



### Introducción

El hipotiroidismo subclínico suele definirse como una alteración bioquímica, caracterizada por la presencia de un valor elevado de tirotrófina (TSH) sérica asociado con valores normales de hormonas periféricas, habiéndose descartado otras causas de TSH elevada.

### Prevalencia

En áreas con suficiencia yódica, la prevalencia de hipotiroidismo manifiesto varía entre 1.5% a 2%. Sin embargo la forma subclínica es mucho más frecuente y oscila en las distintas series entre 4.3% y 9.5%. La amplia variación en la frecuencia de hipotiroidismo subclínico publicada puede atribuirse, en parte, a los distintos niveles de corte (umbrales) de TSH empleados para su definición, que varían entre 2.5 mUI/L hasta 7.0 mUI/L, así como a diferencias en edad, sexo, raza, índice de masa corporal e ingesta de yodo de las poblaciones estudiadas. Cabe mencionar que, con la edad y en el sexo femenino, aumentan las probabilidades de padecer hipotiroidismo subclínico; así, una mujer de 60 años podría tener una posibilidad de hasta un 20%. Por otra parte, se debe tomar en cuenta que, muchas veces, el origen de un hipotiroidismo subclínico se debe a un hipotiroidismo franco insuficientemente tratado.

Uno de los grandes estudios poblacionales que arrojó datos epidemiológicos en lo que respecta al hipotiroidismo subclínico fue el ensayo Wickham (n = 2779), en el que se informó una prevalencia de 7.5% de mujeres y en 2.8% de hombres, definiendo esta situación con valores de TSH > 6 mUI/L. En la encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III; n = 16353) se señaló una prevalencia del 4.3% en la población estudiada, tomando como rango normal de TSH a valores entre 0.39 y 4.6 mUI/L; los anticuerpos anti-peroxidasa (ATPO) se asociaron significativamente con la enfermedad tiroidea y se observó mayor prevalencia en mujeres y personas de mayor edad. En el estudio Colorado (n = 25862), el 9.5% presentó elevación de los niveles de TSH por arriba de los valores normales (5.1 mUI/L).

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	26/09	11/10

### Etiología

En general, las causas son las mismas que para el hipotiroidismo clínico. Se reconocen:

- Tiroiditis autoinmune bociosa y atrófica (la más frecuente).
- Tiroiditis subaguda en todas sus etiologías (viral, indolora esporádica o postparto).
- Injuria tiroidea: tiroidectomía parcial, radioyodo, radioterapia externa.
- Drogas: yoduros (especialmente amiodarona), antitiroideos, litio, interferón alfa, aminoglucetimidina, sulfonamidas, sulfonilureas.
- Hipotiroidismo clínico insuficientemente sustituido (situación observada en cerca del 20% de los casos).
- Enfermedades infiltrativas con compromiso tiroideo: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, cistinosis, tiroiditis de Riedel, sida, linfoma primario de tiroides.
- Deficiencia de yodo.
- Sustancias tóxicas, ambientales e industriales.
- Mutaciones en el gen del receptor de TSH o de la proteína G alfa.

### Diagnóstico

Por su naturaleza, es un diagnóstico bioquímico, por lo que se imponen controles de calidad del método utilizado para la determinación de TSH para asegurar resultados confiables y reproducibles. Deben descartarse otras causas de TSH elevada (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Causas de TSH elevada que no corresponden a hipotiroidismo</b>
Variabilidad en el ensayo analítico, isoformas anormales de TSH, o presencia de anticuerpos heterófilos
TSH con actividad biológica reducida
Fase de recuperación de enfermedades no tiroideas ([NTI]: TSH hasta 10 mU/L)
Ancianos
Obesidad
Tumor secretor de TSH
Insuficiencia suprarrenal no tratada
Insuficiencia renal
Resistencia hipofisaria aislada a hormonas tiroideas
Concentración de TSH fuera del rango de referencia (RR), pero normal para ese individuo; el RR considera sólo el 95% a 97.5% de los individuos normales)



### **Umbrales de TSH Basal**

Dado que el diagnóstico está basado en parámetros bioquímicos, debe definirse el límite superior normal de TSH en individuos libres de enfermedad. Diversos estudios poblacionales se refieren al umbral de TSH. En la encuesta NHANES III, se observó que la población más cuidadosamente seleccionada (excluidos en especial quienes tenían antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, presencia de autoinmunidad e ingesta de medicamentos que pudieran alterar la función tiroidea) presentaba una media de TSH de 1.39 mUI/L y los percentilos 2.5 y 97.5 correspondían a una media de TSH de 0.45 y 4.12 mUI/L respectivamente. Sobre la base de estos resultados, algunos autores propusieron bajar el límite superior a valores cercanos a 3 mUI/L, contra la opinión de otros expertos, quienes explican que el descenso implicaría un enorme incremento en el diagnóstico de una dudosa hipofunción tiroidea subclínica sin beneficios clínicos y terapéuticos precisos.

El Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas recomienda mantener el valor tradicionalmente utilizado y acepta un umbral superior de TSH de 4.5 mUI/L, cuantificada por métodos de 3ra generación. De todos modos valores de TSH ente 3 y 4.5 mUI/L deben interpretarse según el contexto individual (edad, presencia de autoinmunidad o de dislipidemia, deseo de embarazo), sobre el cual se condicionará el seguimiento y eventual tratamiento.

Se necesitan 2 determinaciones de TSH separadas por un intervalo de 4 a 12 semanas con medición de hormonas periféricas normales para confirmar el diagnóstico. Es importante el dosaje de anticuerpos antiperoxidasa (aTPO), no sólo porque confirma la etiología autoinmune, sino que también predice un mayor riesgo de progresión al hipotiroidismo manifiesto.

No se considera indicado el pedido rutinario de ecografía tiroidea, reservando su solicitud a aquellos casos que la semiología tiroidea lo amerite, así como tampoco la utilización rutinaria de la prueba de TRH, aún con basales entre 3 y 4.5 mUI/L.

### **Función Cognitiva**

Los resultados son conflictivos pero se acepta que en general no hay demasiadas diferencias en función neuropsicológica, síntomas depresivos, humor y memoria (excepto, tal vez, una ligera afectación de la memoria laboral, pero no otras funciones de la memoria), comprobadas en estudios con resonancia magnética nuclear entre pacientes con hipotiroidismo subclínico y eutiroideos.



### **Hipotiroidismo Subclínico y Sistema Cardiovascular**

El hipotiroidismo subclínico, que (según las distintas series antes mencionadas) es alrededor de 10 veces más frecuente que el hipotiroidismo manifiesto, también fue objeto de estudio del funcionamiento cardiovascular. Al principio, se empleó el fonocardiograma. Posteriormente surgieron estudios donde se utilizaron el ecocardiograma Doppler (eco-Doppler) y el ventriculograma radioisotópico, así como la videodensitometría o la tomografía por emisión de positrones (PET).

Los estudios de la función sistólica en hipotiroidismo subclínico no son unánimes. Se demostró que, en reposo, la función sistólica puede hallarse ya sea conservada o disminuida. Sin embargo los investigadores están de acuerdo en que la función sistólica de esfuerzo se hallaría deteriorada. Con respecto a la función diastólica, los distintos autores están todos de acuerdo: tanto en reposo como frente al ejercicio, se vería disminuida y se recupera luego del tratamiento con hormona tiroidea. Biondi y colaboradores demostraron la prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica en reposo y su corrección con LT4 por medio del eco-Doppler. Monzani y colaboradores también emplearon el eco-Doppler en reposo para estudiar 20 pacientes con TSH por encima de 3.6 mUI/L (rango de 3.8 a 12 mUI/L, edad promedio de 32 años) y obtuvieron resultados similares. Mediante ventriculografía radioisotópica, Brenta y colaboradores estudiaron la función cardiovascular en reposo y en ejercicio de un grupo de 10 pacientes, comparadas con 14 controles, antes y después de 6 meses de LT4. Dichos enfermos tenían un promedio de edad de  $50 \pm 8.7$  años, aproximadamente una década mayor que la de los 2 estudios antes citados. Se demostró prolongación del tiempo hasta el pico de llenado (parámetro de función diastólica) con respecto al grupo control y al valor posterior al tratamiento, tanto en reposo como en ejercicio. Además, se observó que la fracción de eyección (parámetro de función sistólica) en ejercicio era menor que la del grupo control. A partir de los 60 años, la prevalencia de insuficiencia cardíaca de predominio diastólico se equipara con la de origen sistólico; a su vez, con las décadas, la posibilidad de detectar hipotiroidismo subclínico en la población general es mayor. En consecuencia, la menor relajación del ventrículo izquierdo presente en el hipotiroidismo subclínico debería quizás ser un argumento a favor de iniciar un tratamiento precoz de reemplazo con LT4.

Con respecto a la tensión arterial, existen estudios tanto en hipotiroidismo subclínico como clínico que demostraron cifras de presión arterial diastólica superiores a los controles. También se observó una disminución de la resistencia vascular periférica y de la presión diastólica en respuesta a LT4. A su vez, se informó disfunción endotelial en hipotiroidismo subclínico, lo cual refleja que aun frente a un leve déficit de hormona tiroidea, el vaso ha perdido la capacidad de relajarse y de tener paredes con propiedades antitrombóticas, dado que no es capaz de sintetizar suficiente óxido nítrico. Se demostró que, ya a partir de 2.5 mUI/L, a medida que la TSH aumenta, los valores de vasodilatación



mediada por flujo disminuyen, en virtud de la presencia de disfunción endotelial. Entre las posibles causas, se encontrarían la dislipidemia o la presencia de sustancias inflamatorias que actuarían en forma indirecta generando la disfunción endotelial, aunque también la  $T_3$  tendría un efecto directo sobre el vaso. Se demostró en pacientes hipotiroideos subclínicos que, independientemente de los niveles de colesterol, la respuesta vasodilatadora a acetilcolina no es bloqueada por un antagonista de la óxido nítrico sintasa. Esto estaría señalando la existencia de una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico ante la falta de hormona tiroidea.

### **Impacto del Hipotiroidismo sobre el Metabolismo Lipídico**

En condiciones tiroideas normales, el metabolismo lipoproteico se halla regulado en forma coordinada a nivel de síntesis y catabolismo. Este fino equilibrio puede romperse frente a la disfunción tiroidea. Además de los efectos deletéreos del hipotiroidismo manifiesto sobre el funcionamiento cardiovascular, el déficit de hormonas tiroideas altera por completo el metabolismo lipoproteico y modifica el perfil lipídico. Se ha descrito que el 90% de los sujetos hipotiroideos presentan un aumento del colesterol total y de la fracción unida a lipoproteínas de baja densidad (LDL). La principal causa de hipercolesterolemia en estos pacientes es la disminución del aclaramiento de LDL por su receptor, basado en la menor expresión génica de los receptores LDL en fibroblastos, hígado y otros tejidos. El aumento de LDL circulante aumenta la susceptibilidad de oxidación de estas partículas (oxi-LDL). Las oxi-LDL pueden alterar la función celular y representan un marcador de aterosclerosis. Dichas partículas se encuentran aumentadas de modo significativo en el hipotiroidismo clínico y subclínico, pero se observa franco descenso de las oxi-LDL luego del tratamiento con LT4 por un período mayor de 3 meses, con normalización en la expresión de receptores LDL. Con respecto al colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), los niveles pueden hallarse levemente disminuidos o inalterados. El nivel de triglicéridos tampoco sufre cambios o, a lo sumo, se hallaría levemente aumentada. Por otra parte, se ha descrito que los niveles de lipoproteína (a) pueden estar elevados. Todas estas anomalías suelen revertir con el tratamiento con LT4.

Con respecto al hipotiroidismo subclínico, el panorama es menos claro y, en general, depende del grado de compromiso tiroideo reflejado en los diferentes niveles de elevación de la TSH sérica. El estudio poblacional más grande hasta el momento en el que se ha investigado la asociación entre hipotiroidismo subclínico y dislipidemia, fue el realizado en Colorado con 25862 personas. Los resultados señalaron que estos pacientes presentaban niveles más elevados de colesterol total en comparación con sujetos eutiroideos. Sin embargo, en una población de diferente ubicación geográfica, los resultados fueron distintos: en 6014 sujetos analizados de acuerdo con su grado de hipotiroidismo, el colesterol sólo era superior en el grupo con hipotiroidismo manifiesto. Un análisis transversal de una muestra poblacional del NHANES III puso en evidencia que, si bien los

niveles de colesterol y triglicéridos eran más elevados en los pacientes con hipotiroidismo subclínico respecto de los sujetos eutiroideos, al ajustar para variables como sexo, raza, edad y uso de hipolipemiantes, el hipotiroidismo no estaba relacionado con un perfil lipídico anormal.

### **Tratamiento**

Aunque existen controversias, la mayoría de los autores concuerdan en tratar rutinariamente a los portadores de hipotiroidismo subclínico con TSH mayor de 10 mUI/L. Otros expertos sostienen que todos los pacientes deberían ser tratados, aún con pequeñas elevaciones de la TSH, siempre que tengan factores de riesgo.

El Panel Argentino sobre Patologías Endocrinológicas propuso:

- 1) Tratamiento de rutina con TSH mayor de 10 mUI/L.
- 2) Considerar tratamiento con valores de entre 4.5 y 10 mUI/L, en las siguientes situaciones:
  - Disfunción ovulatoria / infertilidad (siempre)
  - Embarazo e intención de embarazo (siempre)
  - Bocio nodular o difuso
  - Hipotiroidismo posquirúrgico o post  $I^{131}$  (siempre en pacientes con oftalmopatía)
  - Autoinmunidad extratiroidea
  - Factores de riesgo cardiovascular, particularmente en individuos menores de 60 años

¿Cuándo suspender y reevaluar?

- Para confirmar diagnóstico cuando los elementos que lo avalan son insuficientes
- Para confirmar persistencia o transitoriedad (adolescencia, postparto).
- También en aquellos casos que suprimen TSH aún con dosis menores a las calculadas según peso corporal.

La recuperación espontánea de la función tiroidea se ha descrito entre el 5% al 61.5% de los casos. Los mayores porcentajes corresponden a pacientes con aTPO negativos.

En relación con **la dosis de LT4**, se recomienda utilizar dosis de 1.1 a 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , dosis menores a las requeridas en el hipotiroidismo franco.



**El nivel deseable de TSH bajo tratamiento con LT4** es entre 1 y 2.5 mUI/L. Los casos particulares corresponden a:

- 1) Mujeres con infertilidad, intención de embarazo y embarazo, para las cuales el nivel óptimo de TSH recomendable es alrededor de 1 mUI/L.
- 2) Cardiopatas / añosos mayores de 70 años. El nivel deseado de TSH suele ser mayor, oscilando alrededor del límite superior del valor normal de referencia.

**Objetivo del tratamiento:**

- 1) Evitar la progresión a hipotiroidismo clínico.
- 2) Corregir síntomas y signos.
- 3) Normalizar dislipidemia.
- 4) Disminuir la mortalidad cardiovascular.

**Screening**

Existen indicaciones precisas para la realización de diagnóstico de hipotiroidismo, pero existen controversias sobre el empleo del *screening* tiroideo en la población adulta sana. La falta de estudios prospectivos a gran escala que demuestren menor morbimortalidad con el tratamiento ha impedido que los expertos en el tema se expidan a favor de programas de detección de la enfermedad en la población general.

Hay ciertos grupos poblaciones que si deberían tener una evaluación de la función tiroidea a modo de *screening* (dislipidemia, diabetes, cardiopatía, antecedente familiar de tiroiditis autoinmune, antecedente de tiroiditis posparto o hipertiroidismo tratado, síndrome de Down, síndrome de Turner, tratamiento con amiodarona o litio).

**Conclusiones**

El impacto real del hipotiroidismo subclínico es muy debatido, debido a que puede tener repercusión en el sistema cardiovascular, además de afectar otros órganos y sistemas. Sin embargo, el manejo y tratamiento es controvertido, debido al potencial riesgo de progresión de la enfermedad; no hay consenso mundial respecto a los valores de TSH con los cuales se debiera iniciar tratamiento.

En definitiva, se aconseja el manejo individual de cada paciente, ya que la *American Thyroid Association*, la *Endocrine Society* y la *American Association of Clinical Endocrinologists* concluyeron que no hay evidencia suficiente para respaldar el *screening* en la población adulta.

### **Bibliografía**

- 1) Cooper D, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379(9821):1142-54
- 2) Biondi B, Cooper D. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
- 3) Hoffman CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV infected patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 488–94.
- 4) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T<sub>4</sub>, 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(2):489-99.
- 5) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481–493.
- 6) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disease in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43:55–68.
- 7) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526–534.
- 8) Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 11: 1–207.
- 9) Biondi B, Fazio S, Palmieri EA. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-67.
- 10) Monzani F, Di Bello V, Caraccio N. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110-1115.
- 11) Brenta G, Mutti LA, Schnitman M et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1327-30.
- 12) Brenta G. Hipotiroidismo y sistema cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol* 2006; 35: 164-75.
- 13) Alcaraz G, Cabezón C, Parma R, Pusiol E. Mesa 1: Hipotiroidismo Subclínico. *Rev. Argent Endocrinol Metab.* 2009; 46(4): 19-24.