ha sido sometido a discusiones sufriendo modificaciones en el diagnóstico y tratamiento en relación a los valores límites de hormonas tiroideas respecto a procesos fisiológicos y patológicos; entre ellos la edad, el embarazo, comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 1 o las enfermedades tiroideas autoinmunes.

Abstract

Subclinical hypothyroidism is defined as the concentration of normal serum free thyroxine, with abnormal increase in thyroid stimulating hormone. The clinical manifestations are practically nil, being a disease, in most cases multifactorial associated with autoimmune or secondary diseases, mainly affecting the development of cardiovascular disease and alteration of the lipid profile in the long term. Based on the aforementioned, the diagnosis is exclusively laboratory-based. In recent years, the management of this disease has been subjected to discussions, suffering modifications in the diagnosis and in the treatment in relation to the limit values of thyroid hormones with respect to physiological and pathological processes; among them age, pregnancy, comorbidities such as type 1 diabetes mellitus or autoimmune thyroid diseases.

Palabras clave:

Hipotiroidismo, enfermedades de la tiroides, tirotrópina, pruebas de función de la tiroides, tiroxina.

Keywords:

Hypothyroidism, thyroid diseases, thyrotropin, thyroid function tests, thyroxine.

INTRODUCCIÓN Y/O ANTECEDENTES

El hipotiroidismo subclínico (HS); se encuentra asociado a variaciones fisiológicas como ser edad, embarazo y otras comorbilidades. El diagnóstico se basa en el perfil tiroideo y no así en las manifestaciones clínicas que son prácticamente inexistentes. Para realizar el diagnóstico y tratamiento se debe tomar en cuenta el grupo poblacional específico y todas las características propias, por tal motivo es una patología en constante actualización.¹

El HS se define como la concentración normal de tiroxina libre sérica (T4L) con concentración elevada de tirotrópina (TSH), los pacientes pueden tener síntomas inespecíficos o nulos, por tanto, el diagnóstico clínico no tiene éxito y sólo puede ser diagnosticado con pruebas de laboratorio.^{1,2}

La etiología comprende un gran conjunto de enfermedades y complicaciones siendo una de las más importantes la tiroiditis crónica autoinmune de

Hashimoto. Otras causas menos frecuentes son: terapia previa con medicamentos ablativos o antitiroideos para el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves; tiroidectomía parcial previa; radioterapia externa en pacientes con linfoma de Hodgkin, leucemia, tumores cerebrales y fármacos que deterioran la función tiroidea.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de HS es elevada en la población general. En estudios epidemiológicos realizados con muestras significativas, sitúan la prevalencia entre 4 a 10 %¹, estos valores pueden duplicarse en la población anciana.³

En un estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea realizado en Colorado – Estados Unidos que incluyó a más de 25 000 sujetos, siendo el más extenso hasta la fecha, se observó una prevalencia del 9 %. Este estudio sugiere 3 factores de riesgo: enfermedad tiroidea previa, género femenino y edad. Se concluyó que la

¹ Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Médico Endocrinólogo de la Unidad de Medicina Interna I - Pabellón Italia, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz – Bolivia. Docente Titular Emérito de la Cátedra de Endocrinología del Departamento Facultativo de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés UMSA, La Paz – Bolivia.

^{2,3} Médico Residente de Tercer Año de la Especialidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz – Bolivia.

⁴ Médico Residente de Primer Año de la Especialidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz – Bolivia.

⁵ Médico Cirujano. Universidad Mayor de San Andrés UMSA, La Paz – Bolivia.

Correspondencia a:

Génesis Astrid Marca Chuquimia

E-Mail:

genmarca@gmail.com

Tel. y Celular:

+591 73714880

Recibido:

28 de mayo de 2020

Aceptado:

25 de agosto de 2020

científica.umsa.bo

Fuente de Financiamiento
Autofinanciado

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito

REVIEW ARTICLE

población más afectada fueron mujeres, en edades jóvenes un 4 % y un 3 % en varones, la TSH se incrementó a medida que aumentaba la edad en sujetos mayores de 74 años estaba presente en el 16 % de mujeres y en el 21 % de varones en edad avanzada.⁴

DESARROLLO:

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Las características propias del paciente influyen en la evolución natural de la enfermedad, algunos pacientes con HS pueden progresar rápidamente hacia la hipofunción tiroidea completa, en cambio, otros presentan una elevación momentánea de la TSH, o cursan con valores altos mantenidos, pero sin llegar a la hipofunción tiroidea, esto fue valorado en el estudio Whickham donde se describe el riesgo de desarrollo de hipotiroidismo a los 20 años de seguimiento. Los resultados fueron de 4,3 % por año en mujeres que presentaban elevación de TSH y anticuerpos antitiroideos positivos, un 2,6 % por año si sólo tenían elevación de TSH, y disminuyó a 2,1 % por año si presentaban anticuerpos positivos con TSH normal. Las tasas acumuladas de hipotiroidismo en este estudio fueron del 55 %, 33 % y 27 % respectivamente, en los 3 grupos mencionados, los datos indican que la mayor parte de los pacientes no desarrollará hipofunción tiroidea total.^{2,5}

El estudio de Hubber mostró que el 28 % de los pacientes con HS que no recibieron tratamiento, evolucionaron a una hipofunción tiroidea, mientras que el 68 % presenta hipofunción subclínica sin grandes variaciones en sus valores laboratoriales de TSH y el restante 4 % logró concentraciones normales durante el seguimiento.³

Muchos autores convergen que la gran diferencia de estudios realizados sobre este tema varía con las características individuales de los pacientes como raza, situación demográfica y otros factores de riesgo. La mayoría de los autores están de acuerdo en que los principales predictores de la progresión de HS a hipofunción definitiva son la concentración de TSH y la presencia de anticuerpos antitiroideos.⁶

En pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se determinó mayor prevalencia de enfermedad tiroidea a diferencia de la población general. Se encontró una relación entre la elevación de TSH y la resistencia a la insulina. En el total de los pacientes diagnosticados con DM2 se observó prevalencia de la enfermedad tiroidea en un 31 %, siendo el trastorno más común el HS, seguido por el hipotiroidismo manifiesto y el hipertiroidismo.^{1,3}

Existe una relación de HS y dislipidemia porque se encontró una elevación de lipoproteína de baja densidad (LDL), triglicéridos y disminución de lipoproteína de alta densidad (HDL) en pacientes diagnosticados con HS comparado con el grupo control, esto tiene gran importancia en el pronóstico de enfermedades cardiovasculares.⁵

Otros factores que influyen en menor cuantía sobre la prevalencia del HS y evolución clínica del paciente son: diabetes mellitus tipo 1, la historia familiar de enfermedad tiroidea y la historia de cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia externa.^{2,3}

El HS puede clasificarse en grado 1 cuando los niveles de TSH se encuentran entre el límite superior del rango de referencia y 9,9 mU/L y en grado 2 si los niveles séricos de TSH son 10 mU/L o más. Aproximadamente el 90 % de los pacientes con HS tiene niveles de TSH sérica inferiores a 10 mU/L.^{4,6} El HS grado 1 casi nunca tiene alteraciones patológicas como tal, generalmente están presentes en HS grado 2, en este último, algunos pacientes refieren un deterioro leve de la declaración, la memoria de trabajo y el estado de ánimo en pacientes de edad adulta. El diagnóstico en pacientes con HS y pacientes de edad avanzada se complica aún más ya que no presentan síntomas.^{5,7}

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de HS basta la comprobación de la elevación de TSH en presencia de normalidad de la concentración de T4L.⁵ (Tabla 1)

Tabla 1. Patrón laboratorial característico del hipotiroidismo subclínico .

Incremento de TSH (tirotropina)
Tiroxina libre normal

Fuente: Propia

El indicador más sensible es el valor de la TSH, el nivel más alto considerado normal es 4 UI/mL, a pesar de que en ciertas sociedades 2, 5 UI/mL se considera como límite mayor normal, debido a que el 95 % de individuos sanos presenta niveles de TSH por debajo de ese límite.²

Si la TSH está moderadamente elevada (4-10 UI/mL) con T4 normal, se concluye HS.⁵ El hipotiroidismo central puede cursar con ligeras elevaciones de TSH bioinactiva, pero generalmente es fácil de distinguir del HS por la reducción de la concentración de T4L.^{3,5}

Cuando el valor de TSH es > 10 UI/mL y hay disminución de T4L por debajo de los valores normales (0,71–1,85 ng/dL), entonces se puede concluir en el diagnóstico de hipotiroidismo manifiesto.³

Más del 90 % de los individuos con hipotiroidismo autoinmune tienen autoanticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO) que es una enzima que actúa en la producción de hormonas tiroideas, las inmunoglobulinas inhibitorias de la fijación de TSH se hallan en un 10 a un 20 % de los pacientes.²

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La insuficiencia tiroidea leve debido a tiroiditis autoinmune es la causa más común de niveles levemente elevados de TSH sérica. Aunque los niveles elevados de TSH son característicos de la insuficiencia primaria de la tiroides, otras condiciones clínicas como radioterapia externa del cuello, fármacos como litio o anomalías de laboratorio, por ejemplo, anticuerpos heterófilos en el suero pueden dar lugar a niveles elevados de TSH sérica y el envejecimiento.¹⁻³ Los estudios epidemiológicos han mostrado un aumento en los niveles de TSH sérica, generalmente < 8 mUI/L, en personas mayores, sanas sin clínica o evidencia bioquímica de enfermedad tiroidea intrínseca. La causa del aumento de TSH sérica es incierta, pero está claro que estos individuos que tienen TSH sérica ligeramente elevada en la ausencia de la enfermedad tiroidea no están en riesgo de morbimortalidad.¹

Es amplia la necesidad para diferenciar el HS de otras situaciones que cursan con elevación de la concentración sérica de TSH. Es frecuente el hipotiroidismo primario relacionado con la terapia farmacológica sustitutiva reciente de tiroxina, la dosificación inadecuada y/o en los que no toman correctamente la medicación sustitutiva prescrita. También son frecuentes las elevaciones transitorias de TSH, como en la fase de recuperación de una enfermedad grave no tiroidea, después de una tiroiditis, en insuficiencia suprarrenal primaria no tratada, inyecciones de TSH recombinante y otras menos frecuentes,^{2,3} mutaciones en la proteína del receptor de TSH en las células foliculares tiroideas que utilizan la resistencia a la TSH, y obesidad mórbida; este último es probablemente debido a los efectos de la leptina, en la secreción de la hormona liberadora de tiropanhipotalámica, pero que son reversibles con la pérdida de peso.^{1,5} En pacientes hospitalizados en estado crítico, los niveles séricos de TSH pueden estar suprimidos debido los efectos de las citoquinas y otros factores en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, como parte del trastorno conocido como síndrome del enfermo eutiroides.¹

Durante la recuperación, los niveles séricos de TSH pueden incrementarse, pero los niveles rara vez son más de 10 mUI/L. En este entorno, el diagnóstico de hipotiroidismo debe aplazarse hasta que el paciente se haya recuperado completamente.^{4,6}

El hipotiroidismo permanente, que suele ser subclínico, puede ocurrir en hasta el 60 % de los pacientes después de la lobectomía tiroidea y puede ocurrir más de 1 año después de la cirugía. Los pacientes con niveles de TSH sérica preoperatoria superiores a aproximadamente 2 mUI/L, especialmente si están presentes antiTPO, son más probables de desarrollar hipotiroidismo postoperatorio.^{1,4} (Tabla 2)

EL FÁRMACO

La levotiroxina (L-T4) es el principal fármaco para el tratamiento de HS, entre sus ventajas se encuentran: aceptable absorción intestinal hasta 80 % con vida media aproximada de 7 días y se puede obtener niveles séricos sostenidos de T4 y T3 administrando una vez al día, pocas reacciones adversas y bajo costo de tratamiento. La glándula tiroidea normal secreta alrededor de 80 a 100 ug. de tiroxina cada día. Alrededor del 80 % de triyodotironina (T3) (aproximadamente 26 g) en la periferie se convierte en tiroxina (T4), y solo el 20 % (aproximadamente 6,5 g) es secretada directamente por la tiroidea. Se cree que, aunque la T4 es la principal hormona secretada por la tiroidea, la T3 se une a su receptor nuclear en los tejidos periféricos. El tratamiento general se basa en la tiroxina exógena, que se convierte periféricamente en metabolito activo T3. La dosis debe ser individualizada, dependiendo de la condición del paciente, edad y peso.⁸

Nuevos medicamentos, como levotriyodotironina (L-T3) de acción prolongada, pueden evitar la conversión periférica y permitir que las hormonas activas desempeñen su papel, sin embargo, el inconveniente de la monoterapia con L-T3 es la ausencia de sustrato T4 y el nivel de T3 total que depende completamente del reemplazo hormonal exógeno. Sin embargo, en el futuro puede mejorar el tratamiento para el subgrupo del 5 % al 10 % de los pacientes hipotiroideos tratados con levotiroxina con niveles normales de TSH y T4 L, con disminución del bienestar psicológico, depresión y ansiedad.^{9,10}

LA HORMONA TIROESTIMULANTE

No existen ensayos clínicos que señalen; si tratar el hipotiroidismo subclínico mejora la salud o la esperanza de vida.

Se debe realizar controles seriados de TSH antes de considerar alguna conducta, ya que, algunos factores incrementan los niveles de TSH: como la edad, tabaquismo, peso y el origen étnico.^{11,12} También, se ha observado una elevación transitoria del nivel de TSH que luego de 3 meses se normaliza en el 60 % de los casos y después de 5 años en el 62 % de casos.^{5,13,14} Otras enfermedades como: infarto de miocardio, septicemia y tiroiditis; la TSH puede indicar temporalmente hipotiroidismo,^{15,16} y en los primeros meses después de iniciar tratamiento con amiodarona.¹⁷

Los niveles falsamente elevados de TSH pueden ser encontrados en casos de macro-TSH, por precipitación bajo el uso de polietilenglicol; esto fue observado en 15 de 1 901 pacientes con hipotiroidismo subclínico (0,79 %) y es más común en individuos eutiroideos con TSH > 10 mUI/L.^{18,19}

LA EVIDENCIA

Existen estudios basados en evidencia, entre los cuales, sobresale una revisión que reportó que, en la mayoría de los casos con hipotiroidismo subclínico, es posible observar y no iniciar tratamiento.¹

Las posibles indicaciones para tratar el hipotiroidismo subclínico

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del hipotiroidismo subclínico

	Tiroiditis linfática crónica (tiroiditis de Hashimoto)	
Hipotiroidismo subclínico debido a insuficiencia tiroidea leve	Después de lobectomía tiroidea	
	Terapia inadecuada de reemplazo de levotiroxina para el hipotiroidismo manifiesto	
	Después del tratamiento con antitiroideo y radioyodo para el hipertiroidismo	
	Después de la radioterapia de haz externo en la cabeza y el cuello	
	Trastornos infiltrativos como la amiloidosis y la tiroiditis de Riedel	
	Después de un episodio de tiroiditis subaguda (granulomatosa)	
	Inducida por fármacos, especialmente en pacientes con tiroiditis linfocítica subyacente	Carbonato de litio
		Interferón Alfa
	Inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores del punto de control inmunitario	
Aumentos fisiológicos transitorios en los niveles de tirotrópina	Recuperación después de una enfermedad no tiroidea grave	
	Durante la recuperación de diversas formas de tiroiditis	
	Después de la retirada de la terapia crónica con levotiroxina en un individuo eutiroideo	
	Aumentos estacionales (en invierno) en la tirotrópina sérica	
Niveles elevados de tirotrópina sérica que no son verdaderos hipotiroidismo subclínico	Causas comunes	Aumentos en personas de edad avanzada sin enfermedad de la tiroidea
		Aumentos en pacientes con obesidad marcada, generalmente con un índice de masa corporal de más de 40
	Causas poco frecuentes	Resultados de laboratorio anómalos debido a anticuerpos heterófilos o macroTSH
		Insuficiencia suprarrenal no tratada

Fuente: Propia

incluyen mejoría en los síntomas, prevención del hipotiroidismo manifiesto y prevención de eventos adversos. El beneficio de la administración de suplementos de hormonas tiroideas debe sopesarse contra los riesgos de reducir los valores de tirotrópina por debajo del valor normal, llegando a causar inclusive hipertiroidismo subclínico iatrogénico.¹

En un metanálisis reciente, no hubo mejoría en la calidad de vida, cognición, presión arterial, o índice de masa corporal con levotiroxina.²⁰ En un ensayo aleatorizado de adultos mayores, no hubo alivio en los síntomas hipotiroideos o cansancio, con tratamiento.⁵

Existe evidencia de mejoría del cuadro de dislipidemia e hipertensión con levotiroxina, por lo que, debe considerarse al tratar pacientes más jóvenes con aumento del riesgo cardiovascular. Razvi y col. encontraron que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico persistente (TSH 5 - 10 mUI/L) en pacientes entre 40-70 años se asoció con una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares.²¹

En la mayoría de los estudios revisados, las dosis de L-T4 y L-T3 comenzaron con una dosis baja, y aumentó gradualmente de acuerdo

con los síntomas clínicos y resultados de pruebas de laboratorio, por lo que no es una dosis fija que puede tener diferentes efectos sobre las hormonas tiroideas.⁸

La asociación entre HS y síntomas depresivos ha sido cuestionada. En hipotiroidismo manifiesto, algunos síntomas depresivos pueden aliviarse con levotiroxina.²² Se realizaron pruebas sanguíneas y cuestionarios para encontrar síntomas depresivos durante un período de 2 años en 92 000 coreanos de mediana edad, casi el 5 % tenía hipotiroidismo subclínico, y el 8 % desarrolló síntomas depresivos.²³ Sin embargo, no hubo diferencia en el desarrollo de síntomas depresivos en aquellos con hipotiroidismo subclínico versus eutiroides, en el subgrupo con TSH > 10 mUI / L, no hubo más síntomas depresivos en comparación con los eutiroides control. Estos hallazgos implican que la depresión y los síntomas hipotiroides son entidades diferentes.²³

Con el aumento de la edad, se eleva la TSH plasmática. Este fenómeno puede ser un factor protector asociado a longevidad, y no disminución de la cognición.²⁴⁻²⁶ Una persona de 70 años puede tener una TSH fisiológicamente normal estable de 6 mUI/L, pero que no merece medicación.²⁷ No se encontró que el hipotiroidismo subclínico aumentara el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes mayores de 65 años.²⁸ Un valor de TSH > 10 mUI/L se puede asociar a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y otros eventos cardiovasculares.²⁸ Se ha demostrado que no hay efectos cardíacos positivos en el tratamiento de una persona > 70 años con una TSH < 7 mUI/L.²¹ En un metanálisis, el hipotiroidismo subclínico fue asociado con un aumento de la mortalidad por todas las causas en pacientes > 65 años y un riesgo elevado no significativo de eventos cardiovasculares, sin embargo, ningún estudio prospectivo aleatorizado ha investigado el efecto de terapia con levotiroxina sobre el riesgo cardiovascular en ancianos con hipotiroidismo subclínico.²⁹

La dosis excesiva o insuficiente de L-T3 puede aumentar el riesgo de efectos secundarios en el corazón y los huesos. En un metanálisis, Li X et al. incluyeron 12 ensayos y encontraron que el tratamiento con levotiroxina tiene beneficios en colesterol total y LDL-C en hipotiroidismo subclínico, incluidos aquellos con subclínica leve hipotiroidismo.³⁰ Yamamoto y col. concluyó que no hubo evidencia de efectos beneficiosos de la levotiroxina en el coeficiente intelectual obstétrico, neonatal, infantil o resultados del desarrollo neurológico.³¹

El ensayo más grande hasta la fecha; TRUST, aleatorizado en mujeres de 65 años o más con hipotiroidismo subclínico persistente, recibieron levotiroxina o placebo, la levotiroxina no tuvo efecto en los resultados primarios; síntomas hipotiroides y fatiga, después de 12 meses de terapia, ni en los resultados secundarios de calidad de vida, fuerza de agarre, función cognitiva, presión arterial, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura o del grosor íntima-media carotídeo.⁵

Un metanálisis de 21 ensayos, que incluyen el ensayo TRUST, no encontró diferencias en la calidad de vida general o síntomas relacionados, entre participantes con hipotiroidismo subclínico tratado con levotiroxina en comparación con placebo, así mismo, no se encontró ninguna diferencia para resultados secundarios, entre los que se incluye: depresión, pruebas de función cognitiva, fatiga, cansancio, fuerza muscular, presión arterial sistólica o IMC.²⁰

Las guías recomiendan el uso de hormonas tiroideas para adultos con niveles de TSH superiores a 10 mUI/L. En pacientes con niveles más bajos de TSH, se recomienda el tratamiento solo cuando las personas son más jóvenes, presentan síntomas o tienen otras indicaciones como enfermedad cardiovascular o anti-TPO.^{33,36}

Debido a que los resultados del ensayo TRUST establecen recomendaciones para grupo de pacientes ancianos, para estimar el efecto en pacientes más jóvenes, se analizaron resultados de una revisión sistemática excluyendo el estudio TRUST. De acuerdo a los resultados encontrados, la recomendación se aplica a la mayoría de los adultos, con hipotiroidismo subclínico después de al menos dos pruebas consecutivas de función tiroidea, con o sin síntomas leves a moderados. Existe fuerte recomendación en contra del uso de hormonas tiroideas para el HS, porque no hubo beneficios importantes del tratamiento, además, no se puede descartar la posibilidad de daños por el uso.³⁴

Hay evidencia para apoyar el uso de la levotiroxina como tratamiento en pacientes no embarazadas con hipotiroidismo manifiesto (TSH > 10 mUI/L) o en pacientes con TSH de 5 a 10 mUI/L con síntomas o hiperlipidemia y en jóvenes pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular.³⁵

¿TRATAR O NO TRATAR?

En HS con TSH > 10 mUI/L, el tratamiento está indicado. En situaciones leves, esperar para ver si la normalización ocurre. Sin embargo, las personas con riesgo cardiovascular e hipotiroidismo subclínico pueden beneficiarse del tratamiento con levotiroxina. La suspensión de levotiroxina podría recomendarse en formas leves cuando no ocurre mejoría clínica, o si el diagnóstico es incierto pero que requiere seguimiento. Los síntomas de cansancio y aumento de peso con prueba de función tiroidea normalizada no requieren tratamiento. Otros diagnósticos, como factores de estilo de vida o eventos de la vida pueden ser causa subyacente.³⁶

Respecto al embazo y gestación, el tratamiento con levotiroxina debe iniciarse en el hipotiroidismo subclínico (TSH > 4,0 mUI/L) en mujeres que planean embarazo y si se encuentran durante el embarazo en curso, ya que la función tiroidea normal disminuye el riesgo de aborto espontáneo y otras complicaciones del embarazo.³⁷

De acuerdo a las revisiones realizadas de las guías a nivel mundial, la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en sus guías 2018 recomienda tratar a pacientes menores de 70 años con TSH menor a 10 mUI/L³⁸ al igual que las guías de la European Thyroid Association (ETA) en 2013³², en cambio la American Thyroid Association (ATA) en 2012 recomienda considerar el tratamiento en pacientes con TSH menor a 10 mUI/L, que presenten síntomas de hipotiroidismo, anticuerpos positivos a la peroxidasa tiroidea, o evidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o factores de riesgo para estas enfermedades.³⁹ La revisión del Uptodate 2020, recomienda inicio de tratamiento de acuerdo a los niveles de TSH, si esta es < 6,9 mUI/L tratar en caso de personas < 65/70 años con síntomas, con TSH de 7-9,9 mUI/L tratar en < 65 años y con niveles mayores o iguales a 10 mUI/L tratar en todos los pacientes.³³ Estas cuatro guías se describen de manera comparativa en la **Tabla 3**, junto con las recomendaciones de cuándo se debe observar antes de tratar.

CONCLUSIONES:

El HS debe ser de estudio profundo, respecto a su asociación con: otras enfermedades de la misma glándula tiroidea, población, edad, sexo, raza y otras comorbilidades.

La concordancia entre TSH elevada y T4L normal confirman el diagnóstico de HS, sin embargo, existen varias situaciones fisiológicas como patológicas que predisponen a esta discordancia de valores hormonales

El HS es considerado una entidad benigna que por sí misma tiene bajo riesgo de evolucionar a hipotiroidismo clínico. Se han realizado

Tabla 3. Orientación actual sobre el tratamiento del hipotiroidismo subclínico

NICE 2018 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • TSH > 10 mUI / L: <ul style="list-style-type: none"> - Edad <70 años, tratar - Edad ≥70 años, mira y espera • TSH 4-10 mUI / L: <ul style="list-style-type: none"> - Edad <65 años con síntomas, considerar prueba - Edad ≥65 años, mira y espera
ETA 2013 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Edad <70 años: <ul style="list-style-type: none"> - TSH > 10 mUI / L, tratar - TSH <10 mUI / L con síntomas, iniciar prueba - TSH <10 mUI / L sin síntomas, observar • Edad > 70 años: <ul style="list-style-type: none"> - TSH <10 mUI / L, observar - TSH > 10 mUI / L, considere el tratamiento si hay síntomas claros o alto riesgo cardiovascular
ATA 2012 ^c	<ul style="list-style-type: none"> • TSH > 10 mUI / L, considerar tratamiento • TSH <10 mUI / L, considere el tratamiento si los síntomas sugieren hipotiroidismo, anticuerpos positivos a la peroxidasa tiroidea, o evidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o factores de riesgo para estas enfermedades.
UpToDate 2020 ^d	<ul style="list-style-type: none"> • TSH <6.9 mUI / L: <ul style="list-style-type: none"> - Edad > 65/70 años, observar - Edad <65/70 años, con síntomas, tratar; sin síntomas, observar • TSH 7-9.9 mUI / L: <ul style="list-style-type: none"> - Edad > 65/70 años, con síntomas, tratar; sin síntomas, observar - Edad <65 años, tratar • TSH > o igual a 10 mUI / L: tratar

Nota: Esta tabla muestra la orientación actual del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, de acuerdo a las últimas guías internacionales, siguiendo los principios de la Medicina Basada en la Evidencia.

Fuente:

- ^a Guías National Institute for Health and Care Excellence 2018
- ^b Guías European Thyroid Association 2013
- ^c Guías American Thyroid Association 2012
- ^d UpToDate actualización 2020

estudios para determinar el límite de TSH para poblaciones específicas que desarrollan eventos fisiológicos y comorbilidades, así como el pronóstico, sobretudo cardiovascular y lipídico que influyen en la decisión de iniciar tratamiento o ser expectantes sobre los cuales existen diferentes consensos y recomendaciones que aún son discordantes y se encuentran en revisión y discusión.

La importancia del diagnóstico del HS crece en los últimos años, debido a su alta prevalencia, principalmente en individuos mayores de 60 años, en los que se pueden presentar síntomas inespecíficos, por lo que, la observación y el seguimiento es el mejor enfoque terapéutico, el beneficio del tratamiento con levotiroxina en pacientes con riesgo cardiovascular, juega un rol fundamental, en menores de 65 años, en quienes es necesario el diagnóstico oportuno y el seguimiento adecuado si presentan niveles de TSH superiores a 10 mUI/L, sin signo sintomatología.

REFERENCIAS

1. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA [Internet]. 2019 [citado el 20 de abril de 2020]; 322(2):153-160. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2019.9052. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287527>
2. Tauriz Navarro W, Cañarte Alcívar J, Anzules Guerra J. Consideraciones clínicas e inmunológicas del hipotiroidismo subclínico: Una revisión documental. Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud Salud y Vida. [Internet] 2019 [citado el 23 de abril de 2020];3(6):818. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/338546337_Consideraciones_clinicas_e_inmunologicas_del_hipotiroidismo_subclinico_Una_revision_documental

3. Ladsous M, Wémeau J-L. Hipotiroidismo del adulto. EMC - Tratado Med. [Internet]. 2018 [citado el 25 de abril de 2020]; 22(3):1-7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/336316530_Consideraciones_clinicas_e_inmunologicas_del_hipotiroidismo_subclinico_Una_revision_documental_Clinical_and_immunological_considerations_of_subclinical_hypothyroidism_A_documentary_review
4. Zhang J, Huang C, Meng Z, Fan Y, Yang Q, Zhang W et al. Gender-Specific Differences on the Association of Hypertension with Subclinical Thyroid Dysfunction. International Journal of Endocrinology [Internet]. 2019 [citado el 22 de Abril de 2020]; 2019:1-9. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082373/>
5. Díez J. Hipotiroidismo subclínico. Endocrinología y Nutrición. [Internet] 2005 [citado el 27 de abril de 2020];52(5):251-259. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/240930368_Hipotiroidismo_subclinico
6. Stott DJ, Rodondi N, Bauer DC, TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med [Internet]. 2017 [citado el 23 de abril de 2020]; 377(14): 2534–2544. Disponible en: doi: 10.1056/NEJMc1709989.<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603825>
7. Aldossari K, Al-Ghamdi S, Al-Zahrani J, Al Jammah A, Alanazi B, Al-Briek A et al. Association between subclinical hypothyroidism and metabolic disorders: A retrospective chart review study in an emerging university hospital. Journal of ClinicalLaboratoryAnalysis [Internet]. 2019 [citado el 22 de abril de 2020] ;33(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31325211/>
8. Chen Y, Tai HY. Levothyroxine in the treatment of overt or subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. EndocrineJournal [Internet]. 2020 [citado el 23 de abril de 2020]; 78(1): 1-12. Disponible en: Doi: 10.1507/endocr.EJ19-0583.
9. Bakhteyar H, Cassone C, Kohan HG, Sani SN. Kinetic Analysis of Drug Release from Compounded Slow-release Capsules of Liothyronine Sodium (T3). Int J PharmCompd. [Internet]. 2017 [citado el 12 de abril de 2020]; 21(5): 418–425. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/f23a/f8356a1006f421c5d16ebd14ab800d4fca30.pdf>.
10. Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. NatRevEndocrinol [Internet]. 2014 [citado el 11 de abril de 2020]; 10(3):164-74. Disponible en: doi: 10.1038/nrendo.2013.258.
11. Razvi S, Korevaar TIM, Taylor P. Trends, determinants, and associations of treated hypothyroidism in the united kingdom, 2005–2014. Thyroid [Internet]. 2019 [citado el 3 de abril de 2020]; 29(2): 174–182. Disponible en: doi: 10.1089/thy.2018.0251.
12. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J ClinEndocrinolMetab [Internet]. 2002 [citado el 13 de abril de 2020]; 87(2): 489–499. Disponible en: DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182
13. Koulouri O, Moran C, Halsall D, ChatterjeeK, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. BestPract Res ClinEndocrinolMetab [Internet]. 2013 [citado el 23 de abril de 2020]; 27(6): 745–762. Disponible en: doi: 10.1016/j.beem.2013.10.003.
14. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. ArchInternMed [Internet]. 2007 [citado el 2 de abril de 2020]; 167(14): 1533–1538. Disponible en: DOI: 10.1001/archinte.167.14.1533.
15. Wong ET, Bradley SG, Schultz AL. Elevations of thyroid-stimulating hormone during acute nonthyroidal illness. ArchInternMed [Internet].

- 1981 [citado el 6 de abril de 2020]; 141(7): 873–875. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/601157>.
16. Bhakri HL, Fisher R, Khadri A, MacMahon DG. Longitudinal study of thyroid function in acutely ill elderly patients using a sensitive TSH assay-defer testing until recovery. *Gerontology* [Internet]. 1990 [citado el 10 de abril de 2020]; 36(3): 140–144. Disponible en: DOI: 10.1159/000213189.
17. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *EurThyroid J* [Internet]. 2018 [citado el 23 de abril de 2020]; 7(2): 55–66. Disponible en: doi: 10.1159/000486957.
18. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado el 7 de abril de 2020]; 174(1):9-15. Disponible en: doi: 10.1530/EJE-15-0883.
19. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *ClinEndocrinol (Oxf)* [Internet]. 2015 [citado el 25 de abril de 2020]; 83(6):923-30. Disponible en: doi: 10.1111/cen.12643. Epub 2014 Dec 19.
20. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2018 [citado el 20 de abril de 2020]; 320(13):1349-1359. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2018.13770.
21. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *ArchInternMed* [Internet]. 2012 [citado el 9 de abril de 2020]; 172(10):811-7. Disponible en: doi: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
22. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *ArchMed Res* [Internet]. 2006 [citado el 11 de abril de 2020]; 37(1):133-139. Disponible en: DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.05.008.
23. Kim JS, Zhang Y, Chang Y, Ryu S, Guallar E, Shin YC, et al. Subclinical Hypothyroidism and Incident Depression in Young and Middle-Age Adults. *J ClinEndocrinolMetab* [Internet]. 2018 [citado el 11 de abril de 2020]; 103(5):1827-1833. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2017-01247.
24. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade?. *J ClinEndocrinolMetab* [Internet]. 2013 [citado el 23 de abril de 2020]; 98(9):3584–3587. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2013-2760.
25. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J ClinEndocrinolMetab* [Internet]. 2013 [citado el 23 de abril de 2020]; 98(2):533–540. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2012-2180.
26. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* [Internet]. 2004 [citado el 23 de abril de 2020]; 292(21):2591–2599. Disponible en: DOI: 10.1001/jama.292.21.2591.
27. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* [Internet]. 2012 [citado el 30 de abril de 2020]; 126(9):1040–1049.
28. Chaker, L.; Baumgartner, C.; den Elzen, W.P.; Ikram, M.A.; Blum, M.R.; Collet, T.H.; Bakker, S.J.; Dehghan, A.; Drechsler, C.; Luben, R.N.; et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: An individual participant data analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab* [Internet]. 2015 [citado el 10 de abril de 2020]; 100, 2181–2191. Disponible en: DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
29. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid* [Internet]. 2018 [citado el 28 de abril de 2020]; 28(9):1101-1110. Disponible en: doi: 10.1089/thy.2017.0414.
30. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ClinEndocrinol (Oxf)* [Internet]. 2017 [citado el 20 de abril de 2020]; 87(1):1-9. Disponible en: doi: 10.1111/cen.13338.
31. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2018 [citado el 23 de abril de 2020]; 8(9): e022837. Disponible en: doi: 10.1136/bmjopen-2018-022837.
32. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2013 [citado el 23 de abril de 2020]; 2(4):215-228. Disponible en: doi: 10.1159/000356507.
33. Ross DS. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. *UpToDate*. 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/subclinical-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?search=hipotiroidismo%20subcl%C3%ADnico%20tratamiento&source=search_result&selectedTitle=1~77&usage_type=default&display_rank=1.
34. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* [Internet]. 2019 [citado el 20 de abril de 2020]; 365: l2006. Disponible en: doi: 10.1136/bmj.l2006.
35. Burns RB, Bates CK, Hartzband P, Smetana GW. Should We Treat for Subclinical Hypothyroidism?: Grand Rounds Discussion From Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann InternMed* [Internet]. 2016 [citado el 29 de abril de 2020]; 164(11):764–770. Disponible en: doi:10.7326/M16-0857
36. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2020 [citado el 23 de abril de 2020]; 56(1):40. Disponible en: doi: 10.3390/medicina56010040.
37. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2017 [citado el 19 de abril de 2020]; 27(3):315–389. Disponible en: doi: 10.1089/thy.2016.0457.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowledge Summaries. Subclinical hypothyroidism (non-pregnant) [Internet]. 2018 [citado el 1 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://cks.nice.org.uk/hypothyroidism#!scenario:1>.
39. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JJ, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *EndocrPract* [Internet]. 2012 [citado el 1 de mayo de 2020]; 18(6):988-1028. Disponible en: DOI: 10.4158/EP12280.GL.