

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

DR. HECTOR VALDIVIA C.
CONSULTOR DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

DIAGNÓSTICO

UN CONCEPTO BIOQUÍMICO

T4-L T3L

N

TSH

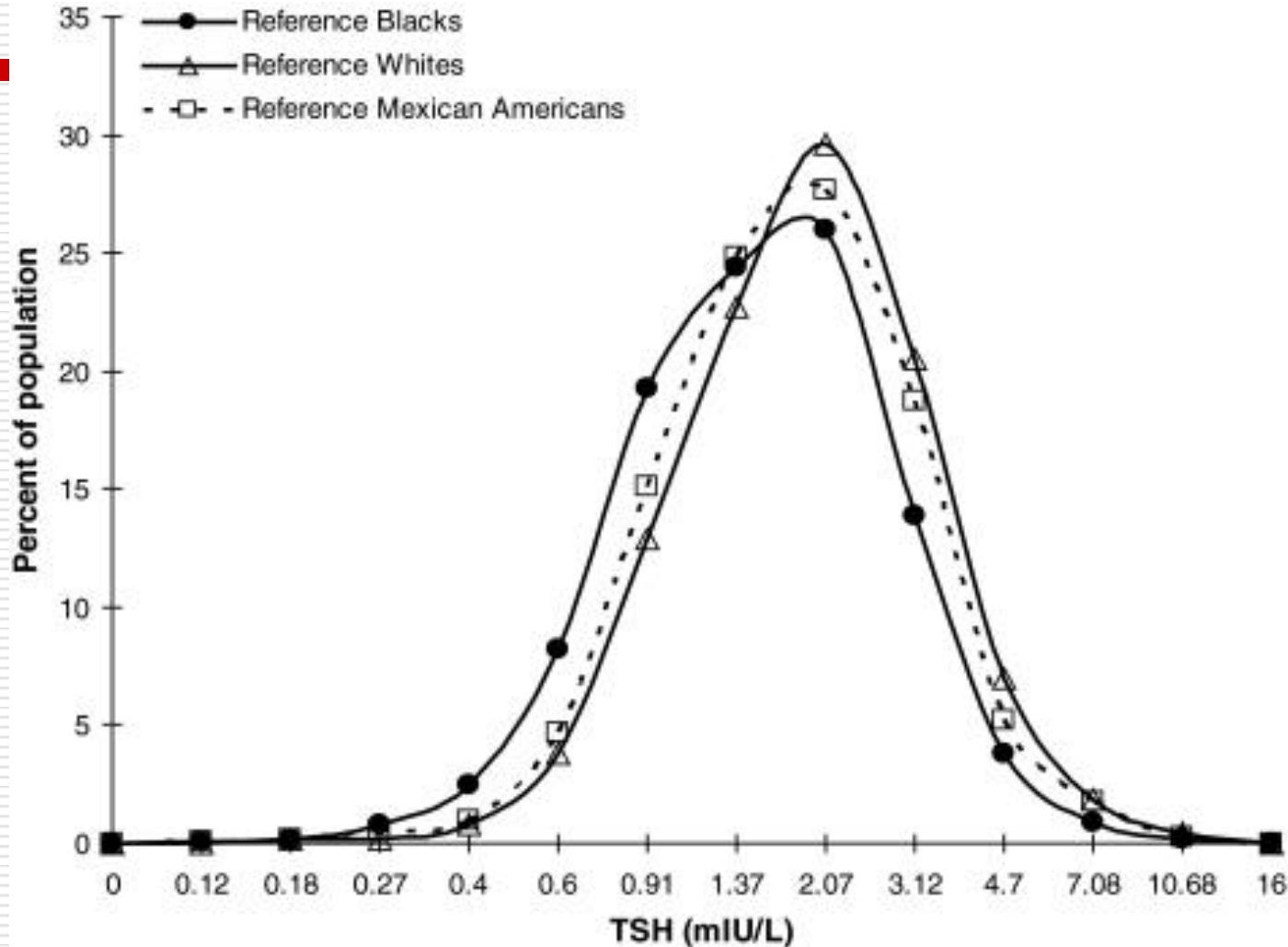
Ligeramente elevado

4.5 – 10 mIU/L

Cuál es el rango de referencia “normal”?

Mayores elevaciones de TSH también pueden considerarse como HSC?

An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits.



DISTRIBUCIÓN DE LA TSH DE ACUERDO A GRUPOS ETARIOS

SUJETOS SIN ENFERMEDAD, ANTICUERPOS NEGATIVOS

	Tamaño de muestra	%	TSH mUI/L			
			0.4	0.4–2.49	2.5–4.5	+4.5
Total	14,376	100%	1.9	83.8	11.4	3.0
12–19	2,276	15.7	1.6	85.4	10.6	2.4
20–29	2,919	21.1	2.7	88.8	6.5	2.0
30–39	2,637	21.3	2.5	86.2	9.5	1.8
40–49	1,982	15.7	1.1	85.1	11.5	2.4
50–59	1,292	10.0	0.9	81.2	14.8	3.1
60–69	1,518	8.4	1.6	77.5	17.3	3.5
70–79	1,052	5.5	1.0	69.7	19.3	9.9
80 o más	700	2.3	2.6	61.5	23.9	12.0

Sugiere : la TSH es redistribuída hacia mayores concentraciones con la edad en aproximadamente el 30% de la población libre de enfermedad

EFFECTOS DE LA EDAD SOBRE LOS LÍMITES DE LA TSH

El principal efecto de la edad es visto en el 97.5 percentil de TSH

Por cada 10 años de aumento en la edad de los sujetos, el 97.5 percentil de la TSH aumenta 0.3 mUI/L

[Boucai L](#), y col. [Thyroid](#). 2011 Jan;21(1):5-11

LONGITUDINAL CHANGES IN THYROID FUNCTION IN THE OLDEST OLD AND SURVIVAL

THE CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY ALL-STARS STUDY.

843 sujetos, 513 mujeres; Promedio de edad 85.3 +- 3.7 yr

Seguimiento 13 años

Hallazgos : Aumento de TSH 13% y T4L 1.7%

Disminución de la T3T 13%

No hubo relación entre el aumento de TSH y mayor o menor mortalidad, ((HR=0.97; 95% CI, 0.66-1.43), en cambios si la hubo con la T4L

“Estos resultados sugieren mucha cautela en dar tratamiento en los ancianos con ligeros aumentos de TSH”

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO DIAGNOSTICO

**La base es una TSH elevada con
hormonas tiroideas normales**

Sin embargo,

**No todo aumento de TSH con HT
normales significa hipotiroidismo**

CAUSAS DE AUMENTO DE TSH QUE NO SON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Problemas de la analítica en el laboratorio

Aumento leve de TSH en ancianos

Obesidad

Adenomas pituitarios secretorios de TSH

Resistencia pituitaria aislada a las hormonas tiroideas

TSH con reducida actividad biológica

IRC

Insuficiencia adrenal no tratada

TSH fuera del rango normal pero para el paciente es normal, debido a que el rango de referencia solo abarca 95-97% de los sujetos normales

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

PREVALENCIA

MUY VARIABLE DEPENDIENDO DE VARIOS FACTORES

Etnias, Género, Edad, Ingesta de yodo

4 – 15%

En nuestro medio : 9.42%

CAMPOS M, CASADO T. y SOLIS J. Occult hypothyroidism in the third age patients in Lima Peru *Rev Med Hered* 6: 5 – 10, 1995

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

HISTORIA NATURAL

Es un hipotiroidismo transitorio o persistente?

Confirmar elevación de TSH después de 1-3 meses

**Karmisholt J. y col. European Journal of Endocrinology
164 : 317-323, 2011**

**Buena relación con los niveles de TSH y
presencia de anticuerpos antitiroideos**

EVOLUCIÓN NATURAL DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El 100% de pacientes con HSC mayores de 60 años con TSH mayor de 20 mU/L y el 80% de aquellos con títulos de aa antimicrosomiales mayor de 1:1,600 (independientemente del nivel de TSH), progresan a HC en un lapso de 4 años

Rosenthal MJ y col. JAMA 258:209-213, 1987

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

EVOLUCIÓN NATURAL

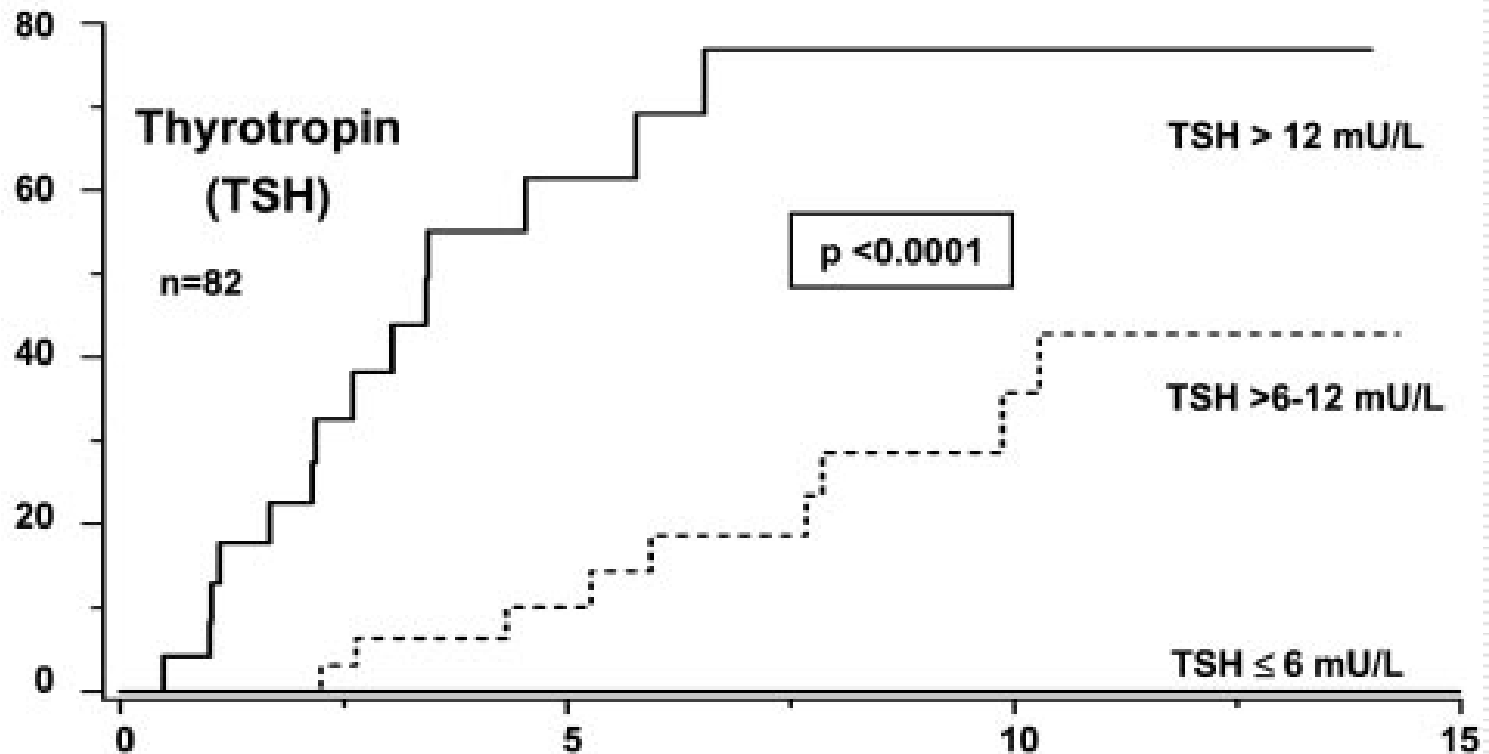
La mayor parte permanece en un estado subclínico después de 10 años

Huber G y col. *JCEM* 87: 3221–3226, 2002

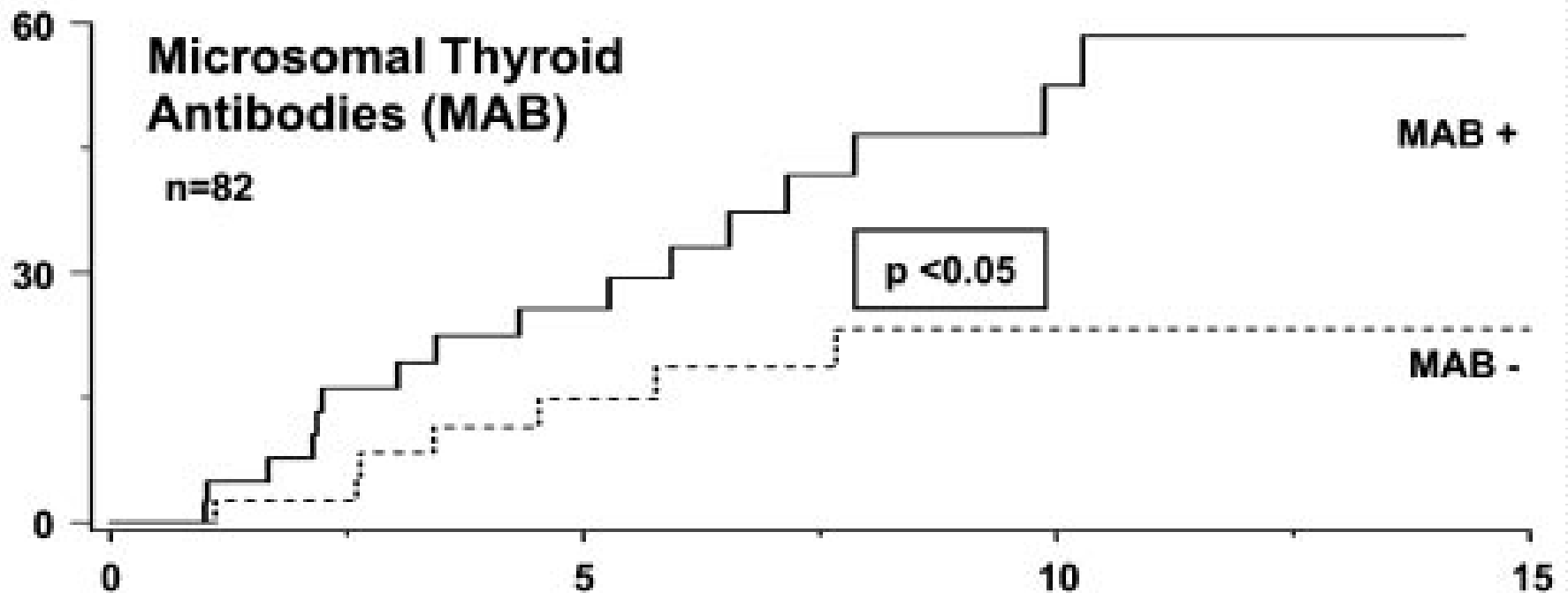
A mayores niveles de TSH, por encima de 10 mUI/Ly anticuerpos positivos, mayor y más rápida evolución al hipotiroidismo franco, especialmente en ancianos.

Heymann R. y col *Endocr Pract.* 11(2):115-119, 2005

PROGRESIÓN A HIPOTIROIDISMO MANIFIESTO DE ACUERDO A LOS VALORES BASALES DE TSH



PROGRESIÓN A HIPOTIROIDISMO MANIFIESTO EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS



Huber G. y col. JCEM 87(7):3221-3226, 2002

EVOLUCIÓN NATURAL DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

The Cardiovascular Health Study

**Tasa de reversión al eutiroidismo en relación a TSH inicial en
pacientes mayores de 65 años**

TSH (mUI/L)	Reversión
4.5-6.9	46%
7.0-9.9	10%
10 o mayor	7%

Somwaru LL y col. JCEM 97:1962–1969, 2012

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO CLÍNICO Y TERAPIA

Sí el HSC es persistente, evaluar función tiroidea

- a) Cada 6 meses, primeros 2 años**
- b) Cada año, después de 2 años**
- c) Suspender el control después de 3 años en :
asintomáticos, sin bocio, aa negativos**
- d) Después de 3 años si se desea gestar, síntomas
de hipotiroidismo o durante control general de salud**

Una disminución en la función tiroidea es sugerida cuando :

Hay aumento de TSH en más del 40%

Disminución de la T4L en más del 15%

EVOLUCIÓN NATURAL DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El HSC puede

ser permanente,

regresionar al eutiroidismo o

progresar al hipotiroidismo franco

Aproximadamente, seguimiento desde 2 hasta 11 años :

50-55% persiste

30-35% regresionan al eutiroidismo

10-20% progresan a la forma clínica

Tasa anual de progresión al Hipotiroidismo Clínico : 2 a 4 %/año

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

ETIOLOGIA

Tiroiditis Autoinmune

Tiroidectomías

Tratamiento con I-131

Sobredosis de T4

Infiltración Tiroidea

Mutaciones del receptor de TSH

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

CUADRO CLINICO

En la mayoría de pacientes, especialmente en ancianos, es difícil distinguir sujetos eutiroideos de aquellos con hipotiroidismo.

Es por eso que es importante la sospecha clínica en los sujetos con factores de riesgo de disfunción tiroidea, especialmente de tipo autoinmune.

En nuestro medio, 65 % de los HSC tenían títulos elevados de anticuerpos antitiroideos

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

MANIFESTACIONES CRITICAS

COMPROMISO CARDIOVASCULAR

Aumento de la Resistencia Vascular Sistémica

Disfunción Diastólica y Sistólica

Alteraciones estructurales del miocardio

Disfunción Endotelial

DISFUNCION NEUROMUSCULAR

(Función mitocondrial oxidativa alterada)

FUNCION COGNOSCITIVA

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los clásicos factores de riesgo CV, presentes en los pacientes con HSC, están involucrados en la fisiopatología de las repercusiones CV del Hipotiroidismo Subclínico?

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR INFLUENCIA DE LA EDAD y EL GÉNERO

Meta-análisis, 15 estudios.

Objetivo : Si la edad y el género influenciaban en la prevalencia, incidencia y mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica (ECI) en sujetos con HSC, menores y mayores de 65 años.

Conclusiones

El HSC está asociado con ECI y mortalidad CV en los menores de 65 años y sólo en mujeres fue significativo

Razvi S. y col *JCEM* 93: 2998–3007, 2008

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y DISLIPIDEMIA

La dislipidemia atribuída al hipotiroidismo ha sido relacionada a las hormonas tiroideas.

La TSH tiene efectos independientes sobre los lípidos?

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y DISLIPIDEMIA

FISIOPATOLOGÍA Y RESPUESTA A LA LEVOTIROXINA

No se conoce bien el mecanismo de la dislipidemia

Se ha sugerido que sería un efecto hipercolesterolémico directo de la TSH en el hígado, independiente de la alteración de las HT (1)(2)

Los disturbios del Colesterol y de las Lipoproteínas son normalizados con la Levotiroxina (3)(4)

(1) Tian I. y col. Hepatology 52 1401–1409, 2010

(2) Xu C. y col. Nutrition and Metabolism 9 44, 2012

(3) Sigal GA, y col Thyroid 21 347–353, 2011

(4) Duntas LH & Brenta G MCNA 96 269–281, 2012

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y DISLIPIDEMIAS

Una de las asociaciones más reportadas

Estudio en una población China, eutiroidea

Se encontró una relación entre los niveles de TSH, dentro del rango de referencia, y los lípidos séricos

Esta relación fue más significativa en los sujetos de mayor edad e independiente de las HT

Sugieren como Rp :

Llevar la TSH en los niveles normales más bajos para maximizar el control de la producción de colesterol.

Wang F y col. *JCEM* 97: 2724–2731, 2012

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y DISLIPIDEMIA

Aproximadamente entre 1 – 11 % de los pacientes con dislipidemia tienen HSC, pero los efectos de éste sobre el perfil lipídico no están bien establecidos

En general, la mayor evidencia sugiere que el HDL-C y la Lipoproteína (a) no están alteradas en el HSC

Los estudios clínicos no han demostrado consistentemente un efecto favorable del Rp con T4 sobre los lípidos séricos en estos pacientes.

TSH COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Niveles mayores de 2.5 mUI/L se asocia a:

Aumento del CT , LDL y TG

Disminución de HDL

Mayor incidencia de Síndrome Metabólico

Mayor riesgo de aterosclerosis en mujeres

**Asociación significativa con Obesidad, HTA,
Glicemia**

Ruhla y col. Clin Endocrinol 72:696, 2010

Boggio A. y col. Intern Emerg Med Dic 2011, pag 1-7

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO, HTA y DISLIPIDEMIA

Relación con niveles de TSH en el rango normal (0.45-4.5 mUI/L)

La TSH en los rangos superiores de referencia se asociaron a :

Mayores aumentos de presión sistólica y diastólica

Aumentos de Colesterol no-HDL y Triglicéridos

Disminución del Colesterol HDL

Conclusión : A mayores niveles de TSH en el rango normal mayores posibilidades de niveles anormales de PA y lípidos durante la evolución a largo plazo (Seguimiento 11 años)

Asvold BO y col. Eur J Endocrinol 169(7) : 73-82, 2013

THE CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY

**Estudio poblacional longitudinal de Factores de Riesgo CV
5,888 adultos de 65 o más años con HSC**

Incidencia acumulativa a 10 años

	Enf Coronarias	ICC	Muerte CV
HR	1.12	1.05	1.07

No hubo asociación entre HSC persistente y alteraciones CV

Hyland KA y col. *JCEM* 98: 533–540, 2013

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (HSC) y RIESGO CV

El impacto negativo del HSC sobre el riesgo CV es ampliamente reconocido en adultos , entre 55-60 años.

Sin embargo, aún es debatido en pacientes de más edad, especialmente mayores de 80 años.

La decisión de tratar pacientes ancianos aún es un problema clínico sin resolver

Pasqualetti, G. y col, *JCEM* 98: 2256–2266, 2013

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y RIESGO DE IM EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Las participantes fueron parte del WHI-OS.

Edad 50-79 años. Seguimiento 5 años

TSH entre 4.68–6.99 mU/L (leve) ó 7.00 mU/L ó más(moderado)

Este estudio no evidenció alguna asociación entre HSC ligero o moderado y riesgo de IMA, en una población predominantemente anciana sin historia previa de coronariopatía

LeGrys VICKY A y col. *JCEM* 98: 2308–2317, 2013

HIPOTIROIDISMO Y FUNCIÓN COGNOSCITIVA

The Birmingham Elderly Thyroid Study

A double-blind placebo-controlled randomized controlled trial

El objetivo fue determinar si la administración de T4 hasta lograr un estado de eutiroidismo en sujetos con HSC mejoraba la función cognoscitiva.

RESULTADOS

No se observó ningún cambio significativo en cualquiera de los parámetros evaluados de función cognoscitiva durante el tiempo del estudio (1 año) y ninguna diferencia entre los dos grupos a los 6 y 12 meses

CONCLUSIÓN

Estos hallazgos no ameritan tratamiento con T4 en pacientes con HSC

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

TRATAMIENTO

DESPISTAJE

Ancianos

Gestantes

Antecedentes de Autoinmunidad

Perfil Cardiometabólico alterado

No todos están de acuerdo con los despistajes

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

QUIENES DEBEN SER TRATADOS

Síntomas

Bocio

Niño o adolescente

Anticuerpos Antitiroideos (+) o

Evidencia de Tiroiditis Autoinmune

Gestación o deseo de embarazo

Infertilidad

Depresión

Dislipidemia

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

QUIENES DEBEN SER TRATADOS

PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

Disfunción Diastólica

Hipertensión Diastólica

FR para Aterosclerosis

Dislipidemia

Diabetes Mellitus

Tabaquismo

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

En quienes debe iniciarse el TRATAMIENTO con levotiroxina

Guías de la ATA y AACE

TSH 10 mUI/L

TSH menos de 10 mUI/L cuando exista :

Claros síntomas de hipotiroidismo

Anticuerpos antitiroideos positivos

Evidencia de ECV aterosclerótica o ICC

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

TRATAMIENTO

La terapia de reemplazo con T4 no mejora la supervivencia ni disminuye la morbilidad CV

Los datos sobre calidad de vida no han demostrado diferencias significativas entre los grupos de intervención.

Pocas evidencias indican que mejoran algunos parámetros del perfil de lípidos y de función VI.

Mientras no existan grandes estudios controlados, aleatorizados sobre la evolución clínica relevante persistirán las controversias sobre los riesgos del HSC no tratado.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

TRATAMIENTO

“Tomando en cuenta los datos hasta ahora, se aprecia que faltan estudios clínicos aleatorizados con registro de eventos adversos y con suficiente poder para ser concluyentes, con respecto al efecto beneficioso del tratamiento con Levotiroxina”

Karmisholt J. y col. European Journal of Endocrinology 164 317–323, 2011

DEBEN TRATARSE LOS PACIENTES DE LA TERCERA EDAD CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO?

Los pacientes entre 61-80 años pueden no beneficiarse del tratamiento con T4, porque ligeros aumentos de la TSH, por ejm, entre 5-8 mU/L, no es indicativo de deficiencia verdadera de hormona tiroidea en muchos casos

Surks MI, Y COL. JCEM 2010; 95: 496–502, 2010

“Tomando en cuenta los datos disponibles actuales, el umbral del riesgo CV parece ser un TSH mayor o igual a 7 o 10 mU/L”

Rodondi N. y Bauer DC JCEM 98(6):2267–2269, 2013

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

NIVELES OBJETIVOS DE LA TSH EN ANCIANOS

Si se decide iniciar tratamiento, cuál debe ser el nivel de TSH a conseguir?

0.5 – 2.5 mUI/L ?

0.5 - 3.0 “ ?

0.5 - 4.5 “ ?

Hasta 7 “ ?

Hipotiroidismo oculto en adultos mayores de Lima – Perú

CAMPOS LEON Michael , CASADO CORNEJO Tomás , SOLIS VILLANUEVA José

Población geronte, 190 sujetos (165 mujeres y 25 hombres), edad promedio 71.6 años (rango 65-90). 66% raza blanca y el resto mestizos.

Principales hallazgos

- a) Prevalencia : 9.42%**
- b) Los HSC tenían T4 libre en rango normal pero como grupo mostraron valores promedio significativamente menores que los eutiroides : 1.21 ng/dl vs 1.36 ng/dl**
- c) 70% tuvieron TSH menor de 10 mU/ml**
- d) No se encontró diferencias en la evaluación cognoscitiva**
- e) La edad, raza, procedencia, no influyeron mayormente**

Aterosclerosis subclínica y perfil metabólico en mujeres asintomáticas de edad media, con TSH \geq 2,5 uUI/MI

Pando Álvarez Rosa, Torres Aparcana Harold, Arbañil Huamán, Hugo y Elías Aliaga Herrera. Instituto Investigaciones Clínicas, UNMSM. H2M

En las mujeres con TSH \geq 2,5 uUI/mL (vs $<$ 2,5 uUI/mL) se encontró niveles significativamente más altos de :

IMC

Glicemia a los 120

Engrosamiento de intima-media carótidas

Mas frecuencia de placas ateroscleróticas

No hubo diferencias importantes en los niveles de lípidos, glucosa en ayunas y HOMA-IR.

An Fac Med 73(2), Abr-Jun, 2012. UNMSM.

THE VAN METER AWARD 2013

Anne R. Cappola, MD

Associate Professor of Medicine in the Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism at the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania

“Despite extensive study, no true connection between aging, mortalidad and subclinical hypothyroidism “

October 16-20, 2013 in San Juan, Puerto Rico.
