

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO COMO FACTOR DE RIESGO PARA
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ADULTOS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Cynthia Yudira Alfaro Osorio
Raúl Fabrizio Manchamé Moreno

Médico y Cirujano

Guatemala, Guatemala 2021

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|----------------------------------|-----------|---------------|
| 1. CYNTHIA YUDIRA ALFARO OSORIO | 201500044 | 3042286640114 |
| 2. RAÚL FABRIZIO MANCHAMÉ MORENO | 201500647 | 3383841032007 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO COMO FACTOR DE RIESGO
PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ADULTOS**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña**, profesora de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el catorce de julio del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG



USAC
TRICENTENARIA
COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. CYNTHIA YUDIRA ALFARO OSORIO 201500044 3042286640114
2. RAÚL FABRIZIO MANCHAMÉ MORENO 201500647 3383841032007

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO COMO FACTOR DE RIESGO
PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ADULTOS**

Trabajo asesorado por el Dr. Geovani Palma Moreno y revisado por la Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el catorce de julio del dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohem
Coordinadora de la COTRAG




Vo.Bo. Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD.
Decano





Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. CYNTHIA YUDIRA ALFARO OSORIO
2. RAÚL FABRIZIO MANCHAMÉ MORENO





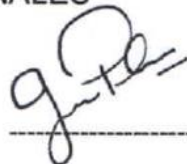
Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO COMO FACTOR DE RIESGO
PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ADULTOS**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Geovani Palma Moreno



Dr. Geovani Palma M.
Endocrinología / Medicina Interna
Colegiado: 15,415

Revisora: Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu

Reg. de personal 20030265



Dra. Claudia Milagro Wong Taracena
Médica y Cirujana
Maestría en Salud Pública
con Énfasis en Epidemiología
Colegiado # 10,259

DEDICATORIAS

- Cynthia Alfaro:

A Dios

Por su amor infinito que hace que todo sea posible y por acompañarme en cada prueba que se presenta en mi vida.

A mis padres

Rosa María Osorio Santos y Fares Yamil Alfaro, por darme la oportunidad de perseguir mis sueños, alcanzar mis metas y motivarme a seguir soñando.

A mi hermana

Ana Keren Alfaro Osorio, mi mejor amiga, por siempre creer en mí y por ser mi inspiración en muchos ámbitos de mi vida.

A mi familia

A mis abuelos Antonio Osorio y Ana Santos, que descansan en paz, que son mi ejemplo de esfuerzo y dedicación, a mi abuela Zoila García, que me transmite su cariño a la distancia. A mi prima Ana del Rosario, por ser mi alegría; a mis tíos Juan Antonio, Marta, Yolanda y Rosario por su apoyo constante y a cada miembro de mi familia que me han acompañado en los buenos y malos momentos durante estos años.

A mis catedráticos

Por los conocimientos que me han transmitido sobre Medicina y sobre la vida y por inspirarme a seguir aprendiendo mucho más.

DEDICATORIAS

- Raúl Manchamé:

A Dios

Porque es Él quien permite cumplir todos mis sueños y sin el nada de esto sería posible.

A mis padres

Raúl Manchamé y Sonia Moreno por su amor, su comprensión, la confianza que pusieron en mí desde el primer momento y por acompañarme en todo este proceso.

A mi familia

A mis tíos Werner, Sofía, Randy y Vivian, a mis primos Yeimmy y Miguel porque fueron parte importante para hacer más fácil este proceso de formación académica. Y a todos los demás miembros de mi familia que me apoyaron y confiaron en mí a lo largo de estos años.

A mis catedráticos

Por los conocimientos y por la experiencia que me han transmitido en cada momento de la carrera, por su dedicación y por inspirarme a conseguir cosas más grandes en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

- Cynthia Alfaro:

A Dios

Por la oportunidad que me da de vivir, la sabiduría que me ha dado a lo largo de este camino y la fortaleza de seguir adelante a pesar de las adversidades.

A mis padres

Rosa María Osorio Santos y Fares Yamil Alfaro, por su amor y apoyo incondicional y por guiar mis pasos en cada etapa de mi vida.

A la Universidad San Carlos de Guatemala

Por ser mi casa de estudios durante estos años y por permitirme alcanzar una meta más en mi vida.

A la Facultad de Ciencias Médicas

Por darme la oportunidad de formarme como profesional en la carrera de Médico y Cirujano y por enseñarme a amar esta noble profesión.

A nuestro asesor, Dr. Geovani Palma

Por su compromiso y dedicación en guiarnos con sus conocimientos y consejos en la elaboración de esta monografía.

A nuestra revisora, Dra. Claudia Wong

Por brindarnos su tiempo y experiencia profesional para la revisión durante cada etapa de la elaboración de la monografía.

A nuestra revisora, Dra. Karin Slowing

Por su excelente orientación y profesionalismo para la revisión de cada proceso de la elaboración de la monografía.

AGRADECIMIENTOS

- Raúl Manchamé

- A Dios** Por permitirme la vida, por ser la luz que guía cada paso de mi vida y darme la sabiduría e inteligencia para lograr todas las metas que me propongo.
- A mis padres** Raúl Manchamé y Sonia Moreno por ser mi ejemplo de vida, por su apoyo incondicional y ser mi principal inspiración para conseguir todos los objetivos planteados en mi vida.
- A la Universidad San Carlos de Guatemala** Por ser mi casa de estudios durante estos 7 años y permitirme alcanzar esta nueva meta académica.
- A la Facultad de Ciencias Médicas** Por darme todas las enseñanzas y herramientas necesarias para poder culminar con éxito la carrera de Médico y Cirujano y permitirme formarme como profesional.
- A nuestro asesor, Dr. Geovani Palma** Por brindarnos su tiempo, dedicación y todos sus conocimientos para la elaboración de esta monografía.
- A nuestra revisora, Dra. Claudia Wong** Por darnos todo su apoyo y brindarnos toda su experiencia para la correcta elaboración de nuestro trabajo de graduación.
- A nuestra revisora, Dra. Karin Slowing** Por su dedicación, motivación, responsabilidad y por tomarse el tiempo de brindarnos su experiencia para la realización de nuestra monografía.

ÍNDICE

| | |
|---|------|
| PRÓLOGO | i |
| INTRODUCCIÓN..... | ii |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | iv |
| OBJETIVOS | vii |
| MÉTODOS Y TÉCNICAS | viii |
| CAPÍTULO 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA TIROIDES..... | 1 |
| CAPÍTULO 2. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO | 20 |
| CAPÍTULO 3. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MUERTE | 33 |
| CAPÍTULO 4. TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO | 47 |
| CAPÍTULO 5. ANÁLISIS | 54 |
| CONCLUSIONES..... | 58 |
| RECOMENDACIONES..... | 59 |
| REFERENCIAS | 60 |
| ANEXOS..... | 71 |

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

El hipotiroidismo, una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde hace muchos años, presenta una variante denominada hipotiroidismo subclínico. El hipotiroidismo subclínico es definido por la presencia de concentraciones de tirotrópina (TSH) por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de referencia, normalmente diagnosticado en personas sin clínica específica, sin antecedentes y que no están en tratamiento por una enfermedad tiroidea. Anteriormente se ha denominado en algunos textos como “insuficiencia tiroidea leve”, que representa una fase previa o evolutiva en donde las alteraciones estructurales y/o funcionales de la producción o síntesis de hormonas tiroideas son leves y se tratan de compensar con la secreción elevada de TSH. La prevalencia es elevada, y oscila entre el 2.5%-7.5%, siendo mayor en mujeres y en personas de edad avanzada, en quienes puede llegar, incluso hasta el 20%. Los pacientes que presentan esta condición en su mayoría son asintomáticos, aunque, hay cierto número de ellos en quienes se pueden detectar algunos síntomas inespecíficos durante el interrogatorio dirigido, como cansancio, resequedad de piel, caída de cabello, depresión, deterioro de la memoria entre otros. Muchas veces esa falta de especificidad o forma de presentación tan insidiosa hacen que estos síntomas sean atribuidos a otras enfermedades o problemas relacionados con la edad como el envejecimiento o en el caso de las mujeres, la menopausia. Este problema es una de las afecciones que pasa de forma inadvertida en múltiples ocasiones en la consulta médica; son detectados en estudios de rutina o de forma casual. El hipotiroidismo subclínico también se asocia a múltiples factores de riesgo, que pueden, o no, tener una clara relación; se ha vinculado con trastornos del metabolismo de lípidos y con enfermedades cardiovasculares, en especial con la insuficiencia cardíaca y mortalidad por causas cardíacas. Este problema está actualmente siendo ignorado e infradiagnosticado, debiendo reforzar la educación sobre la realización de la identificación, diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar en primer lugar, el desarrollo de hipotiroidismo franco y las complicaciones y alteraciones que se han descrito. Es una entidad más frecuente de lo que se cree y por tanto el médico lo debe tener presente, así como también debe tener presente cualquier condición que sugiera la aparición de dicho problema.

Dr. Geovani Palma Moreno

INTRODUCCIÓN

La tiroides es una glándula del sistema endocrino encargada de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), que desempeñan un trabajo crucial en la fisiología normal de prácticamente la totalidad de las células de los tejidos y órganos del cuerpo humano; en el presente trabajo se hace énfasis en el sistema cardiovascular. Las hormonas tiroideas se unen a receptores nucleares para realizar la mayoría de sus acciones y como resultado aumentan el metabolismo del organismo y además están reguladas por medio de un sistema de retroalimentación negativa. La pérdida de la regulación provoca disfunción de la glándula tiroides y como consecuencia disminución en la producción de hormonas (hipotiroidismo) o aumento en su síntesis (hipertiroidismo).^{1, 2, 3, 4}

El hipotiroidismo puede ser manifiesto cuando hay disminución de hormonas tiroideas y por lo tanto aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH); o subclínico cuando la TSH, que se aumenta de manera compensatoria logra mantener los niveles normales de hormonas tiroideas. Existen varios factores de riesgo que predisponen la aparición del hipotiroidismo subclínico, entre los cuales figuran el sexo femenino, la vejez, la raza blanca, la ingesta inadecuada de yodo, el índice de masa corporal (IMC) en rangos de sobrepeso y obesidad y la presencia de anticuerpos antitiroideos.^{1, 5, 6}

El hipotiroidismo subclínico es una entidad ampliamente estudiada, cuya prevalencia es del 4-10% a nivel mundial, sin embargo, como su nombre lo denota, la mayoría de las veces es asintomática por lo que puede pasar desapercibida; por ello su diagnóstico ocurre principalmente de manera incidental al realizar estudios de tamizaje por otras causas. El problema de no detectar el hipotiroidismo subclínico a tiempo es que puede tener efectos similares que el hipotiroidismo, tales como aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. También es importante resaltar que en Guatemala no existen estudios sobre hipotiroidismo subclínico y su implicación en la enfermedad cardiovascular, por lo que puede pasar por alto su importancia en la práctica médica general.^{7, 8, 9}

Debido al papel fundamental de las hormonas tiroideas para la función del sistema cardiovascular, cualquier desequilibrio en los niveles de estas tiene consecuencias para la salud del corazón. Los principales mecanismos que se observan en a nivel cardiovascular como consecuencia del hipotiroidismo subclínico son dislipidemia, aumento de la resistencia vascular, disfunción endotelial, disfunción del aparato contráctil del miocardio y del sistema de conducción del corazón, a su vez, predisponen a enfermedades como

hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, arritmias e incluso la muerte.^{6, 10, 11, 12}

El presente trabajo es una monografía de tipo descriptiva, que se elaboró recopilando información de fuentes como revistas y libros médicos con información basada en evidencia, utilizando motores de búsqueda como PubMed, Google Académico, Hinari, UpToDate y BVS. Se buscaron los términos hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular, en los idiomas español e inglés y se incluyeron artículos que tuvieran información sobre estos temas en pacientes adultos, hombres y mujeres, de 18 a 65 años, descartando a mujeres embarazadas. Se realizó un esquema de los capítulos a abordar y se utilizó el programa de Mendeley, en donde se reunió toda la información para tomar los datos más importantes y posteriormente para la elaboración de citas bibliográficas en el estilo Vancouver.

El trabajo consta de cuatro capítulos que examinan información sobre (1) anatomía y fisiología de la tiroides, (2) hipotiroidismo subclínico, (3) hipotiroidismo subclínico y riesgo de enfermedad cardiovascular y (4) tratamiento del hipotiroidismo subclínico; y un capítulo de análisis.

Se concluyó que el hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular debido a los mecanismos fisiopatológicos que se desarrollan, a través de acciones genómicas y no genómicas, que alteran la bioenergética de las mitocondrias en los miocardiocitos, la regulación de la glicemia, los niveles de lípidos circulantes, la resistencia del músculo liso vascular, la contractilidad del miocardio y el sistema de conducción del corazón.^{13, 14} Además, se evidenció que el hipotiroidismo subclínico leve (TSH 4.50-7.00 mU/L) se relaciona con un riesgo menor de enfermedad cardiovascular y no así cuando los niveles de TSH son >10.00 mU/L.^{15, 16, 17} Por lo tanto, las recomendaciones para su tratamiento con levotiroxina se limitan para pacientes que presentan niveles de TSH >10.00 mIU/L o pacientes con TSH <10.00 mIU/L que presenten factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades o síntomas de hipotiroidismo.^{4, 5, 18, 19, 20}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Descripción del problema

Las hormonas tiroideas son secretadas por la glándula tiroides. El 93% de hormonas con actividad metabólica secretadas por la tiroides corresponde a la tetrayodotironina (tiroxina, T4) y el 7% a la triyodotiroinina (T3). Sin embargo, hasta un 50% de la tiroxina se convierte en T3, la cual es cuatro veces más potente debido a que el 90% de los receptores intracelulares de los tejidos diana tienen mayor afinidad por esta hormona.^{1, 21}

La función adecuada de estas hormonas depende de un sistema de retroalimentación negativa, el eje hipotálamo-adenohipófisis-tiroides. A nivel hipotalámico se secreta la hormona liberadora de tirotrópina (TRH – *Thyrotropin Releasing Hormone* – por sus siglas en inglés o tiroliberina), la cual estimula a la adenohipófisis, que libera una glucoproteína llamada hormona estimulante de la tiroides (TSH – *Thyroid Stimulating Hormone* – por sus siglas en inglés o tirotrópina), cuyos niveles normales se encuentran en 0.50 - 4.00 mU/L. A su vez, la TSH estimula la secreción de T3 y T4, las cuales circulan unidas a proteínas plasmáticas o en su porción libre (T3L, T4L), estas últimas se unen a los tejidos diana en donde llevan a cabo su función.^{1, 2} La función general de las hormonas tiroideas consiste en un aumento del metabolismo en todo el organismo hasta en un 50%, además tienen un papel importante en la activación de la transcripción nuclear de múltiples genes para la síntesis de proteínas. A nivel cardiovascular, las hormonas tiroideas generan mayor flujo sanguíneo a los tejidos por dilatación vascular, aumento de la frecuencia cardíaca, fuerza de contracción del miocardio y regulación de la presión arterial.^{1, 21}

La pérdida del balance a cualquier nivel del eje hipotálamo-adenohipófisis-tiroides tiene como consecuencia un aumento o descenso de las hormonas tiroideas. El hipertiroidismo se caracteriza por el aumento en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas, resultando en niveles elevados de T3L y T4L, lo que provoca disminución del nivel de TSH. Por el contrario, en el hipotiroidismo hay disminución en la secreción de hormonas tiroideas, lo cual ocasiona niveles disminuidos de T3L y T4L con la consecuente elevación de la TSH.^{3, 4}

En el hipotiroidismo subclínico, también conocido como hipotiroidismo leve, se encuentra que la TSH se eleva de manera compensatoria para evitar que los niveles de las hormonas tiroideas descendan.²² Clínicamente, los pacientes pueden presentar síntomas como fatiga, aumento de peso, piel seca, estreñimiento, entre otros; aunque la mayoría de pacientes son asintomáticos.¹⁸ El diagnóstico se realiza evidenciando niveles dentro del

rango de referencia de las hormonas tiroideas T4L y T3L sumado a elevación de la TSH sérica.^{5, 10, 18} El hipotiroidismo subclínico puede clasificarse según el nivel de TSH en leve (4.00-10.00 mU/L) y severo (>10 mU/L).⁷ La etiología en el 60-80% de casos suele ser tiroiditis autoinmune, mientras que en poblaciones donde la deficiencia de yodo es endémica esta es la principal causa.^{1, 5, 6}

Cuando ocurre un desequilibrio en el metabolismo de las hormonas tiroideas las funciones cardiovasculares se pueden ver alteradas. En el hipotiroidismo subclínico, el daño a nivel cardiovascular depende del valor de TSH, siendo más pronunciado en pacientes con concentraciones >10.00 mU/L.^{9, 23} Se conocen algunos mecanismos por los que hipotiroidismo subclínico ocasiona enfermedad cardiovascular como dislipidemia, disfunción endotelial, aterosclerosis, aumento de la resistencia vascular periférica y efectos directos en el miocardio; causando como consecuencia enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial e incluso la muerte, hasta en un 14.3% en la población en general.^{2, 6, 10, 11, 12}

Se estima que el 55% de pacientes con TSH >6.00 mU/L eventualmente progresarán a hipotiroidismo manifiesto, sobre todo aquellos pacientes que presentan anticuerpos antiperoxidasa o antitiroglobulina positivos. Generalmente, el tratamiento de los pacientes con hipotiroidismo subclínico está indicado cuando los niveles de TSH son >10.00 mU/L y/o si presentan sintomatología; cabe mencionar que el manejo debe ser integral, teniendo como objetivo evitar la progresión a hipotiroidismo manifiesto y disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.^{6, 10, 12, 23}

El hipotiroidismo subclínico es un problema que afecta al 4-15% de la población adulta a nivel mundial.¹ La prevalencia puede variar de acuerdo a características sociodemográficas, encontrando que afecta hasta el 20% de mujeres mayores de 60 años de edad de edad y también a poblaciones en las que el consumo de yodo es deficiente.⁴ En la población adulta, en Europa se estima que afecta al 5-10% y en Estados Unidos al 5-10%.^{18, 21} En algunos países de América Latina como Chile, la prevalencia el hipotiroidismo subclínico es de 3.4%, en Argentina de 6.25%, en Venezuela del 9.6% y por último en Costa Rica se evidencia en el 11.8%.⁷

En Guatemala no se encontraron datos recientes sobre la epidemiología de hipotiroidismo subclínico. El hipotiroidismo subclínico es un problema que merece ser estudiado, dada la función de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular y el daño que se produce en este al existir una función deficiente de estas hormonas, aumentando el riesgo de las cardiopatías mencionadas con anterioridad. Por lo tanto, la importancia de

este estudio es lograr una mejor comprensión del hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo cardiovascular para diagnosticar y tratar oportunamente esta patología, de acuerdo con las guías y estudios más recientes.^{1, 18, 10}

Por lo anterior, se investigó sobre el hipotiroidismo subclínico en pacientes adultos de 18 a 65 años que presentaron algún evento cardiovascular para comprender los mecanismos fisiopatológicos por los que el hipotiroidismo subclínico figura como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y definir si estos pacientes se han beneficiado con el tratamiento de reemplazo hormonal con levotiroxina.

Esta monografía se realizó para resolver la pregunta de investigación: ¿por qué el hipotiroidismo subclínico se ha considerado un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en adultos?

OBJETIVOS

Objetivo general

Entender por qué el hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Objetivos específicos

1. Describir la fisiología de la tiroides, hipotiroidismo subclínico y los mecanismos por los que actúa en el sistema cardiovascular.
2. Describir las alteraciones provocadas en el hipotiroidismo subclínico, consideradas factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular.
3. Exponer el manejo actual de pacientes diagnosticados con hipotiroidismo subclínico con enfermedad cardiovascular subyacente.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

- **Tipo de estudio:** Monografía de compilación
- **Diseño:** Descriptiva
- **Descriptores:** Se utilizaron seis Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) principales: “Deficiencia de la hormona estimulante de la tiroides”, “deficiencia de TSH”, “hipotiroidismo subclínico”, “enfermedades cardiovasculares”, “sistema cardiovascular”, “adultos”. Se especificaron tanto en idioma español como en idioma inglés y se relacionaron por medio de los operadores lógicos “AND”, “OR” y “NOT”.
- **Selección de fuentes de información:** Se seleccionaron como fuentes de información revistas médicas y libros de medicina que contienen información basada en evidencia. Se buscó información en inglés y español; se priorizaron las publicaciones de los años 2011 a 2020, sin embargo, se tomaron en cuenta publicaciones de años anteriores sobre aspectos como fisiopatología, bioquímica y semiología cuya información tenga validez actual o contenga datos históricos valiosos. Se tomaron en cuenta estudios con diseños de tipo descriptivo, casos y controles, cohorte, revisión sistemática y metaanálisis.
- **Selección de material a utilizar:** La unidad de estudio fueron los artículos y/o capítulos de libros que con información sobre hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres adultos de 30 a 65 años, ya que, en los pacientes mayores de 65 años, el hipotiroidismo subclínico puede ser un hallazgo normal debido al proceso de envejecimiento.^{3,9} Se excluyeron estudios que abarquen información sobre mujeres embarazadas, debido a que las complicaciones del hipotiroidismo subclínico en este grupo de pacientes son mayormente obstétricas (aborto espontáneo, preeclampsia); además, en el embarazo el metabolismo de la hormona tiroidea aumenta fisiológicamente, los valores de corte para el diagnóstico y tratamiento varían de las mujeres no embarazadas por lo que se escapa de los objetivos.^{5, 24, 25}
- **Análisis:** La información recolectada se revisó para utilizar únicamente los artículos de mayor relevancia para la monografía, para analizarla se clasificaron los artículos en diferentes carpetas según el capítulo donde sería de mayor utilidad, se subrayó

la información más importante, posteriormente se redactaron en orden los capítulos que responden a los objetivos de investigación. Para la redacción de las referencias se utilizó el programa de Mendeley para exportarlas posteriormente en el documento de Word y se revisó que estén redactadas correctamente en estilo Vancouver, de acuerdo con las normas establecidas en la Biblioteca de la Facultad de Medicina USAC. Los motores de búsqueda que se utilizaron fueron los siguientes: PubMed, EMBASE, UpToDate, Cochrane, Google académico, Hinari, BVS.

CAPÍTULO 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA TIROIDES

Sumario

- Anatomía de la glándula tiroides
- Síntesis de las hormonas tiroideas
- Metabolismo de las hormonas tiroideas
- Transporte de las hormonas tiroideas
- Regulación de la función tiroidea y la acción hormonal
- Funciones de las hormonas tiroideas
- Relación de las hormonas tiroideas y el sistema cardiovascular

La glándula tiroides es un órgano fundamental para el funcionamiento del metabolismo del cuerpo humano. A continuación, se describe su anatomía e histología; el proceso de síntesis de hormonas tiroideas, que consta de cuatro pasos: atrapamiento del yoduro, oxidación del yoduro, organificación de la tiroglobulina y acoplamiento de yodotirosinas. Se examina también el metabolismo de estas hormonas y el transporte a través de los capilares sanguíneos para realizar su acción en las células diana. Además, se describe la regulación de la producción de las hormonas tiroideas a través de retroalimentación negativa por medio del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Por último, se describe brevemente las funciones que las hormonas tiroideas realizan en distintos órganos y sistemas y se ejemplifican algunos casos en los que existe aumento o disminución de las hormonas tiroideas.

1.1 Anatomía de la glándula tiroides

La tiroides es una glándula con un peso aproximado de 10 a 20 gramos en un adulto normal. Se localiza en la base del cuello, a ambos lados de la parte inferior de la laringe y la parte superior de la tráquea. La tiroides está compuesta por dos lóbulos laterales unidos por un istmo; aunque en algunas ocasiones presenta un lóbulo piramidal, el cual es un vestigio del conducto tirogloso, que está relacionado con su origen embrionario.^{2, 26, 27}

La glándula tiroides obtiene su irrigación a través de las arterias tiroideas superiores e inferiores; el drenaje venoso está a cargo del plexo venoso tiroideo, conformado por las venas tiroideas superiores, medias e inferiores; mientras que el drenaje linfático ocurre a través de nódulos linfáticos prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales, que drenan en los nódulos cervicales superiores y profundos inferiores. La inervación de la glándula proviene de los ganglios simpáticos cervicales superior, medio e inferior, que llegan a la glándula a través de los plexos periarteriales cardiacos y tiroideos superior e inferior, cuya función es vasomotora y no

secretomotora, ya que la secreción de la glándula tiroides es regulada hormonalmente por la hipófisis.²⁶

Histológicamente, la tiroides está compuesta por quistes denominados folículos, separados por tejido conectivo interfolicular. Los folículos son la unidad estructural y funcional y se componen de epitelio simple cúbico, que rodea un espacio lleno de una sustancia llamada coloide. El coloide es el producto de la secreción de las células foliculares y su componente principal es la tiroglobulina, una glucoproteína precursora de las hormonas tiroideas. Los folículos tiroideos están compuestos por células foliculares y células C. Las células foliculares son cúbicas, aunque su altura también depende del estado funcional de la glándula, siendo planas cuando está relativamente inactiva y cilíndricas cuando tiene gran actividad. Las células foliculares se encargan de la síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas. El ciclo se caracteriza porque la síntesis es parcialmente extracelular y el almacenamiento es en la luz folicular.²⁷

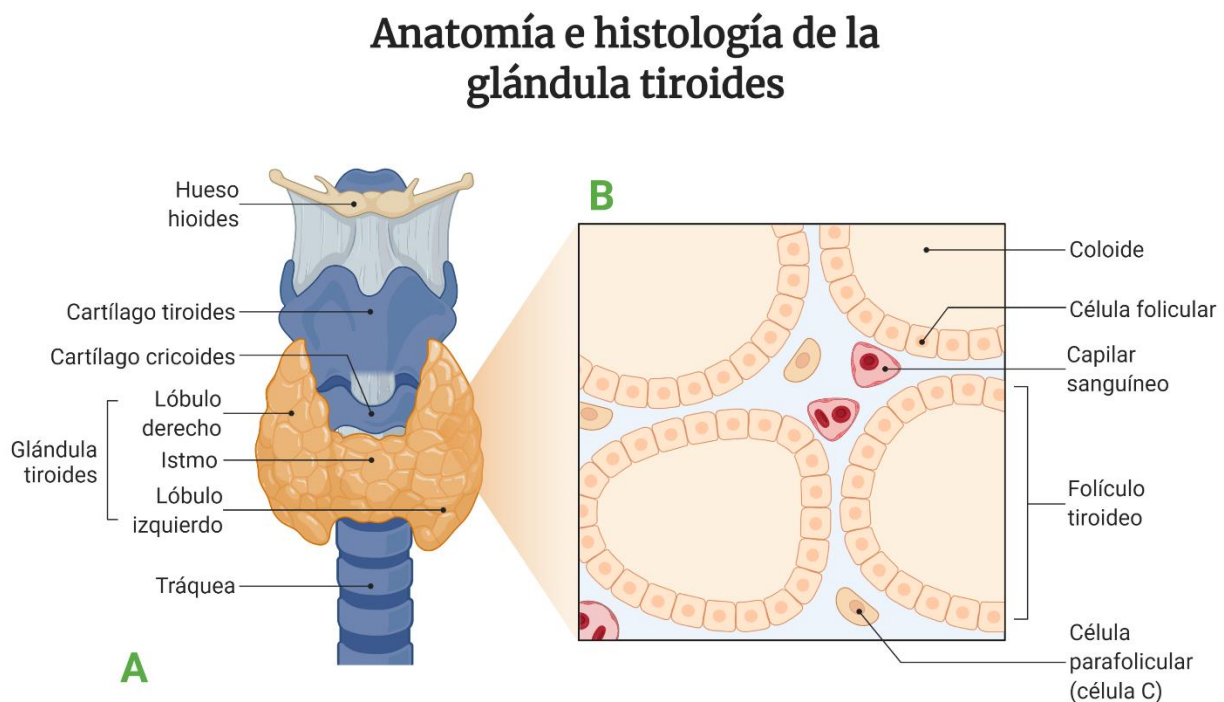


Figura 1. A. Anatomía de la glándula tiroides y sus relaciones anatómicas. B. Histología de la glándula tiroides. **Fuente:** plantilla de BioRender.com ²⁸

1.2 Síntesis de las hormonas tiroideas

La síntesis de hormonas tiroideas requiere la presencia de yodo, el cual se obtiene a través de la dieta; según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda una ingesta diaria de 150 µg en los adultos.^{2, 21} El yodo que se ingiere por vía oral se absorbe como yoduro y se distribuye en el líquido extracelular, donde también hay yoduro liberado por la tiroides y por la desyodación extratiroidea de las yodotironinas. Luego de que las células tiroideas han retirado selectivamente una quinta parte del yoduro y lo hayan empleado para la síntesis de hormonas tiroideas, el resto regresa a la reserva de líquido extracelular y finalmente hasta el 70 a 80% del yodo de la dieta se excreta en la orina.^{1, 2, 21}

El primer paso para la síntesis de hormonas tiroideas es el atrapamiento del yoduro, el cual consiste en el transporte de los yoduros séricos hacia la glándula tiroides. La captación de los yoduros ocurre por transporte activo a través de la membrana basal, en donde se encuentra una proteína conocida como simportador de yoduro y sodio (NIS – *Sodium and iodine symporter* – por sus siglas en inglés), que cotransporta el ion yoduro a lo largo de dos iones de sodio utilizando la energía de la bomba sodio-potasio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa), que también se encuentra en la membrana basal y bombea sodio al exterior de la célula, estableciendo una baja concentración de sodio intracelular y un gradiente para facilitar la difusión de sodio hacia la célula. El transporte del yoduro a través del NIS en una glándula tiroides normal logra que la concentración de yoduro libre sea 30 a 40 veces mayor que la del plasma. El principal mecanismo regulador del atrapamiento de yoduro es la concentración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH – *thyroid stimulating hormone* – por sus siglas en inglés), así como grandes cantidades de yoduro, lo cual suprime el NIS. Además, el ion perclorato (ClO_4^-) compite con el yoduro por el NIS.^{1, 21}

El segundo paso para la síntesis de hormonas tiroideas requiere que el yoduro que se encuentra libre en las células foliculares se transporte hacia la luz folicular, lo cual logra a través de difusión facilitada utilizando una molécula de cotransporte de cloruro-yoduro, conocida como pendrina. En la luz folicular ocurre la oxidación del yoduro (I^-), esta reacción es catalizada por la enzima peroxidasa tiroidea (TPO – *thyroid peroxidase* – por sus siglas en inglés) y su peróxido de hidrógeno (H_2O_2) acompañante. El yoduro oxidado se convierte en yodo naciente (I^0), o bien I_2 o I_3^- , los cuales pueden incorporarse a los aminoácidos de tirosina de la molécula de tiroglobulina para formar las hormonas tiroideas.^{1, 2, 21}

El tercer paso es la organificación de la tiroglobulina, durante la cual el yodo oxidado se une a través de un enlace covalente a alrededor del 10% de residuos de tirosina de la molécula de tiroglobulina; esta reacción también es catalizada por la enzima peroxidasa tiroidea y tiene lugar en la luz folicular en estrecha relación con la superficie apical.^{1, 2}

La tiroglobulina es una glucoproteína con un peso de 660 kilodalton (kD), está compuesta de dos subunidades unidas de forma no covalente, cada subunidad contiene 5496 aminoácidos y aproximadamente 140 residuos de tirosilo, pero solo 4 sitios de tirosilo en cada molécula están orientados estéricamente para la unión con el yodo oxidado. La parte proteica de la tiroglobulina se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso, donde también se adiciona una parte de los carbohidratos y en el aparato de Golgi se agregan el resto; los dímeros de tiroglobulina se incorporan en vesículas subapicales, que migran a la membrana apical. La fusión de la membrana de las vesículas con la membrana apical incorpora a la peroxidasa tiroidea en la membrana apical, por lo que en el borde apical-coloide es donde ocurre la yodación de los residuos de tirosina.^{2, 21}

La enzima peroxidasa tiroidea (TPO) es una glucoproteína con un peso de 102 kD y cataliza las reacciones de oxidación de yoduro y la formación del enlace covalente del yodo a los residuos de tirosina de la tiroglobulina. La TSH estimula la expresión del gen TPO para la síntesis de la enzima en el retículo endoplásmico rugoso, luego la glucosilación ocurre en el aparato de Golgi y finalmente se une a la superficie apical a través de vesículas exocíticas para liberarse a la luz folicular y actuar como catalizador de las reacciones mencionadas. Los fármacos tiocarbamida, incluidos metimazol, carbimazol y propiltiouracilo (PTU), son inhibidores competitivos de la TPO, por lo que bloquean la síntesis de hormonas tiroideas y son útiles en el tratamiento del hipertiroidismo.^{2, 21}

El peróxido de hidrógeno requerido se genera mediante una nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa en presencia de cationes de calcio, un proceso que también es estimulado por TSH.²¹

El cuarto paso es el acoplamiento, ocurre dentro de la molécula de tiroglobulina, en donde se unen pares de moléculas de yodotirosinas, monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), para formar las yodotironinas. La reacción también es catalizada por la TPO. El proceso de acoplamiento implica la oxidación de dos residuos de yodotirosilo que se encuentran en proximidad por las estructuras terciarias y cuaternarias de tiroglobulina, su enlace como un intermedio de éter de quinol y la división de este para formar una yodotironina. La tetrayodotironina (T4 o tiroxina) se forma por la unión de dos moléculas de diyotirosina y es el principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento. Para formar la 3,5,3'-triyodotironina (T3), una molécula de monoyodotirosina se une con una de diyodotirosina, lo cual representa la quinceava parte del total de hormonas sintetizadas. También se forman pequeñas cantidades de 3,3',5-triyodotironina (T3 inversa o rT3) mediante acoplamiento de diyodotirosina con monoyodotirosina, aunque no parece tener importancia funcional en los seres humanos.^{1, 2, 21}

Al final de la síntesis de las hormonas tiroideas la glándula tiroidea puede almacenar grandes cantidades en la tiroglobulina contenida en el coloide de los folículos tiroideos; alrededor

de tres cuartas partes de tirosina yodada nunca se convierten en hormona tiroidea, por lo que al final, cada molécula de tiroglobulina contiene aproximadamente seis moléculas de monoyodotirosina, cuatro de yodotirosina, dos de tiroxina y 0.2 de T3.^{1,2} Sin embargo, para que las hormonas tiroideas efectúen su acción deben separarse de la molécula de tiroglobulina. Durante este proceso, las células apicales emiten pseudópodos que rodean porciones de coloide, formando vesículas de pinocitosis que se absorben por la célula; luego los lisosomas citoplasmáticos se funden con las vesículas para formar fagolisosomas, que contienen proteasas digieren la tiroglobulina liberando las hormonas tiroideas T4, T3, así como yodotirosinas inactivas, péptidos y aminoácidos individuales. También un pequeño porcentaje de T4 es convertido en T3 en esta etapa.^{1, 2, 21}

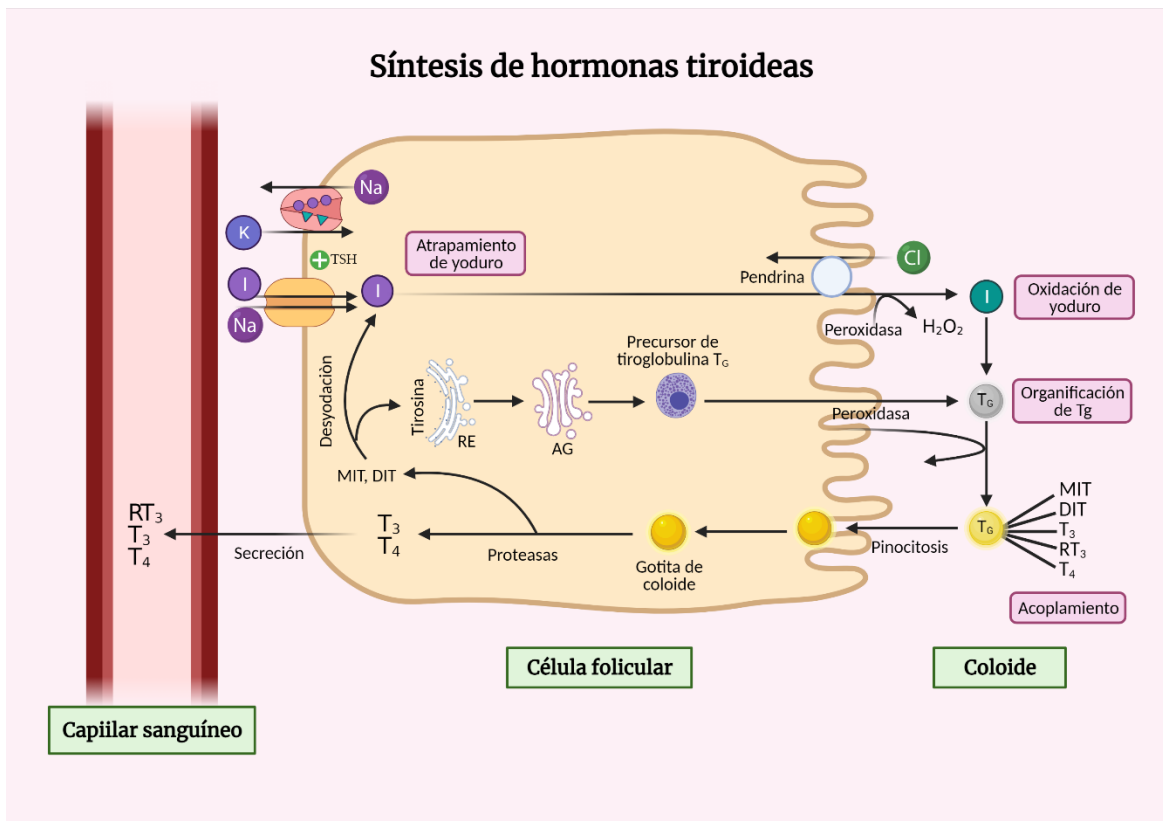


Figura 2. Síntesis de hormonas tiroideas. AG, aparato de Golgi; DIT, diyodotirosina; I (morado), ion yoduro, I₂ (azul), I₂ (yodo); MIT, monoyodotirosinas; RE, retículo endoplásmico; RT₃, triyodotironina inversa; T₃, triyodotirosina; T₄, tiroxina, T_G, tiroglobulina. **Fuente:** Elaboración propia en BioRender.com, tomado de Hall J. Guyton y Hall Tratado de fisiología médica. ^{1, 28}

1.3 Metabolismo de las hormonas tiroideas

La tiroxina y triyodotironina activas son secretadas al líquido extracelular y entran en la circulación, mientras que las yodotirosinas DIT y MIT son desyodadas por la enzima desyodasa intratiroidea, una flavoproteína dependiente de NADPH que se encuentra en las mitocondrias y microsomas y que actúa sobre las yodotirosinas MIT y DIT, pero no sobre T3 y T4. La mayor parte del yoduro liberado se reutiliza para la síntesis de hormonas. La TSH estimula la secreción

de hormona tiroidea e inhibe el exceso de yoduro y litio. Las moléculas de tiroglobulinas intactas también se liberan normalmente de las células tiroideas y circulan en la sangre.^{2, 21}

En condiciones normales, la cantidad de producción diaria en la tiroides de T4 es de 80 a 100 µg y la reserva extratiroidea de T4 contiene 800 a 1000 µg. La tiroxina se degrada a una tasa de 10% por día y aproximadamente el 80% es desyodado, el 40% para formar T3 utilizando la 5'-desyodasa y el otro 40% para formar rT3, a través de la desyodación del anillo interno de T4 (5-desyodación). El 20% restante se conjuga con otras moléculas para formar metabolitos biológicamente inactivos. La producción total de T3 es de 30 a 40 µg diarios, de los cuales el 80% proviene de la monodesyodación del anillo externo periférico de T4 en los tejidos extratiroideos, en particular el hígado, los riñones y el músculo esquelético; la reserva extratiroidea es de 50 µg, la mayoría intracelulares. La degradación de T3 ocurre a través de desyodación, a una tasa de 75% por día. Debido a que la T3 tiene una mayor afinidad de unión por los receptores T3 nucleares que afectan la acción de la hormona tiroidea, esta monodesyodación genera una yodotironina biológicamente más activa.²

Existen 3 tipos de desyodasas que están presentes, según su afinidad, en los diferentes tejidos donde ocurren las reacciones de desyodación. En general, las funciones de las desyodasas consisten en la modulación tisular local y celular de la hormona tiroidea, la detección rápida de los cambios en la concentración de las hormonas tiroideas y la regulación las acciones de estas hormonas desde el desarrollo fetal.²¹

La 5'-desyodasa tipo 1 es la más abundante, y contiene un resto de selenocisteína que se encuentra en el sitio de desyodación activa. Los tejidos donde se encuentra son el hígado, riñón, glándula tiroides, músculo esquelético y cardiaco, entre otros; su función principal es proporcionar T3 a la circulación. La actividad de la desyodasa tipo 1 aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo. Los fármacos que la inhiben son el antitiroideo tionamida, amiodarona y radiocontraste de yodo, mientras que el metimazol no tiene efecto en esta enzima. La deficiencia de selenio en la dieta puede alterar la conversión de T4 a T3.^{21, 29}

La 5'-desyodasa tipo 2 está presente principalmente en el cerebro y la hipófisis, donde mantiene un nivel constante de T3 intracelular en el sistema nervioso central. Esta enzima actúa como amortiguador en los cambios del nivel de T4 plasmáticos en el cerebro y la hipófisis debido a que es muy sensible a T4; por lo cual, si la concentración plasmática de T4 disminuye, la concentración de la enzima aumenta, por el contrario, si la concentración de T4 es elevada, provoca la disminución de esta enzima, con el fin de regular el nivel de T3 intracelular y mantener las funciones neuronales en homeostasis.^{21, 29}

La 5'-desyodasa tipo 3 se encuentra en las vellosidades coriónicas de la placenta y en las células gliales del sistema nervioso central, donde inactiva la T4 y T3, convirtiéndolas en rT3 y T2

respectivamente. Sus niveles aumentan en el hipertiroidismo y disminuyen en el hipotiroidismo, por lo que previene el exceso o deficiencia de T4 en el feto y el cerebro. La desyodasa placentaria tipo 3 acelera la eliminación de T4 en mujeres embarazadas, lo que explica en parte el aumento de las necesidades de dosis de T4 en mujeres hipotiroideas.^{21, 29}

1.4 Transporte de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas circulan en la sangre unidas a proteínas plasmáticas y solo el 0.04% de T4 y el 0.4% de T3 están libres y disponibles para ejecutar su acción en los tejidos diana. Hay tres proteínas principales: la globulina de unión a tiroxina (TBG – *thyroxine-binding globulin* – por sus siglas en inglés), transtirretina (antes llamada prealbúmina fijadora de tiroxina) y la albúmina. La tiroxina se une en un 75% a la TBG, en 10% a la transtirretina y 12% a albúmina. El 80% de tridoyotironina se une a TBG, el 5% a transtirretina y 15% a albúmina. La unión a proteínas plasmáticas permite el suministro sanguíneo de yodotironinas, ya que son poco solubles en agua, además crea una reserva de hormonas tiroideas circulantes con una vida media plasmática de siete días en el caso de T4 y un día para T3 y asegura la distribución homogénea en los tejidos diana. Debido a que la mayor parte de las hormonas tiroideas está unida a proteínas, los cambios en la concentración de estas proteínas tienen un gran efecto en las concentraciones totales de T3 y T4, pero no alteran las concentraciones de las hormonas libres ni su metabolismo, ya que es la porción libre la que determina la actividad biológica de las hormonas.^{2, 21}

La globulina de unión a tiroxina (TBG) es una glucoproteína de 54 kD sintetizada en el hígado, es miembro de la familia SERPIN antiproteasas de serina compuestas por una sola cadena polipeptídica, a la que se unen cuatro cadenas de carbohidratos que contienen aproximadamente 10 residuos de ácido siálico. Cada molécula de TBG tiene un sitio único de unión para T4 o T3, su afinidad para T4 es muy alta, mientras que para T3 es más débil. Su alta afinidad de unión le permite transportar el 70% de hormonas tiroideas circulantes. La concentración sérica de TBG es de 15 a 30 µg/ml (280-560 nmol/L).^{2, 21}

La transtirretina es una proteína tetramérica sintetizada en el hígado de 55 kD de peso, compuesta de cuatro subunidades idénticas. Cada molécula tiene dos sitios de unión para T4, pero al ocuparse un sitio se disminuye la afinidad en el segundo. Su afinidad por T4 es 10 veces mayor que por T3. La disociación de T4 y T3 de la transtirretina es rápida, por lo que es una fuente de T4 fácilmente disponible. La concentración sérica de transtirretina es de 25 mg/dl (4.6 mmol/L).^{2, 21}

La albúmina se une con menor afinidad que TBG o transtirretina, pero su alta concentración plasmática da como resultado el transporte del 15% de T4 y T3 circulantes. La rápida tasa de disociación la convierte en una fuente adicional de hormona libre para los tejidos.

La hipoalbuminemia, como ocurre en la nefrosis o cirrosis, se asocia con T4 y T3 totales bajas, pero los niveles de hormonas libres son normales.²¹

Debido a la gran afinidad de las proteínas de unión plasmáticas a las hormonas tiroideas, estas últimas se liberan con lentitud a las células de los tejidos diana. La mitad de la tiroxina en la sangre se libera a los tejidos cada 6 días aproximadamente, mientras que la mitad de la triyodotironina, debido a su menor afinidad, se libera en un día. Al entrar en las células diana, la T4 y T3 se unen de nuevo a las proteínas intracelulares, vuelven a almacenarse y se utilizan con lentitud por cierto periodo de tiempo.¹

1.5 Regulación de la función tiroidea y la acción hormonal

El crecimiento y la función de la glándula tiroidea están estrechamente regulados por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Además, existen otros mecanismos reguladores, como la concentración de yoduro, las desyodasas que se encuentran en la hipófisis y tejidos periféricos y por último la regulación a través del tipo de receptor con el que actúa T3, que media la respuesta de activación o represión del gen que induce.²¹

1.5.1 Hormona liberadora de tirotropina hipotalámica

La hormona liberadora de tirotropina hipotalámica (TRH – *thyrotropin-releasing hormone* – por sus siglas en inglés) es un tripéptido, piroglutamil-histidil-prolina amida (pyroGlu-His-Pro-NH₂), sintetizado por neuronas de los núcleos supraóptico y supraventricular del hipotálamo. La TRH se almacena en la eminencia media del hipotálamo y luego se transporta a través del sistema venoso porta-hipofisiario por el tallo hipofisiario hacia la hipófisis anterior, en donde controla la síntesis y liberación de la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH). La TRH también está presente en otros tejidos como cerebro, médula espinal, tracto gastrointestinal, páncreas y sistema reproductivo, sitios donde se desconoce su función exacta. La expresión del gen TRH está regulada negativamente por las hormonas tiroideas. Además, la TRH se metaboliza rápidamente, siendo su vida media en el plasma de aproximadamente tres minutos.^{2, 21}

La función de la TRH consiste en estimular las células tirotróficas en la hipófisis anterior para que produzcan tirotropina; esta acción la lleva a cabo a través de su unión a un receptor de membrana, miembro de la familia de receptores acoplados a proteína G, ubicado en las células secretoras de TSH y prolactina en la hipófisis anterior, para estimular la síntesis y liberación de hormonas. La unión al receptor de membrana activa el complejo cíclico productor de guanosina monofosfato y la cascada de señalización de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃), que libera Ca²⁺ intracelular y genera 1,2-diacilglicerol para finalmente activar la proteína cinasa C; esta vía coordina la transcripción de los genes que codifican las subunidades de TSH, su glucosilación y liberación.^{2, 21}

El ritmo de secreción de TSH estimulado por TRH es pulsátil, cuya amplitud media es de 0.6 mU/L cada 2 horas. Fisiológicamente, existe un ritmo circadiano en la liberación de TSH, por lo que en individuos sanos existe un nivel circulante máximo entre las 00 horas y las 4 a.m.²⁶

Otro mecanismo adicional para la secreción de TSH es la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas tiroideas a nivel de la hipófisis, lo cual regula a la baja el número de receptores de TRH en los tirótopos hipofisarios. Por lo tanto, en una persona con hipertiroidismo la amplitud del pulso de TSH y su pico nocturno se encuentran disminuidos o suprimidos y en una persona con hipotiroidismo, los pulsos de TSH y el pico nocturno aumentan.⁴

Existen algunas situaciones o sustancias que alteran la secreción de TRH y por lo tanto de TSH. La exposición al frío también algunas hormonas como la leptina y fármacos (p.ej. vasopresina y agonistas alfa adrenérgicos) aumentan la secreción de ambas.^{2, 21}

1.5.2 Hormona estimulante de la tiroides

La TSH es una glucoproteína de 28 kD compuesta por las subunidades α y β unidas de forma no covalente. La subunidad α es igual en otras glucoproteínas hipofisarias como la hormona estimulante del folículo (FHS – *Follicle Stimulating Hormone* – por sus siglas en inglés) y la hormona luteinizante (LH – *Luteinizing Hormone* – por sus siglas en inglés), y la hormona placentaria gonadotropina coriónica humana (hCG – *Human Chorionic Gonadotropin* – por sus siglas en inglés), mientras que la subunidad β es diferente para cada glucoproteína y es la que dicta su actividad biológica. La tasa de producción diaria de la TSH es de 40 a 150 mU/dl. La TSH circulante se detecta en concentraciones de 0.5 a 4.8 mU/L, el cual aumenta en hipotiroidismo y disminuye en el hipertiroidismo. La vida media plasmática de la TSH es de 30 minutos.^{2, 21}

La TSH se encarga de controlar el crecimiento de las células tiroideas y su producción hormonal, para lo cual se une a un receptor de TSH; este proceso está facilitado por los residuos de carbohidratos (glucosa, manosa y fucosa y los residuos de sulfato terminal o ácido siálico) de la TSH. La unión de la TSH con su receptor activa el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP – *cyclic adenosyn monophosphate* – por sus siglas en inglés) y la vía del fosfoinositol para la transducción de señales. El receptor de TSH es miembro de la familia de receptores acoplados a proteína G y es responsable de la activación de las vías de señalización que promueven el crecimiento de las células tiroideas y la síntesis y liberación de hormonas tiroideas.²¹

Entre los efectos de la TSH en la glándula tiroidea se encuentran los cambios que induce en las células foliculares en el borde apical-coloide para la reabsorción del coloide que contiene tiroglobulina, también induce el crecimiento de las células tiroideas individuales y regula todas las fases del metabolismo del yoduro. Otros efectos de la TSH incluyen una mayor transcripción de los ARNm para tiroglobulina y TPO; mayor incorporación de yoduro en MIT, DIT, T3 y T4; mayor

actividad de los lisosomas para mayor secreción de T3 y T4 de la glándula; y mayor actividad de la 5'-desyodasa tipo 1.²¹

La regulación de la secreción de la TSH está controlada a través de dos mecanismos. El primer mecanismo es el nivel de T3 en las células tiroideas, el cual regula la expresión de ARNm, la traducción y liberación de la TSH. El segundo mecanismo es a través de la TRH, ya que controla la glucosilación y liberación de la TSH. Además, otras hormonas como somatostatina y dopamina, y fármacos como agonistas de la dopamina y altas dosis de glucocorticoides reducen el nivel de TSH circulante. Incluso, algunas enfermedades sistémicas graves pueden inhibir la secreción de TSH y posteriormente causar un rebote de TSH conforme se recupera el paciente. Por el contrario, el hipertiroidismo manifiesto puede suprimir la concentración de TSH por debajo de los límites de detección.^{2, 21}

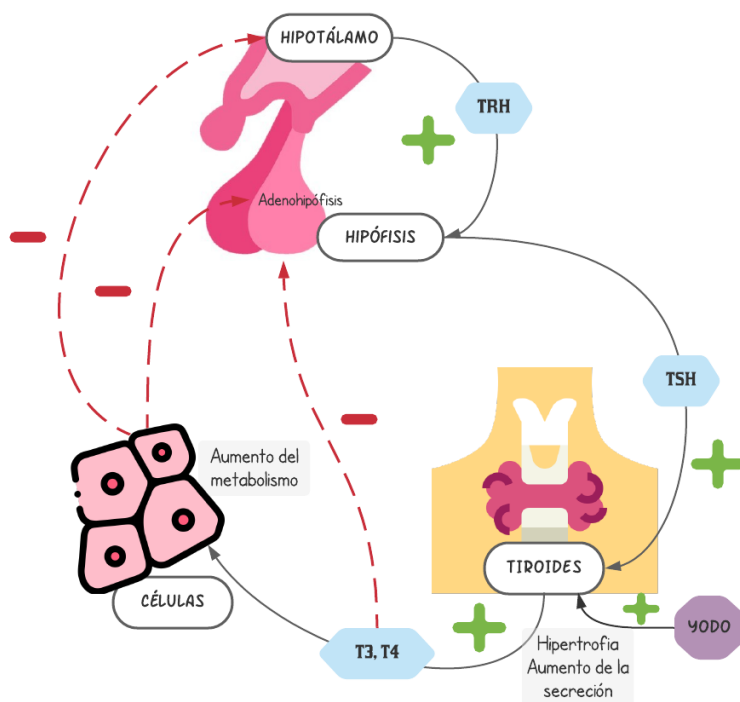


Figura 3. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. T3, triyodotironina; T4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides (tirotropina). **Fuente:** Elaboración propia, utilizando íconos de Flaticon.com. Tomado de Hall J. Guyton y Hall Tratado de fisiología médica. ^{1, 30}

1.6 Funciones de las hormonas tiroideas

Las acciones de la hormona tiroidea ocurren principalmente por la activación del proceso de transcripción nuclear de un alto número de genes. Por este motivo, en la gran mayoría de células del cuerpo humano el efecto de la hormona tiroidea es la síntesis de una gran cantidad de proteínas con funciones distintas, como enzimas, transportadoras, estructurales, entre otras. Al final se obtiene como resultado neto un aumento generalizado de la actividad metabólica funcional de todo el organismo.²

Las funciones que tienen las hormonas tiroideas sobre el organismo se producen por dos mecanismos distintos.^{1,21} El primero, se produce por la activación de la actividad genética, en la cual la hormona tiroidea ingresa a la célula para posteriormente unirse con el receptor nuclear de la hormona tiroidea e iniciar así el proceso de transcripción, el cual culmina con la síntesis de nuevas proteínas. El segundo mecanismo se explica a través de acciones no genómicas, las cuales se producen por la interacción directa de las hormonas tiroideas (T3, T4) con algunas enzimas, transportadores, mitocondrias y proteínas de membrana.²¹

Dentro de las funciones encontramos que la hormona tiroidea genera múltiples efectos en un gran número de órganos vitales entre los que se incluyen maduración del cerebro, crecimiento de múltiples tejidos, aumento de la producción de calor y del consumo del oxígeno, además de tener funciones importantes en el corazón, riñones, hígado, piel y músculo esquelético.¹

1.6.1 Metabolismo

Las hormonas tiroideas pueden aumentar la tasa de metabolismo basal desde un 60 a un 100% en casi todas las células del organismo. El mecanismo por el que actúan para aumentar el metabolismo es a través del incremento de la expresión génica de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa en los tejidos, además provoca aumento en la actividad y número de mitocondrias, lo cual produce una cantidad elevada de trifosfato de adenosina (ATP – *adenosine-triphosphate* – por sus siglas en inglés) lo que posteriormente culmina con la estimulación de la función celular.^{1,31}

La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa se encarga del transporte de los iones de sodio hacia fuera de la célula y los iones de potasio hacia dentro de la misma. El aumento de la función de esta bomba provoca incremento en el consumo de oxígeno, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal, lo cual da como resultado un aumento del metabolismo general del mismo.^{1,31}

Las hormonas tiroideas, dependiendo de su concentración, también actúan en el metabolismo a nivel de la síntesis o catabolismo de macronutrientes como lípidos o proteínas; no modifican la glicemia, pero sí están implicadas en la reabsorción de glucosa, gluconeogénesis y oxidación de glucosa.³¹

1.6.2 Consumo de oxígeno y producción de calor

El aumento del metabolismo, debido a la actividad celular mediada por la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa, como se explicó previamente, provoca un incremento en la tasa metabólica basal, producción de calor y consumo de oxígeno.^{1,32}

Las hormonas tiroideas al aumentar el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos producen termogénesis. El mecanismo por el que se regula la termogénesis también está mediado por las hormonas tiroideas a través del aumento del flujo sanguíneo, la sudoración y la

ventilación. En el hipertiroidismo aumenta la termogénesis, que da como resultado intolerancia al calor, mientras que en el hipotiroidismo ocurre lo contrario por lo que hay intolerancia al frío.^{1, 32}

1.6.3 Sistema nervioso

Las hormonas tiroideas estimulan el crecimiento, desarrollo y diferenciación del sistema nervioso central desde el periodo fetal. Además, aumentan la actividad de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) al aumentar el número de receptores beta en distintos órganos como el corazón, músculo, tejido adiposo y linfocitos.^{1, 21}

Las hormonas tiroideas, en especial la T3, estimula la vigilia, el estado de alerta y la capacidad de respuesta a estímulos externos. En el sistema nervioso periférico, aumenta los reflejos osteotendinosos, el tono y la motilidad gastrointestinal.³²

1.6.4 Funciones respiratorias

La hormona tiroidea T3 estimula la respuesta ventilatoria, aumentando la ventilación y frecuencia respiratoria, al detectarse hipoxia e hipercapnia en el centro respiratorio, logrando normalizar la concentración de oxígeno arterial. Además, está implicada en la función de los músculos respiratorios, por lo que, la disminución T3 puede causar, además de hipoventilación, debilidad de los músculos respiratorios,^{4, 5, 7, 8}

1.6.5 Funciones hematopoyéticas

Debido al aumento del metabolismo, estimulado por las hormonas tiroideas, se genera una mayor necesidad de oxígeno, por lo cual la hormona T3 estimula la producción de eritropoyetina en los riñones. Además, también está implicada en la absorción de folato y cobalamina a través del tracto gastrointestinal.^{5, 8}

1.6.6 Funciones gastrointestinales

A este nivel las hormonas tiroideas se encargan de la adecuada motilidad del tracto gastrointestinal, participan fundamentalmente en la función de la motilidad. Lo anterior se puede notar cuando existen cambios en los niveles de las hormonas tiroideas. En pacientes que presentan hipertiroidismo la motilidad gastrointestinal se ve acelerada, por lo que pueden presentar hiperdefecación; lo contrario ocurre en el hipotiroidismo en el cual las personas presentan una motilidad gastrointestinal disminuida con el signo clínico de estreñimiento.^{1, 21}

1.6.7 Funciones sobre el crecimiento

La importancia entre el crecimiento y las hormonas tiroideas está bien establecida. La hormona tiroidea regula la proliferación y/o acciones de diferenciación de múltiples tipos de células en el hueso incluyendo condrocitos, osteoblastos y osteoclastos. Sus efectos los realiza

al unirse al receptor de la hormona alfa o beta lo que regula un número de vías de factores de crecimiento como factor de crecimiento insulínico, proteína relacionada con hormona paratiroidea, factor de crecimiento fibroblástico, entre otros. Además de tener una función importante en el metabolismo de la hormona del crecimiento.¹⁷

Es una hormona muy importante para el crecimiento sobre todo en niños en edad de desarrollo. Un efecto importante de la hormona tiroidea consiste en el estímulo del crecimiento y del desarrollo del cerebro durante la vida fetal y en los primeros años de vida posnatal.¹

1.6.8 Funciones esqueléticas

Las hormonas tiroideas se encargan de aumentar el recambio óseo lo que lleva a una pérdida de minerales en el hueso lo que aumenta la cantidad de calcio en la sangre (hipercalcemia) y por consiguiente que se aumente su eliminación en la orina (hipercalciuria). El resultado final de un aumento en el recambio óseo inducido por las hormonas tiroideas genera una debilidad ósea lo que aumenta en gran medida el riesgo de fracturas en pacientes con hipertiroidismo.¹

1.6.9 Lípidos y carbohidratos

En el metabolismo de los lípidos la hormona tiroidea aumenta su movilización del tejido adiposo, lo que ocasiona una disminución en las reservas de grasa del organismo. Este factor incrementa asimismo la concentración plasmática de ácidos grasos libres y acelera considerablemente su oxidación por las células. Por lo tanto, el incremento de hormona tiroidea conduce a una disminución en la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, aunque eleva los ácidos grasos libres. De una forma inversa una disminución en la concentración de hormona tiroidea genera un aumento en la concentración plasmática de dichos lípidos lo que conduce a un depósito excesivo de lípidos en el hígado.^{1, 21}

La hormona tiroidea produce un aumento de la glicemia a través de distintas vías como la síntesis hepática de glucosa (gluconeogénesis), incrementando la degradación de glucógeno (glucogenólisis), así como la absorción intestinal de glucosa, por tal motivo, el aumento de hormona tiroidea puede producir problemas en pacientes con diabetes mellitus para un correcto control glicémico.^{1, 21}

1.6.10 Funciones endocrinas

Múltiples hormonas se ven influenciadas por la hormona tiroidea debido a que esta última puede alterar su síntesis, respuesta y aclaramiento. La hormona tiroidea tiene una función importante en el metabolismo de la hormona del crecimiento, las gonadotropinas, hormonas suprarrenales, entre otras. Esto toma importancia clínica debido a que cualquier alteración en las

hormonas tiroideas puede también alterar a otras hormonas y dar lugar a síntomas específicos de cada una de esas alteraciones.¹

1.6.11 Funciones neuromusculares

Al existir un aumento de las hormonas tiroideas se produce mayor recambio de proteínas y pérdida del músculo esquelético, lo que en última instancia puede conducir a la génesis de una miopatía en pacientes con hipertiroidismo. Además, los cambios de concentración de las hormonas tiroideas pueden alterar los reflejos osteotendinosos, pudiéndose observar hiperreflexia en el hipertiroidismo y una fase retardada de los reflejos en pacientes con hipotiroidismo.¹

Otra importancia clínica de los cambios en la concentración de hormona tiroidea en cuanto a la actividad diaria del individuo es que los pacientes con niveles elevados de hormona tiroidea presentan en su mayoría un estado de hiperactividad y los pacientes con hipotiroidismo presentan una disminución en la velocidad de realización de actividades diarias.¹

1.7 Relación de las hormonas tiroideas y el sistema cardiovascular

El corazón y la glándula tiroidea se encuentran estrechamente relacionados desde el punto de vista embriológico y, por lo tanto, fisiológico. Este concepto es apoyado por los predecibles cambios de la función cardiovascular en los distintos trastornos tiroideos, es por esto por lo que, las acciones de la hormona tiroidea en el aparato cardiovascular son las más importantes desde el punto de vista clínico.^{33, 34}

Las hormonas tiroideas presentan múltiples e importantes funciones a nivel cardiovascular, generando acciones tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos, lo que conduce a diversos cambios a nivel hemodinámico y efectos sobre los miocardiocitos a través de la expresión de varios genes.³⁵

1.7.1 Mecanismos de acción de la hormona tiroidea a nivel cardiovascular

Como se mencionó anteriormente las hormonas tiroideas tienen una función muy importante en el sistema cardiovascular. La acción de estas hormonas en los miocardiocitos, al igual que en el resto de los órganos y sistemas, se produce a través de la activación genómica, por medio de la unión de la hormona tiroidea con sus receptores tiroideos específicos en el compartimiento intranuclear, donde interactúan para generar acciones tanto activadoras como inhibitorias de la transcripción génica de algunas proteínas.^{33, 36}

Dentro del núcleo celular se cuentan con dos tipos de receptores para la unión de hormonas tiroideas (receptores alfa y beta), de los cuales los receptores alfa son los predominantes en el corazón y los responsables de la mayoría de las acciones a este nivel. Los

receptores alfa tienen una mayor afinidad por T3 que por T4, es por esto por lo que T3 tiene mayor implicación a nivel de las funciones cardiovasculares.^{15, 36, 36}

La unión de T3 con estos receptores, más la intervención de ciertos cofactores, produce la transcripción de secuencias de ADN que son conocidas como elementos de respuesta tiroidea, un proceso que termina con la producción de proteínas estructurales y proteínas con funciones regulatorias. En ausencia de T3, los receptores inhiben la transcripción de estos genes, produciendo un efecto contrario.³⁶

Las proteínas que se sintetizan por la activación genómica de la hormona tiroidea tienen una participación muy importante en los miocitos, específicamente en el transporte activo de calcio, lo que produce efectos sobre la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y retorno venoso, mediante la vasodilatación. El efecto de T3 generalmente aumenta la fuerza de contractilidad miocárdica (inotropismo positivo) y la velocidad de contracción sistólica (frecuencia cardíaca, cronotropismo positivo), además aumenta la velocidad de la relajación diastólica (lusitropismo positivo). En adición, presenta actividad sobre vasos sanguíneos en los cuales disminuye la resistencia vascular, incluyendo el tono vascular coronario e incrementa la angiogénesis.^{15, 33, 34, 36}

Además, T3 tiene acciones extranucleares que modulan la función de varios canales de sodio, potasio y calcio en el corazón. Estos efectos no genómicos tienen la ventaja de ser más rápidos en su respuesta.³⁶

1.7.2 Efectos de la hormona tiroidea a nivel cardiovascular

Las hormonas tiroideas actúan a nivel cardiovascular a través de diferentes mecanismos, los cuales aún están investigación. Sin embargo, se conocen algunos mecanismos, los cuales modifican diferentes componentes del sistema cardiovascular, tales como:

- Frecuencia cardíaca basal
- Excitabilidad sinusal
- Contractilidad miocárdica
- Precarga
- Resistencia vascular periférica
- Presión arterial ³⁶

1.7.2.1 Frecuencia cardíaca

El gasto cardíaco es regulado en parte por la frecuencia cardíaca, esta última determina la frecuencia con la que es eyectado el volumen sanguíneo del corazón, teniendo efecto tanto en la función sistólica como diastólica del mismo. Una frecuencia cardíaca aumentada conduce a un

aumento del trabajo del corazón lo que a su vez puede tener ciertas implicaciones con la contractilidad miocárdica.³⁴

Bajo la influencia de hormona tiroidea, la frecuencia cardíaca se eleva mucho más de lo que cabría esperar. Por consiguiente, se deduce que la hormona tiroidea ejerce un efecto directo sobre la excitabilidad del corazón, que a su vez aumenta la frecuencia cardíaca.¹

Este efecto sobre la frecuencia cardíaca es muy importante clínicamente, debido a que la taquicardia (frecuencia cardíaca acelerada) es uno de los signos o hallazgos del examen físico en los que el médico se basa para determinar si una persona presenta una cantidad excesiva de hormona tiroidea, o en caso contrario bradicardia en pacientes que tienen una disminución de hormona tiroidea. Se dice que la hormona tiroidea presenta un efecto cronotrópico positivo constante y que la taquicardia sinusal en reposo es el signo cardiovascular más común del hipertiroidismo, pudiendo aparecer otras patologías como fibrilación auricular en dichos pacientes.³⁴

1.7.2.2 Excitabilidad sinusal

La T3 aumenta la tasa de despolarización sistólica y la de repolarización diastólica, disminuyendo la duración del potencial de acción y el período refractario del miocardio auricular, así como el período refractario del nodo auriculo-ventricular. El mecanismo por el cual la T3 induce cambios electrofisiológicos está relacionado en parte por su efecto sobre el aumento de la densidad y permeabilidad de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa.³⁷

1.7.2.3 Contractilidad miocárdica

El término contractilidad miocárdica se refiere a la propiedad intrínseca del miocardio para producir trabajo. La hormona tiroidea produce una mayor activación enzimática en el corazón, lo que conduce a un aumento de la fuerza del miocardio. Sin embargo, cuando los niveles de hormona tiroidea aumentan de forma notable, la fuerza del miocardio disminuye, como resultado de un catabolismo proteico excesivo y prolongado. De hecho, algunos pacientes con hipertiroidismo grave fallecen por una descompensación cardíaca secundaria a un infarto de miocardio y a la sobrecarga cardíaca provocada por el mayor gasto cardíaco.^{1, 15, 34}

1.7.2.4 Precarga

El término precarga hace referencia a la fuerza ejercida sobre la pared ventricular durante el llenado cardíaco y, por lo tanto, corresponde a la tensión de la pared ventricular. La precarga presenta una función importante en la determinación del volumen ventricular, es por ello por lo que es una característica importante para la regulación del volumen sistólico del corazón. La regulación de la precarga depende en un gran porcentaje del retorno venoso, que a su vez

depende del tono venoso y la resistencia vascular periférica. El volumen sanguíneo total y la contracción auricular también pueden contribuir significativamente a regular la precarga cardíaca.

34, 37

Se ha demostrado que el volumen sanguíneo aumenta en respuesta a un aumento de hormona tiroidea lo que aumenta la precarga y por consiguiente aumenta el gasto cardíaco. Sumado a esto se ha establecido que hay un aumento de eritropoyetina por estimulación de hormona tiroidea, lo que también ayudaría al aumento de glóbulos rojos y del volumen sanguíneo.³⁷

1.4.2.5 Resistencia vascular

En el sistema cardiovascular las hormonas tiroideas no solo ejercen efectos en el corazón, sino también interactúan con los vasos sanguíneos tanto de forma genómica como no genómica. Normalmente el efecto neto es una reducción del tono vascular y participa en el mantenimiento de la remodelación de las arteriolas.^{15, 33}

Se sabe desde hace mucho tiempo que la T3 ejerce sus efectos directamente sobre los vasos al promover la relajación de las células musculares lisas. Algunos mecanismos propuestos que explican la relajación de los vasos sanguíneos son:

- Se ha demostrado que la T3 reduce la expresión del receptor tipo 1 de angiotensina II y reduce el incremento de calcio.
- T3 estimula la producción de óxido nítrico (NO – *nitric oxide* – por sus siglas en inglés), lo que resulta en un aumento en la disponibilidad de NO, y por lo tanto una mayor vasodilatación.
- Activación de los canales iónicos de sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y calcio (Ca²⁺).

Un dato importante es que la vasculatura pulmonar no presenta ninguna respuesta a los efectos vasodilatadores de la hormona tiroidea.^{15, 33}

1.7.2.6 Presión arterial

La presión arterial media (PAM) suele mantenerse dentro del rango normal tras la administración de hormona tiroidea. Sin embargo, debido al aumento del flujo sanguíneo entre los latidos cardíacos, la presión diferencial tiende a elevarse. En el hipertiroidismo se observa un aumento de la presión arterial sistólica de 10-15 mmHg y una reducción similar de la presión diastólica.¹

Debido a todos los cambios en la frecuencia cardíaca, contractilidad y la resistencia vascular, los cambios en los niveles de hormona tiroidea también generan un cambio en la presión arterial. La presión arterial sistólica aumenta ligeramente y la diastólica disminuye. El consiguiente aumento de la presión diferencial refleja los efectos combinados del aumento del volumen

sistólico y la reducción de las resistencias vasculares periféricas por la dilatación de los vasos sanguíneos.³⁸

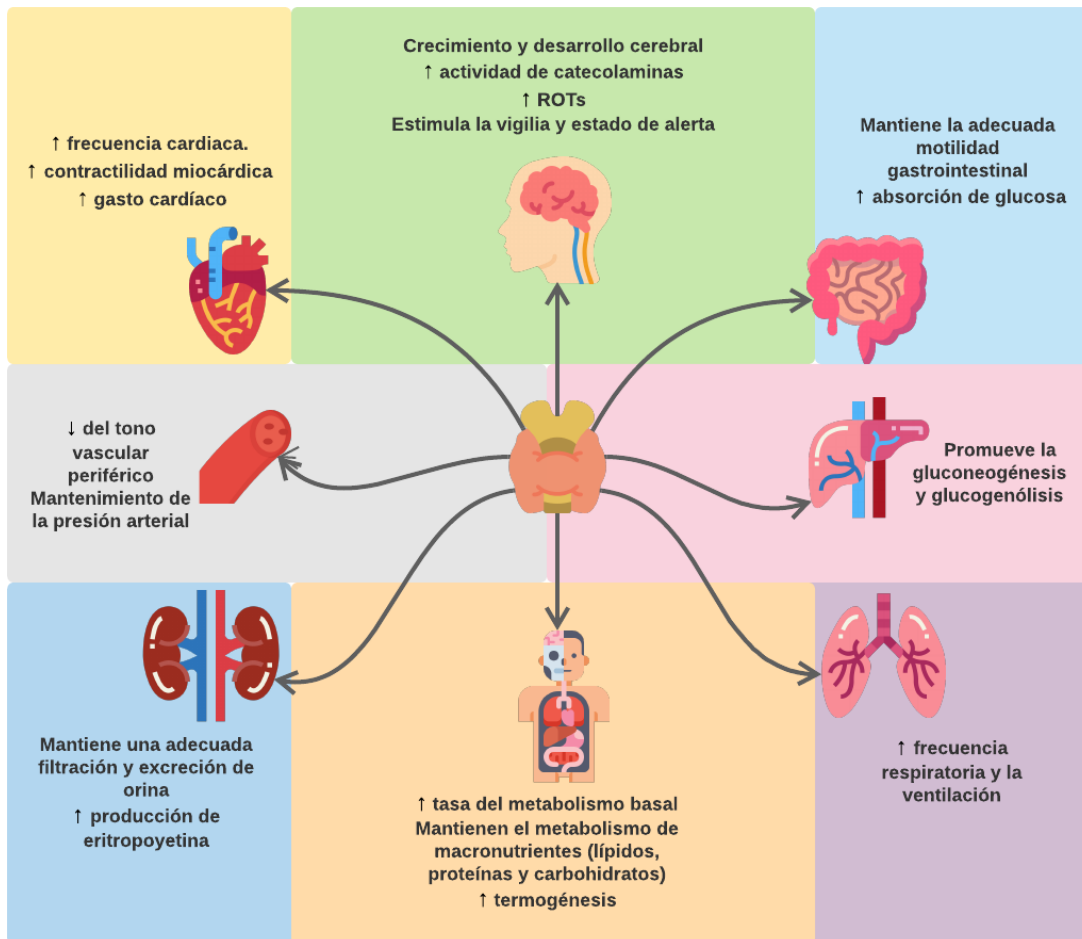


Figura 4. Funciones de las hormonas tiroideas en los distintos sistemas y órganos. ROTs, reflejos osteotendinosos. **Fuente:** Elaboración propia utilizando íconos de flaticon.com³⁰

En conclusión, la glándula tiroides, localizada anteriormente en el cuello, es la encargada de la producción de hormonas tiroideas, a través de un mecanismo regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, el cual es un sistema de retroalimentación negativa que puede alterarse en cualquiera de los sitios de regulación y provocar anomalías en la producción de hormonas tiroideas y en consecuencia del funcionamiento del metabolismo de distintos órganos y sistemas.

Los conceptos básicos que se trataron en este capítulo serán útiles para los posteriores, ya que la anatomía del cuello es útil para la evaluación en la sospecha clínica de trastornos de la tiroides; la histología es importante para comprender dónde y cómo ocurre la síntesis de las hormonas tiroideas. Además, las funciones de las hormonas tiroideas en distintos órganos y sistemas, en especial el sistema cardiovascular, son importantes conocerlas en su funcionamiento normal para reconocer cuando se presentan anomalías.

En el siguiente capítulo se tratará brevemente los trastornos de las hormonas tiroideas y de manera más amplia, la definición, epidemiología, causas, diagnóstico y evolución del hipotiroidismo subclínico.

CAPÍTULO 2. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Sumario

- Definición
- Epidemiología
- Causas
- Diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Progresión a hipotiroidismo manifiesto

El hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico ocurren cuando la glándula tiroides no produce suficientes hormonas tiroideas para satisfacer las necesidades del cuerpo. A continuación, se describe la definición de hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, la prevalencia e incidencia de la enfermedad, los principales factores de riesgo que se tienen para presentar la enfermedad. Además, se describen las principales causas que culminan con el desarrollo de hipotiroidismo subclínico, su proceso diagnóstico, los diagnósticos diferenciales y los factores que influyen en una progresión a hipotiroidismo manifiesto.

2.1 Definición

2.1.1 Hipotiroidismo

El término hipotiroidismo hace referencia a una condición patológica en la cual existe una deficiencia de hormonas tiroideas (T3 y T4) debido a múltiples causas que afectan el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Según el nivel al que se encuentre la causa de esta deficiencia se puede clasificar al hipotiroidismo como primario o secundario. Por otro lado, debido a que sus manifestaciones clínicas son bastante variables y poco específicas para ser definido clínicamente, se suele definir a través de hallazgos bioquímicos de laboratorio en hipotiroidismo manifiesto o hipotiroidismo subclínico.^{8, 39}

2.1.1.1 Hipotiroidismo primario

Se clasifica como hipotiroidismo primario cuando la causa de la deficiencia hormonal se encuentra en la glándula tiroides. La principal causa de hipotiroidismo primario en países con un aporte adecuado de yodo es la tiroiditis autoinmune (enfermedad de Hashimoto), que es producida por la destrucción de la glándula tiroides debido a anticuerpos. Dentro de otras causas se encuentran: iatrogenia post-tiroidectomía, antecedente de radioterapia con yodo, radiación del cuello. En países en vías de desarrollo la principal causa de hipotiroidismo sigue siendo la deficiencia de yodo en la dieta. El diagnóstico se establece al obtener una muestra bioquímica

donde se encuentran niveles bajos de hormona tiroidea aunados a un aumento de la TSH como compensación a la menor síntesis y liberación de T3 y T4.^{8, 40}

2.1.1.2 Hipotiroidismo secundario

Se le llama así cuando la causa de la deficiencia hormonal está dada por un daño a nivel de la hipófisis, representa menos del 1% de todos los casos de hipotiroidismo. Puede ser causado por cualquiera de las causas de hipopituitarismo, la causa más frecuentemente encontrada es un tumor hipofisario, que en su mayoría corresponden a macroadenomas. Otras causas menos frecuentes son: síndrome de Sheehan (necrosis hipofisaria postparto), traumatismos, hipofisitis y tumores de cráneo no hipofisarios. En este tipo de hipotiroidismo los hallazgos bioquímicos que se encuentran son niveles bajos o normales de TSH y niveles bajos de hormonas tiroideas; el diagnóstico definitivo se realiza al corroborar que existe un daño a nivel hipofisario.^{8, 40}

2.1.1.3 Hipotiroidismo manifiesto

El hipotiroidismo puede presentarse como hipotiroidismo manifiesto (clínico) o hipotiroidismo subclínico, siendo el primero definido bioquímicamente como un aumento de la TSH en combinación de niveles disminuidos de hormonas tiroideas, esto debido a que la disminución de hormonas tiroideas conduce a un aumento compensatorio de TSH.^{8, 41}

2.1.1.4 Hipotiroidismo subclínico

En la atención primaria, el hipotiroidismo subclínico es una patología muy común encontrada en la población en general. Normalmente la mayoría de estos pacientes son diagnosticados incidentalmente a través de pruebas de laboratorio de rutina o de realización de pruebas de tamizaje en pacientes con factores de riesgo.^{25, 41, 42}

El hipotiroidismo subclínico se define bioquímicamente como una condición en la cual la TSH se encuentra por encima del límite superior de normalidad. Sin embargo, a diferencia del hipotiroidismo manifiesto, la concentración sérica de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) se encuentran dentro de límites normales.^{18, 41, 42, 43} lo cual indica que la hipófisis aumenta la secreción de TSH como una medida compensatoria para poder mantener las hormonas tiroideas (T4 y T3) en niveles óptimos y con esto evitar el desarrollo de hipotiroidismo manifiesto. Por lo anterior, el hipotiroidismo subclínico en ocasiones ha sido llamado hipotiroidismo leve o falla tiroidea leve, ya que se presenta como una forma compensada del hipotiroidismo.^{22, 44}

2.2 Epidemiología del hipotiroidismo subclínico

2.2.1 Prevalencia e incidencia

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico puede variar debido a diferentes factores como el sexo, edad, ingesta de yodo, etnia, embarazo y obesidad.⁶ Bernadette Biondi et al, en un

artículo de revisión, reportaron que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico puede llegar a ser mayor al 10% de la población.⁴⁵ Según datos publicados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos III (NHANES III – *Third National Health and Nutrition Examination Survey* – por sus siglas en inglés) la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en Estados Unidos se encuentra en un 4.3%^{22, 41} Douglas Ross reportó que el hipotiroidismo subclínico se encuentra en rangos de 4 al 15%²² Jeannine Schübel et al reportaron que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico se encuentra dentro del 3% al 10% según estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, Dinamarca y Reino Unido.⁴⁶

Palacio Rojas et al, reportó en la Revista de Medicina Interna de Caracas, Venezuela que en países de Latinoamérica la prevalencia respectiva es de 3.4% en Chile; 6.25% en Argentina; 9.6% en Venezuela, y 11.8% en Costa Rica. Actualmente no se cuenta con datos epidemiológicos sobre hipotiroidismo subclínico en Guatemala.^{9, 39}

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico reportada por la Asociación Europea de Tiroides (ETA – *European Thyroid Association* – por sus siglas en inglés), varía dentro del 4 al 10% dependiendo de las características de la población estudiada.¹⁸ Por su parte la Asociación Americana de Tiroides (ATA – *American Thyroid Association* – por sus siglas en inglés) reporta una prevalencia de hipotiroidismo subclínico en hombres de 0.6 y en mujeres de 3.5 por cada 1000 habitantes por año.⁴

2.2.1 Factores de riesgo

2.2.1.1 Sexo

De acuerdo con los estudios realizados, es más común que el hipotiroidismo subclínico se encuentre en mujeres que en hombres.⁴⁶ En el NHANES III, del total de la población que se incluyó en el estudio, se encontró que el 5.8% de las mujeres presentaban una TSH >4.50 mU/L, contra un 3.4% en hombres. En el estudio de Framingham se reportó una prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres y hombres de 5.9% y 2.3% respectivamente.⁴¹

2.2.2.1 Edad

Se ha demostrado que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico aumenta paralelamente con la edad; sin embargo, se ha logrado identificar que, fisiológicamente, la TSH también aumenta conforme lo hace la edad, lo que podría llevar a una posible sobreestimación de casos de hipotiroidismo subclínico en pacientes mayores.^{45, 46, 47}

Según el estudio Framingham, los efectos de la edad afectan mayormente a los hombres. Demostrando que solo el 2.5% de los hombres de 60 a 69 años presentaban un aumento de TSH leve (5.00-10.00 mU/L), mientras que en hombres de 80 a 89 años el porcentaje ascendía a 7.9%.

En comparación, las mujeres de 60 a 69 años presentaron un aumento de la TSH en un 7.7% con un aumento menos significativo en mujeres de 80 a 89 años (8.1%).²⁵

2.2.3.1 Obesidad

Se ha establecido que el aumento en el índice de masa corporal (IMC) está relacionado con un aumento de la TSH. Se ha sugerido que el mecanismo que participa en este efecto es la producción aumentada de leptina por el tejido adiposo en personas con obesidad, la cual juega un papel importante en la estimulación de la TSH.²⁵ En una publicación hecha por Knudsen et al, se reportó una alta prevalencia de obesidad (IMC >30) en pacientes con niveles de TSH >3.60 mU/L, en comparación a los sujetos con una TSH menor.⁴⁷

2.2.4.1 Ingesta de yodo

Los alimentos con alto contenido de yodo pueden generar cambios en los niveles de TSH. Debido al efecto de Wolff-Chaikoff, el cual produce una disminución en la síntesis de hormonas tiroideas cuando se presenta una ingesta alta de yodo, el nivel de TSH puede aumentar como mecanismo compensatorio y llevar a un estado de hipotiroidismo transitorio, hasta que se elimine la ingesta alta de yodo.⁴⁷ Esto se ve reflejado en la publicación realizada por Shuhei So, en donde se comprobó que cuando una persona adulta ingiere 35 mg al día de yodo los valores de TSH aumentan de 2.15 a 4.31 mU/L, indicando el efecto Wolff-Chaikoff, y estos niveles regresan a su valor basal después de retirada la ingesta de yodo.⁴⁷

2.2.5.1 Raza y etnia

En el estudio NHANES III los niveles de TSH encontrados fueron más altos en sujetos blancos y en mexicanos americanos. Lo mismo ocurrió con la prevalencia de hipotiroidismo subclínico reportada en el NHANES III, la cual fue definida como una TSH >4.50 mU/L, en la cual las personas blancas presentaron un 4.8% de prevalencia, los americanos mexicanos un 3.9% y los negros tenían la prevalencia más baja con un 1.6%.²⁵

2.2.6.1 Embarazo

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides sufre un cambio adaptativo durante el embarazo para poder suplir con el aumento de la demanda metabólica asociada a la gravidez. Por lo tanto, los niveles de TSH en una mujer embarazada difieren de los niveles normales de una mujer no embarazada. Por lo cual, el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en pacientes embarazadas difiere en cuanto a rangos de TSH que el de mujeres no embarazadas y población en general.²⁵

2.3 Causas del hipotiroidismo subclínico

Las causas del hipotiroidismo subclínico suelen ser las mismas que en el hipotiroidismo manifiesto. Generalmente se pueden dividir en causas relacionadas con presencia de patología en la glándula tiroidea y causas sin patología tiroidea.^{43, 48}

A nivel mundial, la principal causa de hipotiroidismo manifiesto e hipotiroidismo subclínico es la deficiencia de yodo, mientras que en regiones donde hay una adecuada ingesta de yodo, la etiología más común es la tiroiditis crónica autoinmune, también conocida como tiroiditis de Hashimoto.^{18, 43} Otras causas pueden ser terapia de reemplazo inadecuada para hipotiroidismo manifiesto, lesión de la glándula tiroidea (tiroidectomía, terapia con yodo radiactivo, radioterapia de cabeza y cuello), medicamentos que alteran la función tiroidea (litio y amiodarona), tiroiditis subaguda, postparto o silente.^{43, 45}

2.3.1 Deficiencia de yodo

El yodo es un componente esencial de las hormonas tiroideas, ya que la glándula tiroidea requiere de 52 µg diarios de yodo para la síntesis adecuada de T4 y T3. La ingesta diaria recomendada por la OMS en niños mayores de 12 años y adultos, con excepción de las mujeres embarazadas, es de 150 µg. Existe un sistema para la clasificación de la deficiencia de yodo basado en la concentración media de yodo urinario, debido a que el riñón elimina del 70 al 90% del yodo de la dieta. La suficiencia de yodo se define como una concentración de yodo urinario de 100 a 200 µg /L en niños y adultos, con excepción de las embarazadas. La deficiencia de yodo se puede dividir en 3 categorías según la concentración media de yodo urinario:^{49, 50}

- Deficiencia leve 50-99 µg /L
- Deficiencia moderada 20-10 µg /L
- Deficiencia severa <20 µg L

La distribución geográfica de la deficiencia de yodo es variable, siendo mayor en áreas de África, sur de Asia y Latinoamérica. Entre el 2003 y 2018, el número de países con adecuada ingesta de yodo ascendió de 67 a 118, debido a la prevención de la deficiencia de yodo mediante políticas de yodación de alimentos como sal, harinas y productos lácteos a nivel industrial.^{49, 50}

La deficiencia de yodo es un determinante clave de los desórdenes tiroideos en los adultos. La deficiencia severa de yodo puede causar bocio e hipotiroidismo, debido a que las concentraciones de yodo continúan siendo muy bajas a pesar del aumento en la actividad tiroidea para potenciar la obtención de yodo. Al contrario, en la deficiencia de yodo leve a moderada, el aumento de la actividad tiroidea es suficiente para compensar las concentraciones y mantener el eutiroidismo. Sin embargo, la estimulación tiroidea crónica da como resultado la aparición de bocio nodular tóxico e hipertiroidismo al aumentar la ingesta de yodo.⁵⁰

La ingesta deficiente de sodio en la dieta desencadena la secreción de TSH, lo cual aumenta la expresión del cotransportador de yoduro de sodio para potenciar la absorción de yodo en las células tiroideas; además se maximiza la reutilización del yodo de la degradación de hormonas tiroideas, con lo cual se reduce el aclaramiento renal de yodo. La TSH también estimula el crecimiento de la glándula tiroidea para potenciar su acción, con lo cual se produce el bocio, que es la principal manifestación clínica de deficiencia de yodo en adultos.^{50, 51}

En adultos sanos sin deficiencia de yodo, el tamaño de la glándula tiroidea normal es de 4 x 1 x 0.8 cm con un volumen medio medido por ultrasonido de 7 a 10 ml y peso de 10 a 20 gramos. Cuando existe agrandamiento de la glándula, el crecimiento generalmente ocurre hacia afuera y no hacia atrás, por lo que la compresión de la tráquea y estructuras adyacentes es poco común, pero puede suceder.⁵¹

El bocio además de relacionarse con el hipotiroidismo también puede presentarse en el hipertiroidismo, dependiendo de la función tiroidea y la tasa de crecimiento del bocio. Los pacientes con bocio pueden ser incluso asintomáticos y eutiroideos o pueden llegar a causar complicaciones como obstrucción.⁵¹

2.3.2 Tiroiditis crónica autoinmune

La tiroiditis crónica autoinmune también es conocida como tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis crónica o tiroiditis linfocítica. Fue descrita inicialmente por el doctor japonés Haraku Hashimoto en 1912, como estruma linfomatosa debido a los hallazgos realizados en pacientes con trastorno crónico de la tiroides, caracterizado por infiltración linfocítica difusa, fibrosis y atrofia parenquimatosa en la tiroides. Más tarde, esta patología fue reconocida como entidad clínica en 1931 por Allen Graham; en 1956, Rose y Witebsky descubrieron anticuerpos anti-tiroglobulina en conejos y en el mismo año Roitt et al. los identificaron en personas.^{52, 53}

La tiroiditis de Hashimoto es la principal causa de hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo manifiesto en países con ingesta adecuada de yodo. Se ha encontrado que la prevalencia de esta enfermedad es del 10% en mujeres y del 1% en hombres; la prevalencia aumenta con la edad.⁵³

La etiología puede ser debida a la interacción de factores genéticos, ambientales, e incluso epigenéticos. Dentro de las causas debidas a susceptibilidad genética, existen varios genes; los más comunes son, en primer lugar, el complejo de antígeno leucocitario humano (HLA – *human leukocyte antigen* – por sus siglas en inglés); en segundo lugar, los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs – *single nucleotide polymorphisms* – por sus siglas en inglés); y en tercer lugar las selenoproteínas. Los factores ambientales también son numerosos, pero los principales son el exceso de yodo en la dieta, la deficiencia de selenio y vitamina D y la teoría de la higiene. Los

factores epigenéticos regulan la expresión de genes y fenotipos, que resulta en el comienzo de una enfermedad sin alteración estructural del ADN.^{52, 54}

Debido a que la tiroiditis de Hashimoto se relaciona a otras patologías autoinmunes, tales como vitíligo, gastritis autoinmune, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y enfermedad celiaca, se considera que su etiología es policlonal.⁵²

La patogenia de la tiroiditis autoinmune implica la alteración funcional de la inmunidad celular y humoral, con la posterior destrucción de las células tiroideas. Al inicio, los exosomas, encargados de transferir moléculas bioactivas en otras células, presentan los antígenos tiroideos a las células dendríticas. Luego, la inmunidad celular, mediada por linfocitos Th1, reacciona frente a los antígenos tiroideos (tiroglobulina y peroxidasa tiroidea) y activan citocinas que provocan apoptosis de las células tiroideas mediada por células CD8+ citotóxicas. Posteriormente, los linfocitos Th2, mediante las células CD4+ estimulan la producción de anticuerpos, a través de señales enviadas a los linfocitos B. La apoptosis causa ruptura de las células foliculares, lo cual causa liberación de hormonas tiroideas y puede provocar hipertiroidismo transitorio y aumento del consumo de yodo.^{52, 54}

El diagnóstico de la tiroiditis autoinmune implica la clínica, la detección de anticuerpos y estudio histopatológico. Los anticuerpos anti-peroxidasa son los más importantes, ya que están presentes en más del 95% de pacientes, pero aparecen de manera más tardía, mientras que los anticuerpos anti-tiroglobulina están en el 60-80% de pacientes y aparecen más tempranamente. Existen otros anticuerpos contra el receptor de TSH, que son menos comunes, ya que aparecen solo en el 15% de casos, pero son importantes ya que están implicados en la oftalmopatía de los trastornos de la tiroides.^{52, 54}

El estudio histopatológico revela infiltración linfocítica profusa, de linfocitos T y células plasmáticas, conocido como peripolosis; fibrosis del parénquima; atrofia del parénquima; y formación de folículos con centros germinales linfoides con gránulos eosinófilos (células de Hurtle). El estudio citológico no es necesario, a menos que haya sospecha de un nódulo tiroideo con alta sospecha de malignidad.^{52, 54}

2.4 Diagnóstico del hipotiroidismo subclínico

El término hipotiroidismo subclínico sugiere la ausencia de síntomas y signos de la deficiencia de hormona tiroidea. De acuerdo con las guías más recientes de la ETA, en algunas ocasiones puede haber manifestaciones, las cuales son similares a las del hipotiroidismo manifiesto, aunque en ocasiones estos síntomas y signos pueden ser vagos e inespecíficos; por lo que el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico debe hacerse obligatoriamente a través de

estudios bioquímicos. Además, por la falta de presencia de síntomas, este suele ser un hallazgo incidental al realizar pruebas de cribado en distintos escenarios.^{18, 43, 48}

2.4.1 Síntomas

Dado que la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen niveles séricos de TSH <10.00 mU/L suelen ser asintomáticos. Sin embargo, algunos pacientes pueden referir síntomas similares a los que se presentan en el hipotiroidismo manifiesto, pero se debe tomar en cuenta que los síntomas por sí solos no hacen el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.⁴³

Los mecanismos que están implicados en la aparición de síntomas en el hipotiroidismo manifiesto o subclínico actúan por cualquiera de estas dos vías:⁵⁷

- Ralentización generalizada de los procesos metabólicos: provoca fatiga, movimientos lentos, discurso lento, intolerancia al frío, estreñimiento, aumento de peso, relajación retardada de los reflejos tendinosos profundos y bradicardia.²³
- Acumulación de glucosaminoglucanos de la matriz en los espacios intersticiales de los tejidos: provoca caída de pelo, piel áspera, facie edematizada, macroglosia y ronquera.⁵⁵

En el hipotiroidismo subclínico, entre los síntomas que se refieren con mayor frecuencia se encuentran fatiga, intolerancia al frío, ganancia de peso que no llega al rango de obesidad, resequead en la piel, edema periorbitario, estreñimiento, mialgias o debilidad muscular, calambres musculares e irregularidades menstruales.^{18, 43, 55}

Existe controversia en cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos, ya que algunos estudios reportan que existe alteración leve en la memoria declarativa, memoria de trabajo, así como depresión, ansiedad y disfunción cognitiva, mientras que otros no han demostrado esta asociación o se ha encontrado que únicamente aparece en niveles de TSH más altos.^{43, 45, 55}

2.4.2 Exploración física

Al evaluar a un paciente en el que se sospecha hipotiroidismo subclínico se pueden encontrar algunos signos, que ocurren por los mismos mecanismos que se mencionan anteriormente para los síntomas.⁵⁵

En cuanto al enlentecimiento de procesos metabólicos se puede observar movimientos lentos, discurso lento; a la evaluación de los reflejos osteotendinosos hay retraso en la relajación de los reflejos; a la evaluación del sistema cardiovascular un hallazgo importante es la bradicardia.^{43, 55}

Los hallazgos por acumulación de sustancias de la matriz son resequead de la piel, facie con edema, edema periorbitario y macroglosia.^{43, 55}

Otros hallazgos importantes que pueden estar presentes son bocio, hipertensión diastólica, derrame pleural o pericárdico, ascitis y galactorrea.^{43, 55}

La importancia de indagar sobre síntomas y signos en el hipotiroidismo subclínico, a pesar de no ser la herramienta más útil para el diagnóstico, radica en saber si el tratamiento de reemplazo con hormona tiroidea está funcionando y si debe continuarse o suspenderse.

2.4.3 Hallazgos bioquímicos

2.4.3.1 TSH y hormonas tiroideas

La definición y diagnóstico de hipotiroidismo subclínico están basados en criterios bioquímicos, en presencia o ausencia de síntomas leves de hipotiroidismo. La TSH sérica es la prueba inicial para la detección de hipotiroidismo subclínico. La TSH es una glicoproteína producida por la hipófisis que estimula a la glándula tiroides para que secrete hormonas tiroideas, que regulan el metabolismo. Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico son la elevación de TSH y niveles normales de hormonas tiroideas (T3 y T4) en su porción libre.^{18, 48, 56}

El rango normal de TSH puede variar en diferentes laboratorios clínicos, pero generalmente se sitúa en (0.45-4.12 mU/L), de acuerdo con la encuesta NHANES III realizada en Estados Unidos. Sin embargo, existen varios factores que se deben tomar en cuenta que pueden alterar la interpretación de los niveles séricos de TSH. Entre estos están:⁴³

- Los análisis de TSH se denominan de “generación”. Los análisis de tercera generación tienen un límite de detección de 0.01 mU/L, en comparación con los análisis de primera (1.00 mU/L) y segunda (0.10 - 0.20 mU/L) generación. Por lo que idealmente se debe conocer qué generación utilizan los laboratorios.⁵⁶
- Existen fluctuaciones circadianas de la TSH a nivel individual con un nadir al comienzo de la tarde y concentraciones un 30% más altas durante la tarde y la noche. Por lo que al repetir la prueba se debe tomar la muestra a la misma hora que la primera vez.¹⁸
- Las variaciones en el nivel de TSH en un mismo individuo sano a lo largo del tiempo, suelen ser menores de un tercio del rango de referencia establecido.¹⁸
- Debido a las fluctuaciones transitorias, un solo resultado de TSH elevado no es confiable para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, por lo que se debe repetir en un intervalo de 1 a 3 meses sin necesidad de tratamiento durante ese tiempo.^{43, 56}
- Los rangos de referencia de TSH pueden variar por grupos de edades siendo de 0.40-3.56 para el grupo de 20 a 29 años; 0.49-4.33 a los 60 a 69 años; 0.45-5.90

a los 70 a 79 años; y 0.33-7.50 para mayores de 80 años, según la encuesta de NHANES III. Por lo que, el hipotiroidismo subclínico puede diagnosticarse erróneamente en pacientes con edades mayores si se toma en cuenta el rango para la población general.^{43, 48}

- Pueden producirse elevaciones transitorias de TSH en diversas situaciones con presencia o no de enfermedad tiroidea. El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico solo es aplicable cuando la función tiroidea se ha mantenido estable durante un mes, el eje hipotalámico-hipófisis-tiroides es normal y no hay una enfermedad grave reciente o en curso.^{18, 56}

A pesar de que la medición de la TSH es la evaluación inicial para diagnosticar hipotiroidismo subclínico, también es necesaria la medición de la tiroxina libre (T4L) para descartar la existencia de hipotiroidismo manifiesto. La medición de T4L se puede realizar en el tamizaje inicial o al repetir la prueba de TSH en 1 a 3 meses, ya que como se mencionó anteriormente, una sola medición no es suficiente para el diagnóstico debido a todas las circunstancias que pueden alterar el nivel de TSH, por lo que es obligatorio repetir el examen para valorar si es necesario un tratamiento con reemplazo hormonal.^{18, 43, 56}

El hipotiroidismo subclínico puede dividirse en dos categorías, de acuerdo con nivel sérico de TSH y con FT4 en rangos normales:¹⁸

- TSH 4.00-10.00 mU/L: generalmente denominado hipotiroidismo subclínico leve o grado 1. En este rango generalmente no hay presencia de síntomas de hipotiroidismo asociados. Constituye el 90% de los casos.^{18, 45}
- TSH >10.00 mU/L: hipotiroidismo subclínico severo o grado 2. Puede haber presencia o no de manifestaciones clínicas.^{18, 45}

La división del hipotiroidismo subclínico en categorías o grados es útil para considerar iniciar tratamiento. Esta clasificación no suele tomar en cuenta a las personas mayores de 65 años, ya que la elevación de la TSH es un cambio adaptativo de la edad y estas personas generalmente no se benefician del tratamiento con levotiroxina.^{18, 43, 45}

2.4.3.2 Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO) y anti-tiroglobulina (Tg)

La presencia de anticuerpos anti-peroxidasa, previamente denominados antitiroideos microsomales, sugiere una enfermedad autoinmune subyacente. Las concentraciones séricas de anticuerpos contra TPO están elevadas en más del 90% de los pacientes. Estos anticuerpos están presentes en la tiroiditis autoinmune crónica, pero pueden ser indetectables en el 20% de los casos.^{18, 48, 57}

El método más sensible para diagnosticar tiroiditis autoinmune es la citología por aspiración; aunque también se puede hacer el diagnóstico mediante pruebas no invasivas como la ecografía de tiroides, que muestra un patrón hipoecogénico o no homogéneo es sugestivo de tiroiditis autoinmune y estar presente antes de los anticuerpos circulantes.¹⁸ Su detección es útil en pacientes con bocio o con otras enfermedades autoinmunes para diagnosticar tiroiditis autoinmune y ayuda a predecir la progresión a hipotiroidismo manifiesto y también es útil para la decisión de iniciar tratamiento con levotiroxina.⁴³

2.4.3.3 Otros hallazgos bioquímicos

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico también pueden tener otras alteraciones metabólicas o sistémicas, que se manifiestan como:⁵⁴

- Hiperlipidemia: debido a la disminución del metabolismo hay disminución del aclaramiento de lípidos, lo cual da como resultado elevación de las concentraciones séricas de colesterol total, ácidos grasos libres y lipoproteínas de baja densidad.⁵⁵
- Hiponatremia: como resultado de la disminución del aclaramiento de agua libre o por la producción inadecuada de la hormona antidiurética.⁵⁵
- Aumento reversible de la creatinina sérica.⁵⁵
- Concentraciones elevadas de enzimas musculares séricas: la creatinina sérica (CK) suele estar elevada, aunque esto no se correlaciona con la gravedad de las manifestaciones musculares.⁵⁵
- Anemia macrocítica: Debido a que en el 10% de pacientes con hipotiroidismo causado por tiroiditis autoinmune presentan anemia perniciosa, la cual se manifiesta como anemia macrocítica con megaloblastosis medular en la mayoría de los casos.⁵⁵

2.5 Diagnóstico diferencial

Existen situaciones o afecciones que pueden causar la TSH sérica que no son debidas a hipotiroidismo subclínico. Se describen brevemente las más comunes, a continuación:

2.5.1 Obesidad extrema (IMC >40-45)

En esta patología la leptina, que es una hormona secretada por el tejido adiposo, provoca aumento en la secreción hipotalámica de TSH, por lo cual pueden elevarse los niveles séricos sin que se trate de hipotiroidismo subclínico. El nivel de TSH es reversible y disminuye con la pérdida de peso.⁴⁵

2.5.2 Elevación de TSH en pacientes hospitalizados por otra causa

En pacientes críticamente enfermos, los niveles de TSH pueden suprimirse debido a los efectos de las citocinas en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, conocido como síndrome de enfermedad eutiroidea; durante la recuperación de estos pacientes, los niveles de TSH pueden aumentar como un efecto de rebote, pero no superan los 10.00 mU/L.⁴⁵

2.5.3 Lobectomía tiroidea

En pacientes que fueron sometidos a lobectomía tiroidea, por nódulos benignos o malignos, puede haber un aumento transitorio de TSH posoperatorio, el cual puede durar varios meses. Hasta el 60% de estos pacientes puede cursar con hipotiroidismo subclínico persistente, especialmente en pacientes con TSH >2.00 mU/L y la presencia de anticuerpos de peroxidasa tiroidea aumentan la probabilidad de esta progresión.⁴⁵

2.6 Progresión del hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo manifiesto

El hipotiroidismo subclínico suele ser una entidad transitoria que resuelve de manera espontánea a niveles dentro del rango normal de TSH, aunque en otras ocasiones puede progresar a hipotiroidismo manifiesto. Los factores que predicen la regresión o progresión del hipotiroidismo son el nivel de TSH y la presencia o ausencia de anticuerpos antitiroideos.^{7, 10, 11}

Se ha descrito que en el 50-60% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico leve (TSH <10.00 mU/L) los niveles de TSH descienden a niveles normales a los 5 años. Mientras que los pacientes con TSH >10.00 tienen una mayor tasa de progresión; de acuerdo con un estudio prospectivo de 10 a 20 años de seguimiento, la incidencia acumulada de hipotiroidismo manifiesto estuvo entre 33 y 55% en estos pacientes.^{43, 44, 45}

El otro factor importante que influye en la progresión del hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo manifiesto son los anticuerpos anti-TPO; estos predicen una tasa de progresión anual de 2.6% si están ausentes y de 4.3% si están presentes.⁴⁴

Otros factores que se deben tomar en cuenta para la progresión del hipotiroidismo subclínico son la enfermedad subyacente, ya que es más probable que progrese en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y en quienes recibieron terapia con yodo radiactivo o radioterapia externa; y es menos probable la progresión en pacientes que se han sometido a cirugía de tiroides por indicaciones distintas del hipertiroidismo y pacientes que recibieron radioterapia externa en dosis bajas en la infancia.⁴³

En conclusión, el hipotiroidismo subclínico es una condición que refleja la elevación de la hormona estimulante de la tiroides sin disminución de las hormonas tiroideas, por lo que el hallazgo de síntomas y/o signos es poco común. Las principales causas son las mismas que en el hipotiroidismo manifiesto, tales como deficiencia de ingesta de yodo y tiroiditis autoinmune

crónica. La prevalencia de esta entidad varía del 4 al 10% a nivel mundial y es más frecuente en mujeres; también influyen otros factores de riesgo, como edad, raza o etnia, peso e ingesta de yodo, que determinan la aparición del hipotiroidismo subclínico.

El hipotiroidismo subclínico puede diagnosticarse de manera incidental cuando hay ausencia de síntomas y signos, por lo que su diagnóstico es esencialmente bioquímico, a través de la medición de TSH y hormonas tiroideas para descartar hipotiroidismo manifiesto; aunque en ocasiones también se pueden identificar anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, lo cual es útil para determinar la progresión del hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo manifiesto.

A continuación, se tratará sobre el papel del hipotiroidismo subclínico y los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se asocia con riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos.

CAPÍTULO 3. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MUERTE

Sumario

- Cambios cardiometabólicos en el hipotiroidismo subclínico
- Enfermedades cardiovasculares en el contexto de hipotiroidismo subclínico

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel importante en la fisiología del corazón y el sistema vascular, por lo tanto, los pacientes con hipotiroidismo presentan importantes modificaciones en las funciones cardiovasculares. Por ello, el hipotiroidismo subclínico ha sido objeto de estudio para evaluar su impacto como factor de riesgo cardiovascular. A continuación, se describen los cambios cardiometabólicos que se dan en el hipotiroidismo subclínico y su relación en la aparición de la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y arritmias cardíacas.

3.1 Cambios cardio-metabólicos en el hipotiroidismo subclínico

Las hormonas tiroideas actúan en el sistema cardiovascular tanto directa como indirectamente.¹⁴ Realizan acciones fundamentales para el mantenimiento de las funciones del corazón y de los vasos sanguíneos a través de mecanismos genómicos y no genómicos. Mientras los efectos genómicos están mediados por interacción con los receptores intranucleares de hormona tiroidea, las acciones no genómicas son independientes del receptor nuclear y generan sus funciones en la membrana plasmática de los miocardiocitos y la vasculatura.^{14, 58, 59}

Dentro de las células, las hormonas tiroideas regulan la expresión de los genes cardíacos que presentan su función dentro de los miocardiocitos y la actividad de los canales iónicos (de sodio, potasio y calcio) en la membrana de las células cardíacas. Debido a la importancia que presentan las hormonas tiroideas en el mantenimiento de la función del sistema cardiovascular, cualquier alteración en su concentración, tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo, producen importantes efectos y alteraciones que pueden finalmente impactar en la función cardíaca.¹³

3.1.1 Cambios a nivel molecular

A nivel molecular las hormonas tiroideas interactúan con las mitocondrias de los miocardiocitos para modular la función cardíaca, a través del incremento de la masa mitocondrial, aumento de la respiración celular, la fosforilación oxidativa, la actividad enzimática y la síntesis de proteínas. Los cambios en los niveles de hormona tiroidea circulantes generan por lo tanto cambios en el estado bioenergético de la mitocondria lo que a su vez genera consecuencias negativas en la función cardíaca, llevando en última instancia a producir un efecto inotrópico

negativo. La disfunción a nivel mitocondrial posee un papel importante en el desarrollo de la disfunción cardíaca y su progresión a insuficiencia cardíaca.¹⁶

La deficiencia de hormonas tiroideas presenta una disminución en la actividad de las enzimas involucradas en la regulación de la recaptación de calcio y la expresión de múltiples proteínas contráctiles lo que compromete la función del músculo cardíaco, resultando en debilidad en la contracción miocárdica.⁵⁸ La disminución de los niveles de T3 genera una disminución de la expresión de genes que codifican el transportador Na⁺-K⁺ ATPasa y disminuye la transcripción de las cadenas pesadas de miosina, lo que tiene como resultado la disminución de la velocidad de la contracción cardíaca.¹⁴

Las hormonas tiroideas también tienen un impacto en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se ha demostrado que el sustrato de la renina (el angiotensinógeno) es sintetizado en el hígado por la estimulación de T3. Por lo tanto, en un estado de hipotiroidismo se presenta una disminución de los elementos del SRAA, incluyendo la síntesis del sustrato de renina, disminución de secreción de renina y de la producción adrenal de aldosterona, lo que genera que la presión diastólica aumente y que la presión de pulso se ensanche. Esto conduce a un aumento de la sensibilidad al sodio, por lo cual hay un aumento de reabsorción de dicho electrolito a nivel renal, lo que culmina con expansión del volumen, esto culmina en hipertensión diastólica.^{13, 60}

A nivel vascular el hipotiroidismo genera un daño en la relajación de las células musculares lisas y una disminución de disponibilidad de óxido nítrico endotelial, esto produce una cascada de efectos que incrementa la rigidez arterial y lleva a un incremento de la resistencia vascular sistémica y el consiguiente aumento de la postcarga ventricular izquierda.^{13, 15, 16, 60}

La disfunción cardíaca observada en el hipotiroidismo no es solamente explicada por la disminución del inotropismo y el aumento de la resistencia vascular periférica. El estado hipotiroideo además resulta en baja frecuencia cardíaca y disminución de la contracción y relajación miocárdica, con intervalos sistólicos y diastólicos prolongados, que en estadios más avanzados puede culminar en insuficiencia cardíaca.¹⁶

3.1.2 Cambios de las funciones cardiovasculares

Aunque las manifestaciones clínicas cardiovasculares del hipotiroidismo subclínico son poco evidentes, el signo más común es la bradicardia, acompañada del aumento de la resistencia vascular periférica que conduce a una leve hipertensión y ensanchamiento de la presión de pulso (por aumento de la presión diastólica).⁶⁰

El efecto más obvio de deficiencia de hormona tiroidea en la frecuencia cardíaca es la prolongación del tiempo tanto de la fase sistólica como de la fase diastólica. Los pacientes presentan un bajo gasto cardíaco, bajo volumen de eyección y bajo volumen plasmático.^{58, 60}

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico también presentan una disminución de la longitud total del ventrículo izquierdo, lo que acelera la remodelación cardíaca patológica contribuyendo a la aparición de insuficiencia cardíaca.¹⁶

3.1.3 Cambios en el perfil lipídico

Existen variadas alteraciones a nivel de perfil lipídico que incluye elevados niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL – *Low density lipoprotein* – por sus siglas en inglés) y apolipoproteína B. Un estado hipotiroideo genera una disminución en la cantidad de receptores hepáticos de LDL, reduce también la actividad de los receptores de LDL y aumenta la oxidación de LDL, resultando en disminución del almacenamiento de LDL y su consiguiente acumulación. La actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo y en el hígado disminuye, situación que contribuye a un aumento de los niveles séricos de triglicéridos.^{13, 14, 60}

Los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL – *High density lipoprotein* – por sus siglas en inglés) se encuentran normales o bajos en personas con hipotiroidismo subclínico. Por su parte los niveles de triglicéridos se encuentran elevados en comparación con personas eutiroideas.⁶⁰

Por lo tanto, estos pacientes tienen también un riesgo aumentado de aterosclerosis, esto incrementa el riesgo de eventos coronarios por el aumento del colesterol y la homocisteína. En el estudio de Rotterdam se observó que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen alta prevalencia de calcificación aórtica y de cardiopatía isquémica, especialmente aquellos con autoanticuerpos tiroideos positivos.¹⁶

3.1.4 Otras alteraciones que tienen efecto en la función cardiovascular:

A nivel renal la secreción de eritropoyetina es estimulada por T3, lo cual explica la relación de la anemia normocítica normocrómica que es encontrada frecuentemente en el hipotiroidismo, la cual representa un factor de riesgo importante para la alteración de la función cardíaca.^{13, 60}

En adición, el hipotiroidismo subclínico aumenta la resistencia periférica a la insulina, presentando aumentos en la concentración de la glicemia, por lo que en pacientes con diabetes mellitus (DM) el control de la glicemia puede ser un mayor reto, pudiendo existir una DM mal controlada con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular.¹⁶

Existe activación de las vías protrombóticas y un estado de hipercoagulabilidad llevando a un aumento del riesgo de eventos coronarios y cerebrovasculares isquémicos.¹⁶ En el hipotiroidismo severo también es posible que se presente derrame pericárdico. Aunque el

mecanismo continúa siendo poco claro, se sugiere que existe un incremento de la permeabilidad capilar y una reducción del drenaje linfático que podrían explicar la aparición de este.¹³

3.2 Patologías cardíacas en el contexto de hipotiroidismo subclínico

La función tiroidea influye directamente en el sistema cardiovascular, por lo tanto, cuando está alterada, como en el hipotiroidismo subclínico, tiene consecuencias contribuyendo como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁵ A nivel mundial, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad, discapacidad y tiene mayor costo que cualquier otra enfermedad en los países industrializados. En 2017, en Estados Unidos fue la principal causa de muerte, con 655 mil muertes (1 de cada 4) y se estima que una persona muere por esta causa cada 36 segundos.^{61, 62, 63}

Las hormonas tiroideas ejercen sus efectos en el corazón principalmente a través de la T3, como se describió anteriormente, aumentando la fuerza y velocidad de contracción sistólica y velocidad de relajación diastólica, disminuyendo la resistencia vascular coronaria y aumentando la angiogénesis arteriolar coronaria. Además, el hipotiroidismo subclínico se ha reconocido como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular debido a su asociación con dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión, inflamación, aterosclerosis, entre otras condiciones.^{15, 16}

Clínicamente, el hipotiroidismo subclínico puede inducir o exacerbar enfermedades cardiovasculares, incluyendo enfermedad aterosclerótica, dislipidemia, insuficiencia y arritmias cardíacas, por lo tanto, contribuyen al riesgo de morbilidad y muerte.^{16, 23, 64}

A continuación, se describen algunas de estas patologías cardíacas en las que el hipotiroidismo subclínico está descrito como factor de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos por los que suceden.

- Cardiopatía isquémica
- Insuficiencia cardíaca
- Arritmias cardíacas

3.2.1 Cardiopatía isquémica en el contexto de hipotiroidismo subclínico

3.2.1.1 Definición de cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es un proceso patológico en el que una parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno, cuya etiología se debe principalmente a la acumulación de una placa aterosclerótica.⁶⁵ La enfermedad coronaria es la cardiopatía más común, con una prevalencia de 6.5% a nivel mundial; en Estados Unidos, se estima que cada año 805 mil estadounidenses sufren un infarto y cada 40 segundos una persona tiene uno de estos episodios.⁶²

Se han descrito varios factores de riesgo para la cardiopatía isquémica, de los cuales los más importantes son la hipertensión arterial, hipercolesterolemia y fumar, seguidos de diabetes, sobrepeso y obesidad, dieta no saludable, inactividad física e ingesta excesiva de alcohol.³

La cardiopatía isquémica puede ser crónica, como en el caso de la angina estable, o aguda. El síndrome coronario agudo cubre todas las afecciones clínicas desde la angina inestable hasta el infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST).^{65, 66}

En términos generales, en la angina estable, debida a isquemia miocárdica transitoria, el dolor torácico suele ser creciente-decreciente, con una duración de 2 a 5 minutos. Generalmente está causada por esfuerzos físicos o emociones y cede con el reposo. La angina inestable, por su parte, se caracteriza por un dolor torácico de nueva aparición que empeora – de característica crecente– que se produce en reposo, sin datos serológicos de necrosis (elevación de troponinas).⁶⁵

El IAMSEST tiene las mismas características del dolor torácico que en la angina inestable, pero hay evidencia serológica de necrosis, el electrocardiograma puede ser normal o presentar inversión en las ondas T o elevación transitoria del segmento ST o depresión persistente de este. Mientras que el IAMEST se caracteriza por un dolor torácico agudo de origen cardiaco, con datos serológicos de necrosis miocárdica y elevación duradera del segmento ST. Además del dolor torácico descrito, existen equivalentes anginosos que pueden manifestarse en algunos pacientes como mujeres, pacientes con diabetes o enfermedad renal, tales como disnea, ansiedad, síncope, sensación de muerte inminente e hipotensión, por lo que es importante también buscar estos signos en estos pacientes.^{65, 67}

El diagnóstico se realiza a través de la historia clínica, exploración física y estudios complementarios, en primer lugar, el electrocardiograma, en el primer contacto con el paciente para identificar alteraciones en las ondas T, segmento ST y presencia de ondas Q. Otros estudios útiles son las troponinas séricas para la clasificación de los síndromes coronarios agudos. Por último, la ecografía es un estudio útil para valorar la extensión de un infarto y la presencia de otras anomalías que puedan explicar su causa; si se dispone de prueba de esfuerzo y arteriografía coronaria también brindan información útil y más específica sobre el daño existente en el miocardio.⁶⁵

3.2.1.2 Fisiopatología de las hormonas tiroideas en la cardiopatía isquémica

Las hormonas tiroideas tienen un papel fundamental en el funcionamiento del corazón. En condiciones normales, los principales efectos a nivel no genómico en el músculo liso y el endotelio vascular están regulados por T3, que provoca relajación del músculo liso vascular a través de

dos formas. La primera es reduciendo la expresión del receptor tipo 1 de angiotensina II y reduciendo el calcio intracelular, con lo cual disminuye la respuesta contráctil (vasoconstricción) en respuesta a angiotensina II. La segunda es a nivel del endotelio vascular, fomentando la producción de óxido nítrico (NO) a través de la activación de la vía de señalización de la NO sintasa endotelial (eNOS – *endothelial nitric oxide synthase* – por sus siglas en inglés), que es medida por fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-K – *phosphatidylinositol 3-kinase* – por sus siglas en inglés), que también está regulada por las hormonas tiroideas, reduciendo así la resistencia vascular sistémica. Otro efecto de la T3 es promover la angiogénesis y aumentar la densidad de las arteriolas, incluidas las coronarias, cuyo efecto es importante después de la isquemia miocárdica.^{16, 17}

En el hipotiroidismo subclínico estos efectos están disminuidos, por lo tanto, la resistencia vascular y rigidez arterial están aumentadas, con deterioro de la función endotelial, junto con la aterosclerosis y el estrés oxidativo que se trataron en el apartado anterior. Otro factor que se ha investigado que contribuye es un estado de hipercoagulabilidad inducido por el hipotiroidismo subclínico, ya que se ha evidenciado que produce un aumento del factor VII y disminución de la antitrombina III, aumento del fibrinógeno y antígeno inhibidor del activador del plasminógeno, lo cual aumenta el estado protrombótico. La combinación de estos factores, junto con una baja acción directa de las hormonas tiroideas a nivel cardiovascular tienen un papel importante en la patogenia de la enfermedad coronaria en pacientes con hipotiroidismo subclínico.^{16, 66}

La relación de las hormonas tiroideas en la patología del infarto al miocardio está explicada en un modelo animal con ratones, en los que se observó que los niveles de T3 disminuyeron 1 semana después de un IAM y permanecieron disminuidos 4 semanas después en el 40% de los controles, y la TSH se elevó como consecuencia mientras que los niveles de T4 se mantuvieron estables. Otro evento que se observó fue la disminución de la desyodasa tipo 1 en la hipófisis, cerebro, hígado y riñones, mientras que la desyodasa tipo 3 se elevó. La disminución de la desyodasa tipo 1 conlleva a una disminución en la conversión de T4 a T3 y el aumento de la desyodasa tipo 3 inactiva la T4 y T3, lo cual resulta en la disminución de las hormonas tiroideas y los efectos que se mencionaron anteriormente.^{66, 68}

3.2.1.3 Estudios que sustentan el hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para cardiopatía isquémica

Se ha descrito ampliamente que el hipotiroidismo subclínico está relacionado con incremento en el riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria, debido al aumento de los niveles de colesterol y disminución de la relajación muscular mediada por óxido nítrico, que aumenta la resistencia vascular, como se expuso anteriormente.¹⁶

En la última década diferentes estudios han reportado la asociación que existe entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad coronaria. En un estudio se evidenció que luego de un infarto agudo al miocardio la prevalencia de hipotiroidismo subclínico se identificó en el 12% de pacientes.¹⁷

En un estudio prospectivo de 11 cohortes se evidenció que el hipotiroidismo subclínico está asociado con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria y muerte, en particular, aquellos pacientes con niveles de TSH mayores a 10.00 mU/L. El incremento del riesgo de enfermedad coronaria se mantuvo luego de realizar análisis de sensibilidad para las variables sexo y edad.⁶⁴

En un estudio prospectivo con seguimiento de 12 años realizado en Noruega (estudio HUNT), se evidenció que el riesgo de muerte por enfermedad coronaria fue más alto en pacientes con hipotiroidismo subclínico que en pacientes eutiroideos en el rango de referencia más bajo y este riesgo era mayor en mujeres; sin embargo, estas variables no se asociaron al riesgo de hospitalización por infarto al miocardio.⁶⁹ En Dinamarca, en un estudio retrospectivo en el 2014, se evidenció que la tasa de incidencia de infarto al miocardio estaba aumentada en pacientes con hipotiroidismo subclínico con TSH >10.00 mU/L.⁶⁸

En varios estudios, como el estudio HUNT, otro estudio de análisis de 6 cohortes prospectivas, el estudio Whickham y otro análisis por LeGrys et al evidenciaron que el riesgo de muerte cardiovascular no está relacionado con la presencia de anticuerpos antitiroideos, a pesar de que estos se relacionan con una mayor progresión a hipotiroidismo manifiesto. Sin embargo, en el estudio Rotterdam, la presencia de anticuerpos contra TPO sí se asoció con aumento en la prevalencia de infarto al miocardio en mujeres en comparación con pacientes eutiroideas.^{16, 69, 70}

Una posible explicación de que los anticuerpos tiroideos no se relacionen con aumento en el riesgo de enfermedad coronaria y muerte es debido a que al detectarlos en la mayoría de los pacientes se inicia tratamiento de reemplazo hormonal, lo cual puede disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares; además otras patologías no autoinmunitarias como la obesidad pueden tener una relación más estrecha con la enfermedad coronaria. Sin embargo, al realizar análisis de sensibilidad, eliminando a los pacientes con tratamiento, y con el IMC no se detectaron cambios en la contribución de la presencia de anticuerpos con aumento del riesgo de coronariopatía.⁷⁰

3.2.2 Insuficiencia cardíaca en el contexto de hipotiroidismo subclínico

3.2.2.1 Definición de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico debido a la alteración estructural o funcional del llenado ventricular o de la expulsión de sangre. A nivel mundial se estima que afecta

a alrededor de 20 millones de personas y su prevalencia es de 1-2 % de la población adulta en los países industrializados, con un aumento de la prevalencia de 6 a 10% en personas mayores de 65 años. Sin embargo, la epidemiología puede variar según la definición que se utilice.^{61, 71, 72}

La insuficiencia cardiaca se clasifica actualmente como insuficiencia cardiaca con reducción de la fracción de expulsión (HFrEF – *Heart failure with reduced ejection fraction* – por sus siglas en inglés), antes conocida como insuficiencia sistólica, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF – *left ventricular ejection fraction* – por sus siglas en inglés) >50% e insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de expulsión (HFpEF – *Heart failure with preserved ejection fraction* – por sus siglas en inglés), antes conocida como insuficiencia diastólica, con LVEF <40%. Además, se describe como “área gris” a la LVEF 40-49% o como insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión de rango medio (HFmrEF – *heart failure with mid-range ejection fraction* – por sus siglas en inglés).^{61, 71}

También se utiliza ampliamente la clasificación de la capacidad funcional de la NYHA – *New York Heart Association* – por sus siglas en inglés, de la clase I a la IV, para describir la severidad de los síntomas e intolerancia al ejercicio. Sin embargo, esta clasificación tiene baja correlación con las mediciones de la función del ventrículo izquierdo.⁷¹

La etiología de la insuficiencia cardiaca es diversa y en ocasiones multifactorial. En general se pueden agrupar las causas en enfermedades del miocardio, como cardiopatía isquémica, intoxicación por sustancias o medicamentos, mediado por reacciones inmunes o inflamatorias, infiltración, trastornos metabólicos y anomalías genéticas; anomalías en la carga, debidas a hipertensión, valvulopatías, daño al pericardio y endocardio, estados de alto gasto cardiaco y sobrecarga de volumen; por último, arritmias cardiacas como taquiarritmias y bradiarritmias. Las principales causas son cardiopatía isquémica, que es responsable del 60-70% de casos, seguida de hipertensión arterial y diabetes mellitus.^{61, 71}

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca toma en cuenta las manifestaciones clínicas como estudios de laboratorio e imagen. Los síntomas típicos son disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, intolerancia al ejercicio, fatiga y edema pretibial; algunos signos son aumento de la presión venosa yugular, reflejo hepatoyugular, auscultación de un tercer ruido cardiaco (galope protodiastólico) y desplazamiento apical del punto de impulsión máxima, que denota cardiomegalia. Entre los estudios complementarios están la radiografía de tórax, que permite evidenciar cardiomegalia y edema pulmonar; el electrocardiograma, que permite conocer la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo, antecedente de infarto al miocardio y duración del complejo QRS; el ecocardiograma es útil para el estudio de la función del ventrículo izquierdo a través de la fracción de expulsión, anomalías valvulares y cinética de las paredes del ventrículo izquierdo. Por último, las concentraciones de biomarcadores como los péptidos natriuréticos BNP

(*Brain natriuretic peptide* – péptido natriurético cerebral – por sus siglas en inglés) >35 ng/ml (no agudo) y >100 ng/ml (agudo) y NT pro -BNP >125 ng/ml (no agudo) y >300 ng/ml (agudo) son útiles para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca cuando no hay disponibilidad inmediata de ecocardiograma.^{61, 71}

Además, debido a que la causa de la insuficiencia cardiaca al inicio puede ser difícil de establecer, en los últimos años se ha recomendado el estudio del perfil tiroideo ante la presencia de un cuadro de insuficiencia cardiaca.⁷³

3.2.2.2 Fisiopatología de las hormonas tiroideas en la insuficiencia cardiaca

Las hormonas tiroideas, principalmente la T3, cumplen con funciones importantes en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. Las hormonas tiroideas ejercen efectos genómicos mediados por receptores nucleares de hormonas tiroideas (TR – *thyroid receptor* – por sus siglas en inglés), cuya principal isoforma en los genes cardiacos es el TR tipo α . Los miocitos cardiacos poseen un aparato contráctil formado por cadenas pesadas de miosina (MHC – *myosin heavy chain* – por sus siglas en inglés), de las cuales la MHC α está regulada positivamente por T3 y la MHC β negativamente en condiciones normales. Además, otras proteínas cardiacas como la adenosina trifosfatasa cálcica del retículo sarcoplásmico (SERCa2A), regulado al alza por T3, aumenta la recaptación de calcio en el retículo sarcoplásmico, mientras que su inhibidor, fosfolambán (PLB), regulado negativamente por T3, provoca la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, y en conjunto mantienen en homeostasis la relajación y contracción de los miocitos cardiacos.^{15, 17, 74}

En el hipotiroidismo subclínico se ha observado la inversión de los efectos genómicos de las hormonas tiroideas, y como consecuencia existe alteración de la contracción de los miocitos cardiacos por la regulación a la baja de MHC α y al alza de MHC β y por la pérdida del lusitropismo debido a la disminución de SERCa2A y aumento de la expresión de fosfolambán, provocando disminución de la tasa de relajación diastólica, contribuyendo al cuadro de insuficiencia cardiaca.^{15, 16, 74}

3.2.2.3 Estudios que sustentan el hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para insuficiencia cardiaca

El hipotiroidismo subclínico ha tomado importancia en la insuficiencia cardiaca debido a la fisiopatología que se describió anteriormente, en especial con disfunción ventricular izquierda diastólica en reposo y durante el esfuerzo y con disfunción ventricular sistólica durante el ejercicio. Niveles más altos de TSH se correlacionan con disminución del volumen sistólico, disminución del gasto cardiaco y aumento de la resistencia vascular sistémica.⁷⁵

El estudio observacional de Framingham no encontró asociación entre niveles anormales de TSH y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o mortalidad. Sin embargo, otros estudios reportan resultados distintos. En un estudio prospectivo de 4 años se encontró que los pacientes con hipotiroidismo subclínico moderado o grave tuvieron un riesgo de 2 a 3 veces mayor de episodios de insuficiencia cardíaca congestiva. Otro estudio realizado por Gencer et al. de 6 cohortes prospectivas de Estados Unidos y Europa demostró que el riesgo de insuficiencia cardíaca era más alto en niveles de TSH > 7.00 mU/L en pacientes con hipotiroidismo subclínico, aunque la asociación fue aún más fuerte en el grupo con TSH 10.0 and 19.9 mU/L.^{65, 75}

De acuerdo con otro estudio de cohorte prospectivo también se evidenció que para hipotiroidismo subclínico con niveles de TSH de 7 a 19.99 mU/L se asoció con peores desenlaces, como hospitalización y muerte, en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente en comparación con TSH 4.51-6.99 mU/L y eutiroideos luego de realizar ajustes de sensibilidad para edad, sexo, raza, IMC, uso de amiodarona, uso de levotiroxina y causa de insuficiencia cardíaca. Además, se realizó un análisis de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III (NHANES III) el cual también apoya la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁷⁶

Por último, en un metaanálisis de 14 estudios se estableció asociación entre hipotiroidismo subclínico y riesgo de mortalidad por cualquier causa en 12 de estos estudios y en 11 se reportó asociación con mortalidad y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. La explicación de esta asociación es debida a que el hipotiroidismo reduce significativamente la precarga cardíaca mientras que el aumento de la poscarga cardíaca da como resultado una reducción consiguiente del volumen sistólico y del gasto cardíaco. Además, se ha evidenciado que el tratamiento con hormona tiroidea puede normalizar por completo la alteración en la hemodinamia cardiovascular, por lo que se propone al hipotiroidismo subclínico como predictor del pronóstico a largo plazo de la insuficiencia cardíaca.⁵⁹

3.2.3 Arritmias cardíacas en el contexto de hipotiroidismo subclínico

3.2.3.1 Definición de arritmias cardíacas

El término arritmia se refiere a cualquier ritmo que no es el ritmo sinusal normal que se origina en el nodo sinouricular y continúa su descarga a través de la conducción atrioventricular (AV) normal. El estudio y clasificación, generalmente basada en el mecanismo por el que suceden, son complejos y la etiología y tratamiento varía según el tipo de arritmia. El diagnóstico suele realizarse con electrocardiograma (ECG), aunque el Holter es más útil en el caso de arritmias intermitentes o paroxísticas.^{77, 78}

Las hormonas tiroideas también regulan funciones cardíacas relacionadas con el sistema de conducción eléctrico del corazón, por lo cual el hipotiroidismo subclínico también interviene en la patogenia en el desarrollo de arritmias cardíacas. Las arritmias que se han descrito que tienen relación con el hipotiroidismo subclínico son bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular, prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares.^{74, 76}

Las arritmias cardíacas en términos generales pueden clasificarse como alteraciones en la iniciación del impulso, debidas a una automaticidad anormal y/o una actividad que la desencadena; y como alteraciones en la propagación del impulso, debidas a un bloqueo de conducción y reentrada.⁷⁹

La automaticidad anormal corresponde a un latido rítmico en un marcapasos ectópico, es decir en células que generalmente no muestran este comportamiento. La actividad desencadenada puede ser inducida por una despolarización precoz (EAD – *early activity depolarization* – por sus siglas en inglés) o despolarización retrasada (DAD – *delayed activity depolarization* – por sus siglas en inglés) y está encargada no solo del inicio sino también del mantenimiento de las arritmias cardíacas. El DAD puede ocurrir durante tasas altas como taquicardia en el hipertiroidismo, mientras que el EAD puede ocurrir en condiciones de frecuencia cardíaca disminuida e intervalo Q-T prolongado (características del hipotiroidismo). La excitación reentrante es una excitación continua en un circuito eléctrico sin activación independiente de cada latido.⁷⁹

3.2.3.2 Fisiopatología de las hormonas tiroideas en las arritmias cardíacas

Las hormonas tiroideas ejercen sus acciones en el sistema de conducción del corazón a través de acciones genómicas y no genómicas. Las acciones genómicas están relacionadas con la transcripción de genes de los canales de iones de potasio potasio (K_p) dependientes de voltaje (Kv1.5 y Kv4.2) y el intercambiador de iones de sodio/calcio (Na_p/Ca_{2p}) (NCX1), que regulan la excitabilidad celular, aumentando la frecuencia cardíaca en reposo y el gasto cardíaco. Otro efecto genómico es el aumento de la sensibilidad del miocardio al sistema adrenérgico modulando la función y/o densidad del receptor adrenérgico, en especial de β_1 .^{16, 16, 74, 79}

Los canales iónicos (Na_p, K_p, Ca_{2p}) también suelen estar regulados post transcripcionalmente a través de acciones no genómicas, es decir de señales independientes de los receptores de hormonas tiroideas y se producen principalmente en la membrana plasmática, promoviendo la activación de estos canales y así aumentar la capacidad de T3 para aumentar la frecuencia cardíaca. En el hipotiroidismo subclínico, estas acciones están invertidas, por lo que un hallazgo común es la bradicardia.^{17, 74}

Las hormonas tiroideas no solo están implicadas en la regulación de los canales iónicos, sino que además regulan comunicación intercelular asegurada por los canales de unión gap. El acoplamiento intercelular en los canales de conexina de unión gap es esencial para la función electromecánica normal del corazón, es decir, para la propagación de impulsos eléctricos de célula a célula y la señalización intercelular directa.⁷⁹

Otro efecto importante en la fisiopatología de las arritmias cardiacas es la regulación a la baja de SERCa2a, lo cual aumenta el calcio intracelular y desencadena la fibrilación ventricular.⁷⁷

3.2.3.3 Estudios que sustentan el hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para arritmias cardiacas

En La alteración en la función tiroidea, como el hipotiroidismo subclínico, está implicado en la patogenia de distintas alteraciones en el sistema de conducción y excitación del corazón, lo cual resulta en arritmias cardiacas, principalmente bradiarritmias, como bradicardia sinusal y bloqueos AV, QT prolongado y arritmias ventriculares y se cree que es debido a la alteración en la transcripción de los genes que codifican los canales iónicos.^{16, 74}

En un estudio transversal realizado en el primer nivel de atención en Copenhague se realizó un análisis de regresión lineal múltiple que evidenció la relación de la disfunción tiroidea con arritmias cardiacas; los hallazgos fueron ajustados a las variables sexo y edad, y se encontró que los resultados eran dependientes de estas variables. Además, se excluyeron de este estudio a los pacientes con cardiopatías de base, arritmias preexistentes y que tomaran medicamentos que alterara la función tiroidea y cardiaca. Las principales alteraciones que se estudiaron fueron la frecuencia cardiaca, duración de la onda P, intervalo PR, duración del QRS, intervalo QTc (de Bazett).⁸⁰

La frecuencia cardiaca de los pacientes, en especial mujeres, con hipotiroidismo manifiesto fue 68 ± 12 latidos/min menor que en pacientes eutiroides, pero no se reportó su relación con el hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, en un análisis de regresión lineal multivariante en Brasil, al hacer análisis de sensibilidad se encontró que el hipotiroidismo subclínico sí está relacionado con bradicardia sinusal.^{80, 81}

Otro hallazgo fue que la duración de la onda P fue más larga y el intervalo PR fue más prolongado en 1.5 ms en pacientes con hipotiroidismo subclínico que, en los eutiroides, lo cual aumenta el riesgo de bloqueos AV. Sin embargo, en otro estudio se encontró que el bloqueo AV grado 2 o 3 se relacionó con disfunción tiroidea en menos de una cuarta parte de los pacientes y que en todos los pacientes se necesitó la colocación de marcapasos para resolver el cuadro a pesar del tratamiento con levotiroxina; aunque cabe resaltar que este estudio tuvo ciertas limitaciones tales como, la población estudiada eran adultos mayores que estaban hospitalizados,

por lo que los resultados no pueden extrapolarse a pacientes de mediana edad ambulatorios; además debido a la naturaleza de los bloqueos AV que pueden ser intermitentes o paroxísticos son difíciles de detectar.^{80, 82}

El intervalo QTc fue otro parámetro que se encontró elevado en 431 ± 24 ms en pacientes con hipotiroidismo subclínico y manifiesto comparación con los pacientes con eutiroideos (425 ± 24 ms); el hallazgo tuvo mayor asociación en mujeres de mediana edad. El QTc mide la repolarización ventricular con frecuencia cardiaca corregida. La prolongación del intervalo QTc está asociada con arritmias ventriculares y muerte; una posible explicación de esta anomalía puede ser la disfunción de los canales iónicos o un aumento de las descargas adrenérgicas.^{80, 83}

Por último, la amplitud del voltaje fue más baja tanto en hipotiroidismo subclínico como manifiesto, lo cual se ha asociado con un aumento de dos veces en el riesgo de mortalidad, aunque la incidencia de este hallazgo disminuye con la edad. Los cambios en el ECG fueron menos pronunciados en pacientes de mayor edad, esto puede deberse a que la sensibilidad del sistema de conducción a los cambios en la concentración de las hormonas tiroideas disminuye con la edad.⁸⁰

En Brasil un análisis realizado de un estudio transversal no estableció relación entre la disfunción tiroidea subclínica y arritmias cardiacas, sin embargo, este estudio tiene algunas limitaciones, de las cuales algunas fueron la falta de disponibilidad de electrocardiogramas para la totalidad de pacientes de la base de datos utilizado, además el promedio de edad de los pacientes que contaban con ECG era mayor que la de la cohorte inicial, lo cual puede subestimar la asociación, por último, un bajo porcentaje tenía niveles de TSH >10.00 mU/L.⁸¹

La fibrilación auricular se ha investigado ampliamente en relación con la disfunción tiroidea subclínica y manifiesta y se ha demostrado que está influenciada por niveles altos de tiroxina, pero no por los niveles de TSH, por lo que no se asocia con el hipotiroidismo subclínico, en donde también se han realizado estudios.⁸⁴

Los cambios agudos o crónicos en la concentración de hormonas tiroideas tienen manifestaciones distintas, por lo que la respuesta de los canales iónicos y las proteínas involucradas en el ciclo del calcio y los canales de comunicación intercelular regulados por las hormonas también responden de acuerdo con la cronología del evento. Las propiedades de los tejidos de las aurículas y los ventrículos tienen distintos receptores y afinidad por las hormonas tiroideas, lo cual causa distinta prevalencia de arritmias.⁷⁹

En conclusión, las hormonas tiroideas están involucradas en varios mecanismos fisiopatológicos que culminan en afectación del sistema cardiovascular; los principales son la alteración de la bioenergética mitocondrial en los miocitos cardiacos, la dislipidemia, la disfunción del sistema contráctil del miocardio, el aumento de la resistencia vascular y la pérdida del control

del sistema de conducción eléctrico. Como consecuencia existe un mayor riesgo de hipertensión arterial, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y arritmias.

A continuación, se expondrá el manejo integral del hipotiroidismo subclínico, sus principales indicaciones y el seguimiento de acuerdo con la terapéutica utilizada.

CAPÍTULO 4. TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Sumario

- Tratamiento de reemplazo hormonal con levotiroxina
- Indicaciones de tratamiento
- Seguimiento

El tratamiento en el hipotiroidismo subclínico continúa siendo poco claro, sin embargo, debido al aumento de riesgo cardiovascular que esta entidad supone, se ha recomendado el tratamiento con levotiroxina en ciertos grupos de pacientes para prevenir el desarrollo de hipotiroidismo manifiesto y evitar eventos cardiovasculares. A continuación, se describen las recomendaciones más recientes de las guías internacionales para el uso de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

4.1 Tratamiento de reemplazo hormonal con levotiroxina

4.1.1 ¿Qué es la levotiroxina?

La levotiroxina es una hormona sintética que corresponde a la hormona tiroxina (T4). Debido a la alta prevalencia e incidencia del hipotiroidismo manifiesto e hipotiroidismo subclínico, la levotiroxina es actualmente uno de los medicamentos más utilizados en Estados Unidos, Reino Unido y en el resto del mundo.^{85, 86}

La terapia de elección tanto para pacientes con hipotiroidismo manifiesto como para pacientes con hipotiroidismo subclínico es la levotiroxina (T4 sintética).^{4, 18, 87, 88} Actualmente no existe evidencia que apoye el tratamiento con liotironina (T3 sintética) y tampoco la terapia de combinación con levotiroxina y liotironina.^{4, 18}

La absorción gastrointestinal de la levotiroxina alcanza el 70 al 80% de la dosis ingerida. Presenta una vida media a nivel sérico de 7 días por lo que se logran mantener niveles estables tanto de T3 como de T4 con la administración de una tableta diaria. La dosis usada de levotiroxina dependerá de la gravedad de la enfermedad, factores de riesgo, comorbilidades, la edad y el peso de cada individuo.^{4, 18, 88} La levotiroxina presenta pocas reacciones adversas, buena absorción intestinal, bajo costo de tratamiento y una prolongada vida media.⁸⁸

4.1.2 Forma correcta de uso

La levotiroxina se debe almacenar a una temperatura de 20 a 25 °C y proteger de la luz directa y la humedad.⁴ La levotiroxina se encuentra en presentación de tabletas y su vía de administración es oral. Se debe tomar con suficiente agua y con el estómago vacío, por lo que se recomiendan dos alternativas al momento de su uso; 1) ingerir la dosis indicada a la primera hora

de la mañana al menos 30 minutos e idealmente 60 minutos antes del desayuno o 2) ingerir por la noche a la hora de dormir habiendo pasado al menos 2 horas e idealmente 4 horas después de la cena.^{4, 18, 89, 90}

Se debe evitar tomar otras sustancias o medicamentos al momento de ingerir la levotiroxina, debido a que puede alterar su absorción o metabolismo (sucralfato, hierro, calcio, IBP). Los medicamentos que interfieren con su absorción deberían de evitarse o ingerir 4 horas o más después de haber ingerido la levotiroxina.^{4, 18}

Debido a que aproximadamente el 70% de la dosis es absorbida en el sistema gastrointestinal, los individuos que no pueden recibir su dosis vía oral deben de recibir únicamente el 70% o menos de la dosis por vía intravenosa.⁴

4.1.3 Efectos adversos

Las consecuencias negativas más comunes de la terapia con levotiroxina es la aparición de hipertiroidismo subclínico y en algunos casos la aparición de hipertiroidismo iatrogénico. Los efectos adversos por el uso de levotiroxina se relacionan con dosis mayores de las necesarias y corresponden a síntomas parecidos al hipertiroidismo, entre estos se incluyen: angina de pecho, taquicardia, palpitaciones, arritmias, infarto agudo al miocardio, disnea, ansiedad, fatiga, cefalea, intolerancia al calor, insomnio, irritabilidad, diaforesis, alopecia, bocio, pérdida de peso, irregularidades menstruales y diarrea.^{42, 91}

Otro efecto adverso que se relaciona con la levotiroxina es la disminución de la densidad ósea, sin embargo, los estudios que han examinado el efecto de la supresión de TSH con levotiroxina no mostraron mayor riesgo de osteoporosis. En cuanto a los efectos cardíacos, el desarrollo de hipertiroidismo subclínico en pacientes mayores de 60 años está asociado a aumento del riesgo de desarrollar fibrilación atrial.⁴²

4.2 Indicación de tratamiento en hipotiroidismo subclínico

El uso de la levotiroxina como tratamiento del hipotiroidismo subclínico para reducir el riesgo cardiovascular continúa siendo controversial. Los datos de pequeños estudios que se han realizado muestran mejoría en los riesgos cardiovasculares, lo cual sugiere que existe algún beneficio al utilizar levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Actualmente, la mayoría de las guías internacionales aconsejan que la decisión del tratamiento se debe individualizar basándose en la edad del paciente, el grado de elevación de TSH, la presencia de síntomas, el riesgo cardiovascular y la presencia de otras comorbilidades. Tomando en cuenta que hay ciertos subgrupos de personas (ancianos, mujeres embarazadas) que tienen indicaciones distintas de la población general.^{19, 20, 92}

El estudio The Wickham Survey en Gran Bretaña, que investigó la relación del hipotiroidismo subclínico y cardiopatía isquémica, se convirtió en el primer estudio en sugerir que el tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico era beneficioso. Debido a que se encontró una diferencia significativa del 78% menos en la mortalidad de los pacientes que recibían levotiroxina en comparación de aquellos que no fueron tratados.¹⁹

En otro estudio de United Kingdom General Practitioner Research Database, el tratamiento con levotiroxina se asoció con disminución significativa de eventos isquémicos cardíacos fatales y no fatales, sin embargo, estas asociaciones solo se lograron observar en pacientes jóvenes (40-70 años) y no en pacientes de mayor edad (>70 años).¹⁹

4.2.1 ¿Cuándo y a quién tratar?

Existe evidencia que apoya el tratamiento con levotiroxina en pacientes adultos con hipotiroidismo subclínico con TSH >10.00 mU/L o en pacientes con TSH 5.00-10.00 mU/L con síntomas de hipotiroidismo o hiperlipidemia y en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.²⁰

4.2.1.1 Niveles de TSH <10.00 mU/L

Actualmente, en pacientes con hipotiroidismo subclínico y con niveles de TSH <10.00 mU/L no existe evidencia contundente de que el tratamiento con levotiroxina presente beneficios clínicamente significativos y la decisión de iniciar el tratamiento se debe individualizar y dependerá del juicio clínico del médico y de los factores de riesgo que presente cada paciente.^{4,}

20

4.2.1.1.1 Cuándo no tratar

Sin importar la edad, en pacientes que presentan niveles de TSH de 4.00 a 10.00 mU/L, sin cambios fisiológicos o metabólicos importantes, asintomáticos, sin comorbilidades y sin factores de riesgo cardiovascular la terapia con levotiroxina no está justificada y debería evitarse.⁴²

En pacientes ancianos el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico debería de realizarse dependiendo de los niveles de TSH adecuados para la edad.⁴ En pacientes >65 años se deben evaluar los riesgos cardiovasculares preexistentes, el grado de TSH y las comorbilidades, para decidir si se inicia el tratamiento. En pacientes ancianos y sobre todo en aquellos mayores de 80 años y TSH <10.00 mU/L las guías recomiendan únicamente seguimiento cuidadoso junto con la estrategia de observación y generalmente se evita la terapia hormonal.^{4, 18, 19}

4.2.1.1.2 Cuándo tratar

Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el tratamiento con levotiroxina en pacientes jóvenes (<65 años) que presentan TSH <10.00 mU/L cuando presentan factores de riesgo cardiovascular o comorbilidades (enfermedad coronaria previa, diabetes, dislipidemia, hipertensión o síndrome metabólico), síntomas sugestivos de hipotiroidismo^{87, 88} o presencia de bocio nodular difuso.^{4, 18, 19, 42}

Se ha visto que el riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto es más probable en pacientes con TSH >7.00 mU/L y que el 70% de los pacientes con TSH >8.00 mU/L evolucionan a niveles más altos de TSH en los siguientes 4 años.²⁰ Debido a esto la guía latinoamericana recomienda inicial el tratamiento temprano en todos los pacientes que presentan TSH >7.00 mU/L.^{19, 20} Otra recomendación de la guía latinoamericana es iniciar el tratamiento en pacientes con TSH <10.00 mU/L si presentan anticuerpos TPO positivos y hallazgos ecográficos consistentes con tiroiditis autoinmune.^{19, 43, 89}

4.2.1.2 Niveles de TSH >10.00 mU/L:

Hay fuerte evidencia a favor del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes con niveles de TSH >10.²⁰ La Asociación Americana de la Tiroides (ATA) recomienda iniciar tratamiento con hormona tiroidea para pacientes que presentan TSH arriba de 10.00 mU/L. La Asociación Europea de la Tiroides (ETA) recomienda tratar con levotiroxina a pacientes jóvenes (menores de 65 años) con niveles de TSH >10.00 mU/L. LATIN recomienda iniciar tratamiento con hormona tiroidea en individuos con TSH persistentemente >10.00 mU/L.^{4, 18, 19, 20}

Los estudios han mostrado que el tratamiento para hipotiroidismo subclínico debería iniciarse en todos los pacientes con niveles de TSH >10.00 mU/L, aunque no presenten síntomas de hipotiroidismo, debido a que estos pacientes presentan mayor riesgo cardiovascular (dislipidemia, eventos cardiovasculares). Los médicos deben decidir el tratamiento caso por caso.^{4, 42, 85, 86} Para pacientes mayores de 65 años las guías recomiendan realizar una doble confirmación de TSH a los 3 y 6 meses, si la TSH permanece >10.00 mU/L entonces se recomienda iniciar levotiroxina.^{87, 90}

La disminución de los lípidos (colesterol total y LDL) y la reducción en la morbi-mortalidad por causas cardiovasculares es mayor en aquellos que utilizan levotiroxina y presentan TSH >10.00 mU/L.¹⁸

Tabla 1. Comparación recomendaciones de tratamiento de las guías de la ATA Y ETA

| | AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA) 2012⁴ | EUROPEAN THYROID ASSOCIATION (ETA) 2013¹⁸ |
|--|---|---|
| RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA | TSH > 10 mU/L, considerar tratamiento | >70 años: <ul style="list-style-type: none"> • TSH < 10 mU/L, observar • TSH > 10 mU/L considerar tratamiento si paciente presenta síntomas o alto riesgo cardiovascular |
| | TSH < 10 mU/L, considerar tratamiento si presenta: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de hipotiroidismo. • Anticuerpos antiperoxidasa de tiroides (TPO) • Factores de riesgo cardiovascular | <70 años: <ul style="list-style-type: none"> • TSH > 10 mU/L, tratar • TSH < 10 mU/L con síntomas, iniciar tratamiento • TSH < 10 mU/L sin síntomas, observar |

Fuente: Elaboración propia. Adaptado de Bekkering G et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline.⁸⁶

4.2.2 ¿Cómo tratar?

La dosis diaria de levotiroxina depende de la edad, sexo y peso del paciente. Según recomendaciones de la ATA la dosis diaria de levotiroxina debería iniciarse en 1.6 µg/kg/día para los pacientes que no presentan enfermedad cardiaca. En contraste, los pacientes con enfermedad cardiovascular deberían iniciar con dosis menores (12.5 a 25 µg/día). Las dosis de 25 a 75 µg diarias usualmente son suficientes para regresar a niveles eutiroides.^{4, 42}

La ETA recomienda una dosis basada en el peso (1.5 µg/kg/día) para pacientes sin enfermedad cardiaca. Para pacientes con enfermedad cardiaca y ancianos la dosis recomendada por las guías europeas debería iniciarse en 25 a 50 µg diarios. La dosis debería incrementarse 25 µg/día cada 14 a 21 días hasta que el objetivo de TSH se haya alcanzado.^{18, 19}

En otros estudios se ha evidenciado que iniciar con dosis de 50 µg en pacientes que pesan >50kg y 25 µg en pacientes que pesan <50 kg o que presentan coronariopatía isquémica es más beneficioso que dosis altas.^{90, 92} En pacientes de más de 65 años y especialmente en mayores de 80 años la dosis de inicio se puede calcular de 0.3-0.4 µg/kg/día y se debe titular el 10-15% de la dosis cada 6 a 8 semanas para mantener un objetivo óptimo de TSH entre 2.50 y 3.50 mU/L.⁸⁷

UpToDate recomienda dos opciones para poder iniciar el tratamiento con levotiroxina:

- La primera opción es iniciar con la dosis más baja necesaria para normalizar la concentración sérica de TSH, típicamente se inicia con 25 a 50 µg diarios. Esta elección evitara el sobretratamiento y es más apropiada para pacientes ancianos o en pacientes que presentan una enfermedad cardiovascular de base.⁴³

- Otra alternativa para el manejo en pacientes jóvenes es iniciar el tratamiento con dosis de remplazo levemente debajo de la dosis tope (1.6 µg/kg/día). Sin embargo, los pacientes jóvenes también pueden iniciar con la terapia de dosis bajas.⁴³

4.3 Seguimiento del tratamiento

4.3.1 Objetivo terapéutico

El objetivo de la terapia con levotiroxina es reducir la concentración sérica de TSH hasta el rango normal. La mayoría de los expertos recomiendan que el objetivo terapéutico de TSH se encuentre entre 0.40-0.50 a 2.50-3.00 mU/L en pacientes jóvenes y de mediana edad.^{4, 18, 42, 43}

En pacientes mayores de 65 años en quienes se decide dar tratamiento con levotiroxina, el objetivo sérico de TSH es de 3.00 a 6.00 mU/L, consistente con el rango normal relacionado con la edad, por lo que es el rango más apropiado para este grupo de pacientes.^{18, 43}

4.3.2 Monitorización y ajuste de la dosis

La TSH sérica debería ser evaluada seis semanas después de iniciada la primera dosis de levotiroxina, y si el objetivo de TSH no ha sido alcanzado se debería incrementar de 12.5 a 25µg al día. Si la concentración sérica es muy baja, la dosis de levotiroxina debería de aumentarse de la misma manera. Después de cada ajuste de dosis de levotiroxina, la TSH sérica debería medirse seis semanas después. Una vez que se ha encontrado la dosis correcta para mantener los niveles de TSH dentro del objetivo se debe medir la TSH cada 6 meses o cada 12 meses.^{4, 42, 43}

La recomendación de la ATA es la monitorización inicial de la TSH dos meses después de iniciada la terapia con levotiroxina y la dosis se debe ajustar dependiendo del valor de TSH.¹⁸ La ETA recomienda monitorización cada 4 a 8 semanas y ajuste del tratamiento con aumentos de 12.5 a 25 µg/día para alcanzar el objetivo terapéutico.⁴

Para pacientes con hipotiroidismo subclínico que no reciben tratamiento de remplazo hormonal con levotiroxina, se debe de repetir las pruebas de función tiroidea (TSH y T4 libre) inicialmente seis meses después del diagnóstico por un período de dos años y posteriormente cada año.^{4, 18, 43}

En conclusión, la levotiroxina es el único medicamento que está aprobado actualmente para pacientes con hipotiroidismo subclínico, como se revisó en el capítulo 4, es importante conocer en qué condiciones y en qué pacientes se debe iniciar el tratamiento para poder reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y el avance a un hipotiroidismo manifiesto. Existen grupos con consideraciones especiales como pacientes mayores de 65 años y embarazadas en las que las recomendaciones de iniciar el tratamiento pueden variar con respecto al de la

población en general. Debe de tenerse una monitorización adecuada para evaluar la eficacia del tratamiento y evitar los efectos secundarios del mismo.

A continuación, se presenta un capítulo de análisis sobre lo expuesto en los capítulos previos de esta monografía, para resaltar la información más importante del hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo cardiovascular con su respectivo tratamiento, y que resuelve la pregunta y objetivos de investigación.

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

La glándula tiroides, ubicada en la base del cuello y con un peso de 10 a 20 gramos en un adulto promedio, ejerce un papel fundamental en la homeostasis de diversas funciones del cuerpo humano y realiza sus acciones a través de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), las cuales dependen de una concentración óptima de yodo plasmático.^{2, 21, 26}

La velocidad de la síntesis de hormonas tiroideas y su nivel plasmático están regulados por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides; el hipotálamo secreta la hormona liberadora de tiotropina (TRH), la cual estimula a la adenohipófisis para la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que a su vez genera el estímulo para la secreción de las hormonas tiroideas en el plasma. Los niveles de hormonas tiroideas se mantienen estables por el mecanismo de retroalimentación negativa, por lo que los niveles elevados de T3 y T4 circulantes inhiben la secreción de TRH y TSH para disminuir la concentración de las hormonas tiroideas y el efecto inverso sucede al detectarse niveles bajos de T3 y T4.^{2, 21}

Se secretan cantidades más grandes de T4 que de T3, sin embargo, más del 40% de T4 se convierte en T3 a través de enzimas denominadas desyodasas, ya que hasta el 90% de receptores ubicados en las células diana se unen con mayor afinidad a T3, por lo que se le conoce como la hormona efectora. Al entrar a la circulación, las hormonas se encuentran unidas a proteínas plasmáticas y solo un pequeño porcentaje se encuentra en su porción libre (L) para realizar sus funciones en los tejidos diana.^{2, 21}

Las acciones de las hormonas tiroideas pueden ser genómicas o no genómicas. En las acciones genómicas ocurre una interacción con receptores de hormonas tiroideas dentro del núcleo celular, principalmente el receptor tipo α ; el resultado es la síntesis de proteínas para la transcripción de genes. En las acciones no genómicas las hormonas tiroideas interactúan directamente con enzimas transportadoras, mitocondrias y otras proteínas de membrana para realizar sus funciones. Las hormonas tiroideas interactúan con la mayoría de los órganos del cuerpo, como el cerebro, corazón, riñones, hígado, piel, músculo esquelético, entre otros; generando aumento del metabolismo general, aumento de la producción de calor y otras acciones más específicas en cada órgano o sistema.^{1, 2, 21, 31}

Las hormonas tiroideas tienen una estrecha relación con el sistema cardiovascular desde su desarrollo embriológico y un papel importante para su funcionamiento fisiológico, a través de acciones genómicas y no genómicas a nivel del músculo cardíaco, vasos sanguíneos y sistema de conducción del corazón. Las principales funciones cardiovasculares en las que actúan las

hormonas tiroideas son la frecuencia cardiaca, la contracción y relajación del miocardio, la resistencia vascular y la excitabilidad cardiaca.^{33, 34, 36}

Debido a la estrecha relación que existe entre la glándula tiroides y el corazón, cualquier alteración en la concentración de hormonas tiroideas, ya sea por su aumento (hipertiroidismo) o disminución (hipotiroidismo), genera cambios cardiovasculares importante que pueden contribuir a la aparición o empeoramiento de enfermedades como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia y arritmias cardiacas.^{13, 16, 58}

El hipotiroidismo es una condición patológica en la que la hay deficiencia de las hormonas tiroideas y según su etiología puede ser primario, cuando el daño es a nivel de la glándula tiroides; secundario, cuando es a nivel de la hipófisis; o terciario si el daño es a nivel del hipotálamo. El hipotiroidismo también se puede clasificar según hallazgos bioquímicos en manifiesto, en el que hay disminución de las hormonas tiroideas y aumento de TSH; o subclínico, cuando el nivel de hormonas tiroideas es normal pero la TSH se eleva de manera compensatoria.^{8, 39, 40, 41}

El hipotiroidismo subclínico es una entidad que hace referencia a la ausencia de síntomas, por lo que suele ser un hallazgo incidental, aunque algunos pacientes pueden presentar síntomas parecidos a los del hipotiroidismo. El hipotiroidismo subclínico es un estado hipotiroideo compensado o una fase de hipotiroidismo temprano, debido a que el aumento de TSH logra mantener niveles adecuados de T3 y T4, por lo que bioquímicamente se evidencia TSH >4.45 mU/L y niveles normales de hormonas tiroideas. La prevalencia de esta entidad es del 4-10% en la población en general, con predominancia en el sexo femenino y personas de la tercera edad, en quienes puede tener una prevalencia hasta del 20%. Otros factores de riesgo relacionados son la raza y etnia, ya que es más común en sujetos caucásicos, el sobrepeso y obesidad, la ingesta inadecuada de yodo y estado de gestación.^{25, 41, 42, 45}

A nivel mundial la principal causa de hipotiroidismo subclínico es la deficiencia de yodo mientras que en países con ingesta adecuada de yodo es la tiroiditis crónica autoinmune (o tiroiditis de Hashimoto), en la que se encuentran anticuerpos contra la enzima peroxidasa tiroidea (TPO) o contra la tiroglobulina (Tg) que causan destrucción autoinmunitaria de la glándula tiroides.^{18, 43, 52, 54}

Debido a la influencia que ejercen las hormonas tiroideas en el mantenimiento de las funciones cardiovasculares se ha investigado la importancia del hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo cardiovascular para enfermedades como hipertensión arterial, enfermedad aterosclerótica y cardiopatía isquémica, insuficiencia y arritmias cardiacas.^{13, 16, 58}

Algunos de los efectos fisiológicos que ejercen las hormonas tiroideas a nivel molecular en las células cardiacas y cambios patológicos que se dan cuando hay disminución en las hormonas se explican a continuación. En primer lugar, la modulación de la función cardiaca en

las mitocondrias de los miocitos cardiacos provoca aumento de la masa mitocondrial, respiración celular, fosforilación oxidativa, actividad enzimática y síntesis de proteínas; los cambios inducidos por la disfunción tiroidea tienen como consecuencia disminución del estado bioenergético de las mitocondrias, que puede resultar en disminución del inotropismo cardiaco y predisponer a insuficiencia cardiaca.^{14, 16, 58}

Otro efecto es a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en el cual T3 estimula la producción del angiotensinógeno que es el sustrato que la renina utiliza para producir angiotensina; la disminución en los niveles de T3 provoca disminución en los niveles de angiotensina II, lo cual aumenta la sensibilidad al sodio y su reabsorción a nivel renal que provoca expansión del volumen, con disminución de la presión de pulso y resulta en hipertensión diastólica.^{13, 60}

En el sistema cardiovascular los efectos genómicos son regulados principalmente por T3, la hormona efectora, a través de los receptores de hormonas tiroideas ubicados en las células cardiacas. En el aparato contráctil de los cardiomiocitos normalmente las cadenas pesadas de miosina tipo α están reguladas al alza por T3 y las del tipo β son inhibidas, lo cual mantiene el adecuado funcionamiento de la contracción del miocardio (inotropismo positivo). Además, T3 por medio de efectos genómicos también regula el papel del calcio, a través de la proteína SERCa2A, que aumenta la recaptación de calcio en el retículo sarcoplásmico y disminuye los niveles de calcio intracelular, y la inhibición de la proteína fosfolambán, que se encarga de regular a la baja a SERCa2A; estas acciones promueven la relajación diastólica (lusitropismo). En el hipotiroidismo subclínico estas acciones se ven invertidas, lo cual causa pérdida de la mecánica cardiaca y participa en la patogenia de la insuficiencia cardiaca.^{15, 17, 74}

Otro efecto genómico de T3 es la transcripción de los canales iónicos de potasio, sodio y calcio que regulan la excitabilidad celular y el sistema de conducción del nodo sinoauricular. Por último, otro efecto importante es el aumento de la sensibilidad a los receptores adrenérgicos tipo β_1 , que también tienen un papel importante en el cronotropismo cardiaco. La alteración de estos mecanismos cuando existe disfunción tiroidea puede relacionarse con el apareamiento de arritmias cardiacas.^{16, 17, 74}

Los efectos no genómicos de las hormonas tiroideas los realiza directamente en la membrana celular. Los principales efectos a nivel del músculo liso son mediante la disminución del receptor tipo 1 de la angiotensina II, que no permite que haya vasoconstricción y junto con la disminución del calcio provoca disminución de la contracción; a nivel del endotelio vascular, T3 estimula la acción de la PI3-K, que activa la sintasa de óxido nítrico endotelial y estimula la producción de óxido nítrico, con lo promueve la vasodilatación y disminución de la resistencia vascular; por último también promueve la angiogénesis. En el perfil lipídico las hormonas tiroideas

cumplen su función aumentando los receptores hepáticos de LDL y disminuyendo la oxidación de LDL para prevenir su acumulación. En el hipotiroidismo subclínico, la inversión de estos efectos causa aumento de los niveles de colesterol, disminución de la relajación del músculo liso vascular, por ende, aumenta el riesgo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica.^{13, 14, 16, 17, 66}

Distintos estudios han demostrado la influencia que tiene el hipotiroidismo subclínico en el apareamiento de cardiopatías. El riesgo para desarrollar aterosclerosis y enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular fue mayor en pacientes con niveles de TSH >10.00 mU/L. Además, se observó que este riesgo no estaba relacionado con la presencia de anticuerpos antitiroideos posiblemente debido a que estos pacientes suelen iniciar tratamiento de reemplazo hormonal o porque otras causas de hipotiroidismo subclínico como sobrepeso y obesidad tienen más riesgo de enfermedad coronaria, aunque estas explicaciones no son concluyentes.^{16, 68, 69, 70}

En la insuficiencia cardíaca se ha reportado que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieron un riesgo de 2 a 3 veces mayor que los pacientes eutiroideos. Generalmente el riesgo aumenta a partir de niveles de TSH por arriba de 7.00 mU/L pero se ha demostrado que la asociación es más fuerte y los resultados adversos más graves, como hospitalización y muerte, con TSH 10.00-19.99 mU/L. Además, se comprobó que el tratamiento con levotiroxina mejoró la hemodinamia cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipotiroidismo subclínico.^{59, 64, 75, 76}

Con respecto a las arritmias cardíacas, con énfasis en bradicardia sinusal, bloqueos AV, prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares, y bajo voltaje se manifiestan o empeoran en el contexto de hipotiroidismo subclínico. Las anomalías en el sistema de conducción del corazón fueron predominantes en el sexo femenino y en pacientes de mediana edad, no tanto así en pacientes de la tercera edad, ya que, en estos pacientes, las hormonas tiroideas pueden tener menor sensibilidad a los cambios en estas hormonas.^{16, 74, 80, 81}

Se ha planteado que en cierto grupo de pacientes es beneficioso el tratamiento con levotiroxina para mantener adecuados niveles de TSH. El tratamiento se justifica en pacientes con niveles de TSH >10.00 mU/L o en pacientes que presentan TSH < 10.00 mU/L pero que presentan aumento del riesgo cardiovascular, otras comorbilidades o síntomas sugestivos de hipotiroidismo. El tratamiento se utiliza tanto para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares como para disminuir el progreso a hipotiroidismo manifiesto.^{19, 20, 42, 92}

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo subclínico es considerado un factor de riesgo cardiovascular debido a los cambios moleculares y funcionales que se presentan en la función cardíaca y vascular; causando alteración en la frecuencia cardíaca, contractilidad, resistencia vascular sistémica, presión arterial, aumentado la resistencia a la insulina, causando anemia y dislipidemia lo que aumenta el riesgo de aparición de patologías como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias y aumento de la mortalidad por causa cardiovascular.

La glándula tiroides realiza sus acciones a través de la secreción de las hormonas tiroideas: triyodotiroinina (T3) y tiroxina (T4). Estas actúan a través de reacciones genómicas uniéndose a su receptor en el núcleo de las células; y a través de reacciones no genómicas interactuando con proteínas de membrana, mitocondrias y enzimas. En el sistema cardiovascular interactúan con el corazón y con los vasos sanguíneos para mantener una adecuada frecuencia cardíaca, contractilidad, gasto cardíaco y presión arterial.

En pacientes con hipotiroidismo subclínico se presentan alteraciones del sistema cardiovascular como: bradicardia, disminución de la contractilidad miocárdica, hipertensión diastólica, aumento de la resistencia a la insulina, anemia y dislipidemia; lo que contribuye a aumentar el riesgo de padecer eventos cardiovasculares adversos.

En la actualidad el tratamiento recomendado para pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico es la levotiroxina. Se recomienda para pacientes que presentan niveles de TSH >10.00 mU/L o pacientes con TSH < 10.00 mU/L que presenten factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades o síntomas de hipotiroidismo.

RECOMENDACIONES

Al sistema de salud y personal médico tratante se recomienda la realización de pruebas de perfil tiroideo de tamizaje en pacientes con enfermedad cardiovascular o con presencia de riesgo cardiovascular para descartar la presencia de hipotiroidismo subclínico y valorar el tratamiento oportuno en quien lo amerite.

A universidades, investigadores y futuros médicos graduandos que se realicen estudios de prevalencia de hipotiroidismo subclínico y su relación con enfermedades cardiovasculares en la población de Guatemala, debido a que actualmente no se cuentan con datos epidemiológicos en nuestro país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall J. Guyton y Hall tratado de fisiología médica. 13 ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
2. Ross D. Thyroid hormone synthesis and physiology [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2021 [citado 18 Abr 2021]. Disponible en: <https://uptodate.com/contents/thyroid-hormone-synthesis-and-physiology#>
3. Bahn R, Burch H, Cooper D, Garber J, Greenlee C, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *EndocrPract* [en línea]. 2011 May [citado 20 Jul 2020]; 17(3): 456–520. Disponible en: <https://www.endocrinepractice.org/action/showPdf?pii=S1530-891X%2820%2940418-5>
4. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. ATA/AACE Guidelines clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *EndocrPract* [en línea]. 2012 Nov [citado 20 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.endocrinepractice.org/action/showPdf?pii=S1530-891X%2820%2943030-7>
5. Peeters R. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* [en línea]. 2017 Jun [citado 10 Jun 2020]; 376(26): 2556–65. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1611144>
6. Suh S, Kim D. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *EndocrinolMetab* [en línea]. 2015 Ago [citado 15 Jun 2020]; 30(3): 246–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4595347/pdf/enm-30-246.pdf>
7. Palacio M, Añez R, Núñez Nava T, Mejía E, Alcivar R, Rojas R, et al. Disfunción tiroidea subclínica. *Med Interna (Venezuela)* [en línea]. 2017 [citado 14 Jun 2020]; 33(4): 197–207. Disponible en: https://svmi.web.ve/wh/revista/V33_N4.pdf
8. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RB. Hypothyroidism. *Encycl Clin Neuropsychol* [en línea]. 2017 Sep [citado 25 Ene 2021]; 390(10101):1290–1290 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6619426/pdf/nihms-908127.pdf>
9. Guevara-sánchez O, Holst-schumacher I, Boza-oreamuno S, Barrantes-santamaría M, Chinchilla-monge R, Alvarado-ulate P. Disfunción tiroidea subclínica en población adulta costarricense. *AnFacmed* [en línea]. 2015 [citado 25 Ene 2021]; 76(4): 333-8 Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v76n4/a03v76n4.pdf>
10. Ufion A, Zulfiqar B, Hassan A, Habibi R, Boddu P. Subclinical hypothyroidism and its association with increased cardiovascular mortality. *Cardiol Res Pract* [en línea]. 2017 [citado 15 Jun 2020]; 2017(2): 31–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421483/pdf/cr-08-031.pdf>

11. Delitala A, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J InternMed* [en línea]. 2016 Dic [citado 15 Jun 2020]; 38: 17-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620516304447>
12. Hussain A, Elmahdawi A, Elzeraidi N, Nouh F, Algathafi K. The effects of dyslipidemia in subclinical hypothyroidism. *Cureus* [en línea]. 2019 Nov [citado 16 Jun 2020]; 11 (11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6913946/pdf/cureus-0011-00000006173.pdf>
13. Udovcic M, Herrera Peña R, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hyperthyroidism and the heart. *KardiolRev* [en línea]. 2018 [citado 01 Jun 2021]; 20(3): 167–72 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512679/pdf/i1947-6094-13-2-55.pdf>
14. Stamatouli A, Bedoya P, Yavuz S. Hypothyroidism: Cardiovascular endpoints of thyroid hormone replacement. *Front Endocrinol* [en línea]. 2020 Ene [citado 02 Jun 2021]; 10: 1–8 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6962138/pdf/fendo-10-00888.pdf>
15. Grais I, Sowers J. Thyroid and the heart. *Am J Med* [en línea]. 2014 Ago [citado 13 Jun 2021]; 127: 691–8. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(14\)00236-8/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(14)00236-8/fulltext)
16. Von Hafe M, Neves J, Vale C, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *EndocrConnect* [en línea]. 2019 [citado 14 Jun 2021]; 8 (5): 76-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6499922/>
17. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *JACC* [en línea]. 2018 Abr [citado 18 Jun 2021]; 71 (16): 1781–96. Disponible en <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2018.02.045>
18. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *EurThyroid J* [en línea]. 2013 Nov [citado 14 Jun 2020]; 2 (4): 215–28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923601/>
19. Sue L, Leung A. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Front Endocrinol* [en línea]. 2020 Oct [citado 14 Jun 2020]; 11: 1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609906/pdf/fendo-11-591588.pdf>

20. Azim S, Nasr C. Subclinical hypothyroidism: When to treat. *Cleve Clin J Med* [en línea]. 2019 Feb [citado 14 Jun 2020]; 86 (2): 101–10. Disponible en: https://www.cjcm.org/sites/default/files/additional-assets/PDFs/86_2_101.pdf
21. Gardner D, Shoback D. La glándula tiroides. En: Cooper D, Ladenson P. *Greenspan Endocrinología básica y clínica*. 10 ed. [en línea]. Washington D.C.: McGraw-Hill Medical; 2018 [citado 22 Jul 2020]; p. 171-231. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2745§ionid=232229017#1167516136>
22. Sorisky A. Subclinical hypothyroidism – what is responsible for its association with cardiovascular disease? *EurEndocrinol* [en línea]. 2016 Ago [citado 26 Jul 2020]; 12 (2): 96–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5813449/pdf/euendo-12-96.pdf>
23. Inoue K, Ritz B, Brent G, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung A. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality. *JAMA* [en línea]. 2020 Feb [citado 16 Jun 2020]; 3 (2): 1–12. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2760440>
24. Ross D. Overview of thyroid disease and pregnancy [en línea] Waltham, MA: UpToDate Inc; 2020 Feb [citado 28 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-disease-and-pregnancy#!>
25. Hennessey J, Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract* [en línea]. 2015 Jul [citado 15 Abr 2021]; 69 (7): 771–82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6680332/pdf/IJCP-69-771.pdf>
26. Moore K, Dailey A, Agur A. *Anatomía de Moore*. 7 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2015.
27. Brüel A, Christensen E, Tranum-Jensen J, Qvortrup K, Geneser F. *Histología Geneser*. 4 ed. Madrid: Panamericana; 2015.
28. BioRender.com, BioRender Templates [en línea]. Toronto: BioRender; 2021 [citado 27 Abr 2021]. Disponible en: <https://public.biorender.com/info/undergrad-plans.pdf>
29. Brent G. Thyroid hormone action. [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2020 [citado 16 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormone-action>
30. Freepik Company. Flaticon [en línea]. Málaga: Flaticon; 2021 [citado 27 Abr 2021]. Disponible en: https://media.flaticon.com/license/license.pdf?_ga=2.142311861.604775187.1619572310-1971581335.1613854706

31. Shahid M, Ashraf M, Sharma S. Physiology, thyroid hormone [en línea]. Treasure Island, FL: StatPearls; 2021 [citado 11 Mar 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763182/>
32. Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Physiology, thyroid function [en línea]. Treasure Island, FL: StatPearls; 2021 [citado 11 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>
33. Kim H, Mohan S. Role and mechanisms of actions of thyroid hormone on the skeletal development. *Bone Res* [en línea]. 2013 Jun [citado 13 Mar 2021]; 2: 146–61. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/boneres201311>
34. Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: The relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2002 Mar [citado 13 Mar 2021]; 87 (3): 968–74. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/87/3/968/2846466>
35. Soto J, Verbeke S. Disfunción tiroidea y corazón. *RevMed Clin Condes* [en línea]. 2015 Ene [citado 17 Mar 2021]; 26 (2): 186–97. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-disfuncion-tiroidea-y-corazon-S0716864015000395>
36. Webar J, Victoria V. Cuando el tiroides habla, el corazón escucha. *RevChilEndocrinol Diabetes* [en línea]. 2014 Dic [citado 19 Mar 2021]; 7 (1): 10–3. Disponible en: http://www.revistasoched.cl/1_2014/3-Webar.pdf
37. Mantilla D, Echin M, Perel C. Hipertiroidismo y sistema cardiovascular bases fisiopatológicas y su manifestación clínica. *InsuficCard*[en línea]. 2010 Nov [citado 19 Mar 2021]; 5 (4): 157–77. Disponible en: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/4_vol5_10/157_Hipertiroidismo_y_sistema_cardi_vascular.pdf
38. Koeppen B, Stanton B. Efectos fisiológicos de la hormona tiroidea. En: Koeppen B, Stanton B. *Berne y Levy Fisiología* [en línea]. 7 ed. Barcelona: Elsevier; 2018 [citado 25 Ene 2021]; p.753-765. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/9-efectos-fisiologicos-de-la-hormona-tiroidea>
39. Rojas M, Añez R, Nava T, Mejía Fernández E, Banguera R, Rojas Páez R, et al. Disfunción tiroidea subclínica. *Med Interna (Venezuela)* [en línea]. 2017 [citado 5 Abr 2021]; 33 (4): 197–207. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/321686454_Disfuncion_Tiroidea_Subclinica_Articulo_de_Revision/link/5a2af9c50f7e9b63e538caf5/download

40. Ross D. Disorders that cause hypothyroidism [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2021 [citado 4 Abr 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/disorders-that-cause-hypothyroidism?source=history_widget
41. Wai N, Loo Y, Poon Z. Subclinical thyroid disorders: clinical significance and when to treat? *ProcSingaporeHealthc* [en línea]. 2014 [citado 18 Abr 2021]; 23 (3): 226–40. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/201010581402300308>
42. Cojic M, Cvejanov-Kezunovic L. Subclinical hypothyroidism - whether and when to start treatment? *Maced J MedSci* [en línea]. 2017 Dic [citado 15 Abr 2021]; 5 (7): 1042–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771276/pdf/OAMJMS-5-1042.pdf>
43. Ross D, Cooper D, Mulder J. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2021 [citado 18 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/subclinical-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults>
44. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* [en línea]. 2009 Ene [citado 17 Abr 2021]; 84 (1): 65–71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619611608094#:~:text=>
45. Biondi B, Cappola A, Cooper D. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA* [en línea]. 2019 Jul [citado 10 Abr 2021]; 322 (2): 153–60 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2737687>
46. Schübel J, Feldkamp J, Bergmann A, Drossard W, Voigt K. Latent hypothyroidism in adults. *Continuing Medical Education* [en línea]. 2017 [citado 11 Abr 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508068/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-114-0430.pdf
47. So S, Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: a review. *ReprodMedBiol* [en línea]. 2020 Mar [citado 20 Abr 2021]; 19 (3): 232–42. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/rmb2.12325>
48. Wiersinga W. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *EurThyroid J* [en línea]. 2015Ago [citado 20 Abr 2021]; 4 (3): 143–8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/438909>
49. Vitti P. Iodine deficiency disorders [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2020 [citado 18 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/iodine-deficiency-disorders>
50. Zimmermann M, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* [en línea]. 2015Abr [citado 15 Abr 2021]; 3 (4): 286–95. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(14\)70225-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(14)70225-6.pdf)

51. Ross D. Clinical presentation and evaluation of goiter in adults[enlínea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2020 [citado 19 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-goiter-in-adults/>
52. Davies T. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) [enlínea].Waltham, MA: UpToDateInc; 2020 [citado 19 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis/>
53. Akamizu T, Amino N. Hashimoto'sthyroiditis. En: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, editores. Endotext [en línea]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2017 [citado 15 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>
54. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Autoimmun Rev [enlínea]. 2020 Oct [citado 23 Abr 2020]; 19 (10): 1–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997220302202?via%3Dihub>
55. Surks M. Clinical manifestations of clinical hypothyroidism. [enlínea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2020 [citado 17 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism#!>
56. Papaleontiou M, Cappola A. Thyroid stimulating hormone in the evaluation of subclinical hypothyroidism. JAMA [en línea]. 2016 Oct [citado 20 Abr 2021]; 15 (1): 1592–3. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450818/pdf/nihms859658.pdf>
57. Ross D. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2019 [citado 20 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults>
58. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres C. Effects of thyroid hormones on the heart. Clin InvestigArterioscler [en línea]. 2014Nov [citado 2 Jun 2021]; 26 (6): 296-309. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916814001181>
59. Yang G, Wang Y, Ma A, Wang T. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. BMC CardiovascDisord [en línea]. 2019 [citado 2 Jun 2021]; 19 (1): 1–11. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12872-019-1055-x>

60. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrínyi M, Erdei A, Harangi M, et al. Hypertension in thyroid disorders. *Front Endocrinol* [en línea]. 2019Jul [citado 3 Jun 2021]; 10 (482): 1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652798/pdf/fendo-10-00482.pdf>
61. Mann D, Chakinala M. Insuficiencia cardiaca: fisiopatología y diagnóstico. En: Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19 ed. México D.F.: Mc Graw Hill; 2016: vol 2. p. 1500-1506.
62. Centers for Disease Control and Prevention [en línea]. Atlanta: CDC; [actualizado 28 de Sept 2020; citado 17 Jun 2021]; *Heart DiseaseFacts*; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>
63. Virani S, Alonso A, Benjamin E, Bittencourt M, Callaway C, Carson A, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circ* [en línea]. 2020 Mar [citado 15 Jun 2021]; 141 (9): E139–596. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000757>
64. Mitchell J, Hellkamp A, Mark D, Anderson J, Johnson G, Poole J, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Hear Fail* [en línea]. 2013 Feb [citado Jun 102021]; 1 (1): 48–55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3803999/>
65. Antman E, Loscalzo E. Cardiopatía isquémica. En: Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19 ed. México D.F.: Mc Graw Hill; 2016: vol 2. p. 1578-1586.
66. Pingitore A, Chen Y, Gerdes A, Iervasi G. Acute myocardial infarction and thyroid function: new pathophysiological and therapeutic perspectives. *Ann Med* [en línea]. 2011 May [citado 18 Jun 2021]; 44 (8): 745–57. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07853890.2011.573501>
67. Ibañez B, James S, Agewall S, Antunes M, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* [en línea]. 2018 Jun [citado 12 Jun 2021]; 39 (2): 119-177. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/2/119/4095042>
68. Selmer C, Olesen J, Hansen M, Von Kappelgaard L, Madsen J, Hansen P, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2014 Jul [citado Jun 11 2021]; 99 (7): 2372–82. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/7/2372/2537705>

69. Åsvold B, Bjørø T, Platou C, Vatten L. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT Study in Norway. *Clin Endocrinol* [en línea]. 2012Jun [citado 14 Jun 2021]; 77 (6): 911–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2012.04477.x>
70. Collet T, Bauer D, Cappola A, Åsvold B, Weiler S, Vittinghoff E, et al. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2014 Sept [citado Jun 14 2021]; 99 (9): 3353–62. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/9/3353/2538570>
71. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Europ Heart J*[en línea]. 2016 Jul [citado 11 Jun 2021]; 37 (27): 2129-2200. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>
72. Vasan R, Wilson P. *Epidemiology and causes of heart failure* [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2020 [citado 11 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-heart-failure>
73. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Colvin M, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *JACC* [en línea]. 2017Ago [citado 12 Jun 2021]; 7 (6): 776-803. Disponible en: https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2017.04.025?_ga=2.181842083.569477249.1624909052-101757343.1624405736
74. Cappola A, Desai A, Medici M, Cooper L, Egan D, Sopko G, et al. Thyroid and cardiovascular disease: research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment. *Circ* [en línea]. 2019 May [citado 11 Jun 2021]; 139 (25): 2892–909. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859>
75. Gencer B, Collet T, Virgini V, Bauer D, Gussekloo J, Cappola A, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circ* [en línea]. 2012 Jul [citado 11 Jun 2021]; 126 (9): 1040–9. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.112.096024>
76. Kannan L, Shaw P, Morley M, Brandimarto J, Fng J, Sweitzer N, et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail* [en línea]. 2018 Dic [citado 10 Jun 2021]; 11 (12): 1-9. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266>
77. Lévy S, Olshansky M. *Arrhythmia management for the primary care clinician*. [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2019 Jul [citado 12 Jun 2021]. Disponible en:

<https://www.uptodate.com/contents/arrhythmia-management-for-the-primary-care-clinician>

78. Spragg DD, Tomaselli G. Principios de electrofisiología. En: Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, editores. Harrison Principios de Medicina Interna [en línea]. 19 ed. México D.F.: Mc Graw Hill; 2016: vol 2 [citado 11 Jun 2021]; p. 273e1-e7. Disponible en: http://highered.mheducation.com/sites/6071513359/student_view0/capitulos_electronicos2/parte_10__trastornos_del_aparato_cardiovascula_.html
79. Tribulova N, Knezl V, Shainberg A, Seki S, Soukup T. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *VascPharmacol* [en línea]. 2010 Mar [citado 12 Jun 2021]; 52 (3-4): 102-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1537189109001098>
80. Tayal B, Graff C, Selmer C, Kragholm K, Kihlstrom M, Nielsen J, et al. Thyroid dysfunction and electrocardiographic changes in subjects without arrhythmias: A cross-sectional study of primary healthcare subjects from Copenhagen. *BMJ Open* [en línea]. 2019Jun [citado 12 Jun 2021]; 9 (6): 1–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6596967/>
81. Rajão K, Ribeiro A, Passos V, Benseñor I, Vidigal P, Camacho C, et al. Subclinical thyroid dysfunction was not associated with cardiac arrhythmias in a cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study. *ArqBrasCardiol* [en línea]. 2019Jun [citado 13 Jun 2021]; 112 (6): 758–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636382/>
82. Ozcan K, Osmonov D, Erdinler I, Altay S, Yildirim E, Turkkan C, et al. Atrioventricular block in patients with thyroid dysfunction: prognosis after treatment with hormone supplementation or antithyroid medication. *J Cardiol* [en línea]. 2012Oct [citado 12 Jun 2021]; 60 (4): 327–32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508712001062>
83. Zhang Y, Post W, Cheng A, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guallar E. Thyroid hormones and electrocardiographic parameters: findings from the third national health and nutrition examination survey. *PLoSOne* [en línea]. 2013Abr [citado 12 Jun 2021]; 8 (4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625180/>
84. Baumgartner C, Da Costa B, Collet T, Feller M, Floriani C, Bauer D, et al. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circ* [en línea]. 2017 Oct [citado 11 Jun 2021]; 136 (22): 2100–16. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

85. Calissendorff J, Falhammar H. To treat or not to treat subclinical hypothyroidism, what is the evidence? *Medicina* [en línea]. 2020Ene [citado 10 Jun 2021]; 56 (1): 1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7022757/pdf/medicina-56-00040.pdf>
86. Bekkering G, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen A F, Feller M, Moutzouri E et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* [en línea] 2019 May [citado 10 Jun 2021]; 365. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l2006>
87. Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, MariaCalabrese A, Polini A, Okoye C, et al. Overt and subclinical hypothyroidism in the elderly: when to treat? *Front Endocrinol* [en línea]. 2019 Mar [citado 10 Jun 2021]; 10 (177): 1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438852/pdf/fendo-10-00177.pdf>
88. Chen Y, Tai H. Levothyroxine in the treatment of overt or subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* [en línea]. 2020 [citado 10 Jun 2021]; 67 (7): 719–32. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/67/7/67_EJ19-0583/_pdf/-char/en
89. Maraka S, Ospina N, Mastorakos G, O’Keeffe D. Subclinical hypothyroidism in women planning conception and during pregnancy: who should be treated and how? *J Endocr Soc* [en línea]. 2018Jun [citado 11 Jun 2021]; 2 (6): 533–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5961023/pdf/js.2018-00090.pdf>
90. Gencer B, Moutzouri E, Blum M, Feller M, Collet T, Delgiovane C, et al. The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Am J Med* [en línea]. 2020Jul [citado 10 Jun 2021]; 133 (7): 848-856.e5. Disponible en: <https://www.amjmed.com/action/showPdf?pii=S0002-9343%2820%2930117-0>
91. Eghtedari B, Correa R. Levothyroxine [en línea]. Treasure Island (AZ): StatPearls; 2020 [citado 10 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539808/>
92. Stott D, Rodondi N, Kearney P, Ford I, Westendorp R, Mooijaart S. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* [en línea]. 2017Jun [citado 10 Jun 2021]; 376 (26): 2534-45. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1603825?articleTools=true>
93. Ríos-Guzmán R. ¿Cómo elaborar una monografía? [en línea]. Guatemala: USAC; 2020 Abr [citado 16 Jun 2020]. Disponible en: <https://radd6.virtual.usac.edu.gt/cienciasmedicas/mod/folder/view.php?id=1457>
94. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [en línea]. Sao Paulo: BIREME/OPS/OMS. 2017 [citado 1 Ago 2020]. Disponible en: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>

ANEXOS

Tabla 2. Términos de búsqueda para Hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular

| Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) | Medical Subject Headings (MeSH) | Conceptos relacionados | Operadores lógicos |
|---|--|---|------------------------|
| “Deficiencia de hormona estimulante de la tiroides”, “deficiencia de TSH”, “hipotiroidismo subclínico” “enfermedades cardiovasculares”, “sistema cardiovascular”, “adultos” | “subclinical hypothyroidism”; “cardiovascular diseases”, “cardiovascular system”, “adults” | “dislipidemia”; “lesión endotelial”; “lesión miocárdica”; “enfermedad coronaria”; “hipertensión arterial”; “insuficiencia cardíaca” | “and” “not” “or” |

Fuente: Elaboración propia, modificado de Ríos-Guzmán^{93, 94}

Tabla 3. Tabla 2. Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio

| Tipo de estudio | Término utilizado | Número de artículos |
|--|--|---------------------|
| Todos los artículos | No filtrados | 818 |
| Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados | Subclinical hypothyroidism cardiovascular [DeCS] | 0 |
| Ensayos clínicos controlados | ("Hypothyroidism"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] | 1 |
| Revisión sistemática de estudios de cohorte | Subclinical hypothyroidism cardiovascular [DeCS] | 15 |
| Estudio individual de cohortes de baja calidad | Subclinical hypothyroidism cardiovascular [DeCS] | 25 |
| Revisión sistemática de casos y controles | Subclinical hypothyroidism cardiovascular [DeCS] | 18 |
| Estudio individual de casos y controles | Subclinical hypothyroidism cardiovascular [DeCS] | 19 |

Fuente: Elaboración propia, modificado de Ríos-Guzmán⁹⁴

Abreviaturas

| | |
|------------------------|---|
| ATA | American Thyroid Association – por sus siglas en inglés – Asociación Americana de Tiroides |
| ATP | Adenosine triphosphate – por sus siglas en inglés – trifosfato de adenosina |
| AV | Atrioventricular |
| BNP | Brain natriuretic peptide – por sus siglas en inglés – péptido natriurético cerebral |
| Ca²⁺ | Calcio |
| cAMP | Cyclic adenosyn monophosphate – por sus siglas en inglés – el monofosfato de adenosina cíclico |
| CK | Creatincinasa |
| DAD | Delayed activity depolarization – por sus siglas en inglés – despolarización retrasada |
| DIT | Diyodotirosina |
| EAD | Early activity depolarization – por sus siglas en inglés – despolarización precoz |
| ECG | Electrocardiograma |
| eNOS | Endothelial nitric oxide synthase – por sus siglas en inglés – NO sintasa endotelial |
| ETA | European Thyroid Association – por sus siglas en inglés – Asociación Europea de Tiroides |
| FSH | Follicule Stimulating Hormone – por sus siglas en inglés – Hormona estimulante del folículo |
| hCG | Human Chorionic Gonadotropin – por sus siglas en inglés – gonadotropina coriónica humana |
| HDL | High density lipoprotein – por sus siglas en inglés – lipoproteínas de alta densidad |
| HFmrEF | Heart failure with mid-range ejection fraction – por sus siglas en inglés – insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión de rango medio |
| HFpEF | Heart failure with preserved ejection fraction – por sus siglas en inglés – insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de expulsión |
| HFReF | Heart failure with reduced ejection fraction – por sus siglas en inglés – insuficiencia cardiaca con reducción de la fracción de expulsión |
| HLA | Human leukocyte antigen – por sus siglas en inglés – antígeno leucocitario humano |
| IAMEST | Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST |
| IAMSEST | Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| K⁺ | Potasio |

| | |
|--|--|
| LDL | Low density lipoprotein – por sus siglas en inglés – lipoproteínas de baja densidad |
| LH | Luteinizing Hormone – por sus siglas en inglés – hormona luteinizante |
| LVEF | Left ventricular ejection fraction – por sus siglas en inglés – fracción de eyección del ventrículo izquierdo |
| MHC | Myosin heavy chain – por sus siglas en inglés – cadenas pesadas de miosina |
| MID | Monoyodotirosina |
| Na⁺ | Sodio |
| Na⁺-K⁺ ATPasa | Bomba sodio-potasio ATPasa |
| NADPH | Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato |
| NHANES III | Third National Health and Nutrition Examination Survey – por sus siglas en inglés – Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III |
| NIS | Sodium and iodine symporter – por sus siglas en inglés – simportador de yoduro y sodio |
| NO | Nitric oxide – por sus siglas en inglés – óxido nítrico |
| NYHA | New York Heart Association – por sus siglas en inglés |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PAM | Presión arterial media |
| PI3-K | Phosphatidylinositol 3-kinase – por sus siglas en inglés – fosfatidilinositol 3-quinasa |
| RT3 | 3,3',5-triyodotironina T3 inversa |
| SERCa2 | Adenosina trifosfatasa cálcica del retículo sarcoplásmico |
| SNPs | Single nucleotide polymorphisms – or sus siglas en inglés – Polimorfismos de un sólo nucleótido |
| SRAA | Sistema renina-angiotensina-aldosterona |
| T3 | 3,5,3'-triyodotironina |
| T3L | T3 libre |
| T4 | Tetrayodotironina o tiroxina |
| T4L | T4 libre |
| TBG | Thyroxine-binding globulin – por sus siglas en inglés – Globulina de unión a tiroxina |
| Tg | Tiroglobulina |
| TPO | Thyroid peroxidase – por sus siglas en inglés – Peroxidasa tiroidea |
| TR | Thyroid receptor – por sus siglas en inglés – Receptor de hormonas tiroideas |
| TRH | Thyrotropin Releasing Hormone - por sus siglas en inglés – Hormona liberadora de tirotropina o tiroleberina |
| TSH | Thyroid Stimulating Hormone – por sus siglas en inglés – Hormona estimulante de la tiroides o tirotropina |

Licencia de uso de imágenes



639 Queen St. W Suite 401
Toronto ON M5V 2B7 Canada
www.biorender.com

Confirmation of Publication and Licensing Rights

June 28th, 2021
Science Suite Inc.

Subscription: *Student Plan*
Agreement number: *IO22NCCQK3*

To whom this may concern,

This document is to confirm that **Cynthia Alfaro** has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.

License Certificate



FREE LICENSE (WITH ATTRIBUTION)

This license allows you to use for free any of FlatIcon contents for your projects as long as they are attributed to their author in the definitive project.

How to attribute contents?

- **For web usage:** By placing a link with the text "designed by [Author's Name] from FlatIcon" in a visible spot, so the author's authorship is noticeable
- **Uses different to web:** If possible, the text "designed by [Author's Name] from FlatIcon" must be written next to FlatIcon Contents, if it's not possible, the attribution must be placed in the credits or acknowledgements section

Where you can use FlatIcon's content*:

- Website.
- Software, applications, mobile, Multimedia.
- Printed and digital media (magazines, newspapers, books, cards, labels, CD, television, video, e-mail).
- Advertisement and promotional items.
- Presentation of products and public events.

What you CAN DO:

- You have the non-exclusive, non-transferable, non-sublicensable right to use the licensed material an unlimited number of times in any and all media for the commercial or personal purposes listed above.
- You may alter and create derivative works.
- You can use FlatIcon's Contents during the rights period world widely.

Índice de figuras y tablas

| | |
|-----------------------|----|
| Figura 1 | 2 |
| Figura 2 | 5 |
| Figura 3 | 10 |
| Figura 4 | 18 |
| | |
| Tabla 1 | 51 |
| Tabla 2 | 71 |
| Tabla 3 | 71 |