

Hipotiroidismo subclínico

Juan J. Chillarón^{a,b,c,*}, Elisenda Climent^{a,b,c}, Gemma Llauradó^{a,b,c,d}, Silvia Ballesta^{a,c} y Juana A. Flores^{a,b,c}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^bInstituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Barcelona. España.

^cDepartamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Correo electrónico: JChillarón@parcdesalutmar.cat

Puntos para una lectura rápida

- El hipotiroidismo subclínico se define como una elevación de TSH con tiroxina normal.
- Su prevalencia es del 4-20%, aumenta con la edad, es más frecuente en mujeres y en la raza blanca.
- No hay evidencia de que el hipotiroidismo subclínico comporte manifestaciones clínicas.
- La progresión a hipotiroidismo clínico es del 2-4% anual. Alrededor del 65% de casos normaliza la TSH en un año.
- Está indicado su tratamiento cuando los niveles de TSH son superiores a 10 mU/L por el elevado riesgo de paso a hipotiroidismo clínico.
- El tratamiento con levotiroxina se ha de iniciar a dosis bajas (25-50 mcg/d) y titular la dosis en función de los niveles de TSH.
- El intervalo entre determinaciones de TSH ha de ser, como mínimo, de 6 semanas, que es el tiempo de *feedback* de la TSH.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico • Hipotiroidismo primario • Hipotiroidismo autoinmune.

Introducción

El hipotiroidismo subclínico se define como la presencia de una elevación de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) con niveles normales tiroxina libre (T4). Su prevalencia es del 4 al 20%, aumenta con la edad, es más frecuente en mujeres y en la raza blanca¹. Fisiopatológicamente, expresa que la glándula tiroidea precisa un estímulo superior al habitual para conseguir mantener unas cifras normales de hormonas tiroideas, habitualmente por una afectación autoinmune.

El límite superior de la normalidad de la TSH en la mayoría de los laboratorios oscila entre 4 y 5 mUI/L. El 90% de los casos de hipotiroidismo subclínico presentan una TSH entre 4 y 10 mUI/L, y alrededor del 65% normalizan la TSH en 5 años². La progresión a hipotiroidismo clínico es del 2-4% anual³.

A pesar de llamarse subclínico, es un diagnóstico bioquímico. En cuanto a los síntomas (tabla 1), la presencia de cansancio, fatiga o intolerancia al frío es habitual, aunque no queda claro que sean atribuibles a la presencia de hipotiroidismo subclínico. Así, solo el 10% de pacientes que presen-

tan estos síntomas padecen además hipotiroidismo subclínico, y uno de cada cuatro pacientes eutiroideos también los refieren.

TABLA 1. Síntomas y signos del hipotiroidismo primario

Síntomas de hipotiroidismo

Fatiga, cansancio
Intolerancia al frío
Aumento de peso
Deterioro cognitivo
Estreñimiento
Piel seca
Caída del cabello
Edema
Artromialgias
Parestesias

Signos de hipotiroidismo

Bradicardia
Enlentecimiento de reflejos
Piel seca
Edema palpebral
Macroglosia
Hipertensión arterial diastólica
Galactorrea

Como consecuencia de esta poca correlación entre síntomas e hipotiroidismo subclínico, tampoco está clara la necesidad de tratamiento sustitutivo con levotiroxina en estos pacientes. No hay ensayos clínicos que evalúen los beneficios del tratamiento a largo plazo y, en general, se acepta iniciarlo cuando los niveles de TSH superan las 10 mUI/L por el riesgo aumentado de progresión a hipotiroidismo clínico en menos de 1 año.

En esta revisión se comentarán aspectos sobre el diagnóstico diferencial de una elevación de TSH, cuándo realizar el despistaje de hipotiroidismo, qué aspectos hay que tener en cuenta en el seguimiento y en qué situaciones se debe plantear el tratamiento de esta entidad.

Diagnóstico diferencial

No todos los casos con un patrón bioquímico de hipotiroidismo subclínico son debidos a patología tiroidea (tabla 2). Así, se han comprobado elevaciones de TSH (habitualmente inferiores a 8 mU/L) en pacientes ancianos sanos⁴, sin ninguna repercusión clínica. Otras causas menos frecuentes de elevación de TSH son una insuficiencia suprarrenal no tratada, la obesidad extrema o tumores hipofisarios productores de TSH. En estos casos los motivos de consulta están habitualmente relacionados con la patología de base. Así, en un paciente con descenso rápido de tratamiento corticoideo o hiperpigmentación e hiponatremia, sería conveniente solicitar un cortisol basal. En los casos poco habituales en que se asocie una cefalea intensa o alteraciones del campo visual que puedan sugerir un adenoma hipofisario, sería conveniente solicitar una resonancia magnética y una determinación de hormonas basales hipofisarias.

Finalmente, la presencia de interferencias analíticas en la determinación de la TSH (macro-TSH, reacción cruzada con factor reumatoide o anticuerpos heterófilos) también puede condicionar resultados discordantes en las pruebas de fun-

ción tiroidea (tabla 3). Estas situaciones son de difícil detección, en caso de repetidas pruebas muy oscilantes en las cifras de TSH o T4 libre, es recomendable una valoración por el endocrinólogo.

Despistaje de hipotiroidismo

No hay una evidencia clara de en qué población y con qué frecuencia se debe solicitar una TSH. La asociación americana del tiroides, recomienda un análisis de TSH cada 5 años en población general a partir de los 35 años⁵, mientras que la Asociación Americana de Médicos de Familia recomienda hacer screening a partir de los 60 años⁶, y el Royal College of Physicians de Londres no considera justificada la realización de una TSH a población sana⁷.

Ante esta situación de falta de evidencia clara, parece lógico determinar una TSH de forma periódica en pacientes con:

- Otra enfermedad autoinmune como diabetes mellitus tipo 1 o anemia perniciosa.
- Antecedentes familiares de primer grado de patología tiroidea.
- Antecedentes de irradiación cervical, cirugía tiroidea o palpación tiroidea anormal.
- Pacientes en tratamiento con litio o amiodarona.

Qué exploraciones complementarias solicitar

En los pacientes con nuevo diagnóstico de hipotiroidismo primario, aunque sea subclínico, está indicada una determinación de anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina, ya que la tiroiditis crónica autoinmune es la causa más frecuente de hipotiroidismo.

Se ha de realizar una exploración tiroidea cuidadosa. En caso de dudas sobre la palpación tiroidea, o si se palpan nódulos, es conveniente solicitar una ecografía tiroidea para descartar patología maligna. En los pacientes con antecedentes de irradiación cervical, o antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, carcinoma medular o papilar de tiroides, también está indicada la ecografía cervical.

TABLA 2. Causas más frecuentes de hipotiroidismo primario

Causas de hipotiroidismo primario

Tiroiditis crónica autoinmune
Yatrogénico
Posttiroidectomía
Posradioyodo
Congénito (agenesia o disgenesia tiroidea)
Déficit o exceso de yodo
Enfermedades infiltrativas (hemocromatosis, sarcoidosis...)
Fármacos
Antitiroideos
Litio
Amiodarona
Interferón alfa
Inhibidores de la tirosina kinasa
Inmunoterapia
Tiroiditis subaguda (transitoria)

TABLA 3. Causas más frecuentes de elevación de TSH

Causas de elevación de TSH

Hipotiroidismo primario
Fase de recuperación de un síndrome de eutiroides enfermo
Adenoma hipofisario productor de TSH
Insuficiencia suprarrenal
Resistencia a hormonas tiroideas
Interferencias analíticas (anticuerpos heterófilos)

Manifestaciones clínicas

Dado que los síntomas de hipotiroidismo leve son muy inespecíficos (fatiga, intolerancia al frío, etc...) no suelen ser determinantes en la valoración clínica inicial. No se han observado diferencias en calidad de vida⁸ o síntomas depresivos⁹ en pacientes con y sin hipotiroidismo subclínico. Inversamente, es habitual que los pacientes de mayor edad no muestren síntomas de hipotiroidismo, aunque este sea franco. Por tanto, en pacientes mayores de 65 años los valores analíticos nos pueden guiar más que la clínica a la hora de valorar si precisan o no tratamiento.

Relevancia clínica

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado a un aumento del colesterol total, del colesterol LDL y de los triglicéridos¹⁰, así como a un aumento del grosor íntima-media¹¹. A pesar de estos datos, no se ha demostrado la asociación del hipotiroidismo subclínico con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad coronaria o mortalidad global¹²⁻¹⁵. Tampoco se ha demostrado asociación con deterioro cognitivo o demencia en pacientes mayores de 65 años¹⁶, con enfermedad renal crónica¹⁷, disminución de la densidad mineral ósea ni con el riesgo de fractura¹⁸.

Alrededor del 14% de mujeres con infertilidad presentan hipotiroidismo subclínico, comparado con el 4% del resto de mujeres en edad fértil¹⁹, sin diferencias en el porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-TPO positivos. Las repercusiones del hipotiroidismo o de la presencia de autoinmunidad tiroidea durante la gestación son motivo de otra revisión por sí misma.

Cuándo consultar al endocrino

Habitualmente, tanto el hipotiroidismo primario subclínico como el clínico son manejados por su equipo de Atención Primaria. Las situaciones en las que se aconseja valoración por el endocrinólogo son:

- Edad pediátrica.
- Pacientes con oscilaciones en la función tiroidea.
- Gestación o planificación de gestación.
- Enfermedad cardíaca asociada.
- Presencia de bocio o nódulos tiroideos.

Cuándo tratar

A la hora de plantearnos iniciar tratamiento con levotiroxina en un paciente con hipotiroidismo subclínico hemos de tener

en cuenta la probabilidad de paso a hipotiroidismo clínico, la presencia de síntomas, y el riesgo de efectos adversos de un posible hipertiroidismo yatrogénico. El estudio TRUST²⁰ incluyó 737 pacientes mayores de 65 años con hipotiroidismo subclínico, que fueron randomizados a recibir levotiroxina o placebo. No se observaron diferencias en los síntomas de hipotiroidismo o fatiga tras 12 meses de tratamiento entre grupos. Tampoco hubo diferencias en calidad de vida, fuerza muscular, función cognitiva, presión arterial, peso, índice de masa corporal ni grosor íntima-media. Una revisión sistemática que incluyó 21 estudios realizados en todas las edades, no únicamente los mayores de 65 años, tampoco mostró diferencias en calidad de vida o síntomas relacionados con hipotiroidismo en el grupo de tratamiento con levotiroxina respecto a placebo²¹.

En definitiva, no hay estudios randomizados que demuestren de forma consistente el beneficio del tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico. De forma estricta, tampoco hay estudios que demuestren los beneficios de iniciar tratamiento en pacientes con TSH > 10 mU/L, aunque es una indicación generalmente aceptada por el riesgo aumentado de paso a hipotiroidismo clínico en menos de un año.

También debemos tener en cuenta que los “ensayos terapéuticos” con levotiroxina en pacientes sintomáticos no están indicados. Es difícil reevaluar posteriormente si la mejoría clínica es debida o no al efecto placebo, y la realidad nos indica que una vez se inicia el tratamiento, este se mantiene durante años, probablemente sin un beneficio claro²².

También hay poca evidencia respecto a la fertilidad en mujeres con hipotiroidismo subclínico. Algunos estudios que analizaron la influencia del tratamiento con levotiroxina en mujeres que se iban a someter a tratamientos de reproducción asistida mostraron una menor tasa de abortos, que no se confirmó en un metaanálisis posterior, en el que sí se demostró que no había diferencias en el porcentaje de gestaciones conseguidas, el número de recién nacidos vivos o en la prematuridad²³. Posteriormente, una revisión sistemática de todos los estudios realizados concluye que, dada la baja calidad de la evidencia, no es posible extraer conclusiones al respecto²⁴, y en los próximos años puede haber cambios en estas recomendaciones en función de los resultados de diferentes ensayos en marcha.

Cómo tratar

Antes de iniciar tratamiento es conveniente una confirmación analítica en los tres meses posteriores a la primera. En caso de confirmar una TSH > 10 mU/L, el objetivo del tratamiento es la normalización de la TSH. Dado que la alteración es leve, las dosis de levotiroxina iniciales también son bajas (p. ej. 25-50 mcg/d). El tiempo de *feedback* de la TSH

son 6 semanas, por lo tanto, el control analítico se debe realizar, como mínimo, después de ese periodo. Para monitorizar el tratamiento es suficiente con determinar la TSH y titular los niveles de levotiroxina en función del resultado. Una aproximación prudente es aumentar 25 mcg/d en caso de persistir la TSH por encima de valores normales, y reducir la dosis 25 mcg/d si la TSH es inferior al valor normal. Una vez los valores de TSH han llegado a la normalidad una monitorización anual es suficiente en ausencia de cambios clínicos significativos.

Es importante instruir a los pacientes sobre la toma de tratamiento en ayunas, sin ingerir ningún tipo de alimento en los 30 minutos siguientes, e insistir en la necesidad de un buen cumplimiento.

Conclusiones

El hipotiroidismo subclínico es una entidad frecuente en la población general. A pesar de que los pacientes en muchas ocasiones refieren síntomas habitualmente presentes en el hipotiroidismo clínico, estos suelen ser inespecíficos. Únicamente está indicado el tratamiento con levotiroxina en aquellos pacientes que presenten una TSH superior a 10 mUI/L, ya que en otras situaciones clínicas no ha demostrado efectos beneficiosos.

Bibliografía

- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142-54. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6. pmid:22273398.
- 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;167:1533-8. doi:10.1001/archinte.167.14.1533. pmid:17646608.
- Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4890-7. doi:10.1210/jc.2003-032061.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12):4575-82. doi:10.1210/jc.2007-1499.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. & American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22:1200-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0205>.
- Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician*. 2012;86(3):244-51. PMID: 22962987.
- National Guideline Centre (UK). *Thyroid disease: assessment and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019. PMID: 31829541.
- Klaver EI, van Loon HC, Stienstra R, Links TP, Keers JC, Kema IP, et al. Thyroid hormone status and health-related quality of life in the LifeLines Cohort Study. *Thyroid*. 2013; 23(9):1066-73. doi:10.1089/thy.2013.0017.
- Blum MR, Wijsman LW, Virgini VS, Bauer DC, den Elzen WP, Jukema JW, et al; PROSPER study group. Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms among the elderly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3-4):291-9.
- Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun X-F, Gong C-M, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit*. 2014;20:1432-41. doi:10.12659/MSM.891163.
- Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):18-25. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365-1374. doi:10.1001/jama.2010.1361.
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events. *Circulation*. 2012;126(9):1040-1049. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
- Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet T-H, et al; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6): 2181-2191. doi:10.1210/jc.2015-1438.
- Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al; Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;136(22):2100-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753.
- Rieben C, Segna D, da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4945-54. doi:10.1210/jc.2016-2129.
- Meuwese CL, van Diepen M, Cappola AR, Sarnak MJ, Shlipak MG, Bauer DC, et al; Thyroid Studies Collaboration. Low thyroid function is not associated with an accelerated deterioration in renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(4):650-9. doi:10.1093/ndt/gfy071.
- Segna D, Bauer DC, Feller M, Schneider C, Fink HA, Aubert CE, et al; Thyroid Studies Collaboration. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. *J Intern Med*. 2018;283(1):56-72. doi:10.1111/joim.12688
- Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5):279-83. doi:10.1080/09513590701259542. PMID: 17558686.
- Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijart SP, et al; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2534-2544. doi:10.1056/NEJMoa1603825.
- Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320:1349-59. doi:10.1001/jama.2018.13770. pmid:30285179.
- Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med*. 2014;174:32-9. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11312. pmid:24100714.
- Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):92. doi:10.1186/s12958-018-0410-6. PMID: 30249251; PMCID: PMC6154908.
- Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 25(6):CD011009. doi:10.1002/14651858.CD011009.pub2. PMID: 31236916; PMCID: PMC6591496.