

# TRANSTORNO TIROIDEO SUBCLINICO

Hugo Cesar Arbañil Huamán

Jefe de Servicio

Endocrinología – Hospital

Nacional Dos de Mayo

Jornada endocrinologica “Javier Correa Miller” Chiclayo – Octubre 2009

# DEFINICION

- Es bioquímica, aunque puede haber síntomas muy sutiles de disfunción tiroidea.
- T3- T4 libres en rango normales, TSH ANORMALES.

# NORMALIDAD DE TSH

- No tiene distribución Gausiana.
- Excluyendo a personas con bocio, Ac. Antitiroideos +, Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea +: TSH es 1.5 mUI/L.
- Entre 3 a 5 mUI/L alta tasa de Ac + y mayor morbilidad.

# EN CONTRA DE BAJAR NORMALIDAD

- TSH alto puede revertir espontáneamente
- Costos aumentan ya que se triplica el número de “enfermos”.
- Posibilidad de producir hipertiroidismo iatrogénico.

# HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

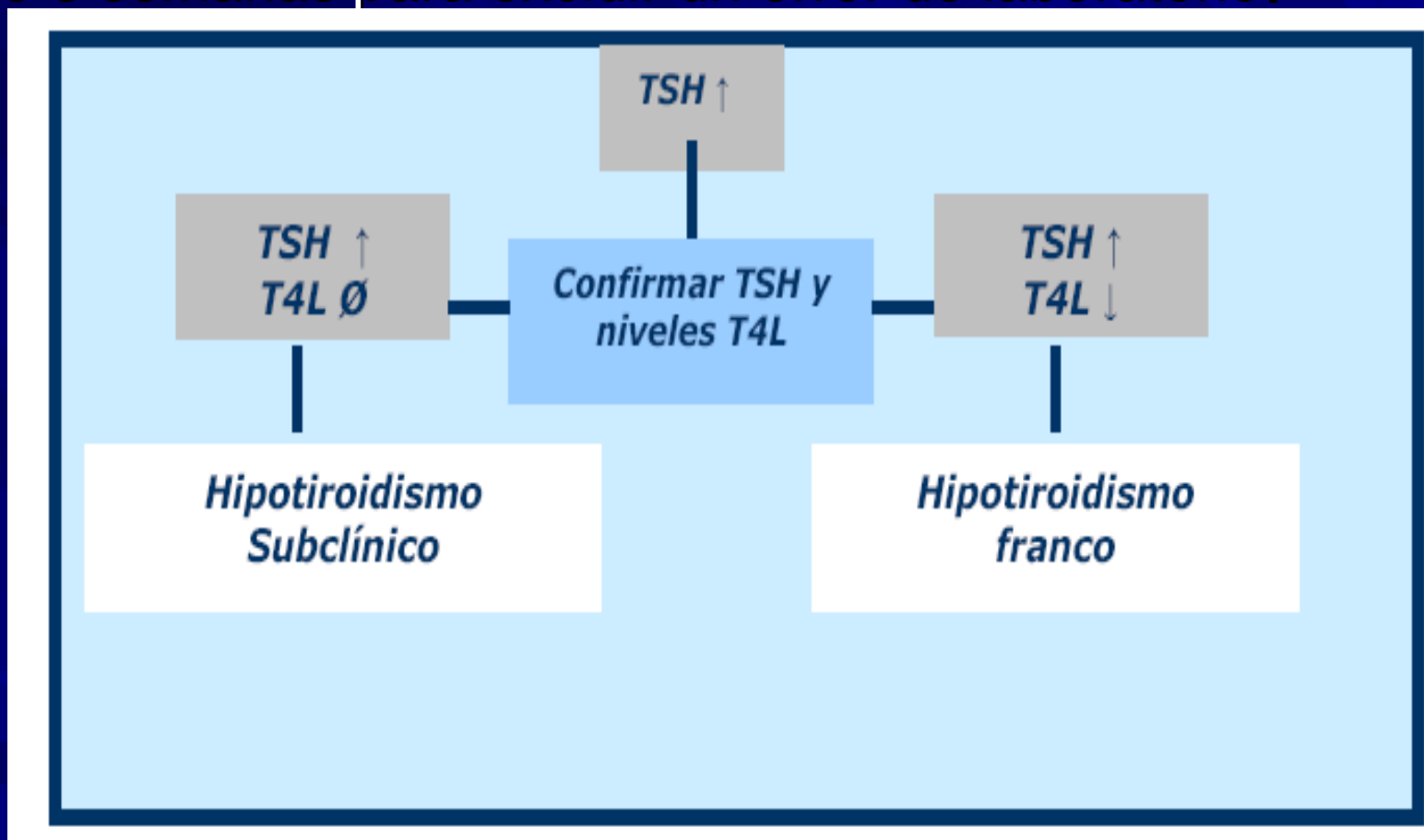
# DEFINICION

- 1.- NIVELES NORMALES DE T4, LT4.
- 2.- NIVELES NORMALES DE T3.
- 3.- AUMENTO LEVE DE TSH (4.5-10 mUI / L), INTENSA  $> 10$
- 4.- NO SINTOMAS DE HIPOTIROIDISMO O MUY LEVES.
- 5.- POSITIVIDAD FRECUENTE DE ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS.

POBLACION DE RIESGO: HIPERTIROIDEOS TX CON METIMAZOL O CON I131 O FUERON OPERADOS; USO DE DROGAS TIPO AMIODARONA, LITIO; HISTORIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

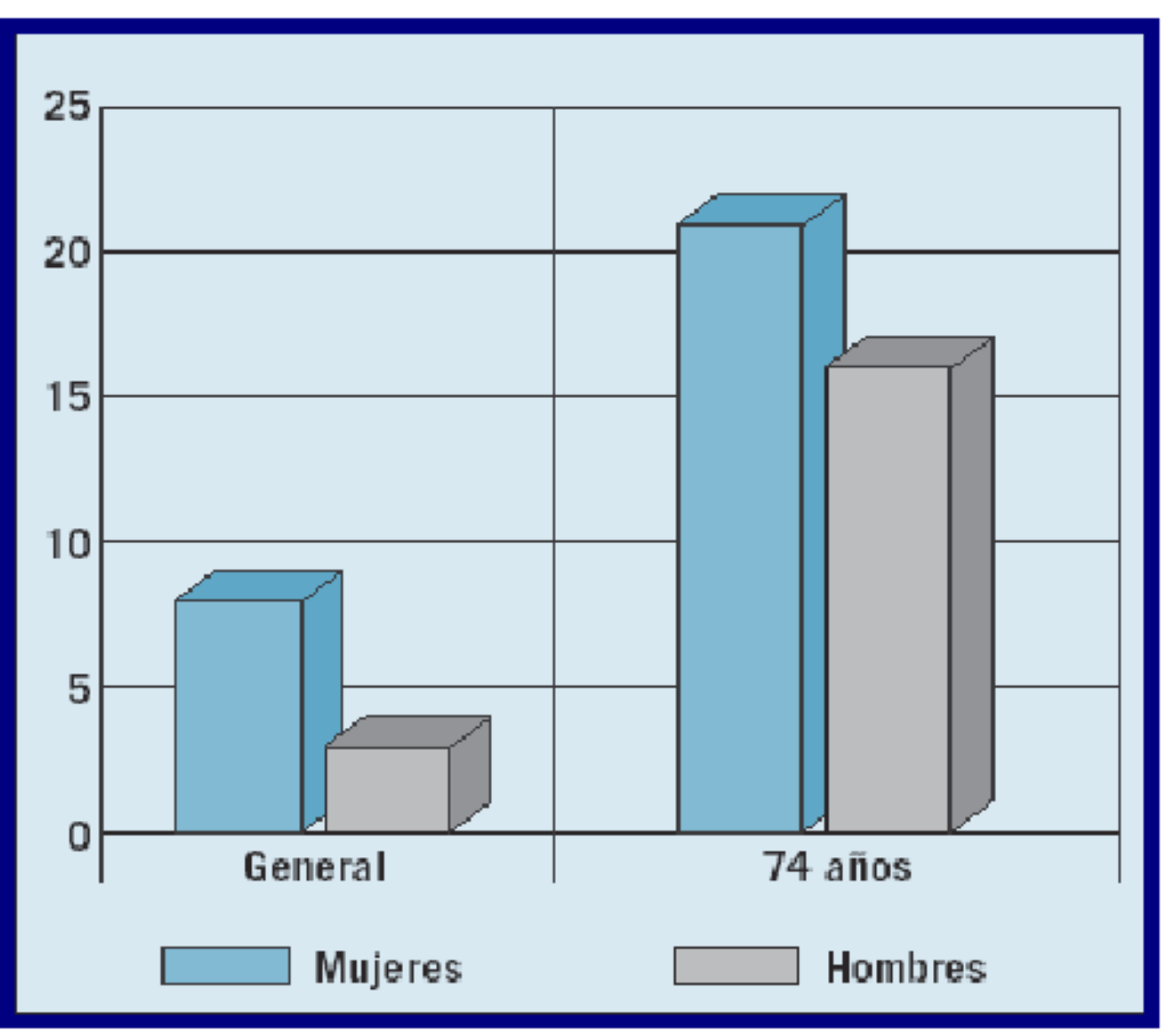
HCAH

- En lo que sí existe consenso, es en la necesidad de realizar una segunda determinación de TSH en el plazo de 6 semanas para excluir un error de laboratorio.



# Epidemiología

- Entre el 0,9-15% de la población general.
- Dos veces más frecuente en mujeres
- 3 veces más frecuente en raza blanca
- 20-40% en población femenina mayor de 55 años
- 16% en población masculina mayor de 74 años
- Entre el 50-80% de los casos, el valor de TSH supera 10 mU/L y tienen anticuerpos antitiroideos positivos.



# Fisiopatología

- Cuando la T4L disminuye ligeramente, la gran sensibilidad de los mecanismos reguladores del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo determina un incremento de la secreción de TSH.
- Así , se pone en marcha la respuesta compensadora del tiroides para incrementar la secreción de T4L , aún cuando la disminución de sus niveles no ha afectado a otros tejidos ni existen manifestaciones clínicas.

# Etiología

- La etiología del HSC no ha sido aclarada.
- Se han postulado múltiples circunstancias relacionadas con el riesgo de desarrollar esta condición.

PATOLOGÍA TIROIDEA

- ***Tiroiditis Crónica Autoinmune***  
( *responsable de >50% casos de HSC* )
- *Postiroiditis*
- *Post Iodo 131*
- *Postiroidectomía*

**ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES  
ÓRGANO-ESPECÍFICAS**

- *Diabetes Mellitus Tipo 1*
- *Vitiligo*
- *Anemia perniciosa*
- *Anemia Hemolítica Autoinmune*
- *Canicie prezoz*
- *Artritis Reumatoidea*

**AFECCIONES  
GENÉTICAS ASOCIADAS  
A AUTOINMUNIDAD**

- *Síndrome de Down*  
(hallazgo de HSC en 32% de los casos)
- *Síndrome de Turner*  
(hallazgo de HSC en 8% de los casos)

**TABAQUISMO**

*Mecanismo implicado desconocido*

# Cuadro Clínico

- A pesar del término subclínico, hasta el 25-50% de los pacientes refieren algún síntoma explicado por este trastorno.
- Por dicho motivo, resulta interesante mencionar aquellas condiciones que han sido relacionadas con esta patología y que han sido objeto de estudio y descritas en la literatura a lo largo de las últimas dos décadas

## ■ ***Efectos sobre la función neuromuscular***

- Trastornos en la conducción nerviosa y función muscular, disminuyendo los parámetros que reflejan la actividad neuromuscular.
- Elevación del lactato sérico con actividad física moderada y una relación directa entre los niveles de creatin fosfocinasa y TSH.

## ■ ***Efectos sobre función reproductiva y gestación***

- Influencia negativa del HSC sobre la supervivencia y el desarrollo neurológico del feto
- La preeclampsia , eclampsia y los abortos recurrentes
- Alteraciones de la fase lútea.

## ■ ***Efectos sobre la esfera cognitiva***

- Estados depresivos y /o hipomanía y transtornos bipolares.
- 10-15% de los pacientes diagnosticados de depresión, siendo la susceptibilidad mayor en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa elevados.
- En depresiones resistentes, la prevalencia del HSC aumenta incluso hasta el 52%.
- Puede sospecharse cuando la terapia antidepresiva no logra los resultados esperados.
- Con respecto a los déficits mnésicos, en un 25% de los casos se produce mejoría de los tests psicométricos con el tratamiento hormonal sustitutivo.

## ■ ***Efectos sobre el metabolismo lipídico***

- Algunos estudios han demostrado una correlación positiva entre el hipotiroidismo subclínico y el aumento de los niveles séricos de colesterol total y LDL junto con la disminución de HDL
- La Apo A-I y la Lp (a) estarían aumentadas y la Apo B-100 aumentada o normal.

## ■ ***Efectos sobre el riesgo cardiovascular***

- Modificaciones del perfil lipídico de carácter aterogénico.
- Homocisteína puede elevarse en pacientes con HSC.
- También se ha documentado un aumento de la actividad del Factor VII, relacionado con hipercoagulabilidad.
- La función ventricular diastólica en reposo y la sistólica en ejercicio, están alteradas.
- Presencia de deterioro endotelial como presagio de aterosclerosis.

## ■ Algunos estudios al respecto :

- El estudio Rotterdam, con diseño de corte transversal que abarcó una muestra aleatoria de 1149 mujeres con edad media de 68.9 años , encontró un mayor riesgo de Aortoesclerosis (OR 1.7 IC 95% 1.1 a 2.6 9 ) y de Infarto agudo de Miocardio ( OR 1.9 IC 95% 1.1 a 3.6) en la subpoblación con HSC (cuya prevalencia en la muestra fué del 10,8%).
- Existe otro estudio japonés de cohorte prospectivo con seguimiento a 10 años plazo de 257 pacientes con HSC , que evidencia mayor riesgo de Infarto Agudo de Miocardio en varones al compararlos con pacientes eutiroides ( OR 3,8 IC 95% 1.3 a 11.1).
- El estudio Wickham, tras un seguimiento durante 20 años no encontró un incremento de la cardiopatía isquémica entre mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune.

*Tabla3: Diagnóstico diferencial del  
Hipotiroidismo subclínico*

**Administración inadecuada de levotiroxina ( dosis bajas )**

---

**Administración de fármacos que disminuyan su absorción**

- **Sucralfato**
  - **Resinas**
  - **Hidróxido de Aluminio**
  - **Colestiramina**
  - **Sulafato ferroso**
- 

**Fase recuperación síndrome eutiroideo enfermo**

---

**Hipotiroidismo central**

---

**Estados de resistencia a hormonas tiroideas**

---

**Adaptación fisiológica ( bajas temperaturas...)**

---

**Insuficiencia Renal**

---

**Déficit de glucocorticoides**

---

**Errores de laboratorio**

---

**Enfermedades psiquiátricas agudas**

# Cuando Iniciar Tratamiento

- Este punto del HSC continúa siendo muy polémico.
- El año 2007 se han publicado dos estudios que ofrecen resultados totalmente contradictorios sobre la necesidad de tratar esta entidad clínica.

- Una de las investigaciones se llevó a cabo en varios Hospitales británicos coordinados por la Universidad de Newcastle-upon-Tyne, e incluyó 100 mujeres con este diagnóstico ( TSH promedio de 6,6 mU/L ).
- Durante 3 meses recibieron en forma doblemente ciega y aleatorizada 100 mcg. de Levotiroxina o placebo.
- El grupo tratado disminuyó su TSH, el Colesterol total y mejoró la función endotelial (determinada por medio de la dilatación mediada por el flujo en arteria braquial).
- Aunque del resto de síntomas y parámetros analizados, sólo mejoró la astenia, se concluyó que instaurar tratamiento puede ser beneficioso en términos de disminución del riesgo cardiovascular.

**Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia**  
**Hipotiroidismo Subclínico**

- La otra investigación , el estudio Suita , se basó en una encuesta de salud comunitaria realizada en Japón sobre 3.607 participantes, que fueron categorizados en 5 grupos:
- Eutiroideos hiper e hipotiroideos y éstos dos últimos grupos , cuando estaban en situación subclínica.
- Se relacionó cada uno de estos grupos y sus variados fenotipos con enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico.
- El HSC sólo se asoció con nivel más alto de glucemia basal y hemoglobina glicosilada, pero no con el Índice de Masa Corporal, Colesterol total, Triglicéridos, LDL-colesterol, Hipertensión o engrosamiento de la íntima
- Consideran los japoneses que estos resultados no apoyan el tratamiento del HSC

# ***Beneficios del tratamiento***

- Afecciones obstétricas y ginecológicas (anovulación, infertilidad, menorragias, hipertensión gestacional y abortos a repetición), mejoran tras el tratamiento.
- El uso de Levotiroxina en pacientes aquejados de trastornos cardíacos muestra beneficios, ya que se acompaña de una disminución de la resistencia vascular periférica, mejoría de la función diastólica y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el ejercicio.

- En tres estudios randomizados controlados publicados ( aunque con pocos pacientes ) que compararon la terapia con Levotiroxina versus placebo, se documentó reducción significativa de los niveles de LDL-colesterol y colesterol total, asociado a un aumento de HDL colesterol en los pacientes tratados.
- También se ha constatado una mejoría subjetiva de los síntomas generales (principalmente la astenia ), del score de ansiedad/depresión y del resultado de los Test psicométricos en un 25 % de los casos.
- Evita la progresión a Hipotiroidismo clínico, en particular en pacientes añosos, con niveles de TSH superiores a 10 mU/L y con anticuerpos antitiroideos circulantes.

## ***Objeciones al tratamiento***

- Riesgo de hipertiroidismo yatrogénico ansiedad, palpitaciones, fibrilación auricular y exacerbación de angina pre-existente , con una incidencia de hasta el 14-21% de los casos tratados.
- Algunos autores han sugerido que el tratamiento tendría efectos deletéreos sobre la masa ósea y podría producir osteoporosis a largo plazo.

- No hay datos suficientes que muestren que el tratamiento se asocie a reducción de aterosclerosis ó enfermedad cardiovascular.
- Otros investigadores recomiendan que no es necesario el tratamiento con hormona tiroidea, teniendo en cuenta que apenas se beneficiarían el 20-30% de los pacientes.

*Tabla 5 : Consenso de la ATA, AACE y Endocrine Society Jama 2004*

Condición Clínica	Fuerza de asociación		Beneficios del tratamiento	
	<i>TSH 4.5-10</i>	<i>TSH &gt; 10</i>	<i>TSH 4.5-10</i>	<i>TSH &gt; 10</i>
Progresión al Hipotiroidismo Clínico	<i>Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>#</i>	<i>#</i>
Efectos adversos cardíacos	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>No evidencia</i>	<i>No evidencia</i>
Elevación de Colesterol Total y LDL-colesterol	<i>Insuficiente</i>	<i>Probable</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>
Disfunción cardíaca	<i>*</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>
Síntomas hipotiroidismo sistémicos	<i>Ninguna</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>
Síntomas neuropsiquiátricos	<i>Ninguna</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Insuficiente</i>

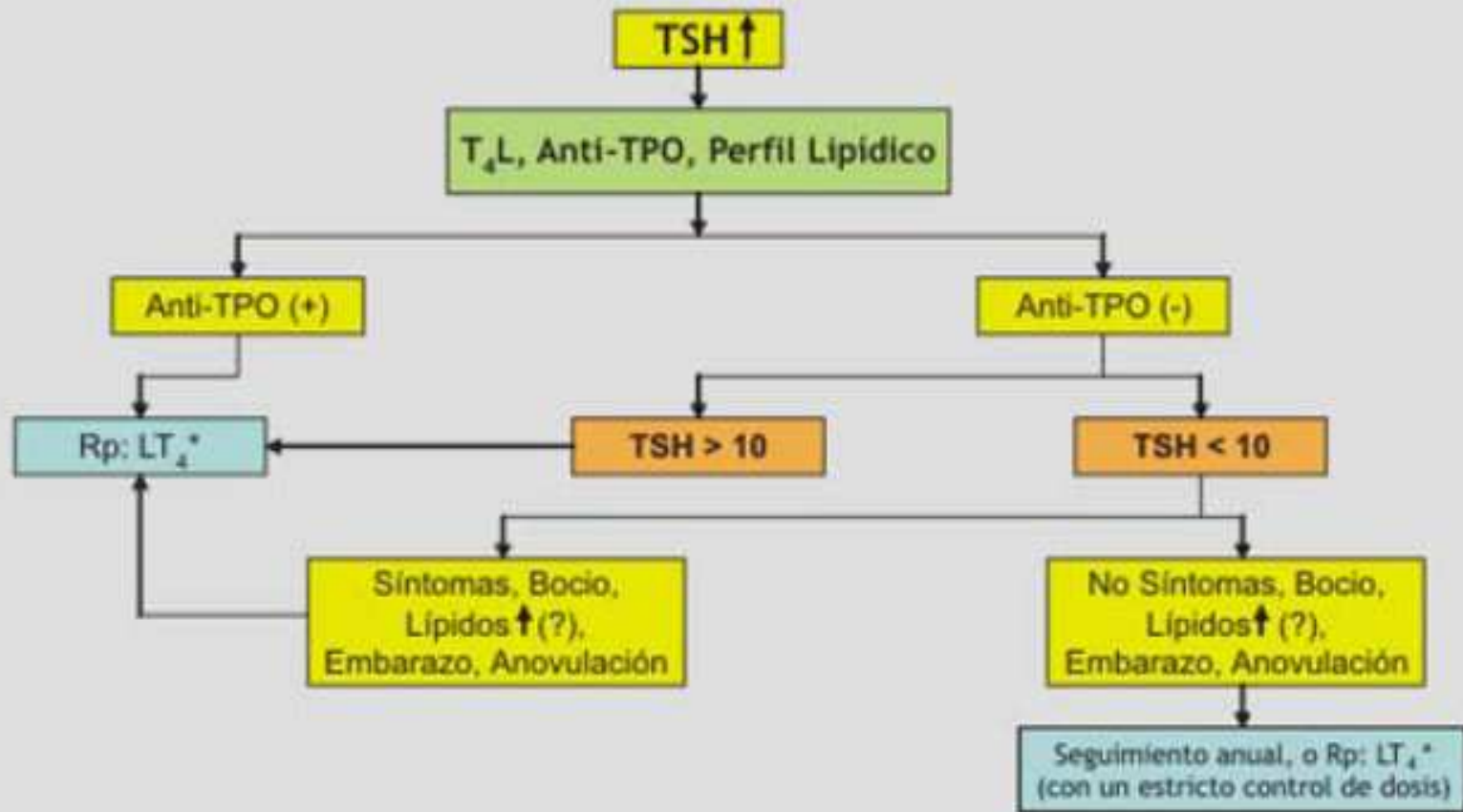
*# El tratamiento con Levotiroxina normaliza los niveles de TSH en cualquiera de los intervalos analizados.*

*\* Los estudios no realizan distinción entre los intervalos de TSH.*

# Recomendaciones actuales

- En los casos con niveles de TSH superiores a 10 mU/L, los que presentan anticuerpos antitiroideos circulantes o los detectados en la infancia y adolescencia, los expertos recomiendan de forma unánime iniciar terapia de reemplazo con hormona tiroidea.
- También se aceptaría un ensayo terapéutico en pacientes con niveles de TSH inferiores a 10 mU/L que presentan bocio, dislipemia, depresión refractaria, afecciones obstétricas y/o ginecológicas ó síntomas que presumiblemente se expliquen por este trastorno.
- Si no se cumpliesen estas condiciones, la observación con controles anuales sería la actitud más aceptada.

## ESQUEMA PROPUESTO PARA MANEJO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO



\*(LT<sub>4</sub> = Levotiroxina)

(Cooper, DS: Contemporary Management of Subclinical Hypothyroidism, 2005)

- El tratamiento se realiza con Levotiroxina en dosis única vía oral, iniciando con 1,6 mcg/Kg/día y variando los requerimientos en función de la edad ( en el anciano, se requiere un 50% de la dosis habitual del adulto).
- Por regla general, una dosis de 50-75 mcg/día suele ser suficiente para normalizar los niveles de TSH, no recomendándose dosis supresivas.
- Entre las 4-8 semanas de tratamiento se realizará una nueva determinación de TSH y una vez alcanzados los niveles deseados, bastará con un control anual.

*Tabla 4: Recomendaciones individualizadas para la búsqueda de HSC*

**Infancia y Adolescencia**

---

**En paciente y familiares de primer grado con enfermedad autoinmune órgano-específica**

---

**Mujeres con bocio y abortos recurrentes**

---

**Pacientes con Síndrome de Down ó Turner**

---

**Pacientes con hiperlipoproteinemias**

---

**Todo paciente con anticuerpos antitiroideos**

---

**Paciente tratado con alfa interferón, Amiodarona o Litio**

---

**Polineuropatía periférica de etiología no aclarada**

---

**Depresión refractaria de tipo bipolar**

---

**Infertilidad sin causa justificada**

# Pronostico

- Los pacientes con HSC y anticuerpo antitiroideos positivos, tendrán progresión a hipotiroidismo clínico entre el 5-20% al año y un 63% a los 10 años.
- La progresión parece proporcional a los niveles de TSH ( $>10$  mU/L), edad avanzada y la presencia de anticuerpos (que elevan el riesgo anual un 4,3 %).
- Sólo el 5% de los casos totales se normalizan al año.

# HIPERTIROIDISMO SUBCLINICO

# DEFINICION

- TSH bajos o indetectables con:
- T4L y T3L en concentraciones normales.

# ETIOLOGIA

- Exógena : Reemplazo hormonal o dosis supresora en enfermedad nodular benigna o maligna.
- Endógena : Graves, bocio multinodular y nódulo tiroideo solitario.
- Relación T3/T4 es mayor en el endógeno, en cambio en el exógeno aumenta más el T4.

# PREVALENCIA

- Endógeno es más frecuente en mujeres y ancianos.
- En terapia de reemplazo en el 30% de pacientes.
- 0.7 a 12.4% dependiendo de población estudiada: Género, edad, método de medición TSH, ingesta de yodo, punto de corte.

# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Drogas : Dopamina, dobutamina, esteroides, agentes yodados.
- Tiroiditis subaguda : silente, post parto, granulomatosa.
- Psicosis aguda.
- Hipopituitarismo (TSH bajo con T4 bajo)
- Hiperemesis gravídica, enfermedad trofoblástica.

# HISTORIA NATURAL

- GRAVES: Reversible vs Progresivo...
- MULTINODULAR: Inalterable.
- Por edad: Ancianos > viraje ante ingesta de Yodo ---> FIBRILACIÓN AURICULAR

# SINTOMAS

- Tener en cuenta edad : APATICO.
- Cuando se presentan los S. y S. son menos severos y no tan específicos como en la tirotoxicosis manifiesta. Hay una prevalencia incrementada de S. y S. adrenérgicos, hiperactividad y palpitaciones en pacientes jóvenes.
- Baja de peso y fiebre “No explicada”

# SINTOMAS 2

- ECG previo con PR corto P larga ayuda a tipificar personas con mayor riesgo de arritmia cuando reciben Tx supresivo. A mayor duración de supresión mayor posibilidad de aumento de masa ventricular izquierda (factor de riesgo negativo poblacional)

# SINTOMAS 3

- Experimentalmente una reducción del receptor del TSH produce osteoporosis en animales. Abe E. Cell 2003;115:151-162
- Dependiendo de la duración de la enfermedad y factores de Riesgo asociado se encuentra reducción de densidad ósea sobre todo cortical.

Kumeda Y. J clin Endocrinol metab 2000;85:4157-4161

# TRATAMIENTO

- En el caso de riesgo de recurrencia (cáncer tiroideo) se debiera mantener supresión de TSH. Adicionando betablock, Calcio, bifosfonatos o estrógenos.
- En el caso de bajo riesgo, la idea es mantener TSH en límite bajo de normalidad.

# TRATAMIENTO 1

- Hipertiroidismo endógeno: Solo se trata si TSH es  $< 0.1$ , ancianos, con riesgo CV, osteopenia – osteoporosis.
- EN EL RESTO DE PERSONAS ES MUY IMPORTANTE LA OBSERVACION EVOLUTIVA PARA DECIDIR TERAPIA.

# TRATAMIENTO 2

- Paciente joven con niveles bajos pero detectables TSH → Control periódico.
- Joven, TSH no detectable → Tx, evaluación c/ 3-6 m. Dosis bajas de antitiroideos (< 15 mg).
- En alteración cardíaca (FA, hipertrofia ventricular) considerar Tx definitivo.

# TRATAMIENTO 3

- Beta bloq. Son alternativa de tratamiento.
- Paciente anciano con TSH suprimido debe considerarse Tx definitivo (riesgo alto de osteoporosis, FA).
- Si pac. Tiene FA primero revertir con antitiroideos, despues dar Tx definitivo.
- **NO HAY ESTUDIOS COMPARATIVOS Qx vs I 131.**

**POR LO TANTO LO MAS  
IMPORTANTE ES EL  
SEGUIMIENTO Y TENER  
EN CUENTA EL METODO  
USADO PARA MEDIR TSH.**



GRACIAS POR VUESTRA ATENCION ¡¡¡¡¡