

Hipotiroidismo subclínico ¿Cuándo tratar?

Académico Dr. Alfredo Jácome Roca*

Al finalizar la primera década del tercer milenio, persiste la controversia sobre la necesidad de tratar el hipotiroidismo leve, mejor conocido como hipotiroidismo sub-clínico (HSC). Los que intervienen al paciente con terapia de suplencia argumentan que se pueden mejorar algunos síntomas potencialmente debidos a falla tiroidea, a que se impide la progresión a hipotiroidismo declarado y a que pueden lograrse beneficios cardiovasculares. La evidencia no es concluyente –aunque el tema dista de estar cerrado- y las revisiones de importantes asociaciones norteamericanas no recomiendan tratamiento agresivo en aquellas personas con niveles de hormona tiroestimulante (TSH) entre 4.5 y 10.0 mU/L, excepto si hay bocio o anticuerpos anti-tiroideos presentes, casos en los cuales sí es conveniente tratar (al igual que en aquellos con TSH > 10.0 mU/L) pues hay muchas posibilidades de que estos pacientes progresen a un hipotiroidismo declarado. No se considera mala práctica hacerle un seguimiento a estos casos y usar el criterio clínico para tratar a algunos de ellos. Tampoco hay un acuerdo sistemático en cuando a hacer tamizajes de TSH en ciertos grupos etáreos o a la población en general. Se ha observado un efecto benéfico sobre los niveles de colesterol y algunos estudios sugieren una mejoría de la función endotelial. Pero así como dicho hipotiroidismo es leve, cualquier impacto deletéreo del HSC sería también leve, no constituyéndose en un factor de riesgo cardiovascular significativo.

En esta revisión se consigna también información sobre otras clases de hipotiroidismo como el hipotiroidismo congénito, el hipotiroidismo asociado a embarazo, el hipotiroidismo clínico declarado o mixedema del adulto, el hipotiroidismo secundario

o central, el coma por mixedema, así como datos sucintos sobre la TSH ultrasensible.

Palabras clave: hipotiroidismo subclínico, TSH, anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa, hipotiroidismo congénito, cretinismo, mixedema, coma por mixedema, hipopituitarismo, hipotiroidismo y embarazo.

Desde las épocas de Murray sabíamos que el hipotiroidismo debía tratarse, para revertir el cuadro clínico usualmente severo al que estábamos acostumbrados a observar hasta hace pocas décadas (1). A veces el diagnóstico lo realizábamos en hipotiroideos tan mixedematosos como los de Gull, Ord, o los que observó el cirujano Kocher, quien encontró que la extirpación amplia de la glándula tiroidea llevaba a un cuadro clínico de mixedema (Figura 1). Y aún así, la dolencia pasaba desapercibida para mucos colegas, familiares y aún para el mismo paciente, debido a la lentitud en la progresión de los síntomas. El problema en aquellos tiempos era que la tecnología diagnóstica (cuando empezamos a tenerla) no era sofisticada (el hipometabolismo sin hipotiroidismo podría quizá ser equivalente al hipotiroidismo subclínico de hoy) y los medicamentos utilizados en la suplencia tiroidea distaban mucho de los preparados actuales de levotiroxina (L-T4). Nadie pensaba además en hacer tamizajes con metabolitos basales o yodoproteinemias (PBI) en la población general o –ni siquiera- en grupos etáreos especiales como embarazadas y menopáusicas, menos sabiendo que los estrógenos alteraban las pruebas, por su acción sobre las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. En menopáusicas viudas, era seguro encontrar una PBI alta, porque el vestido negro

* Internista-Endocrinólogo.

acostumbrado en los largos lutos contenía yodo que alteraba esta prueba (2). A menudo escuchábamos presentaciones en congresos médicos sobre el "Uso y abuso de las hormonas tiroideas", en las que usualmente se criticaba su extendido uso en una variada patología; muchos clínicos eran aficionados a utilizar los preparados de la época –tiroides desecado, tiroglobulina, triyodotironina, y al final el liotirox- a pesar de que no hubiese estudios que demostraran su utilidad de manera fehaciente, o que se albergaran ciertos temores sobre sus efectos deletéreos: la osteoporosis no estaba de moda, y la fibrilación auricular era problema de los cardiólogos (3).

Hoy el asunto es diferente. Disponemos de una prueba extraordinaria y costo-efectiva: la TSH ultrasensible de tercera generación* que ha llevado prácti-

camente a la obsolescencia la prueba de estimulación con TRH. También hay exámenes complementarios como la T4 total, la T4 libre, la T3 y los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (o antimicrosomales) y los antitiroglobulina, amén del aspirado citológico con aguja fina, y diversas ayudas imagenológicas. Si la clínica no nos ayuda, podemos hacer determinaciones volumétricas de la glándula tiroides por medio de la ecografía. También se hace tamizaje para detectar hipotiroidismo congénito y hay preparados de L-T4 en diferentes concentraciones.

La **definición** de hipotiroidismo subclínico (HSC) es la presencia de una TSH elevada con un nivel de tiroxina libre circulante (FT₄) normal, en individuos generalmente asintomáticos. Aunque es básicamente un diagnóstico bioquímico, algunos pacientes presen-

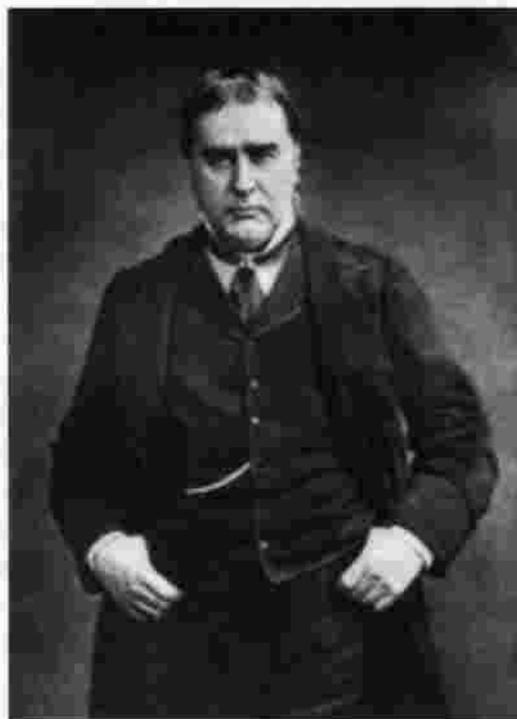
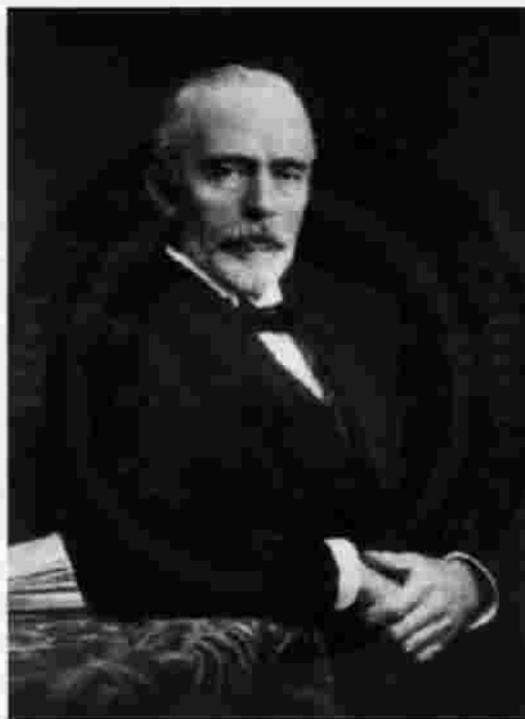


FIGURA 1. Sir William Gull describió los primeros casos de mixedema del adulto.



Emil Kocher, Nóbel de Medicina, hizo tiroidectomías y relacionó el cuadro descrito por Gull como debido a la ausencia de la glándula tiroides (www.nlm.nih.org).

* Esta prueba se basa en dos anticuerpos monoclonales anti-TSH que se fijan a diferentes epítopes, uno de ellos la fracción beta, actuando en forma de "sándwich". Uno de ellos está acoplado a un sistema de fase sólida (anticuerpo de captura), el otro es marcado -o de señal- y ambos se encuentran en exceso con respecto al antígeno. El ensayo es no competitivo pues a medida que aumenta el antígeno, el inmuno-complejo precipitado aumenta en una relación directa. La TSH de primera generación utilizó el método RIA, el de segunda el IRMA y el de tercera -o ultrasensible- utiliza el ICMA (inmuno-quimo-luminimétrico). Esta TSH puede decirnos si un paciente es hiper, hipo o eutiroideo, pues por una variación en dos veces los niveles de FT₄ producen un cambio en ciento sesenta veces las concentraciones de TSH. La TSH neonatal sólo sirve para tamizaje y debe confirmarse posteriormente con las pruebas tradicionales de función tiroidea (http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol7_2_96/end09296.htm)

tan algunos síntomas de hipotiroidismo (generalmente ambiguos) que podrían mejorar con el tratamiento, por lo que algunos lo llaman falla tiroidea leve. Hay enfermos que tienen una FT₄ y TSH normales, pero que son encasillados como hipotiroideos subclínicos, si la respuesta de la TSH a la administración de TRH es exagerada (4,5).

Los **mecanismos fisiopatológicos** comienzan con la disminución de la producción de tiroxina libre por cualquiera de las situaciones clínicas que anotamos en la Tabla 1. Esto conlleva a una disminución de la producción de T3 –procedente de la desyodación de la T4, principalmente en el hígado- la que actúa en los receptores nucleares de hipotálamo e hipófisis (particularmente en estos receptores tirotrópicos), donde se producen los péptidos TRH y TSH respectivamente. Antes de que haya manifestaciones clínicas o de que la mayoría de los tejidos ya estén afectados por la deficiencia de tiroxina, se pone en marcha el mecanismo compensatorio de la mayor producción de TSH. En el HSC, aunque los niveles de T4 libre estén normales, estos generalmente ya se encuentran en el límite inferior (6,7).

La **prevalencia** de esta entidad puede estar alrededor de un 8% en la población adulta –con un rango que varía entre el 3 y el 15% según los estudios, aunque si se desglosa la cifra se encontrará que los porcentajes mayores están en los de más edad y sexo femenino (8). La incidencia del HSC aumenta con la edad (en la infancia la prevalencia va de 3.4 a 6.0%) y se ha calculado que cerca de 20% de las mujeres mayores de sesenta años pueden sufrir este trastorno (16% en hombres de más de setenta y cuatro años). La encuesta NHANES III sobre diecisiete mil trescientos cincuenta y tres pacientes americanos mostró una TSH elevada correspondiente a hipotiroidismo en 4.6% (4.3%, HSC, y 0.3%, hipotiroidismo declarado). En dicha encuesta nutricional se observó que es más frecuente en mujeres de bajo peso al nacer y de índice de masa corporal baja durante la infancia (9). A nivel internacional, la causa más frecuente de hipotiroidismo es la deficiencia de yodo, mientras que en los Estados Unidos es de origen más comúnmente auto-inmune. El hipotiroidismo congénito se detecta en aproximadamente uno de cada tres mil quinientos nacimientos. En épocas pasadas considerábamos al hipotiroidismo no tan frecuente, pues nos referíamos al hipotiroidismo clínicamente declarado.

En un estudio hecho en Bogotá por Barón Castañeda sobre cuatrocientos cuarenta y siete mujeres post-menopáusicas se encontró una prevalencia de TSH elevada en 26.6% (10). Otros hablan de una prevalencia que llegaría a sobrepasar el 40% en mujeres mayores de cincuenta y cinco años, cuando la tiroxina y la triyodotironina libres van disminuyendo, mientras que la TSH va subiendo. Sin embargo, la muchas de estas TSH elevadas se encuentran en el rango del 4.5-10.0 mU/L, casos en los cuales se debate sobre el beneficio de un eventual tratamiento. Un porcentaje importante de todos los casos de HSC se asocian con anticuerpos anti-tiroperoxidasa (antiTPO) elevados.

También hay conceptos diferentes sobre el **tamizaje** en la población general. La Asociación Americana del Tiroides recomienda dosificar la TSH a partir de los treinta y cinco años, y luego cada cinco años, en adultos asintomáticos (11). La Fuerza de Trabajo para Servicios Preventivos en los Estados Unidos pone el tamizaje en duda, particularmente en hombres, en los que la incidencia de hipotiroidismo subclínico es muy inferior a la observada en mujeres de mayor edad; pero su principal argumento es el de que los estudios no llevan a conclusiones claras sobre si un tratamiento temprano lleva o no a una disminución de la morbilidad y la mortalidad -o a una mejoría en la calidad de vida- en estos casos. Hay que tener también en cuenta que dentro del rango de normalidad, un 2.5% son eutiroideos que tienen ligeramente elevada la TSH (4,5).

La dosificación de la hormona tirotrópica debe sin embargo hacerse en aquellas personas con **factores de riesgo** para enfermedad tiroidea, que incluyen un listado más bien amplio (Tabla 1).

En una investigación realizada en el Hospital Militar Central de Bogotá, el hallazgo de una más alta frecuencia de niveles elevados de TSH en mujeres mayores de cincuenta años sugirió la necesidad de realizar esta prueba como tamizaje en este grupo etéreo (12). Los ochocientos siete pacientes a quienes se les practicó la determinación de TSH de tercera generación por electroluminiscencia eran adultos de ambos sexos (quinientas cincuenta y uno eran mujeres) que fueron referidos para la prueba por orden médica, y sin tener historia previa de disfunción tiroidea o de ingesta de tiroxina. La edad promedio fue de 52 años. El 63.2% tenía valores dentro del rango

TABLA 1. Factores de riesgo para hipotiroidismo y/o TSH elevada

- Tiroiditis crónica autoinmune (la causa más frecuente en áreas que no son deficientes en yodo)
- Radioterapia en el cuello
- Elevación transitoria de TSH
- Síndrome eutiroideo del paciente severamente enfermo
- Drogas: Tioureas como el propiltiouracilo o el metimazol, amiodarona, litio, sustancias que contienen yodo (expectorantes yodados, que han caído en desuso), carbamazepina, ácido valproico (en niños) e interferón alfa (durante el tratamiento de las hepatitis B, C y linfoma), tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama.
- Tiroiditis post-parto
- Tiroiditis sub-aguda de De Quervain
- Sustancias que puedan inducir a errores de laboratorio
- Secreción circadiana pulsátil de TSH
- Sub-tratamiento de hipotiroidismo declarado
- Sobre-tratamiento de hipertiroidismo
- Terapia de hipertiroidismo o cáncer con yodo radiactivo
- Tiroidectomía
- Deficiencias enzimáticas congénitas en la tiroxinogénesis
- Bocio endémico
- Enfermedades autoinmunes no tiroideas como la diabetes mellitus tipo 1, el vitiligo, la anemia perniciosa, la anemia hemolítica autoinmune, la canicie precoz, la insuficiencia suprarrenal crónica.
- Síndromes de Down y de Turner
- Tabaquismo

normal (0.4-4 mU/L), con un valor promedio de 2.1. Treinta y dos mujeres tenían un TSH anormalmente bajo (<0.4 mU/L), de éstas el 46.8% tenían valores menores a 0.1mUI/L. Los niveles anormalmente elevados (>4 y <10 mU/L) se obtuvieron en 24.41% y >10 mU/L en 7.4%. Un 32% de las mujeres con TSH entre 4-10 mU/L se encontraban en el rango de cincuenta a sesenta años, por lo que los autores consideran que se requiere una mejor selección de la población a la que se le va a realizar medición de TSH, es decir, que el tamizaje tiene mayor posibilidad de detectar algo en esos rangos de edad.

El **cuadro clínico** del HSC va desde ausencia de síntomas a otros variados, que también se encuentran en el hipotiroidismo declarado (Tabla 2). El problema de dichos síntomas es que suelen ser bastante inespecíficos, particularmente cuando no son marcados. Se han mencionado estudios en que la sintomatología pertinente no fue más marcada en pacientes con HSC que en eutiroideos. La progresión del HSC hacia un cuadro ya establecido de hipotiroidismo clínico tiene relación con niveles de TSH por encima de 10 mU/L y que tienen además positividad en los anticuerpos anti-peroxidasa, principalmente en pacientes de edad avanzada, pues allí la progresión de la patología se

ve entre un 5 y un 20%. Estos anticuerpos —anteriormente llamados antimicrosomales— tienen pues valor predictivo, mientras que los antioglobulina (también observados en los casos de enfermedad tiroidea autoinmune), no tienen igual valor predictivo en relación con la progresión del proceso a un cuadro declarado. En la figura 2 vemos la histología de un paciente con tiroiditis crónica de Hashimoto. Una mujer que tenga las características bioquímicas arriba anotadas tiene treinta y ocho veces más posibilidades de progresar a un eventual mixedema, que una mujer eutiroidea de la misma edad (6).

Aspectos especiales del hipotiroidismo subclínico

Muchos de los estudios recientes sobre HSC se han enfocado hacia órganos, sistemas y enfermedades donde se ha visto la importancia de una buena función tiroidea. Entre ellos vamos a destacar su importancia en el aparato cardiovascular, en las dislipidemias, en diabetes, en ginecología (fertilidad y embarazo), en depresión, alteraciones neuro-musculares y en la presencia de colelitiasis.

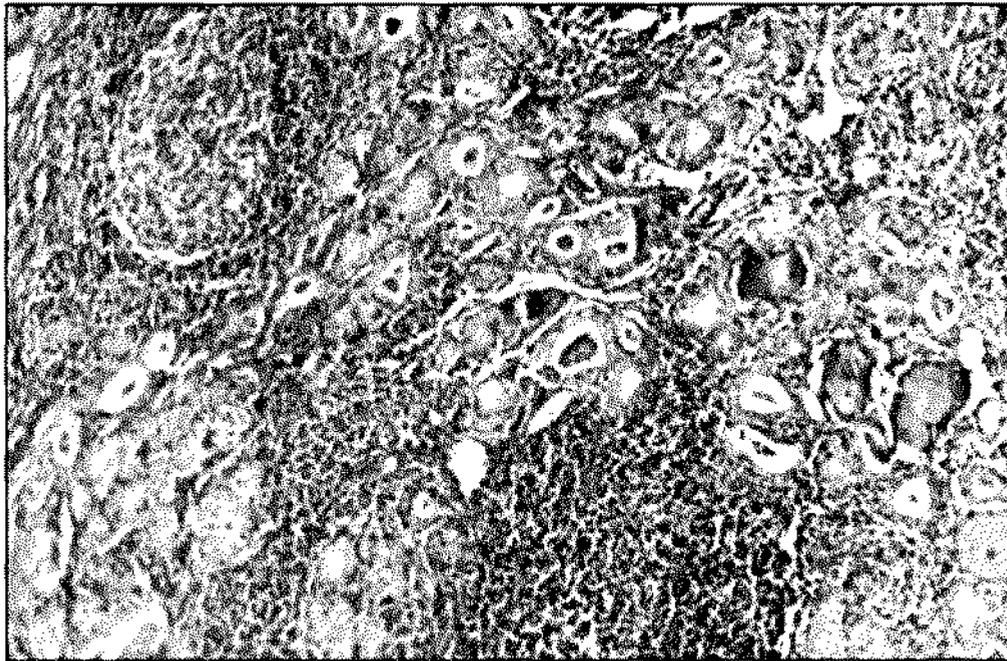


FIGURA 2. Cuadro histológico en una paciente con tiroiditis crónica de Hashimoto. Los folículos tiroideos son pequeños y muy reducidos en número. Y lucen eosinofílicos en una coloración de hematoxilina-eosina. Hay marcada fibrosis y domina el aspecto de un infiltrado linfocítico profuso y formación de centros linfoides germinales (www.thyroidmanager.org). La tiroiditis crónica hace parte –con la enfermedad de Graves y la atrofia tiroidea con anti-TPO positivos- de la enfermedad tiroidea autoinmune. Hay un componente genético y en familias se pueden ver variantes diversas de la enfermedad. Algún grado de enfermedad autoinmune se ve con frecuencia en el HSC.

TABLA 2. Hallazgos clínicos asociados frecuentemente al hipotiroidismo subclínico (más notorios obviamente en el hipotiroidismo clínico o declarado).

Inespecíficos: (Intolerancia al frío, astenia, aumento de peso)

Cardiovasculares: trastornos de la función sisto-diastólica del ventrículo izquierdo (particularmente retardo en el llenado diastólico, por deficiente relajación miocárdica). En el hipotiroidismo declarado, es notoria la bradicardia. Puede verse derrame pericárdico en casos avanzados.

Digestivos: estreñimiento.

Sistema nervioso central: astenia, bradipsiquia y bradialia (En el hipotiroidismo severo se puede llegar al coma por mixedema).

Neuro-musculares: trastornos de la conducción nerviosa y función muscular (en el hipotiroidismo declarado es notoria la lentificación de la fase de relajación del reflejo aquiliano).

Sistema reproductor: trastornos de la fase lútea, preeclampsia, riesgo de abortos. La embarazada hipotiroidea no tratada presenta un embarazo de alto riesgo y problemas de retardo en el recién nacido, generalmente prematuro. **Piel:** Puede haber alguna resequead. En el hipotiroidismo declarado la piel es reseca, apergamada, fría y carotenémica.

Hallazgos de laboratorio: TSH: elevada, T3 y T4: normales, AntiTPO: positivo, colesterol y homocisteína elevados.

El HSC aumenta los **riesgos cardiovasculares** y tiene una influencia adversa en la función cardíaca y en la endotelial. Es un factor más de riesgo, aunque leve, y su importancia se mide con el grado de disfunción tiroidea. Es un marcador de riesgo de aterosclerosis y de infarto del miocardio, con presencia de deterioro endotelial en estos pacientes y predicción de aceleración del proceso de aterosclerosis. Hay deficiente relajación del miocardio, lo que causa un retardo en el llenado diastólico del ventrículo izquierdo, entre otros hallazgos. El uso de levotiroxina en cardíacos con HSC muestra beneficios, pues logra una disminución de la resistencia vascular periférica, mejoría de la disfunción diastólica y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el ejercicio. Este tipo de alteraciones –así sean muy leves en los casos *borderline*– son los que llevan a algunos expertos a recomendar tratamiento de todos los pacientes con elevación de la TSH. Pero el impacto sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes con HSC muy leve no es concluyente.

Revisiones recientes sobre el tema de sendos grupos italianos fueron publicadas en 2007 en la revista *Thyroid* (13, 14). Una de ellas muestra que la disfunción diastólica ventricular izquierda ha podido ser documentada por ventriculografía con radionúclidos, la composición miocárdica alterada a través de análisis de textura miocárdica por ultrasonido, los cambios en el intervalo de tiempo miocárdico en varios segmentos del ventrículo izquierdo por análisis con Doppler de onda pulsátil tisular, las alteraciones en la hemodinamia cardíaca por resonancia magnética, la disfunción vascular documentada por un aumento en la resistencia vascular sistémica y en la rigidez arterial, y finalmente la observación de una función endotelial alterada. Este profesor napolitano concluye que considera importante en estos casos administrar la terapia de suplencia con levotiroxina, en un intento de revertir estos factores pronósticos negativos y mejorar el riesgo cardiovascular. La otra revisión enfoca el tema por el lado de los adultos mayores y añade que el hipotiroidismo altera los parámetros de coagulación (aumenta el fibrinógeno), eleva el colesterol y la homocisteína y eleva el marcador inflamatorio proteína C reactiva. Hay evidencia de un aumento ligero pero significativo en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, según dos recientes meta-análisis (15, 16). La mortalidad

es mayor en cardiopatas con HTS y síndrome de T3 bajo que en enfermos cardíacos eutiroideos (17). Un artículo noruego no encontró relación entre disfunción del ventrículo izquierdo (y masa de dicho ventrículo) e HSC (18).

Otras investigaciones recientes muestran que la reserva del flujo coronario –que es reflejo de la circulación microvascular– está impedida en el HSC (19) y que la suplencia tiroidea revierte los cambios cardiovasculares que se observan en pacientes con tiroiditis crónica de Hashimoto (20). Un estudio más en pacientes anginosos mostró que una TSH elevada se asocia con enfermedad de múltiples vasos, pero no es un predictor de estenosis coronaria (21).

El hipotiroidismo declarado es reconocido como factor de **dislipidemia** y enfermedad coronaria. En el HSC hay informes que sugieren elevaciones de las concentraciones de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y homocisteína, al igual que una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) comparados con controles eutiroideos. Un estudio realizado en Turquía mostró asociación de la dislipidemia del HSC con accidente cerebrovascular isquémico, que sin embargo no se asoció con hiperhomocisteinemia (22).

Al buscar el efecto sobre el perfil lipídico, el estudio de Barón (10) encontró que en aquellas mujeres con hipotiroidismo subclínico, tanto el colesterol total como los triglicéridos se encuentran alterados en cerca del doble, lo que hipotéticamente se puede relacionar con un aumento en el riesgo cardiovascular en este grupo. Este endocrinólogo se cuestiona sobre la necesidad de tratar los hipotiroidismos subclínicos, teniendo en cuenta el efecto deletéreo que este puede tener sobre la masa ósea, fuera de que los niveles de T3 y T4, por definición se encuentran normales. La hiperlipidemia puede además ser tratada con dieta, ejercicio y estatinas.

El hipotiroidismo produce cambios en el metabolismo hidrocárbico, pues la secreción hepática de glucosa disminuye –al igual que su degradación– lo que lleva a un aumento en la concentración de glicógeno tisular. También se lentifica la absorción intestinal de glucosa y su utilización periférica. El sustrato para la neoglucogénesis se disminuye, y –aunque se prolonga su vida media– los niveles de insulina bajan, al igual que los requerimientos de esta hormona hipoglucémica. Trasladados estos fenó-

menos al diabético hipotiroideo encontraremos una mayor tendencia a la hipoglicemia, lo que requiere reducción de la administración exógena de insulina, o la iniciación de una terapia de suplencia (23). El HSC correlaciona con alteraciones en los parámetros metabólicos en la **diabetes mellitus**, incluyendo los niveles de glicemia pre y post-prandiales, hemoglobina glicosilada, insulinemia y perfil lipídico (24). El HSC también resultó ser un marcador de nefropatía (más no de retinopatía) y de enfermedad coronaria en diabéticos (25).

El HSC juega un papel muy importante en **ginecología**, como en abortos espontáneos, infertilidad por anovulación, comportamiento del embarazo, trastornos menstruales y en la menopausia. Se han informado trastornos de la fase lútea en mujeres con HSC, y la presencia de anticuerpos antitiroideos se relaciona con la recurrencia de abortos. La preeclampsia se manifiesta en estos pacientes con más frecuencia, y se ha encontrado una disminución del cociente de inteligencia en los hijos de madres con disfunción tiroidea subclínica, comparado con grupos controles, y la disminución fue aún mayor en los hijos de las pacientes que nunca recibieron tratamiento con levotiroxina durante el embarazo (26). En las mujeres infértiles se ha observado mayor incidencia de HSC por TSH elevada, positividad de la prueba de TRH, más no hay correlación con los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (27-30).

Se ha encontrado la presencia de HSC hasta en un 15% de los pacientes con **depresión**. En mujeres con HSC y niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa se ha observado una mayor susceptibilidad de padecer depresión. Se ha visto su asociación con trastornos bipolares afectivos. Aunque el hipotiroidismo no parece ser una causa aislada de depresión, si podría bajar el umbral para sufrir este trastorno. Un estudio realizado en la Universidad de Río de Janeiro mostró una mayor asociación de problemas psiquiátricos en pacientes con HSC que en eutiroideos, al igual que la presencia de una depresión subclínica y síntomas de ansiedad. Por estas razones se recomienda tratar el HSC en depresivos o con trastornos bipolares refractarios (31). También hay estudios que muestran quejas de pérdida de memoria y leves trastornos cognoscitivos en estos casos de HSC.

En cuanto a la **función neuro-muscular**, se ha informado que hay trastornos en la conducción

nerviosa y en la función muscular en pacientes con HSC. Los parámetros que reflejan la actividad neuromuscular están disminuidos y se incrementan tras el tratamiento con levotiroxina. Hay mayores elevaciones del lactato sérico en ejercicio moderado y una relación directa entre niveles de creatinina fosfoquinasa y de TSH pero inversa con la T4 libre (32, 50). Se ha observado un incremento reversible de la presión intraocular y en pacientes con anticuerpos antiTPO positivos se vio una urticaria recurrente, la cual respondió al tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas. En coleditiasis hay una prevalencia aumentada de HSC (33).

Ante la frecuente situación de cifras muy ligeramente elevadas de TSH —y del porcentaje de así llamados pacientes eutiroideos con elevaciones leves de tirotropina— se ha hablado de si debe o no modificarse el límite superior normal de la determinación de esta hormona. Esta nueva controversia —al igual que la del mismo HSC en sus alteraciones más sutiles— promete ser larga, y cuenta con seguidores y detractores. Wartofsky y Dickey (34) abogan por disminuir el límite superior normal de la TSH a 2.5 mU/L, sobre la base de que la *Academia Nacional de Bioquímicos Clínicos de los Estados Unidos* han encontrado que el 95% de los individuos normales están por debajo de esa cifra; el grupo entre 2.5 y 4.5 —dicen estos tiroidólogos— probablemente tiene anticuerpos positivos para tiroiditis auto-inmune u otras razones para tener HSC; que los afroamericanos —con el más bajo índice de tiroiditis de Hashimoto— tienen su TSH promedio en 1.18 mU/L. El problema —dice Surk y el grupo de expertos del Hospital Montefiore de Nueva York— es que el número de diagnósticos de HSC verdadero sería muy bajo, y en cambio si quedarían en la duda de si tratarlos o no tratarlos, más de veinte millones de americanos, casi seguramente eutiroideos normales (35,36). Así que aquellos en este rango de TSH, deben más bien ser seguidos con exámenes anuales, particularmente porque con la edad aumenta progresivamente la TSH, y porque el momento de la toma de la muestra es importante ya que los niveles tienen una variación diurna, con las cifras más altas en las horas matutinas. Esto se acentúa con la privación de sueño, con el ejercicio extenuante y con el trabajo nocturno. Por otro lado hay quienes opinan que la función tiroidea es única para cada individuo, que puede normalmente tener niveles de hormonas

tiroideas circulantes un poco más bajas o un poco más altas, con el correspondiente cambio en la TSH, haciendo ver las cifras consideradas normales como algo arbitrarias (37).

¿Cuándo tratar el hipotiroidismo subclínico?

Hace unos pocos años este sub-título se hubiese denominado "tratar o no tratar" el HSC. Pero la tendencia ha sido más intervencionista, así que ahora decimos: bien, vamos a dar suplencia. ¿Pero cuándo? ¿En qué casos? Varias guías clínicas, consensos, o artículos prácticos se han venido escribiendo, pero aunque son de fechas relativamente recientes, rápidamente tienen que ser actualizados ante la avalancha de nuevas publicaciones (38-48).

Esta historia tiene alguna similitud (aunque lejana) con otra hormono-deficiencia, la menopausia, en la que numerosos estudios observacionales encontraron variados beneficios de la terapia de suplencia hormonal con estrógenos —y progestágenos— pero en la que otras investigaciones de mayor validez estadística pusieron a tambalear la aparente certeza práctica de la hormono-terapia de reemplazo. Por supuesto es mucho más complejo el campo del climaterio, las variantes de tratamiento, receptores involucrados, sintomatología y eventuales complicaciones y riesgos terapéuticos. Aquí los riesgos son los de causar —generalmente de manera involuntaria— un hipertiroidismo subclínico, por variaciones en la absorción, en el metabolismo o en los requerimientos de determinados pacientes, que podrían favorecer la aparición de una fibrilación auricular o de una osteoporosis. Los estudios sobre esta última situación tampoco son concluyentes, y hay entidades como el cáncer de tiroides TSH-dependiente, que requieren una terapia supresiva que lleve al hipertiroidismo subclínico, con niveles de hormona tirotrópica no detectables o cercanos al cero.

Se ha realizado un número limitado de estudios aleatorizados y controlados con placebo en los que se ha encontrado beneficio de la terapia de suplencia con levotiroxina en la reducción de síntomas en algunas de las investigaciones. Esta respuesta sintomática se ha valorado por medio de un índice clínico desarrollado en 1969 por Billewicz, ya también

por escalas psicométricas y de calidad de vida. La calificación de ++ (mejoría claramente significativa del tratamiento con tiroxina versus el placebo) se obtuvo en dos de ellos (Cooper y Meier, entre treinta y sesenta pacientes aleatorizados seguidos por un año), en los que los niveles promedio de TSH estuvieron en 11.0 y 12.7 respectivamente. La calificación de + (mejoría marginal aunque convincente) en uno de Nystrom (por seis meses) sobre treinta y cuatro pacientes, con TSH promedio de 7.7. Otros dos de seis meses y unos cuarenta casos cada uno (Jaeschke y Kong) no mostraron mejoría convincente (49). El hecho de que los dos con los resultados realmente favorables y tratados por un plazo mayor fueran los estudios en que el promedio de la TSH estaba por encima de 10.0 mU/L, favorece el criterio observado en la mayoría de las guías clínicas y consensos, de tratar de este nivel en adelante, o menor si hay anticuerpos, bocio, o alguno otro indicio que incline al clínico en su sabiduría y experiencia a intentar una suplencia. Un reciente meta-análisis realizado por científicos de la Universidad Estatal de Marília, en Sao Paulo y que incluyó bases de datos conocidas como Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE pero también la latinoamericana LILACS, no muestra mayores ventajas con la terapia de suplencia (40). Identificaron doce estudios de tratamiento entre seis y catorce meses de duración, con trescientas cincuenta personas tratadas en total. El asunto de la morbi-mortalidad cardiovascular no fue objetivo de ninguno de los estudios, y siete estudios diseñados para valorar síntomas, estado de ánimo y calidad de vida no mostraron mejoría significativa, excepto en uno que mostró mejoría en la función cognoscitiva. Hubo una tendencia en la reducción de los lípidos sanguíneos y en algunos parámetros ecocardiográficos (relajación miocárdica del ventrículo izquierdo), mientras que cuatro de los doce estudios anotaron efectos secundarios de la terapia de suplencia.

Los dos consensos más importantes (5, 41) realizados en los últimos años son los hechos conjuntamente entre la *American Association of Clinical Endocrinologists*, de la *American Thyroid Association*, y de la *Endocrine Society* (2005). También el de la *U.S. Preventive Services Task Force* (2004). Recomiendan el tratamiento con niveles de TSH mayores de 10.0 o menores de 0.1 (hipotiroidismo hipofisiario). No recomiendan tamizajes rutinarios en la población

general, y dejan en veremos a la mayoría de los casos (TSH entre 4.5 y 10.0 mU/L). Como reacción a esto, importantes endocrinólogos con McDermott o Surks (50, 51) recomiendan el tamizaje rutinario en la población general, en las embarazadas o en la que planean estarlo, y el tratamiento en el nebuloso y común grupo de los que tienen la TSH borderline. Hay unos puntos que aclarar: primero, puede ser muy diferente el punto de vista de los epidemiólogos y de los auditores médicos y empresas promotoras de salud, y otra la de los clínicos especializados (endocrinólogos, tiroidólogos, cardiólogos), segundo: la enorme mayoría de estos pacientes, o no serán diagnosticados, o lo serán por médicos generales poco informados en estos asuntos (52).

Entre los consensos que se han obtenido en países latinoamericanos queremos anotar que el *Consenso Cubano sobre Hipotiroidismo subclínico* incluye para su diagnóstico una TSH > 3,5 mU/L y T4 libre o total normal; es necesario precisar además la presencia de anticuerpos antiperoxidasa. Se indicará levotiroxina sódica en dosis necesaria para normalizar la TSH si los anticuerpos son positivos, hay dislipidemia, o valores de TSH > 10 mU/L o bien existe un incremento progresivo de la TSH. En otras situaciones es mejor mantener una conducta expectante (53). El *Consenso Colombiano sobre Enfermedades del Tiroides* (54) realizado en 1998, recomienda estudios de patología tiroidea en nuestro medio, que en el caso del hipotiroidismo están más relacionados con el tamizaje para hipotiroidismo congénito.

En algunos casos como en personas con seria depresión y TSH algo elevada, en niños y en embarazadas, se sugiere practicar un tratamiento de suplencia. Los ginecólogos siempre han sido inclinados al uso de la terapia sustitutiva debido a la frecuencia de entidades como anovulación, infertilidad, menorragias, abortos a repetición, hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, etc. donde un hipotiroidismo subyacente pudiera mejorar la patología gineco-obstétrica por la que se consulta. Entre un 25-50% de los pacientes con TSH algo elevadas se presentan síntomas que mejoran con tratamiento sustitutivo al normalizarse los valores de TSH, comparándolo con placebo. ¿Qué síntomas? Los inespecíficos como sequedad de la piel, intolerancia al frío, cansancio fácil, caída del cabello, aumento de peso y pérdida de memoria (2).

Aunque el tratamiento de estos casos sigue siendo a menudo de carácter eminentemente subjetivo del médico, por la información adicional que se pueda obtener en la historia del paciente (patología tiroidea en la familia, alguno de los antecedentes que hemos anotado, etc.) es factible poder hacer un juicio clínico que le de más sustento a un eventual tratamiento con tiroxina. No está totalmente aclarado –insistimos– el papel de la insuficiencia tiroidea leve en la morbilidad cardiovascular, mucho menos en la mortalidad, aunque hay algunos estudios que lo sugieren. Por otro lado debemos tener en cuenta que la terapia tiroidea puede en ocasiones bajar demasiado el nivel de TSH, lo que se asocia con arritmias cardíacas o progresión de un proceso osteoporótico (55). Algo en que sí todos coinciden es que en ancianos (mayores de ochenta y cinco años), no es conveniente tratar un HSC (intervenir sólo en los casos de falla tiroidea declarada), pues el discreto hipometabolismo les ayuda en la función cardíaca, por el menor consumo de oxígeno.

Dos estudios de 2007 ofrecen resultados contradictorios sobre la necesidad de tratar estos casos. Una de las investigaciones se llevó a cabo en hospitales británicos como el Queen Elizabeth y la Universidad de Newcastle –upon– Tyne, que incluyó cien mujeres con este diagnóstico (TSH promedio, 6.6 mU/L). Durante tres meses recibieron en forma doblemente ciega y aleatorizada 100 mcg de levotiroxina o placebo. El grupo tratado disminuyó su TSH y el colesterol total, mientras que la función endotelial mejoró, cuando se midió por medio de la dilatación mediada por el flujo en la arteria braquial. De los varios síntomas y otros parámetros clínicos analizados, lo único que mejoró fue la astenia. La disminución en el riesgo cardiovascular estuvo directamente relacionada con el aumento en la concentración de tiroxina libre (56). La otra investigación –llamada de Suita –un pueblo japonés al norte de Osaka– se basó en una encuesta de salud comunitaria realizada sobre tres mil seiscientos siete participantes, que fueron categorizados en cinco grupos: eutiroideos, hiper e hipotiroideos, y estos dos últimos dos grupos cuando estaban con la disfunción subclínica (57). Se examinó la relación de estos cinco grupos y sus variados fenotipos con enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Se confirmó el dato conocido de que la TSH aumenta con la edad y las hormonas

tiroideas en su forma libre, disminuyen Un total de 14.6% de individuos entre los 70-80 años y un 20.1% de los mayores de 80, tenían hipotiroidismo subclínico. Este sólo se asoció —en comparación con los eutiroides— con un nivel más alto de glicemia en ayunas y de hemoglobina glicosilada o HbA1c. No se asoció con el índice de masa corporal, frecuencia del pulso, colesterol total, de alta densidad, triglicéridos, hipertensión o engrosamiento de la íntima vascular. Consideran los japoneses que estos resultados no apoyan el tratamiento de hipo o hipertiroidismos subclínicos. Por supuesto que los diseños fueron diferentes, y el primer estudio es controlado, es decir, que cumple con criterios estadísticos más estrictos que el segundo.

Si una muestra tomada al azar en un paciente asintomático muestra una TSH discretamente elevada (entre 4.5 y 10.0 mU/L) y no hay bocio o anticuerpos, es mejor realizar una segunda determinación para diferenciarlo de algunas situaciones en que los aumentos discretos no son debidos a déficit de hormonas tiroideas. Entre estos están la recuperación de una enfermedad no tiroidea, estados de resistencia a hormonas tiroideas, adenoma productor de TSH, insuficiencia renal, déficit de glucocorticoides, enfermedades psiquiátricas agudas y —ocasionalmente— errores de laboratorio. La necesidad de repetir el examen de TSH no antes de seis semanas radica en que es necesario verificar si la enfermedad está evolucionando a un hipotiroidismo clínico. Como hemos visto que hay estudios que muestran que el hipotiroidismo subclínico puede afectar la función cardíaca tanto sistólica como diastólica, que puede empeorar otros factores de riesgo como la hipertensión, disfunción endotelial y elevación del colesterol LDL, es conveniente iniciar tratamiento en los casos en que el tratamiento está claramente indicado. Por supuesto que debe tratarse el hipotiroidismo subclínico en embarazadas, para reducir el riesgo de complicaciones del embarazo (aunque la tiroxina no atraviesa la barrera placentaria, la triyodotironina sí lo hace, aunque en concentraciones altas), y un eventual retardo en el desarrollo cognoscitivo en el producto de la concepción. Los niños que presenten hipotiroidismo subclínico deben tratarse para prevenir un retardo en el crecimiento.

La verdad es que —a merced a las nuevas tecnologías— es posible encontrar bocio (aumento en

el volumen de la tiroides) y disfunción tiroidea (bien hiper o hipotiroidismo) de manera precoz, antes de que haya una clínica evidente. Por otro lado el volumen de la glándula tiroides normal en niños de la ciudad de Bogotá es inferior al utilizado como referencia por la Organización Mundial de la Salud que está basado en poblaciones europeas), reveló un estudio de la capital (58). Los autores recomiendan utilizar los valores obtenidos localmente como parámetro de normalidad. La OMS sin embargo —por la variabilidad derivada de diferencias geográficas, raciales y nutricionales— recomienda la obtención de valores normales para cada región. Los especialistas realizaron un estudio de corte transversal en niños que asistieron a la consulta de niño sano de la Clínica Jorge Bejarano, entre enero y agosto de 2003. Se excluyeron los niños con antecedentes maternos o personales de enfermedad tiroidea o retardo en el desarrollo pondo-estatural. Para cada niño se registró edad, peso, talla e índice de superficie corporal. Además, se determinó el volumen de la glándula tiroides mediante ecografía, utilizando la fórmula de la elipse. Se incluyeron quinientos noventa y un niños. Se evidenció un aumento del volumen de la glándula tiroides con el incremento de la superficie corporal. Se encontró una relación lineal entre el logaritmo del volumen de la glándula tiroides y la raíz cuadrada de la superficie corporal.

El debate continúa entonces en los casos limítrofes (*borderline*), que son la mayoría. Un **criterio conservador** —que tiene en cuenta el riesgo de un mayor catabolismo óseo inducido por la terapia tiroidea en un grupo etéreo en el que la osteoporosis, el riesgo de fracturas y de arritmias cardíacas va en aumento— es el de formular el reemplazo tiroideo sólo en los casos en que la TSH está por encima de 10 mU/L, o en aquellos pacientes —que teniendo niveles entre 4.5 y 10— presentan bocio. Este último punto es muy importante, pues está correlacionado con una mayor posibilidad de tener tiroiditis crónica; se ha visto que los enfermos con TSH ligeramente elevada y anticuerpos anti-tiroideos presentes, tendrán una progresión a hipotiroidismo clínico entre 5 y 20% al año. Los antecedentes patológicos del paciente son también importantes (algún tipo previo de tiroiditis, radiación en el cuello o tratamiento de un hipertiroidismo, enfermedades crónicas, etc.). Pero hay otros criterios que apuntan a una mayor agresividad en el

diagnóstico y en el tratamiento del HSC en todos los niveles, incluso los más bajos. McDermott y Ridgway (50) creen que *la falla tiroidea leve es un trastorno común que frecuentemente progresa a un hipotiroidismo declarado. La enfermedad puede claramente estar asociada con síntomas somáticos, depresión, trastornos cognitivos y de la memoria, anomalías neuro-musculares sutiles, disfunción cardíaca sistólica y diastólica sutil, niveles elevados de colesterol total y LDL, y un aumento del riesgo de desarrollar aterosclerosis. Hay evidencia documentada de que muchos de estas alteraciones –si no la mayoría– mejoran o se corrigen con se inicia la terapia de suplencia tiroidea. Además se considera costo-efectivo este tratamiento. Pero nuevamente, los científicos contradictores del tratamiento en estos casos muy leves, dicen que aunque las diversas observaciones publicadas parecieran justificar el tratamiento de todos esos casos, no hay confirmación del beneficio de la terapia de suplencia en estudios clínicos prospectivos de un buen tamaño (49).*

La **suplencia con levotiroxina sódica** se administra en una dosis única vía oral, unos veinte minutos antes del desayuno. Generalmente se comienza en adultos mayores con 25-50 mcg/día. En los coronarios se usan dosis incluso menores (entre 12,5 y 25 mcg/día). En general, una dosis de 50-75 mcg/día es suficiente para normalizar los niveles de TSH, pero hay quienes requieren 100 y hasta más, según la superficie corporal y el grado de absorción, que puede estar comprometido en pacientes que tengan una gastritis auto-inmune asociada (59) aunque la tiroxina se absorbe en intestino delgado en un 80%. La dosis promedio para niños es de 1,7 mcg/ Kg/día. La vida media de la tiroxina es de siete a diez días. Un par de meses después de iniciado el tratamiento se realizará una nueva determinación de TSH y luego -ya alcanzados los niveles normales- se hará un control anual. En niños y adolescentes, por las acciones de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento longitudinal, la maduración esquelética, motora, neurosensorial y la capacidad intelectual -y teniendo en cuenta que entre 5 y 10 % de los niños y adolescentes con HSC tienen la posibilidad de progresar hacia el hipotiroidismo manifiesto- se sugiere dar suplencia (6). Otra entidad similar -el **hipertiroidismo subclínico**, bien por patología intrínseca o por sobretratamiento de un hipotiroidismo- está asociado con un aumento en la

mortalidad por todas las causas, y en particular por causas cardiovasculares (60).

Otras clases de hipotiroidismo

En cuanto al **hipotiroidismo congénito**, este es causado en un 90% por disgenesia de la glándula tiroidea (agenesia, ectopia, tiroides lingual); también por desórdenes genéticos en la hormogénesis de la tiroidea, cretinismo endémico y alteración hipotálamo-hipofisiaria. En las regiones del planeta donde la ingesta de yodo es deficiente y existe una alta prevalencia de bocio endémico, probablemente sea más importante la presencia de **cretinismo** endémico (Figura 3), manifestación tardía del hipotiroidismo congénito (61).



FIGURA 3. Hermanos adultos con cretinismo.

En la tabla 3 vemos diferentes datos de tamizaje en instituciones colombianas. La sintomatología del hipotiroideo congénito progresa en los primeros meses de vida y su severidad dependerá del tiempo transcurrido antes del tratamiento. Se puede presentar variabilidad en la expresión por el espectro de actividad tiroidea residual. En casos de agenesia de tiroides, puede haber síntomas al nacimiento como fontanela posterior amplia, hipotermia, cianosis periférica, hipo-actividad, dificultad para succionar, ictericia prolongada, edema y debilidad muscular;

más adelante empezarían a verse los estigmas del cretinismo como retardo mental, retardo del crecimiento y desarrollo con corta estatura, fascies tosca, macroglosia que protuye, depresión del puente nasal, nariz achatada, ojos con base amplia, cuello corto, piel seca, cabello escaso, edad ósea y de dentición retardada, abdomen globoso, hernia umbilical, extremidades inferiores cortas (54, 61). Alrededor del mundo se tamizan doce millones de niños anualmente y se encuentran tres mil hipotiroideos congénitos.

TABLA 3. Tamizaje para hipotiroidismo congénito en diversas instituciones colombianas

Institución	#Tamizados	Positivos	Frecuencia
Pregen	69000	50	1/1380
ISS	45000	5	1/9000
Materno-Infan (técn. Delfia)	32000	9	1/3550
Inst. Materno Infantil (RIA)	11000	7	1/1570
Fund. Gillow	3700	2	1/1850
Genetics	1800	2	1/900
Universidad del Valle	15.236	4	1/3.855

El **hipotiroidismo asociado a embarazo** requiere titulación especial de la dosis de levotiroxina, ya que en un estudio realizado en el *Hospital Brigham and Women's* fue necesario aumentar la suplencia en diecisiete embarazos en diecinueve hipotiroideas con suplencia. Dicho estudio mostró que los requerimientos de levo-tiroxina aumentan tempranamente, hacia la quinta semana de gestación; la estabilidad de la dosis se logró hacia la semana dieciséis, se requirió esta cantidad hasta el parto, para luego reajustarla hacia abajo en el puerperio. Estos autores proponen aumentar la dosis en las embarazadas hipotiroideas tan pronto como se confirma el diagnóstico, dada la importancia del eutiroidismo materno en relación con el desarrollo cognitivo fetal normal y para reducir la mortalidad fetal aumentada en las hipotiroideas no tratadas o que reciben una suplencia tiroidea inadecuada (62). En la embarazada normal, la acción tiro-estimulante de la gonadotropina coriónica reduce los niveles de TSH y aumenta la concentración de FT4, compensando por otro lado el aumento en la

T4 total secundaria a la elevación (del doble) de la globulina transportadora de tiroxina (TBG), debida a los estrógenos del embarazo. Hasta finales del tercer trimestre del embarazo –cuando el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal funcione- el feto deberá depender de la deiodación local de la T4 materna para su disponibilidad de T3. En las embarazadas con HSC este mecanismo no funciona –la tiroides no responde bien a la HCG- y el feto tendrá una disponibilidad insuficiente de T4 materna (63).

El **hipotiroidismo clínico o declarado** presenta manifestaciones como las anotadas en la Tabla 1. Su manejo es similar aunque la presencia de enfermedad coronaria y/o manifestaciones anginosas requieren especial prudencia en la titulación de las dosis de suplencia tiroidea. En estos pacientes la TSH suele estar muy elevada, y la FT4, T4 total y T3, está bajas. La mayoría de los casos son debidos a una falla primaria de la glándula tiroides, aunque un porcentaje de los pacientes pueden tener un hipopituitarismo con deficiencia de TSH por un problema hipotalámico hipofisiario –**hipotiroidismo secundario o central**– como ocurre en el síndrome de Sheehan (o necrosis hipofisaria post-parto), en adenomas hipofisarios, hipofisectomía, etc. Se encuentran bajas, tanto la TSH como la T4 (64).

El **coma por mixedema** –afortunadamente poco frecuente hoy en día– es la manifestación extrema del mixedema, cursa con una encefalopatía y parálisis neuronal y una mortalidad que bordea el 70%. Ancianos, retrasados mentales o personas solas o poco cuidadas pueden llegar lentamente a esta situación de hipotiroidismo marcado –que puede desencadenarse por trauma o infección– presentando entonces hipotensión, hipotermia, bradicardia, hipoventilación, convulsiones y coma. El examen físico muestra los signos característicos de hipotiroidismo, además de cardiomegalia, derrames pericárdico y/o pleural, ascitis, íleo paralítico, hiporreflexia y eventualmente una cicatriz de tiroidectomía (65, 66). Las pruebas de función tiroidea –T3 y T4 bajas, TSH muy alta cuando el hipotiroidismo es primario, normal o bajo en casos de síndrome de Sheehan– confirman el diagnóstico. Los gases arteriales muestran hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria. La hiponatremia puede ser marcada, y de hecho el mixedema se debe tener en cuenta en los casos de hiponatremia. La placa de tórax muestra cardiomegalia por cardiomiopatía o por

derrame pericárdico. El electrocardiograma detecta bradicardia, aplanamiento o inversión de la onda T y bajo voltaje en el complejo QRS. De acuerdo a Wall (66) los pacientes en quienes se sospeche coma por mixedema deben ser admitidos a una UCI para darles vigoroso soporte pulmonar y cardiovascular, recomendándose levotiroxina intravenosa en vez de liotironina, hidrocortisona y antibióticos, cuando se sospecha que una infección haya podido desencadenar el cuadro.

Referencias

- Jácome A. Historia de las Hormonas. 2008. Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá (en prensa).
- Jácome A. Pruebas funcionales tiroideas, fundamentos e interpretación. 1981. Bogotá.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249-1252
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140:125-127
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus statement: 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. 90:581-585.
- García J, Carvajal F y col. Hipotiroidismo subclínico, actualización. *Rev Cubana Endocrinol* 2005; 16 (3).
- Jácome A. Fisiología Endocrina, 3a edición, 2005. Academia Nacional de Medicina, Bogotá.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ricgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-34.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD 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 (2):489-499.
- Barón Castañeda G. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población post-menopáusica. *Rev Col Menopausia* 2001; 7 (2).
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573-1575.
- Builes CA, Rosero O, García J. Evaluación de disfunción tiroidea según TSH en una población de Bogotá. *Acta Med Colomb* 2006; 31: 66-70.
- Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid*. 2007; 17 (7):625-30.
- Mariotti S, Cambuli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid*. 2007; 17 (11):1067-73.
- Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006; 119 (7):541-51
- Singh S, Duggal J et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007 Apr 13; [Epub ahead of print]
- Iervasi G et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 23;167(14):1526-32.
- Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F et al. Cardiac effects of l-thyroxine administration in borderline hypothyroidism. *Int J Cardiol*. 2007 May 9.
- Baycan S, Erdogan D, Caliskan M et al. Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism. *Clin Cardiol*. 2007; 30(11):562-6.
- Iqbal A, Schirmer H, Lunde P et al. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3504-10.21. Yun KH, Jeong MH et al. Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients. *Int J Cardiol*. 2007;122(1):56-60.
- Karakurum, Goksel B, Karatas M et al. Subclinical hypothyroidism, hyperhomocysteinemia and dyslipidemia: investigating links with ischemic stroke in Turkish patients. *Neurol Res*. 2007; 29 (8):871-6.
- Johnson JL. Diabetes control in thyroid disease. *Diabetes Spectrum* 2006; 19: 148-153.
- Velija-Asimi Z, Karamehic J. The effects of treatment of subclinical hypothyroidism on metabolic control and hyperinsulinemia. *Med Arh*. 2007; 61(1):20.
- Chen HS, Wu TE, Jap TS et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007 24 (12):1336-441.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-55.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105:239-45.
- Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int*. 2007; 13(1):8-13.
- Eldar-Geva T, Shoham M, Rösler A et al. Subclinical hypothyroidism in infertile women: the importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Jun; 23(6):332-7.
- Abalovich M, Mitelberg L, Allami C et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007 May; 23(5):279-83.
- Almeida C, Brasil MA, Costa AJ et al. Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29 (2): 157-9.
- Monzani F, Caraccio N, Siciliano G. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:3315-8.
- Laukkarinen J, Kiudelis G, Lempinen M et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in common bile duct stone patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (11):4260-4
- Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (9):5483-8.

35. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9):5489-96.
36. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the u.s. Population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (12):4575-82.
37. Andersen S, Pedersen M et al. Narrow Individual Variations in Serum T₄ and T₃ in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (3): 1068-1072.
38. Madroño Freire MJ. Hipotiroidismo subclínico 25/06/03. *Guías clínicas*. 2003;3(15) (<http://www.fisterra.com>)
39. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, Roti E. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14(3):197-208.
40. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3):CD003419
41. Helfand M. 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; 140:128-141
42. Cooper DS 2001 Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 345:260-265
43. Toft AD 2001 Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 345:512-516
44. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. 2004; *JAMA* 291:228-238
45. Col NF, Surks MI, Daniels GH 2004 Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA* 291:239-243
46. American Academy of Family Physicians 2002 Summary of policy recommendations for periodic health examinations. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians
47. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 1966; 313:539-544
48. McDermott MT, Haugen BR, Lezotte DC, Seggelke S, Ridgway EC 2001 Management practices among primary care physicians and thyroid specialists in the care of hypothyroid patients. *Thyroid* 11:757-764
49. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4591-4599.
50. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4585-4590
51. Surks MI. Commentary: 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;90:586-587
52. Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical Thyroid Dysfunction—Can There Be a Consensus about the Consensus? *J Clin Endocrinol & Metab* 2005; 90: 588-590.
53. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides, *Rev Cubana Endocrinol (La Habana)* 2004; 15 (1)
54. Asociación Colombiana de Endocrinología, Consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. *Acta Médica Colombiana* 24:159-174, 1999.
55. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 301-307.
56. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb 13 (ahead of print).
57. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circ J*. 2007 Feb; 71(2):191-5.
58. González M, González CP, Sanabria A. Determinación ecográfica del volumen normal de la glándula tiroides en una población pediátrica de Bogotá, Colombia. *Biomédica*, 2006; 26 (1): 95-100.
59. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov 27 (E Pub ahead of print)
60. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA 2001 Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358:861-865
61. Giraldo A, Fonseca DJ, Baquero H. ¿Por qué hacer tamizaje para hipotiroidismo congénito? *Actualizaciones Enfermería* 2001; 4 (2)
62. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-249
63. Toft A. Increased Levothyroxine Requirements in Pregnancy — Why, When, and How Much? *N Eng J Med* 2004; 351: 292-294
64. Jácome-Roca DE. Una señora obesa con mucho sueño. Del libro "Memorias de un Neurólogo", Editorial Salvat, Barcelona, 1993. Pp.28-30.
65. Otero-Ruiz E. Coma Mixodematoso. En "Guías de actuación en urgencias y emergencias". www.aibarra.org
66. Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2000. 62: 2485-90.