



EDITORIAL

El hipotiroidismo subclínico, aspectos aún por dilucidar

Subclinical hypothyroidism, aspects that still have to be clarified

El hipotiroidismo subclínico (HS) se define como aquella situación en la que concurren unos niveles de hormona tirotropa (TSH) superiores al rango normal, y niveles de hormonas tiroideas normales¹. El HS es un trastorno frecuente en la población general; su prevalencia oscila entre el 2,5-7,5%², siendo mucho más prevalente en las mujeres y en personas de edad avanzada en donde llega hasta el 20%^{2,3}. Esta prevalencia se incrementa cuando se estudian poblaciones con enfermedades autoinmunes, pues se ha comprobado que en el 80% de los pacientes con HS se detectan anticuerpos antitiroideos⁴. Estos datos corroboran la percepción del clínico acerca del gran número de consultas que suscita este proceso, tanto en atención primaria como en atención especializada.

La etiología del HS es compartida con la del hipotiroidismo primario. Probablemente, el origen más frecuente sea la tiroiditis autoinmune, seguida de tiroidectomía parcial, tratamiento isotópico tiroideo, dosis inadecuada de tratamiento con L-tiroixina, fármacos antitiroideos, tratamiento con litio, exceso de yodo o deficiencia del mismo, irradiación externa e infiltración tiroidea (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, linfoma tiroideo, etc.). El HS suele ser diagnosticado en el seguimiento de los pacientes con enfermedades tiroideas, o tras la determinación aislada de la TSH y T4 debida a síntomas inespecíficos. Dadas las pequeñas alteraciones en la secreción, y los amplios niveles donde se desarrolla la homeostasis de las hormonas tiroideas, es predecible que las funciones metabólicas, y los órganos receptores solo presenten escasas desviaciones de la normalidad. Sin embargo, estas modificaciones pueden ser clínicamente relevantes si se mantienen a lo largo de muchos años, como ocurre en el sistema cardiovascular, donde el descenso de la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, además del incremento de la resistencia vascular periférica, son las modificaciones más importantes. También se han identificado modificaciones del metabolismo lipídico e incremento del proceso aterogénico⁵, lo que junto a las alteraciones cardiovasculares citadas, incrementarían la morbilidad del HS. Además, se ha comprobado disfunción endotelial e incremento de marcadores inflamatorios⁶,

aunque la mayoría de estos hallazgos bioquímicos tienen un significado clínico incierto.

El estudio de Donnay S et al.⁷, publicado en este número de REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA, estima que el número de pacientes con HS en nuestro país es cercano a los 3 millones de sujetos. Los autores realizan un estudio de la carga de enfermedad del HS en función de la inferencia de un metaanálisis previo realizado sobre una gran población de pacientes⁸. En este estudio se sugiere que los pacientes con HS asocian mayor riesgo de episodios cardiovasculares cuando la cifra de la TSH está por encima de 10 mUI/l, y esta asociación no se ha podido demostrar con valores de la TSH inferiores⁸.

Los autores han calculado los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para la estimación de la carga de enfermedad y, por otro lado, la carga económica en función de las tasas de mortalidad de origen cardiovascular en nuestro medio. El estudio concluye que el HS supone cerca de un 5% de los AVAD cardiovasculares, en especial en los pacientes con la TSH >10 mUI/l, y una carga económica de casi 40 millones de euros para el grupo con la TSH entre 7 y 9,9 mUI/l, y de 27,5 millones de euros para el grupo con TSH >10 mUI/l. Este estudio a pesar de estar basado en un modelo teórico de cálculo de carga de enfermedad atribuible a la enfermedad cardiovascular y no al HS en sí, pone de manifiesto con las cifras referidas, el alcance socio-sanitario del proceso.

Precisamente, uno de los aspectos más relacionados con la morbilidad del HS es el derivado del riesgo cardiovascular, y este es uno de los argumentos principales para indicar el tratamiento de sustitución en estos pacientes. La asociación entre HS y la enfermedad cardiovascular o con el propio riesgo cardiovascular, ha sido un fenómeno largamente debatido en el que no están aclarados todos los aspectos. Existen estudios que han relacionado el HS como factor independiente para el proceso arteriosclerótico, y el desarrollo de infarto de miocardio⁸⁻¹⁰, sin embargo, otros no demuestran esta relación^{11,12}. En general, comprobamos que el riesgo cardiovascular es menor cuando en los diferentes metaanálisis se agrupan los estudios de mejor calidad y mayor tiempo de seguimiento¹³. También

podemos comprobar en la mayoría de los trabajos, que la mortalidad coronaria y los episodios cardiovasculares se incrementan con los mayores niveles de la TSH, y están significativamente aumentados cuando el nivel de la TSH es superior a 10 mUI/l⁸. Con valores de la TSH inferiores a este valor, los datos son controvertidos y no existe clara evidencia clínica. En referencia al riesgo cardiovascular en el HS según la edad, el riesgo cardiovascular existe para los pacientes con menos de 70 años, no habría tal riesgo en los sujetos de entre 70 y 80 años y, posiblemente, disponga de un cierto efecto protector en sujetos de más de 80 años⁴.

Otro aspecto relacionado con la morbilidad del HS es el relacionado con la dislipemia. En este campo también existen ciertas discrepancias. En el estudio NHANES III los niveles medios de colesterol total (CT) fueron mayores en la población con HS que en los controles, sin diferencias en las concentraciones de colesterol LDL (cLDL) o colesterol HDL (cHDL). Sin embargo, cuando se ajustó por edad, raza, sexo y el uso de hipolipemiantes, no se encontraron diferencias entre el CT de ambos grupos¹⁴. La ausencia de relación entre la TSH y los niveles de lípidos, se ha comprobado en diversos trabajos^{15,16}. Por el contrario, el estudio HUNT demostró una relación lineal positiva entre los niveles de la TSH en el rango de referencia y las concentraciones de CT, cLDL y triglicéridos (TG), y una relación lineal negativa con el cHDL, aunque la fortaleza de la asociación fue escasa y su significado clínico dudoso¹⁷. En diversos estudios se ha comprobado que el HS se asocia a un incremento en los niveles de CT y cLDL^{18,19}, incremento de las partículas LDL oxidadas²⁰ y valores muy variables en el cHDL⁶. También se han identificado incremento de TG y modificaciones en las partículas de LDL²¹. Estas alteraciones lipídicas suelen ser más evidentes cuando la concentración de la TSH es superior a 10 mUI/l en los sujetos fumadores y en los pacientes con resistencia a la insulina.

El HS también ha sido asociado a hipertensión diastólica y a diferentes factores de riesgo emergentes, tales como homocisteína, PCRu, fibrinógeno, factor VIII, y Lp(a), aunque estos últimos con escasa repercusión clínica⁶.

Finalmente, también es un aspecto controvertido el despistaje universal del HS. Mientras que importantes sociedades científicas no lo recomiendan en la población general basándose en que los beneficios potenciales de la detección temprana y el tratamiento puede ser compensado por el coste derivado del seguimiento y el propio tratamiento²², otras como la *American Thyroid Association* recomiendan este cribado en la población general²³. Sin embargo, aunque no se recomienda el cribado universal, existe una población de riesgo donde estaría indicado descartar la disfunción tiroidea, entre las que se incluyen las mujeres mayores de 60 años, los pacientes con diabetes mellitus tipo I u otras enfermedades de naturaleza autoinmune, y las personas con antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea. Tampoco existe suficiente evidencia para aconsejar el cribado del HS en las gestantes o en las mujeres que planean un embarazo si no son de riesgo. La Sociedad Americana de Obstetricia y Ginecología no considera indicado el cribado del HS en la gestación, y solo recomienda determinar la TSH en el grupo de riesgo o en presencia de clínica sugerente²⁴, por el contrario la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición recomienda dicho cribado²⁵. El trabajo de Donnay S et al.⁷ apunta a un cribado universal,

aunque lo matiza indicando su mayor necesidad en los grupos de riesgo mencionados, actitud que es mayoritariamente seguida por diferentes grupos de trabajo y sociedades científicas.

Los efectos del tratamiento con tiroxina sobre los episodios cardiovasculares en el HS son favorables en general, aunque existen pocos estudios doble ciego y controlados con placebo. Con relación a los efectos del tratamiento sobre el perfil lipídico, parece que se acompaña de cierto descenso del CT y cLDL, sin modificaciones del cHDL y TG. En general, el efecto es más significativo en los sujetos con concentraciones mayores de CT inicial y en aquellos con niveles mayores de la TSH, especialmente cuando es superior a 10 mUI/l⁶. El tratamiento del HS en la gestación mejora los resultados obstétricos, especialmente cuando los anticuerpos antitiroideos son positivos^{26,27}. Las concentraciones de la TSH aconsejables serían inferiores a 2,5 mU/l durante el primer trimestre, y menores de 3,0 mU/l durante el segundo y el tercer trimestre de la gestación.

En conclusión, el trabajo de Donnay S et al.⁷ pone de manifiesto la importancia de aspectos habitualmente no considerados del HS, como la carga de enfermedad y la carga económica que supone. A pesar de ello, no hay actualmente consenso entre las diferentes sociedades científicas para realizar el cribado universal ni siquiera en la mujer gestante, aunque sí parece perfilarse una población diana para ese cribado enmarcada por factores de riesgo. Por otra parte, permanece el criterio de mantener el nivel de la TSH superior a 10 mUI/l como punto de corte para considerar las complicaciones cardiovasculares o el riesgo cardiovascular y, sobre todo, para iniciar el tratamiento de sustitución tiroidea. Otras opciones deberían estar basadas en estudios a gran escala, multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, que por el momento no han sido realizados.

Bibliografía

1. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345: 260-5.
2. 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 Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-99.
3. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34:77-83.
4. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:65-71.
5. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000;10:665-79.
6. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142-54.
7. Donnay S. Carga de enfermedad atribuible a hipotiroidismo subclínico en la población española. *Rev Clin Esp*. 2013;213:363-9.
8. Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365-74.
9. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2008;125:41-8.

10. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*. 2011;21:837–43.
11. 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.
12. Haentjens P, van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:329–41.
13. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148:832–45.
14. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med*. 2004;2:351–5.
15. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3365–70.
16. Walsh JP, Bremmer AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63: 670–5.
17. Asvold BO, Vatten LJ, Nielsen TIL, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:181–6.
18. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Pérez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol levels in a older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med*. 2002;162:773–9.
19. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:217–20.
20. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12:1003–7.
21. Hernández-Mijares A, Jover A, Bellod L, Bañuls C, Solá E, Veses S, et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:777–82.
22. Helfand M, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140:128–41.
23. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:581–5.
24. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081–125.
25. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al. Documento de Consenso. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:547–60.
26. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2587–91.
27. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2543–65.

A. Hernández Mijares ^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^b Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

Correos electrónicos: hernandez_antmij@gva.es, antonio.hernandez@uv.es