

Documentos de los Grupos de Trabajo

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SUBCLINICAL THYROID DISEASE

Patients with serum thyroid-stimulating hormone (TSH) outside the reference range and levels of free thyroxine and free triiodothyronine within the reference range are common in clinical practice. In the present article, subclinical thyroid disease is defined and its epidemiology reviewed. Recommendations on appropriate evaluation and the risks and benefits of treatment and consequences of non-treatment are explored. The question of whether population-based screening is warranted is also discussed.

Data supporting an association between subclinical thyroid disease and symptoms or adverse clinical outcomes or benefits of treatment are scarce. The consequences of subclinical thyroid disease (serum TSH 0.1-0.45 mU/l or 4.5-10.0 mU/l) are minimal and recommendations against routine treatment of patients with TSH levels in these ranges are provided. There is insufficient evidence to support population-based screening. Nevertheless, pertinacious case finding is appropriate in pregnant women at risk, women older than 60 years, and others at high risk for thyroid dysfunction.

Key words: Subclinical thyroid disease. Subclinical hyperthyroidism. Subclinical hypothyroidism

Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica

JUAN JOSÉ CORRALES HERNÁNDEZ, NÚRIA ALONSO PEDROL, ANA CANTÓN BLANCO, JUAN CARLOS GALOFRÉ FERRATER, ANTONIO PÉREZ PÉREZ, TERESA LAJO MORALES, BEGOÑA PÉREZ CORRAL Y FEDERIC TORTOSA HENZI (COORDINADOR)

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. España. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Endocrinología sobre disfunción tiroidea subclínica.

En la práctica clínica son frecuentes los pacientes con disfunción tiroidea subclínica. Es decir, pacientes con concentraciones de tirotrópina (TSH) fuera de los valores de referencia pero con concentraciones de tiroxina libre y triyodotironina libre normales. En el presente artículo, se describe qué es la disfunción tiroidea subclínica, se revisa su epidemiología, se recomienda el abordaje más apropiado, se evalúan los riesgos y beneficios del tratamiento y se establece la utilidad de su cribado en ciertos grupos de población.

En definitiva, son limitadas las evidencias que sugieren una asociación de la disfunción tiroidea subclínica con ciertos síntomas o con el beneficio o riesgos de su tratamiento. Las consecuencias de la disfunción tiroidea subclínica (TSH: 0,1-0,45 mU/l o 4,5-10 mU/l) son escasas y no se puede recomendar el tratamiento rutinario de estos pacientes. Asimismo, no se puede recomendar el cribado indiscriminado de la población. No obstante, se debe buscar con insistencia en mujeres embarazadas de riesgo, mujeres mayores de 60 años y en ciertos grupos de riesgo.

Palabras clave: Disfunción tiroidea subclínica. Hipertiroidismo subclínico. Hipotiroidismo subclínico.

DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

La disfunción tiroidea subclínica comprende tanto la hiperfunción como la hipofunción tiroideas. Puesto que su diagnóstico se basa en determinaciones bioquímicas, es importante que cada laboratorio defina sus propios valores de normalidad para su población de referencia y se realice una segunda determinación para confirmar el diagnóstico.

El concepto "subclínico" indica que se trata de situaciones asintomáticas u oligosintomáticas en las que la exactitud de las determinaciones del laboratorio desempeña un papel crucial o definiti-

Correspondencia: Dr. F. Tortosa Henzi.
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida.
Avda. Alcalde Rovira Roure, 80. 25198 Lleida. España.
Correo electrónico: ftortosah@hotmail.com

Manuscrito recibido el 9-10-2006 y aceptado para su publicación el 26-10-2006.

vo. 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 presencia de estos síntomas no deben tenerse en cuenta en su definición¹⁻³.

Definición

El hipertiroidismo subclínico (Hiper S) es un trastorno o anomalía bioquímica caracterizada por concentraciones normales de tiroxina (T_4) y de triyodotironina (T_3) libres en plasma asociados a concentraciones persistentemente indetectables de tirotropina (TSH), para algunos⁴, o simplemente por debajo del límite inferior de la normalidad, para otros^{1,5}. La persistencia del trastorno es un elemento clave para su definición pues puede representar el estadio inicial en la historia natural del hipertiroidismo clínico.

El hipotiroidismo subclínico (Hipo S) es un trastorno o anomalía bioquímica caracterizada por concentraciones normales de tiroxina libre sérica asociadas a concentraciones discretamente elevadas de TSH¹.

Si se tiene en consideración la importancia de las determinaciones bioquímicas para el manejo de ambos trastornos, antes de abordar los aspectos prácticos, es preciso realizar las siguientes consideraciones metodológicas.

Consideraciones metodológicas

1. TSH y T_4 libre (T_4 l): la determinación de TSH es la más sensible para el diagnóstico de disfunción tiroidea. El método para su determinación debería tener una variación intraensayo inferior al 5% e interensayo inferior al 10% para valores de TSH entre 1 y 4,5 mU/L, y una sensibilidad funcional de 0,002 mU/L. Cuando el eje hipotálamo-hipofisario es normal y el estado tiroideo del paciente estable, existe una relación logarítmica lineal inversa entre la TSH y la T_4 l séricas, de forma que ligeras modificaciones en la T_4 l producen una respuesta amplificada en la TSH. En pacientes con inestabilidad funcional tiroidea puede existir una discordancia entre los valores de TSH y de T_4 l. Hay que tener en cuenta que se necesitan más de 6 semanas para que la TSH hipofisaria refleje el cambio de las hormonas tiroideas cuando la dosis de T_4 ha sido modificada. La concentración de T_4 l puede verse afectada por medicamentos que desplazan la T_4 de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), el embarazo y la enfermedad grave.

2. T_4 total: no se recomienda su determinación debido a que puede verse alterada por diversas causas sin existir, realmente, una disfunción tiroidea. Por ejemplo, por alteración en la TBG secundaria a embarazo, tratamiento con estrógenos o alteraciones genéticas.

3. T_3 : la determinación de T_3 sérica tiene escasa sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de hipotiroidismo, ya que el aumento de la conversión de T_4 a

T_3 mantiene una concentración normal de T_3 hasta que el hipotiroidismo es grave. Los pacientes con enfermedad grave no tiroidea suelen presentar concentraciones bajas de T_3 total y libre. Sin embargo, la determinación de T_3 sérica junto con la de T_4 l puede ser útil para el diagnóstico de tirotoxicosis por T_3 , en la que la concentración de T_4 l es normal.

4. Anticuerpos antitiroideos: la determinación de anticuerpos antimicrosomales o antiperoxidasa (aTPO) y antitiroglobulina (aTg) es útil para establecer la presencia de autoinmunidad tiroidea como causa de Hipo S.

5. Anticuerpos antirreceptor de TSH (TSI, TBII, TRAb): su determinación es útil para el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo ya que permite distinguir la enfermedad de Graves-Basedow de otros trastornos tales como la tirotoxicosis facticia, la tiroiditis subaguda o posparto y el bocio nodular tóxico.

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Epidemiología

El Hiper S es mucho menos frecuente que el Hipo S⁶. La prevalencia total encontrada en estudios epidemiológicos que incluyen un número elevado de individuos oscila entre el 0,7 y el 2,1%^{6,7}. No obstante, puede alcanzar tasas mucho más elevadas, del orden del 10,9 al 20,7% si se incluyen personas diagnosticadas previamente de enfermedades tiroideas o bien sometidas a tratamiento sustitutivo con tiroxina^{6,7}. Al igual que el Hipo S, es más prevalente en la mujer⁶ y su prevalencia también se incrementa con la edad⁷.

En España, la prevalencia del trastorno, evaluada en estudios transversales descriptivos, oscila entre el 4,6⁸ y el 6,12%⁹. La incidencia del trastorno encontrada en un área yodo-suficiente es de 20,3 casos/100.000 habitantes/año¹⁰.

Etiología

Las causas del Hiper S (tabla 1) suelen ser las mismas que las del hipertiroidismo clínico. En nuestro medio las causas más comunes de hipertiroidismo son: la enfermedad de Graves-Basedow, la enfermedad nodular tiroidea y la iatrogenia¹⁰.

Manifestaciones clínicas

Las principales consecuencias del Hiper S son las alteraciones sobre la función cardíaca, sobre el metabolismo óseo y la posible progresión al hipertiroidismo clínico.

El exceso de hormona tiroidea tiene efectos nocivos sobre el corazón, ya que favorece la aparición de taquicardia en reposo, fibrilación auricular, hipertensión arterial sistólica y el incremento en la contractilidad cardíaca y de la masa del ventrículo izquierdo^{2,11,12}. En el estudio Framingham¹², el Hiper S fue un factor de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular, sobre

TABLA 1. Etiología del hipertiroidismo subclínico

Causas comunes
Enfermedad de Graves-Basedow
Enfermedad nodular tiroidea tóxica:
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Sobredosificación de levotiroxina
Causas infrecuentes
Tiroiditis
Granulomatosa o de De Quervain
Posparto o silente
Posradiación
Estruma ovárico
Enfermedad trofoblástica
Carcinoma tiroideo
Fármacos: yodo, amiodarona, IFN- γ , interleucina-2, furosemida
Causas congénitas
Autonomía diseminada tiroidea no autoinmunitaria

IFN- γ : interferón gamma.

todo en personas mayores de 60 años en las que el riesgo se triplica cuando las concentraciones de TSH son inferiores a 0,1 mU/L. Por cada 4,2 casos de Hiper S tratados durante 10 años se prevendría un caso de fibrilación auricular. El riesgo de embolismo sistémico en los pacientes con hipertiroidismo clínico está aumentado pero se desconoce, por el momento, si dicho riesgo está también incrementado en pacientes con Hiper S.

El exceso de hormonas tiroideas incrementa la reabsorción ósea e induce un balance negativo del calcio. Así, el hipertiroidismo no tratado es un factor de riesgo para la osteoporosis y posibles fracturas.

Los estudios realizados en pacientes con Hiper S muestran que no existe una reducción significativa de la masa ósea en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas con Hiper S tienen un grado mayor de osteopenia que las mujeres con función tiroidea normal¹³. La incidencia de fracturas también está incrementada en las mujeres de más de 65 años con Hiper S¹⁴.

Mortalidad

Se ha descrito que el Hiper S presenta una mayor mortalidad¹⁵, especialmente por causa cardiovascular. No obstante, estos resultados deben ser interpretados con suma cautela al haberse realizado este estudio en pacientes ingresados en unidades de vigilancia intensiva. Los descensos de TSH en estos pacientes podrían deberse a enfermedad no tiroidea o por la administración de fármacos como glucocorticoides o dopamina que disminuyen la secreción hipofisaria de TSH.

Abordaje del hipertiroidismo subclínico

Los datos epidemiológicos indican que los pacientes con TSH suprimida pueden permanecer asintomáticos durante meses o incluso años, y que en alrededor del 50% de los pacientes con Hiper S endógeno las concentraciones de TSH se normalizan espontáneamente.

En un año sólo el 5% de estos sujetos desarrollarán hipertiroidismo clínico¹⁶.

El abordaje del Hiper S diferencia a aquellos pacientes con una alteración ligera (TSH entre 0,45 y 0,1 mU/L) y los más graves (TSH inferior a 0,1 mU/L).

La evaluación del Hiper S comprende: a) la confirmación de la alteración y la evaluación de la intensidad del trastorno; b) el diagnóstico etiológico; c) la valoración de las complicaciones asociadas, y d) decidir si es necesario el tratamiento y elegir, en su caso, el más conveniente.

Confirmación y evaluación

En el caso de Hiper S con una TSH inferior a 0,45 mU/L, sin sintomatología acompañante, se aconseja repetir la determinación de TSH a las 4 o 12 semanas, según se muestra en la figura 1. Si hubiese síntomas de hipertiroidismo o cardiológicos (cardiopatía o arritmia) se aconseja adelantar este análisis, repitiéndolo a las 2 semanas.

Si la función tiroidea se hubiese normalizado en este segundo análisis, el paciente puede haber presentado un síndrome del enfermo eutiroideo o una tiroiditis. En este caso se recomienda realizar un seguimiento anual de la función tiroidea. Si las concentraciones de TSH están entre 0,1 y 0,45 mU/L, en general, no suele iniciarse tratamiento y queda pendiente una nueva determinación analítica a los 3 meses. En la mayoría de los casos las concentraciones de TSH se habrán normalizado o permanecerán estables¹⁷. Cuando la concentración de TSH es inferior a 0,1 mU/L se recomienda completar el estudio e iniciar tratamiento farmacológico.

Si apareciese disfunción franca u otras alteraciones, se debe aplicar los protocolos correspondientes.

Diagnóstico etiológico

Tras la confirmación del Hiper S deberá establecerse su etiología (tabla 1). Entre las causas más frecuentes se encuentran la tiroiditis, la enfermedad nodular tiroidea tóxica y la enfermedad de Graves-Basedow. En cada caso se seguirá el proceso diagnóstico oportuno (fig. 2).

Complicaciones asociadas

Las más relevantes son: alteraciones de la función cardíaca y de la densidad mineral ósea.

Si la situación clínica lo aconseja, es recomendable estudiar la función cardíaca y se deberá valorar la densidad ósea en aquellos casos que lo requieran pero con especial énfasis en las mujeres posmenopáusicas.

Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado y los criterios para aplicarlo no están exentos de controversias⁴. En cualquier caso se debe establecer el diagnóstico etiológico antes de iniciar el tratamiento.

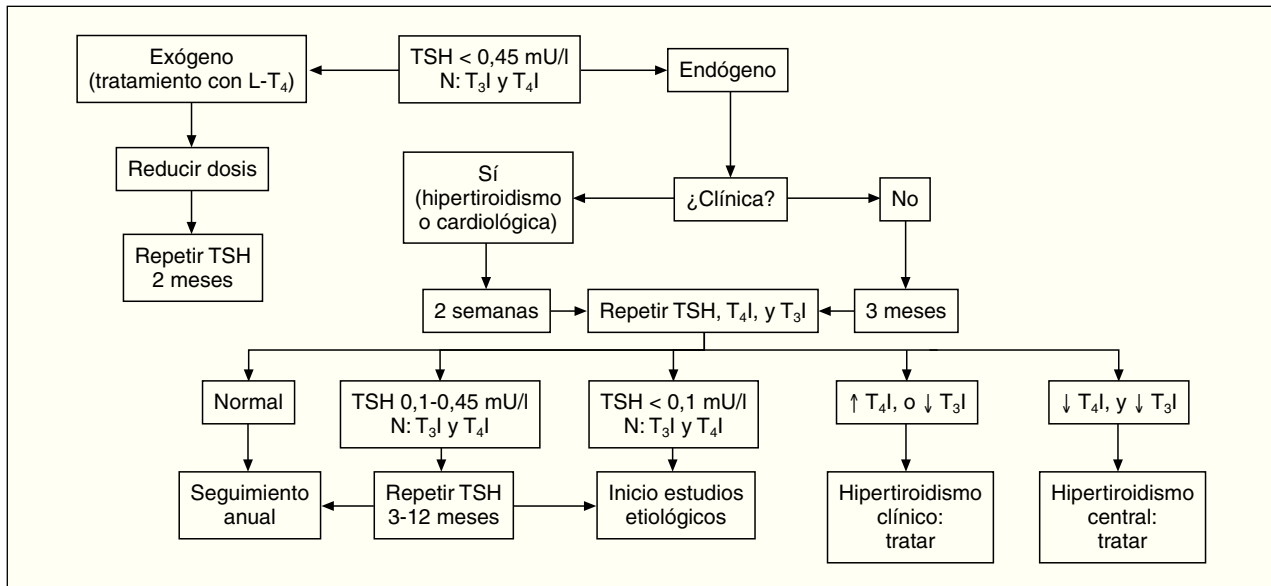


Fig. 1. Estudios de confirmación y evaluación del hipertiroidismo subclínico. TSH: tirotropina.

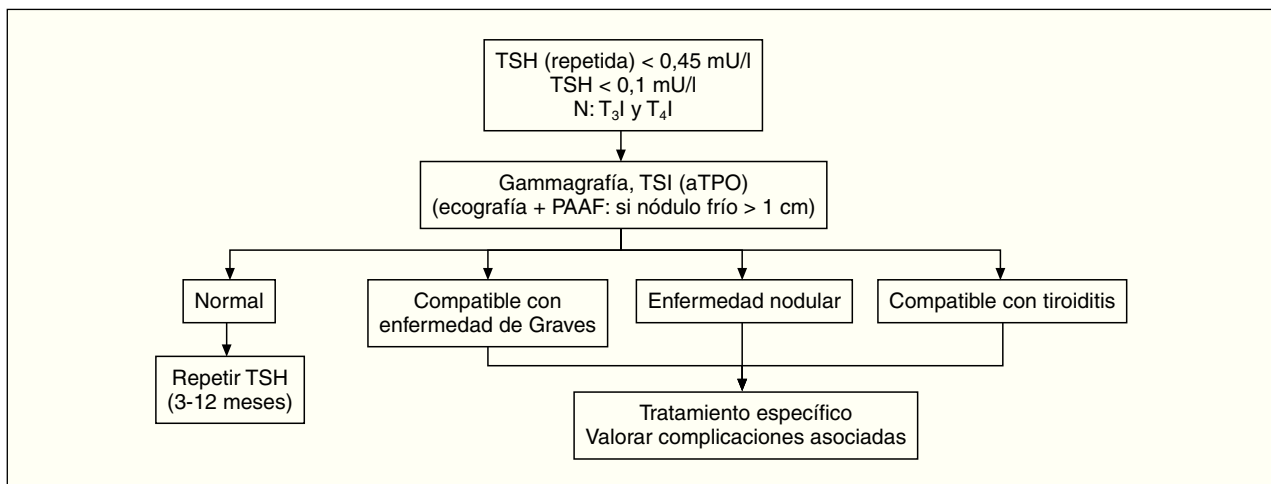


Fig. 2. Estudios etiológicos del hipertiroidismo subclínico. aTPO: anticuerpos antiperoxidasa; TSI: anticuerpos antirreceptor de la TSH; TSH: tirotropina; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

La mayoría de los autores considera la edad avanzada, la presencia de síntomas de tirotoxicosis, la existencia de otros factores de riesgo asociados (cardiovasculares, óseos y neuromusculares), la etiología nodular y la TSH inferior a 0,01 mU/l criterios para iniciar el tratamiento¹⁶. Sin embargo, otros autores, apoyándose en la alta frecuencia de remisiones espontáneas, recomiendan simplemente el seguimiento periódico³.

El tratamiento comprende fármacos antitiroideos, bloqueadores beta, radioyodo o cirugía.

Las guías americanas¹ catalogan a los pacientes según la etiología y según la intensidad del proceso, además de tener en cuenta el beneficio del tratamiento administrado según se muestra en la tabla 2.

Hipertiroidismo subclínico exógeno con TSH inferior a 0,45 mU/l

En estos casos debe revisarse si realmente fuese necesario el tratamiento con suplementos de tiroxina. Si se estuviese corrigiendo un hipotiroidismo previo, se recomienda ajustar la dosis.

Hipertiroidismo subclínico endógeno con TSH entre 0,1-0,45 mU/l

En general, se recomienda no tratar a este grupo de pacientes, incluso en caso de fibrilación auricular⁵. Sin embargo, sí se recomienda tratar a los pacientes ancianos, a pesar de que no existen evidencias a favor.

TABLA 2. Posibilidad de asociación y beneficio del tratamiento del hipertiroidismo subclínico¹

Condición clínica	Posibilidad de asociación		Beneficios del tratamiento	
	TSH 0,1-0,45	TSH < 0,1	TSH 0,1-0,45	TSH < 0,1
Progresión a hipertiroidismo clínico	Insuficiente	Buena	Ninguno	Ninguna
Efectos cardíacos adversos aparte de FA	Bastante	^a	Ninguno	Ninguno
Fibrilación auricular	Insuficiente	Buena	Ninguno	Ninguno
Disfunción cardíaca	Insuficiente	Bastante	^a	Insuficiente
Síntomas hipertiroides sistémicos y neuropsiquiátricos	Insuficiente	Insuficiente	Ninguno	Insuficiente
Disminución densidad mineral ósea	Ninguno	Bastante ^b	Ninguno	Bastante
Fracturas	Ninguna	Insuficiente	Ninguno	Ninguno

^aLos datos no diferencian entre concentraciones plasmáticas de TSH < 0,1 mU/l y TSH entre 0,1 y 0,45 mU/l.

^bEspecialmente en posmenopáusicas.

TSH: tirotropina.

Hipertiroidismo subclínico endógeno con TSH inferior a 0,1 mU/l

Si la causa del Hiper S es una tiroiditis, la alteración analítica se resolverá espontáneamente y, generalmente, no requiere más que tratamiento sintomático con bloqueadores beta¹⁸.

Si la etiología es la enfermedad de Graves-Basedow o un bocio nodular tóxico, es recomendable iniciar tratamiento aunque no hayan datos consistentes que lo confirmen¹.

Tratamiento médico

Si la etiología del Hiper S es una enfermedad de Graves-Basedow se recomienda iniciar tratamiento con dosis bajas de antitiroideos (carbimazol o metimazol 5 a 10 mg/día) durante 6 o 12 meses con el objeto de normalizar la concentración de TSH.

Si apareciesen reacciones adversas o durante el embarazo, el propiltiouracilo a dosis de 50 mg/12 h es el tratamiento de elección. En nuestro país, al no estar comercializado este fármaco, debe solicitarse como medicación extranjera.

Tratamiento ablativo (radioyodo o cirugía)

El tratamiento ablativo parece desproporcionadamente agresivo para aplicarlo a pacientes asintomáticos sin afección nodular.

La principal indicación para el tratamiento con yodo radioactivo es el hipertiroidismo de causa nodular, especialmente en pacientes ancianos¹⁶. Así, se considera el tratamiento de elección en pacientes de más de 60 años o con cardiopatía, al ser el tratamiento con fármacos antitiroideos sólo provisional en la mayoría de los casos.

La cirugía es una opción en los pacientes jóvenes con nódulo único (adenoma hiperfuncionante) y en los bocios multinodulares de gran tamaño.

Tratamiento sintomático

La administración de bloqueadores beta (bisoprolol de 5 a 10 mg/día o atenolol a dosis de 50 a 100 mg/día) estaría indicada en casos con clínica clara-

mente adrenérgica o en caso de fibrilación auricular. En este último caso se debe considerar añadir tratamiento anticoagulante por el riesgo de embolismo.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Epidemiología

La prevalencia del Hipo S oscila entre el 1 y el 10%¹⁹, variación justificada por numerosos factores tales como: el umbral de la concentración plasmática de TSH utilizado para definirlo, el nivel de yodación, el tipo de población analizada y la edad. En un estudio realizado en 25.862 individuos, con una edad media de 56 años, la prevalencia fue de el 9,5%⁶. Existe un aumento de la prevalencia con la edad⁶, alcanzándose la máxima prevalencia, del 13,5 al 20%, en mujeres de más de 60 años^{6,20}.

En España, se ha encontrado una prevalencia del 1,02% en una población urbana de ambos sexos de 60 a 84 años⁹, y una incidencia de 22,4 casos/100.000 habitantes/año¹⁰.

Etiología

Las causas del Hipo S (tabla 3) son las mismas que las del hipotiroidismo clínico. Las más comunes son la tiroiditis autoinmunitaria crónica, el tratamiento ablativo tiroideo y el seguimiento incorrecto del tratamiento sustitutivo con tiroxina¹⁰.

Manifestaciones clínicas

Las potenciales manifestaciones clínicas del Hipo S incluyen las sistémicas y neuropsiquiátricas, las relacionadas con la disfunción cardíaca y las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo de la arteriosclerosis.

Algunos pacientes suelen referir síntomas inespecíficos como alteraciones somáticas, alteraciones del estado de ánimo, disfunción cognitiva, depresión, etc. En algunos estudios, estos síntomas son más prevalentes en la población con Hipo S que en la población normal y parecen estar relacionados con el grado de la alteración de la TSH. Sin embargo, en otros estudios,

TABLA 3. Etiología del hipotiroidismo subclínico

Causas comunes
Atrofia tiroidea autoinmunitaria
Tiroiditis de Hashimoto
Ablación tiroidea
Médica: tratamiento con ¹³¹ I
Quirúrgica
Fármacos antitiroideos (metimazol, propiltiouracilo)
Tratamiento sustitutivo insuficiente con levotiroxina
Causas infrecuentes
Radioterapia externa
Tiroiditis subaguda granulomatosa, silente y posparto
Tratamientos médicos: contraste yodado, amiodarona, litio, interferón-alfa
Anticuerpos heterófilos interfiriendo con la medición de TSH
Recuperación de una enfermedad grave no tiroidea
Causas congénitas
Defectos en el receptor de TSH
Resistencia a la TSH
Algunos casos de síndrome de Pendred

TSH: tirotropina.

la frecuencia es similar a la de las personas eutiroides de igual edad y sexo y, en un paciente concreto, es difícil distinguir por la sintomatología si presenta Hipo S. Los síntomas que con más frecuencia se relacionan con el Hipo S son dolores musculares, cansancio o astenia, sequedad de la piel, aumento de peso, somnolencia y caída del cabello. También se ha relacionado el Hipo S con la pérdida de memoria, sordera, estreñimiento, depresión e intolerancia al frío. Por otra parte, los resultados de los estudios que valoran los efectos del tratamiento con levotiroxina sobre dichos síntomas también son dispares, pero son más claros en los pacientes con TSH más elevada²¹.

La asociación del Hipo S con las manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis también es controvertida²²⁻²⁶. En el estudio Whickham²², las tasas de muerte por todas las causas y por causa cardiovascular no fueron significativamente mayores en los pacientes que tenían Hipo S que en los eutiroides. Por otro lado, en el estudio de Rotterdam²³ el hipotiroidismo demostró ser un fuerte indicador de riesgo cardiovascular en el estudio transversal, pero no en el longitudinal, si bien se realizó con mujeres mayores de 65 años. Datos más recientes sugieren que la incidencia de algunos procesos cardiovasculares puede estar incrementada en los pacientes con Hipo S, especialmente en aquellos con TSH superior a 10 mU/l^{25,26}.

En la actualidad no existen datos sobre la eficacia del tratamiento con levotiroxina sobre la enfermedad cardiovascular. Los mecanismos potenciales por los que el Hipo S puede causar enfermedad cardiovascular incluyen los efectos adversos sobre la función miocárdica y sobre algunos factores de riesgo de la arteriosclerosis.

Los pacientes con Hipo S presentan anomalías en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Estas anomalías son más evidentes durante el ejercicio físico y en los pacientes con mayores concentraciones de TSH, pudiendo revertir tras el tratamiento con levotiroxina²⁷. No obstante, la relevancia clínica de estas alteraciones aún está por definir.

Existen numerosos estudios que relacionan el Hipo S con variaciones en el perfil lipídico. La prevalencia del Hipo S en sujetos con hipercolesterolemia es 2 o 3 veces mayor de lo esperado. Así, aunque los resultados en los estudios transversales son, en ocasiones, contradictorios, el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) suelen estar ligeramente aumentados y el resto de los parámetros lipídicos no se modifican⁶. En la mayoría de los estudios, el tratamiento con levotiroxina reduce las concentraciones de cLDL y apolipoproteína B, mientras que no modifica la concentración de triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), lipoproteína (a) y otros factores o marcadores de riesgo cardiovascular, como la homocisteína y la proteína C reactiva²⁸⁻³⁰. Estos efectos únicamente son estadísticamente significativos en los pacientes con concentraciones de TSH superiores a 10 mU/l.

Mortalidad

Aunque el Hipo S parece estar asociado a un incremento de la enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, y posiblemente, a una mayor mortalidad por cualquier causa, no existen estudios concluyentes al respecto^{31,32}. Asimismo, tampoco hay evidencias claras que demuestren que en estos pacientes el tratamiento con levotiroxina reduzca la mortalidad¹.

Abordaje del hipotiroidismo subclínico

Las posibles consecuencias del Hipo S no tratado incluyen las repercusiones clínicas antes mencionadas y la progresión al hipotiroidismo franco. En la tabla 4 se muestra la calidad de la evidencia de la fuerza de asociación y el beneficio del tratamiento del Hipo S según evaluación de 13 expertos¹.

Al valorar los riesgos y beneficios del tratamiento con levotiroxina, no existe una concentración de TSH a partir de la cual esté indicada una determinada actitud terapéutica. Sin embargo, la concentración de TSH se considera el parámetro más relevante en el momento de plantear o no un tratamiento.

Hipotiroidismo subclínico con TSH superior a 10 mU/l

El inicio del tratamiento con levotiroxina de aquellos pacientes con una concentración de TSH superior a 10 mU/l se justifica por la tasa elevada de progresión a hipotiroidismo clínico, que es de un 5% anual. No obstante, no existen suficientes evidencias en la actualidad que justifiquen esta actitud¹. Determinar la TSH cada 6 meses es la alternativa al tratamiento sustitutivo. Por otra parte, tampoco existen estudios que demuestren una disminución de la morbimortalidad con el tratamiento sustitutivo con levotiroxina y los beneficios potenciales del mismo se encuentran limitados por el riesgo del sobretratamiento.

TABLA 4. Posibilidad de asociación y beneficio del tratamiento del hipotiroidismo subclínico¹

Condición clínica	Posibilidad de asociación		Beneficios del tratamiento	
	TSH 4,5-10	TSH > 10	TSH 4,5-10	TSH > 10
Progresión a hipotiroidismo franco	Buena	Buena		^a
Efectos adversos cardíacos	Insuficiente	Insuficiente	No evidencia	No evidencia
Elevación de colesterol total y cLDL	Insuficiente	Regular	Insuficiente	Insuficiente
Disfunción cardíaca	^b	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Síntomas sistémicos de hipotiroidismo	Ninguna	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Síntomas neuropsiquiátricos	Ninguna	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente

^aEl tratamiento con hormona tiroidea normaliza la TSH sérica a cualquier concentración de TSH. El hipotiroidismo franco tiene lugar más temprano en pacientes no tratados con TSH sérica superior a 10 mU/l que en los que tienen la TSH entre 4,5 y 10 mU/l

^bLos datos no diferencian entre TSH sérica entre 4,5 y 10 o mayor de 10 mU/l.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TSH: tirotropina.

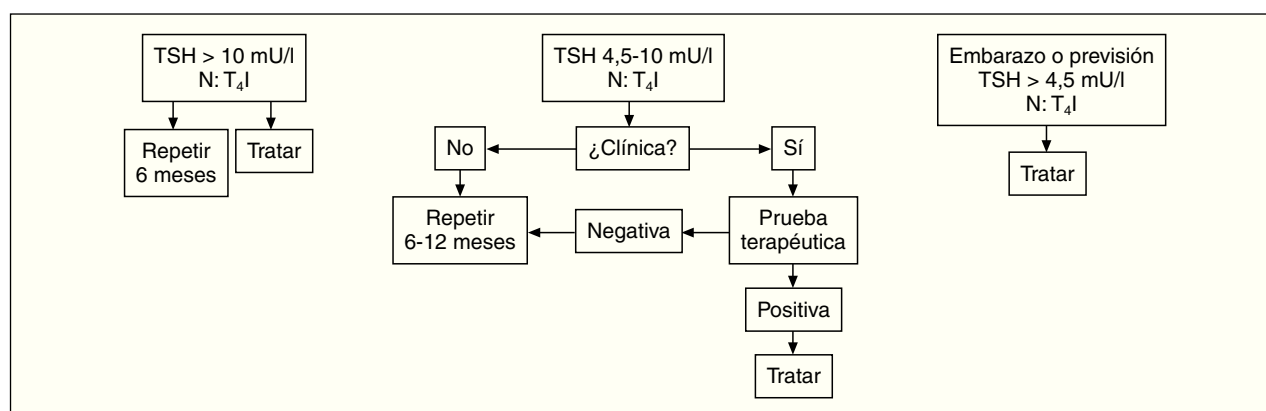


Fig. 3. Algoritmo de tratamiento del hipotiroidismo subclínico. TSH: tirotropina.

Hipotiroidismo subclínico con TSH entre 4,5 y 10 mU/l

Aunque el tratamiento sustitutivo no altera el curso normal de la enfermedad, sí que previene la aparición de signos y síntomas de hipotiroidismo en aquellos pacientes que evolucionan hacia la hipofunción. La probabilidad de progresión hacia el hipotiroidismo clínico parece mayor en aquellos pacientes con cifras de TSH superiores a 4,5 mU/l, especialmente cuando existe una etiología definida.

En la actualidad no se puede recomendar el tratamiento rutinario de pacientes con TSH entre 4,5 y 10 mU/l, dado que no hay evidencia de un beneficio claro del tratamiento sustitutivo, ni tampoco hay evidencia suficiente que indique que una TSH inferior a 10 mU/l tenga consecuencias negativas. En estos casos sería recomendable repetir la determinación de TSH cada 6 o 12 meses para controlar su evolución (fig. 3).

El tratamiento del Hipo S con concentraciones de TSH entre 4,5 y 10 mU/l parece razonable en pacientes con etiología conocida del hipotiroidismo (tiroiditis autoinmunitaria, irradiación del tiroides, etc.) y coexistencia de otros procesos autoinmunitarios ya que, en estos casos, existe una mayor tasa de progresión al hipotiroidismo clínico. También se aconseja tratar el

Hipo S en situaciones que se asocian a un mayor riesgo, como son la gestación y en fase de crecimiento.

El tratamiento con levotiroxina sódica también se podría considerar en aquellos pacientes con Hipo S y concentraciones de TSH entre 4,5 y 10 mU/l que refieran síntomas de hipotiroidismo o presenten procesos intercurrentes como hiperprolactinemia o infertilidad, que en ocasiones se asocian al hipotiroidismo clínico. En estos casos se puede realizar una prueba terapéutica con levotiroxina durante algunos meses, controlando la evolución de los síntomas y continuar o interrumpir el tratamiento según la respuesta.

Hipotiroidismo subclínico en la gestación

La TSH sérica debe determinarse en aquellas mujeres embarazadas o que planifiquen una gestación, si éstas presentan una historia personal o familiar de tiroidopatía, signos o síntomas compatibles con hipotiroidismo o bocio, diabetes mellitus tipo 1 o historia de enfermedades autoinmunitarias o anticuerpos antitiroideos positivos.

Si durante el embarazo en una mujer sana se detectara un Hipo S se deberá tratar con la dosis adecuada de levotiroxina para normalizar las concentraciones de TSH.

TABLA 5. Cribado del hipotiroidismo subclínico

Indicado
Mujeres mayores de 60 años
Afección tiroidea tratada con cirugía o ¹³¹ I
Antecedentes de irradiación cervical externa
Aconsejable
Diabetes mellitus tipo 1
Enfermedad autoinmunitaria
Antecedentes familiares de afección tiroidea
Mujeres sanas en el posparto
Tiroiditis posparto previa
Síndrome de Down o de Turner
Pacientes tratados con amiodarona, litio o interferón

En aquellas gestantes en tratamiento con levotiroxina sódica pero con una concentración de TSH en el límite de Hipo S, debe investigarse el cumplimiento adecuado o ajustar la dosificación. Hay que indicar que las necesidades de levotiroxina en mujeres en tratamiento sustitutivo suele aumentar durante el embarazo, por lo que procede aumentar la dosis y controlar las concentraciones de TSH cada 6 o 8 semanas para ajustar la dosis según corresponda.

En aquellas mujeres que estén planificando un embarazo y que presenten concentraciones elevadas de TSH es recomendable el inicio del tratamiento con levotiroxina con el fin de evitar los efectos del hipotiroidismo materno sobre el desarrollo fetal.

Hipotiroidismo subclínico en pacientes con hipotiroidismo

El Hipo S de pacientes con hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina deberá corregirse ajustando la dosis sustitutiva hasta que la TSH quede dentro de los límites normales.

Cribado del hipotiroidismo subclínico

No existe en la actualidad un acuerdo respecto a la necesidad del cribado del Hipo S.

Valorando los diversos estudios, se podría concluir que existe más evidencia a favor de no tratar el Hipo S que de hacerlo, por lo que la detección del Hipo S mediante cribado universal no aportaría beneficios importantes para la salud^{1,33}. Sin embargo, aunque no se recomiende el cribado universal, existe una población de riesgo donde estaría indicado descartar disfunción tiroidea, entre las que se incluyen las mujeres mayores de 60 años, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 u otras enfermedades autoinmunitarias y las personas con antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea.

Asimismo, tampoco existe suficiente evidencia para aconsejar el cribado del Hipo S en gestantes o en mujeres que planean un embarazo si no son de riesgo, como se recoge con anterioridad en el apartado de Hipo S en la gestación. La Sociedad Americana de Obstetricia y Ginecología tampoco considera indicado el cribado del Hipo S en la gestación y recomienda

determinar la TSH en el grupo de riesgo antes mencionado y en aquellas mujeres embarazadas con síntomas³⁴.

Por otra parte, también estaría indicado el cribado en otros casos especiales como: antecedentes de irradiación cervical externa, mujeres sanas en el posparto (por la incidencia alta de tiroiditis posparto), mujeres con tiroiditis posparto previa, síndrome de Down o de Turner y en pacientes en tratamiento con amiodarona, litio o interferón (tabla 5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004;291:228-38.
2. 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;295:1033-41.
3. Wilson GR, Curry RW Jr. Subclinical thyroid disease. Am Fam Physician. 2005;72:1517-24.
4. Papi G, Pearce EN, Braverman LE, Betterle C, Roti E. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only. Am J Med. 2005;118:349-61.
5. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, The American Thyroid Association and The Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2004;90:581-5.
6. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Int Med. 2000;160:526-34.
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. 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. 2002;87:489-99.
8. Gasco Eguiluz E, Serna Arnaiz MC, Vázquez Torguet A, Pere-miquel Lluch M, Ibarra Excuer M, Serra Majem L. La prevalencia de trastornos funcionales tiroideos en la provincia de Lleida. Aten Primaria. 1999;24:475-9.
9. Díez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111:480-5.
10. Galofré JC, García-Mayor RVG, Fluiters E, Fernández-Calvet L, Rego A, Páramo C, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. Thyroidol Clin Exp. 1994;6:49-54.
11. Sawin CT. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. Thyroid. 2002;12:501-3.
12. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994;331:1249-52.
13. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:4278-89.
14. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med. 2001;134:561-8.

15. 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 cohort study. *Lancet*. 2001;358:861-5.
16. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:1-9.
17. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA*. 2004;291:239-43.
18. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348:2646-55.
19. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345:260-5.
20. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharat P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Int Med*. 1985;145:1386-8.
21. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4860-6.
22. Vanderpump MP, Tunbridge WM, 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. *Clin Endocrinol*. 1995;43:55-68.
23. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:270-8.
24. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid*. 2003;13:595-600.
25. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:2467-72.
26. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, De Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005;165:2460-6.
27. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1110-5.
28. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2993-3001.
29. Pérez A, Cubero JM, Sucunza N, Ortega E, Arcelus R, Rodríguez-Espinosa J, et al. Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism*. 2004;53:1512-5.
30. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166:379-86.
31. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3365-70.
32. 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*. 2004; 292: 2591-2599.
33. Díez JJ. Hipotiroidismo subclínico. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:251-9.
34. Thyroid disease in pregnancy. ACOG Practice Bulletin. N.º 37. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2002;100:387.