

Disfunción Tiroidea Subclínica*

Marcos Palacio Rojas, Roberto Añez, Trina Núñez Nava, Erick Mejía Fernández, Ruddy Alcivar Banguera, Rosalismay Rojas Páez, Santiago Maldonado Parra

Resumen

La disfunción tiroidea subclínica es una alteración funcional de alta prevalencia en las consultas médicas de los centros de salud, observable solo mediante la realización de pruebas complementarias de laboratorios, caracterizadas por una elevación de la TSH mayor a 4.0mU/L ó menor a 0.4mU/L con valores normales de T3 y T4 libres, aunque existe la tendencia actual a la disminución de estos rangos de referencia según estudios epidemiológicos en cada población en particular; su tratamiento y control por el especialista son mandatorios en aquellos individuos con valores séricos de TSH superiores a 10mU/L ó menores de 0.1mU/L. La presente revisión bibliográfica tiene como propósito resumir los conocimientos actuales con relación a la prevalencia, factores de riesgo, diagnóstico, clasificación, tratamiento y seguimiento de las patologías incluidas en la disfunción tiroidea subclínica (hipotiroidismo e hipertiroidismo) y sus consecuencias sistémicas.

Palabras clave: disfunción tiroidea; enfermedad tiroidea; hipotiroidismo subclínico; hipertiroidismo subclínico.

Subclinical Thyroid Dysfunction

Abstract

Thyroid dysfunction is highly prevalent in the health consultation and it is only proven by laboratory essays, were TSH is higher than 4 mU/L, with a normal T3 and free T4; although there is a current tendency to take in account lower values depending of the epidemiological studies of each population. The diagnosis and treatment are mandatory in subjects with a TSH higher than 10 mU/L or lower than 0,1mU/L. This review has the purpose of summarizing the current knowledge of prevalence, risk factors, diagnosis, treatment and follow-up of hypo and hyperthyroidism, as well as their systemic consequences.

Key words: thyroid dysfunction; thyroid disease; subclinical hypothyroidism; subclinical hyperthyroidism.

Introducción

La disfunción tiroidea subclínica (DTS) es un trastorno funcional de la glándula tiroidea de alta prevalencia, asintomática y solo detectable mediante exámenes hormonales de laboratorio, la cual puede corresponder a una enfermedad tiroidea en su etapa inicial, especialmente en individuos de mediana y avanzada edad, manifestándose por concentraciones alteradas de hormona estimulante de tiroidea (TSH) y concentraciones séricas normales de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) libres^(1,2,3,4).

Sin embargo, los pacientes con hiper o hipotiroidismo subclínico pueden presentar síntomas inespecíficos que frecuentemente aparecen en el hiper o hipotiroidismo clínico; en cualquier caso la

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez"
Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela; Hospital Básico de Paute. Ministerio de Salud Pública. Paute. República del Ecuador. Unidad Operativa de Bulan. Ministerio de Salud Pública. Paute. República del Ecuador. Universidad de los Andes. Facultad de Medicina. Mérida. Estado Mérida. Venezuela. Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cuenca. Provincia de Azuay, Ecuador.

presencia de estos síntomas no debe tenerse en cuenta en su definición⁽⁵⁾.

Se define como hipotiroidismo subclínico (HipoSC) el estado asintomático en el cual la reducción en la actividad de la glándula tiroidea se ve compensada por una elevación de la TSH⁽⁴⁾; mientras que el hipertiroidismo subclínico (HiperSC) es el estado donde la hormona TSH se encuentra disminuida ó suprimida para compensar una glándula tiroidea con actividad aumentada⁽³⁾; en ambos casos, los niveles de T4 y T3 libres se mantienen dentro de los intervalos de referencia del laboratorio⁽¹⁾.

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. 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. Los métodos actuales, de cuarta generación, utilizan ensayos inmunométricos capaces de detectar concentraciones de TSH hasta de 0.001mU/L. Estos ensayos aún más sensibles, han permitido distinguir individuos con hipotiroidismo e hipertiroidismo clínico y subclínico. La DTS 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⁽⁶⁾.

Debido a la frecuente controversia de tratar o no a pacientes con DTS y sus complicaciones asociadas, así como la falta de consenso actual con relación a los valores normales de TSH, T3 y T4 libres, se plantea la realización de la presente revisión bibliográfica que tiene como objetivo aportar nuevos conocimientos científicos con relación al tema que ayuden al profesional de la salud en una correcta toma de decisión diagnóstica y terapéutica.

Prevalencia

Las enfermedades que afectan a la glándula tiroides son frecuentes en todas las poblaciones del mundo. Representan entre el 30 al 40% de los pacientes que son atendidos en una consulta especializada de endocrinología clínica; estas enfermedades tienen una base genética en la mayoría de los casos, pero en su presentación juegan un papel importante los factores ambientales como es el consumo de yodo de la población⁽⁷⁾.

En Latinoamérica, en un estudio publicado por el laboratorio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se analizaron 7.627 muestras de exámenes de personas sin antecedentes previos de enfermedad tiroidea y encontraron que el 1.6% de las TSH eran menores o iguales a 0.5mU/L y un 3.4% entre 5-10mU/L⁽⁸⁾.

En el HipoSC, según la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la frecuencia varía entre 5 a 17%, alcanzando hasta 24% en individuos mayores de 60 años de edad. Más del 75% de estos pacientes tiene un incremento moderado de TSH (5-10mU/L), y en 50 a 80% también se detectan anticuerpos contra peroxidasa tiroidea (antiTPO)^(5,6). Se observa una mayor prevalencia en países con una ingesta elevada de yodo, que llega a afectar al 4-9.5% de la población adulta⁽⁹⁾. Esta cifra aumenta en la población de adultos mayores de 65 años reportándose cifras de 8.2% en hombres y 16.9% en mujeres⁽¹⁰⁾, tal como se encontró en un estudio realizado en Costa Rica donde se reportó una prevalencia de HipoSC de 11.8% en este grupo etario⁽¹¹⁾.

Con relación al HiperSC, la prevalencia varía de 0.1-6%^(5,6), en el Estudio de Salud Nacional y Encuesta de Salud Nutricional de Estados Unidos (NHANES III) se reportó una TSH < 0.4mU/L en el 1.8% de los casos. De este grupo solo el 0.7% presentaba niveles < 0.1mU/L (TSH severamente suprimida); esto permite concluir que aproximadamente el 75% de los pacientes con HiperSC tienen niveles de TSH entre 0.1-0.4mU/L^(4, 11).

En Argentina, con relación a la disfunción tiroidea, se halló una prevalencia de HipoSC en el 6,25%, el HiperSC se observó en el 0,7% y la existencia de

DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

autoinmunidad en el 11% de los sujetos evaluados⁽¹²⁾. En Venezuela, la prevalencia de HipoSC en una población de 425 individuos del Municipio Maracaibo fue del 9,6% siendo esta directamente proporcional a la edad y asociado significativamente con la presencia de anticuerpos antitiroideos⁽¹³⁾. La prevalencia de DTS en el Ecuador aun no ha sido estudiada. Es importante el diagnóstico y seguimiento tempranos, ya que ambas formas subclínicas pueden acompañarse de diversas complicaciones cardiovasculares, esqueléticas y cognitivas, pudiendo evolucionar en un período variable (meses o años) y llegar a constituirse en una enfermedad tiroidea definitiva.

Diagnóstico

Los niveles séricos de TSH son más sensibles que los niveles de hormonas tiroideas (T3 y T4) para evaluar el grado de función de la glándula^(2,5). La interpretación de la concentración de TSH para considerar un valor levemente alto o muy bajo, varía según la literatura. En algunos reportes, el rango “normal” de referencia es de 0.3-5.1mU/L, en otros de 0.1-4.5mU/L, e incluso, los Servicios Preventivos de Estados Unidos consideran un rango entre 0.1-6.5mU/L⁽⁶⁾. Cualquier variación por arriba o abajo de los límites de referencia para cada institución, permite considerar el diagnóstico de disfunción tiroidea subclínica.

Algunos datos clínicos poco específicos como fatiga, alteraciones menstruales, dificultad para bajar de peso o disminución de peso sin razón aparente, trastornos de la memoria o de tipo afectivo, taquicardia o arritmias, constipación entre otros⁽⁶⁾; pueden sugerir una DTS, aunque siempre debe comprobarse mediante la determinación de los niveles séricos hormonales, debido a que dichas manifestaciones pueden ser causa de una larga lista de enfermedades.

Factores de riesgo

La patología morfológica de la glándula tiroides constituye una problemática frecuente; los factores que se relacionan con el aumento en la frecuencia son la edad avanzada, el sexo femenino⁽¹⁴⁾, la deficiencia de yodo⁽¹⁵⁾, la historia de irradiación de cabeza y cuello⁽¹²⁾. Así como las personas mayores

de 65 años⁽¹⁶⁾, mujeres con antecedentes de infertilidad, aborto del primer trimestre o en periodo posparto⁽¹⁷⁾, individuos con exposición a dosis altas de radiación (> 20mGy)⁽¹⁸⁾, pacientes con síndrome de Down⁽¹⁹⁾, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1)⁽²⁰⁾, personas con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea⁽¹⁴⁾, vitiligo e insuficiencia suprarrenal⁽⁶⁾. También en individuos que padecen enfermedad autoinmunes⁽⁶⁾ como: síndrome de Sjögren primario, lupus eritematoso sistémica y artritis reumatoide, con una prevalencia de 24, 13 y 6%, respectivamente.

Alteraciones de estudios de rutina

La hipercolesterolemia⁽²¹⁾, hiponatremia⁽²²⁾, anemia⁽²³⁾, elevación de las enzimas creatinfosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (DHL)⁽²⁴⁾, así como la presencia de hiperprolactinemia⁽²⁵⁾, sugieren la existencia de hipotiroidismo. De igual forma, puede sospecharse hipertiroidismo en individuos con hipercalcemia⁽²¹⁾, incremento de la fosfatasa alcalina⁽²²⁾ o de las transaminasas hepáticas⁽²³⁾, más aún si ocurren en combinación, si están presentes durante dos semanas o más y si no existe una explicación evidente⁽²⁶⁾. La glándula no muestra alteración ultrasonográfica mientras el límite superior de TSH se encuentre con un valor máximo entre 3.35-3.77mU/L⁽⁶⁾.

Rango de normalidad de la TSH

Según Liberman G, algunos autores reportan que el rango normal de TSH está situado entre 0.5-4.5mU/L, correspondiendo este valor a los encontrados en el 95% de la población general, sin que ello signifique que el 5% restante tenga un trastorno o anormalidad tiroidea. Estudios actuales sugieren que el rango entre 0.1-0.4mU/L puede representar un exceso de hormonas tiroideas y predisponer a eventos adversos a largo plazo, particularmente en pacientes ancianos⁽²⁷⁾. Por lo que se ha demostrado que un valor de TSH por arriba de 2.0 mU/L o menor a 0.5 mU/L expone, a la población estudiada, a distintos eventos adversos en su salud⁽⁶⁾. 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 anticuerpos antitiroideos (riesgo de 4.3%

por año), pero también en quienes los anticuerpos están negativos (riesgo de 2.6% anual)⁽²⁸⁾, así como otras formas de enfermedad tiroidea, fibrilación auricular⁽²⁹⁾, enfermedad cardiovascular⁽³⁰⁾, dislipidemia⁽³¹⁾, hipertensión arterial⁽³²⁾, enfermedad vascular cerebral o demencia⁽³³⁾.

En jóvenes con HiperSC, se ha encontrado desarrollo de insuficiencia cardíaca prematura, con disminución en la calidad de vida como la infertilidad asociada a la presencia de disfunción ovárica con irregularidad menstrual; en los adultos jóvenes se ha relacionado con fatiga crónica o depresión; en la mujer embarazada con HipoSC, se ha encontrado un deficiente desarrollo neuropsicológico del feto con aumento de la mortalidad fetal⁽⁶⁾.

Considerando los resultados de Whickham y en el estudio HUNT (HealthStudy of Nord-Trondelag), al igual que en otros reportes, pareciera que un límite superior de normalidad para la TSH, establecido en 4.0, 5.0 o 6.5 mU/L, es demasiado alto. Es posible que en estos estudios se estén considerando como sanos a individuos con disfunción tiroidea, especialmente un HipoSC⁽⁶⁾.

En el estudio epidemiológico NHANES III, se encuentra una clara tendencia a concentraciones menores en los resultados de la medición de TSH, para la población libre de enfermedad (sin enfermedad tiroidea, bocio o terapia con hormonas tiroideas), siendo la mediana de TSH de 1.49mU/L (con percentiles 2.5 y 97.5 de 0.44 y 5.52mU/L). En la población México-Americana tuvo una mediana de 1.40mU/L (con percentiles 2.5 y 97.5 de 0.41 y 5.30mU/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 percentiles 2.5 y 97.5 de toda la población y aquella México-Americana fueron de: 1.39mU/L (0.45 y 4.12mU/L) y 1.36 mU/L (0.43 y 3.91 mU/L), respectivamente⁽⁶⁾.

Aún hay muchas controversias en el diagnóstico y manejo de estas condiciones. Sin embargo, se han planteado algunas recomendaciones diagnósti-

cas y terapéuticas válidas para ciertos grupos poblacionales. Observándose que los pacientes con HiperSC tienen niveles de TSH menores de 0.5mU/L y en el HipoSC los niveles de TSH estarían entre 4.5-10mU/L⁽²⁾.

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 TSH considerado como normal disminuya paulatinamente, posiblemente hasta 2.5mU/L. Sin embargo aún falta mayor cantidad de estudios que den soporte a estas hipótesis, y en la actualidad resulta importante determinar un corte inferior no menor a 0.4mU/L y un corte superior no mayor a 3.5mU/L, como límites de normalidad para la tirotrópina⁽⁶⁾.

Hipotiroidismo subclínico

Las causas del HipoSC son las mismas que las del hipotiroidismo clínico o manifiesto. Las más comunes son la tiroiditis autoinmunitaria crónica, el tratamiento ablativo tiroideo y el seguimiento incorrecto del tratamiento sustitutivo con levotiroxina⁽⁵⁾. Esta condición es considerada asintomática por la mayor parte de los autores y algunos estudios le han atribuido alteraciones clínicas como astenia, hipoacusia, dislipidemia y/o depresión.

Es significativo mencionar que en la población de mexicanos residentes en los Estados Unidos, la frecuencia de resultados anormales de tirotrópina es más alta en relación a los propios estadounidenses, lo que sugiere que tanto aspectos genéticos como ambientales están asociados a dichas patologías⁽⁶⁾.

La historia natural del HipoSC en el adulto mayor ha sido recientemente analizada en el Estudio de Salud Cardiovascular de Estados Unidos, donde los autores evaluaron 459 adultos mayores de 65 años con HipoSC, y los siguieron durante cuatro años. La función tiroidea fue evaluada a los 2 y 4 años, observándose que un 56% de los pacientes seguía con valores altos de TSH después de cuatro años de seguimiento. La normalización del examen ocurrió en el 46% de los pacientes con TSH basal entre 4.5 y 6.9mU/L, en el 10% con valores entre 7 y 9.9mU/L y el 7% cuando la TSH era mayor de 10mU/L⁽³⁴⁾.

DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

Se ha demostrado una asociación entre la presencia de HipoSC y alteraciones tanto en algunos sistemas corporales como en la mayor prevalencia de patologías médicas, entre los cuales están:

Efectos Cardiovasculares

El HipoSC se asocia a trastornos cardíacos e incremento de la aterosclerosis; las hormonas tiroideas activan sitios específicos del ADN nuclear estimulando la síntesis de ARN y de proteínas específicas del músculo cardíaco, observándose que la disminución de las concentraciones de hormonas tiroideas puede alterar la función cardíaca normal y asociándose además con un deterioro de los parámetros elásticos aórticos, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular; siendo la rigidez aórtica, la proteína C reactiva, la tensión aórtica y la presión arterial sistólica predictores independientes del HipoSC mediante análisis de regresión logística multivariante ($p < 0.05$)⁽³⁵⁾.

Las hormonas tiroideas también estimulan el sistema adrenérgico vascular a través de vías alternativas a las génicas; se han reportado efectos de estas hormonas en la adaptación a la isquemia cardíaca y en el proceso de remodelación post infarto. Esto puede explicar la mayor mortalidad que presentan los pacientes infartados cuando tienen niveles altos de TSH. En estudios experimentales se ha demostrado que la administración de T3 aumenta la expresión de genes relacionados con los canales de calcio, eleva la captación de O₂ y disminuye la resistencia vascular periférica⁽²⁾.

Un reporte reciente sugiere que el tratamiento del HipoSC fue beneficioso en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes de 40-70 años, siendo favorable la normalización de los niveles de TSH en este grupo etario⁽³⁶⁾. Sin embargo no está clara la posible asociación del HipoSC con el incremento del riesgo de enfermedad cerebrovascular⁽³⁷⁾.

Efectos sobre los Lípidos

Los niveles séricos de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), frecuentemente están elevadas⁽³⁸⁾, siendo evidente en un estudio epidemiológico no sólo una elevación de CT y LDL-C, sino también una elevación de los triacil-

glicéridos (TAG) en los individuos con HipoSC comparado con los eutiroideos⁽³⁹⁾.

Síndrome de Ovario Poliquístico

En un estudio retrospectivo que evaluó a 197 mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), se informó una alta prevalencia de HipoSC y autoinmunidad tiroidea (AIT), con frecuencias de 26.3 y 20.3% respectivamente, siendo este valor, aun mayor en otras investigaciones donde reportan trastornos tiroideos en el 36.6% de las mujeres con SOP en comparación con el 13.5% del grupo control de mujeres de edad similar⁽⁴⁰⁾.

Un meta-análisis reciente indica que la prevalencia de AIT y los niveles plasmáticos de TSH en pacientes con SOP son significativamente superiores a los de los grupos control⁽⁴¹⁾, lo cual coincide con los obtenidos por el departamento de obstetricia de Yantai (China) donde, en 100 pacientes diagnosticadas con SOP, presentaron una mayor prevalencia de HipoSC ($p = 0.0002$), tiroiditis autoinmune ($p < 0.001$) y bocio ($p = 0.02$) al compararlos con el grupo control⁽⁴²⁾.

En un meta-análisis publicado por la Escuela de Medicina de Atenas encontró que la presencia de HipoSC en mujeres con SOP afecta significativamente el LDL-C, los niveles séricos de TAG y el HOMA-IR. Sin embargo, los niveles séricos de HDL-C, de glucosa en ayunas y glicemia a las 2 horas post carga no fueron afectados de manera significativa. De igual forma la prolactina, FSH, LH, la razón LH/FSH y las globulinas transportadora de hormonas sexuales no se alteraron en pacientes con SOP, concluyendo de esta forma que la presencia de dicha DTS no influyó en el perfil hormonal de las mujeres con SOP, mientras que puede resultar en una alteración moderada del metabolismo⁽⁴³⁾.

Diabetes Mellitus

Se ha encontrado la presencia de HipoSC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en un 9.45%, siendo esta mayor en mujeres con más de 50 años de edad⁽⁴⁴⁾. A pesar que al estudiar la relación de DTS con obesidad, principal factor de riesgo de la DM2, se ha encontrado que la mayoría de

los pacientes tienen una función tiroidea normal (63%). Por ello, encontrar una TSH elevada en el paciente con obesidad severa, no siempre reflejará un trastorno tiroideo de base, sino un defecto de la homeostasis, que se corregirá al presentar una disminución del 10% del peso corporal⁽⁴⁵⁾. En el estudio NHANES III se demostró que la prevalencia de pruebas positivas para anticuerpos tiroideos y niveles séricos normales de TSH, no difiere en pacientes con obesidad mórbida y en la población general⁽¹¹⁾.

Hipertiroidismo subclínico

Habitualmente estos pacientes no presentan síntomas ni signos de hipertiroidismo, aunque en algunos pueden detectarse aumentos de frecuencia cardíaca promedio en mediciones de 24 horas. Según sus causas se distinguen dos tipos⁽²⁾:

1. **Exógeno:** causado por administración excesiva de levotiroxina sódica en casos de tratamiento para bocio, supresión de TSH en el post operado de cáncer tiroideo o dosis de sustitución mayores a las requeridas en casos de hipotiroidismo clínico.
2. **Endógeno:** causado por las mismas condiciones que originan el hipertiroidismo clínico, es decir, la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico, entre otros.

De acuerdo a la concentración sérica de TSH, el HiperSC puede dividirse en dos categorías: grado 1, aquella que tiene niveles bajos pero detectables de TSH (0.1-0.39mU/L) y grado 2, en la cual, existe una supresión de los niveles de TSH (<0.1mU/L), evolucionando a hipertiroidismo manifiesto en un 0.5-0.7% y 5-8% respectivamente⁽³⁾. Dependiendo de estos niveles de supresión, encontramos algunas de las asociaciones entre el HiperSC y el aumento de efectos corporales sistémicos como son:

Efectos Cardiovasculares

Las hormonas tiroideas aumentan la frecuencia cardíaca, la fuerza de eyección y la relajación ventricular diastólica, manifestaciones que pueden estar presentes en el HiperSC, aunque en menor grado que en el hipertiroidismo definitivo⁽³⁾. También se ha reportado aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascu-

lar; en general los estudios demuestran mayor frecuencia de taquicardia, extrasístoles auriculares y ventriculares⁽⁴⁾. Se ha reportado mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica, así como alta hipercoagulabilidad, tendencia a la trombosis y aumento del grosor de la capa íntima-media de la carótida⁽²⁾. Un estudio reciente reportó aumento de la mortalidad en pacientes con HiperSC describiéndose mayor riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa o por enfermedad cardiovascular en 1.3 (95% IC; 1.02-1.66) y 1.68 (1.02-2.76) respectivamente^(4,46).

Los adultos mayores (>65 años), además presentan mayor prevalencia de arritmias cardíacas y tienen mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular o de morir por esta causa. Es probable que la presencia de una cardiopatía asociada, aumente aún más el riesgo de morbilidad y mortalidad en esta población^(2,4).

Efectos Óseos

En mujeres postmenopáusicas con HiperSC endógeno, se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), especialmente a nivel del hueso cortical (región distal del radio); sin embargo, esto no se ha objetivado en el hombre ni en mujeres premenopáusicas⁽⁴⁾. Al parecer, el efecto reabsortivo de las hormonas tiroideas se hace más evidente después de los 65 años. En una cohorte seguida por cuatro años, se observó un riesgo de fractura de cadera tres veces mayor y de fractura vertebral cuatro veces mayor cuando TSH estaba en rango <0.1mU/L⁽²⁾.

Funcionamiento Físico

En un estudio realizado en adultos mayores masculinos, al evaluar cinco dominios de fragilidad (sarcopenia, debilidad, lentitud, agotamiento y baja actividad física) se evidenció que al comparar con los individuos eutiroideos, los hombres con HiperSC tenían probabilidad de mayor estado de fragilidad (OR: 2.48 IC 95%: 1.15-5.34), particularmente en menores de 74 años (OR: 3.63 IC 95%: 1.21-10.88), evidenciándose que al final del seguimiento de 5 años el HiperSC pero no el HipoSC, se asocia con una mayor prevalencia de fragilidad^(4,47).

DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

Diagnóstico diferencial

Tomando en cuenta estas manifestaciones sistémicas asociadas a disfunción tiroidea subclínica (HipoSC e HiperSC), debemos realizar el diagnóstico diferencial con otras condiciones ó patologías médicas⁽²⁻⁴⁾ (ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de la Disfunción Tiroidea subclínica

TSH Elevada (HipoSC)	TSH Baja (HiperSC)
Fase posterior a enfermedad no tiroidea severa	Enfermedad no tiroidea severa
Elevación nocturna de TSH	Hipotiroidismo central
Error de laboratorio	Fármacos (dopamina)
Anticuerpos heterófilos	Supresión post tratamiento de hipertiroidismo
Fármacos (metoclopramida, domperidona)	Interferencia de HCG en altas concentraciones
Resistencia a las hormonas tiroideas	Tiroiditis subaguda o silente
Obesidad severa	Tratamiento con dosis altas de glucocorticoides

Evolución a enfermedad tiroidea manifiesta

Con relación al HipoSC, la TSH sérica mayor de 2.5mU/L y la presencia de AIT son predictores de riesgo de hipotiroidismo a largo plazo, siendo la tasa anual de progresión a la enfermedad manifiesta alrededor del 4% en mujeres con TSH aumentada y anticuerpos antitiroideos positivos, 2-4% en aquellos con aumento de las concentraciones séricas de TSH y del 1 al 3% con sólo anticuerpos antitiroideos presentes⁽²⁸⁾. Sin embargo, en otra población de 422.242 pacientes, la progresión desde aumento ligero de la TSH sérica (5.5-10mU/L) a niveles altos la TSH (>10mU/L) ocurrió en sólo 2.9% de los casos durante 5 años de seguimiento⁽⁴⁸⁾.

En un estudio publicado por Diez e Iglesias en el 2009, la tasa de incidencia de hipertiroidismo manifiesto fue de 9.69 casos por 100 pacientes por año en toda la población estudiada, siendo de 4.12, 7.41 y 29.63 casos por cada 100 pacientes por año en sujetos con valores iniciales de TSH de 0.30-0.49, 0.10-0.29 y menor de 0.10mU/L respectivamente⁽⁴⁹⁾.

Tomando en cuenta la disfunción tiroidea subclínica primaria HipoSC o HiperSC y el grado de severidad observado en los parámetros bioquímicos, se ha encontrado una evolución desde la DTS a una patología clínicamente manifiesta (enfermedad tiroidea definitiva), siendo evidente que la mayor supresión ó incremento de la TSH sérica traen como consecuencia un aumento de la tasa de evolución definitiva para hipertiroidismo e hipotiroidismo clínico respectivamente (Ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Evolución a Enfermedad Tiroidea Definitiva

Enfermedad Tiroidea	Rango de TSH (mU/L)	Anormalidad de la TSH	Enfermedad Tiroidea Definitiva
HiperSC leve	0.10 - 0.40	Supresión moderada	4.1-7.4 casos x 100 pacientes año
HiperSC severo	0.09 - 0.01	Supresión severa	29.6 casos x 100 pacientes año
HipoSC leve	4.5 - 9.9	Elevación moderada	Con Anti TPO(+): 2.6% por año Con Anti TPO (-): 4.3% por año
HipoSC severo	10 - 20	Elevación severa	17.3-26.2% (en mayores de 55años)

Consideraciones terapéuticas Hipotiroidismo Subclínico

En la actualidad existe controversia acerca del tratamiento del HipoSC, así como 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 hormonal tiroidea⁽⁶⁾. El punto de corte sugerido para iniciar tratamiento sustitutivo es un nivel de TSH igual o mayor a 10mU/L, aunque en el consenso de expertos de las sociedades tanto de Endocrinología como de Tiroides y Endocrinología Clínica, consideran que si la concentración de TSH se encuentra entre 4.5 y 10mU/L, la mayor parte de los pacientes deben tratarse, en especial si además coexisten: síntomas sugestivos de hipotiroidismo, bocio, dislipidemia con predominio de elevación de LDL-C, disfunción ovárica ovulatoria, infertilidad,

embarazo, antecedente de aborto y en pacientes con anticuerpos antiTPO positivos^(2,50).

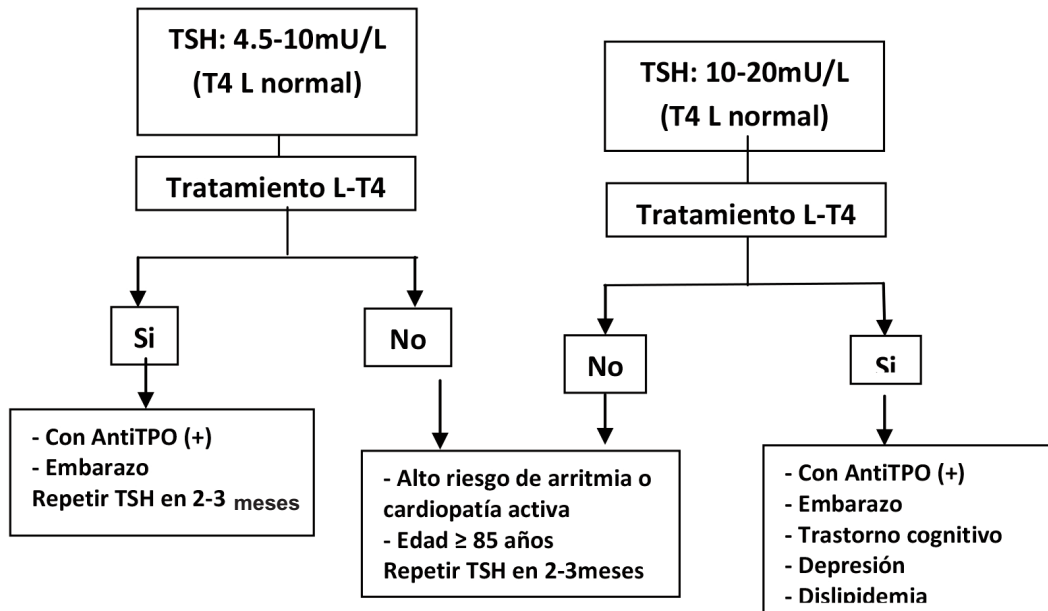
Existe aun controversia en indicar terapia en pacientes con depresión, ya que la literatura apoya el uso de hormona tiroidea para potenciar o acelerar el efecto de los fármacos antidepresivos, aunque en cuanto a síntomas neuropsicológicos inespecíficos que han sido asociados al HipoSC (Ej. alteraciones de memoria, concentración, ánimo) el tratamiento con levotiroxina no ha demostrado ser superior al placebo⁽⁵¹⁾.

Se sugiere iniciar terapia con levotiroxina en dosis bajas (12.5-25 mcg/día) para luego ajustarla

de acuerdo a la respuesta clínica y los valores obtenidos en los controles de la bioquímica sanguínea⁽³⁶⁾. Por ello se plantea seguir el siguiente flujo-grama terapéutico (ver Figura 1).

Los principales efectos secundarios a largo plazo de una sobresustitución tiroidea son: fibrilación auricular, osteopenia o, incluso, osteoporosis. Estas consecuencias se evitan cuando la dosis se eleva paulatinamente hasta lograr mantener las concentraciones de TSH entre 0.5-2.0mU/L, rango que en la actualidad se considera la meta terapéutica en los pacientes que requieren sustitución hormonal.

Figura 1. Indicaciones de tratamiento en el Hipotiroidismo Subclínico



Hipertiroidismo Subclínico

El manejo del HiperSC debe ser indicado por un equipo multidisciplinario. Este debe incluir un endocrinólogo, un médico de medicina nuclear (si se va a usar yodo 131) y otros especialistas que correspondan de acuerdo a las complicaciones presentadas por el paciente. Existe menos controversia para tomar la decisión de administrar tratamiento en el HiperSC, aunque deben considerarse aspectos como, el riesgo del paciente para presentar complicaciones óseas, 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⁽⁶⁾.

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 los antitiroideos de síntesis (ATS) y en los pacientes que tienen un bocio de gran tamaño (> 50gr) o sospecha de neoplasia tiroidea deben ser tratados en conjunto con los servicios de cirugía⁽²⁾.

Hay estudios que sugieren que los betabloqueadores cardioselectivos o el tratamiento con ATS mejoran los síntomas, la frecuencia cardíaca y las arritmias supraventriculares en pacientes con HiperSC grado 2⁽³⁾.

El tratamiento de pacientes mayores de 65 años con HiperSC grado 1, sintomáticos o asintomáticos no es aconsejable, ya que aumenta el riesgo de fibrilación auricular; sin embargo se sugiere el tratamiento en aquellos pacientes que presenten TSH suprimida (< 0.01 UI/L)⁽³⁾. Si las hormonas libres son normales, los antiTPO (-) y la gammagrafía con yodo radiactivo no muestran anormalidades en la captación, entonces se recomendará la vigilancia clínica del paciente. Esta se hará mediante la realización de un perfil tiroideo cada tres a doce meses, o antes, si el paciente desarrolla síntomas⁽⁶⁾. Estas opciones deben ser evaluadas cuidadosamente de acuerdo los riesgos y beneficios involucrados en cada caso.

Pesquisa de disfunción tiroidea subclínica

Actualmente se recomienda realizar una pesquisa selectiva para ciertos grupos específicos de pacientes, como por ejemplo: mujeres en edad reproductiva⁽⁵²⁾, sujetos con antecedentes familiares de hipotiroidismo y portadores de enfermedades autoinmunes (DM1, vitiligo, enfermedad celíaca)⁽⁵³⁾, pacientes con depresión y adultos mayores⁽²⁶⁾. No se recomienda la realización de exámenes de rutina a todo paciente⁽⁵⁾.

Conclusiones

La disfunción tiroidea es un evento continuo desde la enfermedad subclínica, pasando por la enfermedad clínicamente manifiesta, hasta las complicaciones agudas y crónicas. La enfermedad tiroidea subclínica es un trastorno común en la práctica diaria, donde resulta de vital importancia la evaluación integral e individual de cada paciente. El objetivo terapéutico es 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. 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⁽⁶⁾.

Al llevar a cabo el estudio clínico y bioquímico de la función tiroidea en el paciente “asintomático”, es importante considerar lo siguiente: establecer un rango de TSH con el límite inferior no menor a 0.4mU/L y no mayor a 4.0mU/L; 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 Anti-TPO) y de los posibles hallazgos de laboratorio. El perfil de riesgo cardiovascular en el paciente con hipotiroidismo, con la asociación de hipercolesterolemia y elevación de LDL-C, con aumento en los niveles de homocisteína y la asociación con hipertensión arterial, pareciera implicar mayor riesgo de infarto miocárdico.

Siendo estas repercusiones en la salud prevenibles, mejoradas o resueltas, con una dosis de sustitución hormonal tiroidea adecuada, no excesiva, con levotiroxina sola o en combinación con triyodotironina, con la intención de que los niveles de TSH se estabilicen entre 0.5 a 2.0mU/L.

Se debe 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 cardiovascular⁽⁶⁾.

Referencias

- Guevara-Sánchez O, Holst-Schumache I, Boza-Oreamuno S, Barrantes-Santamaría M, Chinchilla-Monge R, Alvarado-Ulate P. Disfunción tiroidea subclínica en población adulta costarricense. *An Fac med.* 2015; 76(4): 333-338.
- Liberman C. Enfermedad Tiroidea Subclínica: Revisión y enfoque clínico. *Rev. Med. Clin. CONDES.* 2013; 24(5): 748-753.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper D, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly G. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal.* 2014; 4: 149-163.
- Ross D, Burch H, Cooper D, Greenlee M, Laurberg P, Maia A, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26 (10): 1343-1421.
- Corrales J, Pedrol N, Blanco A, Galofre J, Pérez A, Morales T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(1): 44-52.
- Cuevas-Ramos D, Pérez-Enriquez B. Disfunción Tiroidea Subclínica. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas. *Revista de Investigación Clínica.* 2006; 58(6): 608-616.
- García-Mayor RV, Ríos M, Galofré JC. Epidemiología de las enfermedades de la glándula tiroideas en Galicia. *Rev Med Univ Navarra.* 2006; 50(1): 11-16.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Lee GP. The thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol.* 2011; 96: 59-61.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 526-34.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA.* 2006; 295(9): 1033-1041.
- Hollowell JG, Staehling N, Flanders D, Hannon W, Gunter E, Spencer C, Braverman L. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002; 87(2): 489-499.
- Urciuoli C, Abelleira E, Balonga MC, Arevalo G, Schmidt A, Sala M, et al. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2016; 53(2): 67-72.
- Bermúdez V, Cabrera M, Chavez C, Gonzalez R, Salazar J, David A, et al. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo subclínico y su asociación con factores de riesgo cardiometabólicos en individuos adultos del Municipio Maracaibo, Venezuela. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2013; 8(1): 1-8.
- Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, Hercberg S. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clinical Endocrinology.* 2000; 52(3): 273-8.
- Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goiter. Influence of iodine intake. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014; 28: 465-79.
- Helfand M. Screening for Subclinical Thyroid Dysfunction in Nonpregnant Adults: A Summary of the evidence for the US Preventive Task Force. *Annals of Internal Medicine.* 2004; 140(2): 128-127.
- Usadi R, Merriam K. Subclinical Hypothyroidism: Impact on Fertility, Obstetric, and Neonatal Outcomes. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2016; 34(6): 337-342.
- Ling S, Bhat A, Brown N, Nguyen Ph, Sipos J, Chakravarti A, Rong Y. Correlative study of dose to thyroid and incidence of subsequent dysfunction after head and neck radiation. *Head & Neck.* 2017; 39(3): 548-554.
- Shaw CK, Thapalial A, Nanda S, Shaw P. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Kathmandu University Medical Journal.* 2006; 4(2): 182-186.
- Nederstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016; 30(3): 420-5.
- Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid diseases. *British Medical Bulletin.* 2011; 99: 39-51.
- Wolf P, Beiglböck H, Smajjs S, Wrba T, Rockenschaub SR, Marculescu R, et al. Hypothyroidism and hyponatremia - rather co-incidence than causality. *Thyroid.* March 2017; ahead of print.
- Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med.* 2017.
- McGrowder DA, Fraser YP, Gordon L, Crawford TV, Rawlins JM. Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase activities in patients with thyroid disorders. *Niger J Clin Pract.* 2017; 14(4): 454-9.
- Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med.* 2016; 35: 106-110.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos Th, Levy E, et al. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1573-6.
- 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.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology.* 1995; 43: 55-68.
- Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001; 142(5): 838-42.
- Hank AE, Pols H, Visser Th, Drexhage HA, Hofman A, Witteman J. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine.* 2000; 132(4): 270-278.

DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

31. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid*. 1999; 9(4): 365-8.
32. Ferreira MM, Teixeira P de F, Mansur VA, Reuters VS, Almeida CP, Vaisman M. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive patients with subclinical hypothyroidism. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Jun;94(6):806-12.
33. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53(6): 733-7.
34. Somwaru L, Arnold A, Rariy Ch. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *JCEM*. 2012; 97(6): 1962-9.
35. Belen E. Evaluation of arterial elastic parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015; 43(8): 678-683.
36. Jonklaas J, Bianco A, Bauer A, Burman K, Cappola A, Celi F, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid*. 2014; 24(12): 1670-1751.
37. Chaker L, Baumgartner Ch, Ikram M, Dehghan A, Medici M, Visser W, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2014; 29(11): 791-800.
38. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2438-44.
39. Meng Zh, Xulei T, Tao Y, Bingchang Zh, Qingbo G, Shanshan Sh, et al. Lipotoxicity, a Potential Risk Factor for the Increasing Prevalence of Subclinical Hypothyroidism?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(5): 1887-1894.
40. Calvar C, Bengolea S, Deutsch S, Hermes R, Ramos G, Loyato M. Alta frecuencia de trastornos tiroideos en el síndrome de ovario poliquístico. *Medicina (Buenos Aires)*. 2015; 75: 213-217.
41. Du D y Xuelian L. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2013; 6: 880-889.
42. Yu Qun y Wang Jin-Bei. Subclinical Hypothyroidism in PCOS: Impact on Presentation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk. *BioMed Research International*. 2016; 2016(1): 1-7.
43. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Prodromidou A, Florou V, Papantoniou N, Perrea D. The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017; 176(3): R159-R166.
44. Malvetti M, Báez S, Santa Cruz F. Disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ¿Una asociación frecuente?. *Rev Virtual Soc Parag Med Int*. 2016; 3(1): 33-41.
45. Montoya-Morales D, Tapia-González M, Alamilla-Lugo L, Sosa-Caballero A, Muñoz-Solis A, Jiménez-Sánchez M. Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53: 18-22.
46. Tseng, FY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risks for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardio*. 2012; 60(8): 730-737.
47. Virgini V, Rodondi N, Cawthon P, Litwack S, Hoffman A, Orwol E, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Frailty Among Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(12): 4524-4532.
48. 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. *Arch Intern Med*. 2007; 167(14): 1533-8.
49. Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci*. 2009; 337(4): 225-32.
50. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, Wemeau J. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*. 2013; 2: 215-228.
51. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(10): 1617-22.
52. Lazarus J, Brown R, Daumerie Ch, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*. 2014; 3: 76-94.
53. Surks M, Ortiz E, Daniels G, Sawin C, Col N, Cobin R, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291(2): 228-238.
54. Somwaru L, Arnold A, Rariy Ch. The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 1962-1969.

Autor de Correspondencia:
marcos.palacio@gmail.com