

¿El tratamiento del hipotiroidismo subclínico tiene efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular?

Does treatment of subclinical hypothyroidism have an effect on cardiovascular morbidity and mortality?

Leticia Gavoto^a 

Resumen

Un estudio mostró que el aumento de valores de la hormona estimulante de la tiroides se asoció a un aumento de mortalidad por todas las causas, estimando que las enfermedades cardiovasculares mediaban dicha asociación en aproximadamente el 14 % de los casos. Asimismo se observó que el reemplazo con levotiroxina disminuiría los niveles de colesterol, lo cual podría tener un efecto en la reducción de enfermedades cardiovasculares. Partiendo de una viñeta clínica la autora intenta, a través de una búsqueda bibliográfica y análisis de la evidencia, determinar si el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en adultos mayores reduciría la morbimortalidad por eventos cardiovasculares.

Abstract

A study showed that increased thyroid-stimulating hormone levels were associated with increased all-cause mortality, with cardiovascular disease estimated to mediate this association in approximately 14 % of cases. Additionally, levothyroxine replacement was found to lower cholesterol levels, which could have an effect in reducing cardiovascular diseases. Based on a clinical vignette, the author attempts, through a literature search and an analysis of the evidence, to determine whether treatment of subclinical hypothyroidism in older adults would reduce morbidity and mortality from cardiovascular events.

Palabras clave: Hipotiroidismo, Enfermedades Cardiovasculares, Tiroxina. Keywords: Hypothyroidism, Cardiovascular Diseases, Thyroxine.

Gavoto L. ¿El tratamiento del hipotiroidismo subclínico tiene efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular? . Evid Actual Pract Ambul. 2022;25(1):e2087. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V25I2.7008>.

Escenario clínico

Concurre al consultorio de Medicina Familiar una mujer de 65 años, con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico de 5 años de evolución y sobrepeso. La paciente venía presentando, en laboratorios anteriores y de manera paulatina, valores crecientes tanto de hormona estimulante de la tiroides (TSH) como de lipoproteína de baja densidad (LDL) que no requirieron tratamiento farmacológico. No tiene otros antecedentes de relevancia.

Al momento de la consulta presenta un laboratorio con TSH de 6 microUI/ml, T4 libre 0,9 ng/dL, colesterol total 286 mg/dL y LDL de 168 mg/dL. El médico de familia se plantea como interrogante si debiera considerar la sustitución con levotiroxina para prevenir eventos cardiovasculares.

Pregunta que generó el caso

¿El tratamiento con levotiroxina en adultos de 65 años o más con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico reduce la morbimortalidad por eventos cardiovasculares?

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en Google Scholar, Pubmed/Medline y The Cochrane Library utilizando los términos: 'systematic review', 'subclinical hypothyroidism', 'treatment', 'cardiovascular disease', 'cardiovascular morbimortality', 'reduced cardiovascular mortality', 'reduced cardiovascular morbimortality'.

Se identificaron tres estudios de cohorte que podrían responder la pregunta planteada¹⁻³.

Hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para morbimortalidad cardiovascular

Estudios poblacionales estiman que la prevalencia del hipotiroidismo subclínico oscila entre el 4 % y el 15 %, aumenta con la edad y es mayor en mujeres. Según un reciente estudio de cohorte⁴ realizado en los EE.UU., los niveles elevados de TSH se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Se observó que la enfermedad cardiovascular (ECV) mediaba esta

asociación en aproximadamente el 14 % de los casos, con una frecuencia mayor en mujeres y en adultos mayores. Esto respalda los hallazgos de una revisión sistemática (RS)⁵ en la que se encontró una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y un mayor riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria.

Dos meta-análisis (MA)^{6,7} de ensayos aleatorizados controlados con placebo evaluaron el impacto del tratamiento con levotiroxina sobre los niveles de TSH y lípidos en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Con la terapia farmacológica se observó una disminución significativa de la TSH, del colesterol total y del LDL. Los autores concluyeron que esto podría tener un efecto significativo en términos de reducción de la incidencia de enfermedad vascular, en especial, de enfermedad coronaria. Similares resultados se observaron en otra RS con MA posterior⁸.

Por otro lado, un MA⁹ que evaluó el impacto sobre la presión arterial sugiere que la terapia de reemplazo puede reducir la presión arterial en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Resumen de la evidencia

Andersen MN, et al. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. PLoS One. 2015;10(6):e0129793

Objetivo. Determinar los efectos del tratamiento con levotiroxina sobre el infarto de miocardio (IAM), la muerte cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en pacientes con hipotiroidismo subclínico¹.

Diseño, lugar y participantes. Estudio de cohorte retrospectiva. Los datos de los pacientes se obtuvieron de cinco registros nacionales de Dinamarca. Se incluyeron pacientes de atención primaria de 18 años o más que se sometieron a pruebas de función tiroidea entre 2000 y 2009 y que fueron diagnosticados con hipotiroidismo subclínico al inicio del estudio. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea, medicación relacionada o medicación que afecte la función tiroidea. La cohorte total comprendió 628.953 pacientes de los cuales 12.212

^a Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. leticia.gavoto@hospitalitaliano.org.ar



(1,9%) tenían hipotiroidismo subclínico (edad media 55,2; desvío estándar [DE] 18,8 años; 79,8% mujeres). En los primeros seis meses, 2.483 (20,3%) pacientes reclamaron una receta de levotiroxina. El análisis se realizó a través de modelos de regresión de Poisson que se ajustaron por edad, género e índice de comorbilidad de Charlson. Se realizaron análisis de sensibilidad para validar los hallazgos principales.

Resultados. Durante una mediana de seguimiento de 5,0 (intervalo intercuartilo [IIC] 5,2) años, se observaron 358 IAM y 1.566 (12,8%) muertes, de las cuales 766 estuvieron relacionadas con enfermedades cardiovasculares. No se encontraron efectos beneficiosos en los pacientes tratados con levotiroxina en la ocurrencia de IAM (razón de tasa de incidencia [RTI] 1,08; intervalo de confianza [IC] 95% 0,81 a 1,44), muerte cardiovascular (RTI 1,02; IC 95% 0,83 a 1,25) o mortalidad por todas las causas (RTI 1,03; IC 95% 0,90 a 1,19), excepto en pacientes menores de 65 años (RTI 0,63; IC 95% 0,40 a 0,99).

Conclusión. La sustitución de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico no sugiere una asociación con una menor mortalidad o un menor riesgo de IAM¹.

Razvi S, et al. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):811–817

Objetivo. Investigar la asociación entre el tratamiento del hipotiroidismo subclínico con levotiroxina y la morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica (CI)².

Diseño, lugar y participantes. Estudio de cohorte retrospectiva, empleando una base de datos de investigación de médicos generales del Reino Unido. Se identificaron individuos con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (niveles de TSH de 5,01 a 10,0 mUI/L y niveles normales de tiroxina libre) registrados durante 2001, con resultados analizados hasta marzo de 2009. Los análisis se realizaron según grupo etario, de 40 a 70 años y mayores de 70 años. Los cocientes de riesgo (HR) para los eventos de CI (mortales y no mortales) se calcularon después del ajuste de los factores de riesgo de CI convencional, los niveles basales de TSH y el inicio del tratamiento con levotiroxina como una covariable dependiente del tiempo.

Resultados. Fue identificado el hipotiroidismo subclínico en 3.093 personas de 40 a 70 años y en 1.642 adultos mayores de 70. Durante un período de seguimiento medio de 7,6 años, el 52,8% y el 49,9% de los pacientes de cada grupo con hipotiroidismo subclínico fueron tratados con levotiroxina, respectivamente. Hubo 68/1.634 (4,2%) eventos incidentes de CI en las personas de 40 a 70 años tratadas con levotiroxina frente a 97/1.459 (6,6%) eventos de CI en 1.459 individuos no tratados (HR ajustado multivariable, 0,61; IC 95%, 0,39 a 0,95). Por el contrario, en el grupo de mayor edad hubo 104/819 (12,2%) eventos en pacientes tratados frente a 88/823 (10,7%) eventos en individuos no tratados (10,7%) (HR, 0,99; IC 95%, 0,59 a 1,33).

Conclusiones. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico con levotiroxina se asoció con menos eventos de CI en individuos más jóvenes, pero esto no fue evidente en las personas mayores de 70 años².

Andersen MN, et al. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4170-4177

Objetivo. Examinar los efectos del tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardíaca³.

Diseño, lugar y participantes. Estudio de cohorte histórica, basado en registros. Se incluyeron los datos de pacientes daneses de atención primaria y de pacientes ambulatorios hospita-

larios de 18 años o más, con enfermedad cardíaca establecida, que fueron diagnosticados con hipotiroidismo subclínico entre 1997 y 2011. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a si habían reclamado una prescripción posterior de levotiroxina o no lo habían hecho. Las tasas de eventos y las RTI se calcularon mediante el uso de modelos de regresión de Poisson multivariables que se ajustaron por edad, género e índice de comorbilidad de Charlson. Se realizaron análisis de sensibilidad para validar los hallazgos principales.

Medidas de resultado. Los autores incluyeron la mortalidad por todas las causas y los eventos cardíacos adversos mayores (ECAM), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular fatales o no fatales, e ingresos hospitalarios por todas las causas.

Resultados. De 61.611 pacientes con diagnóstico de enfermedad cardíaca que se sometieron a una prueba de función tiroidea por primera vez, se incluyeron 1.192 pacientes con hipotiroidismo subclínico (edad media 73,6; DE 13,3 años, 63,8% mujeres), de los cuales 136 (11,4%) fueron tratados con levotiroxina. Durante una mediana de seguimiento de 5,6 años (IIC 6,5 años), murieron 694 (58,2%) pacientes. Los pacientes tratados con levotiroxina no mostraron un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas (RTI ajustada, 1,17; IC 95% 0,90 a 1,52), ECAM (RTI ajustada, 1,08; IC 95% 0,80 a 1,45), o ingreso hospitalario (RTI ajustada, 0,94; IC 95% 0,71 a 1,24), en comparación con los pacientes no tratados con levotiroxina.

Conclusión. El tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardíaca no se asoció con un beneficio ni riesgo significativo de mortalidad por todas las causas, ECAM o ingreso hospitalario.

Conclusiones y recomendaciones

De acuerdo a los resultados de las investigaciones resumidas, el tratamiento con levotiroxina en adultos de 65 años o más con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico no reduciría la morbilidad por eventos cardiovasculares, ni siquiera en aquellos pacientes con enfermedad cardíaca.

Otro punto a tener en cuenta al pensar en las implicancias del tratamiento en este grupo etario es que la prevalencia del hipotiroidismo subclínico está determinada por el límite superior normal de la TSH sérica, motivo por el cual si este aumenta con la edad, como parece ser el caso, es posible que la prevalencia no sea tan alta como se pensaba anteriormente. En un estudio de personas mayores de 70 años, la prevalencia de un diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se redujo de 29,6 a 3% si se usaban rangos de referencia específicos para la edad en lugar de uniformes¹⁰.

Una guía de práctica clínica¹¹ basada en una revisión rápida de la evidencia y desarrollada por un panel que incluyó a médicos, metodólogos y pacientes -en cumplimiento con los estándares para el desarrollo de guías confiables, conforme el enfoque GRADE¹²- expuso los beneficios y los daños del tratamiento con hormonas tiroideas de adultos con hipotiroidismo subclínico. La revisión sistemática incluyó 21 ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) con 2.192 participantes, entre los que se encuentra el estudio TRUST (el único ECCA realizado en personas mayores de 65 años, que evaluó como desenlaces la calidad de vida y el cansancio, pero no la mortalidad). Sus resultados mostraron que, para los adultos con hipotiroidismo subclínico, el uso de las hormonas tiroideas no genera de manera consistente beneficios clínicamente relevantes para la calidad de vida o los síntomas relacionados con la tiroides, incluidos los síntomas depresivos, la fatiga y el índice de masa corporal (evidencia de calidad moderada a alta). Las hormonas tiroideas podrían tener poco o ningún efecto sobre los eventos cardiovasculares o la mortalidad (evidencia de baja calidad), pero los daños se midieron en

un solo ensayo con pocos eventos a los dos años de seguimiento¹¹.

Tras concluir que casi todos los adultos con hipotiroidismo subclínico no se beneficiarían del tratamiento con hormonas tiroideas, el panel de esta guía emitió una fuerte recomendación en contra del tratamiento con hormonas tiroideas en los adultos con hipotiroidismo subclínico. Otros factores que incidieron en la fuerza de la recomendación incluyeron la carga del manejo de por vida y la incertidumbre sobre los daños potenciales. Cabe señalar que esta recomendación no aplica a las mujeres que están intentando quedar embarazadas, a los pacientes con TSH >20 mIU/L, aquellos con síntomas graves o los adultos jóvenes (30 años de edad o menores)¹¹.

Estas recomendaciones están fácilmente accesibles y comprensibles tanto para los médicos como sus pacientes a través de los resúmenes visuales disponibles en la página de la revista BMJ¹¹, que proporcionan los beneficios y daños relativos y absolutos de las hormonas tiroideas. La herramienta MAGIC¹³, por otra parte, resulta muy útil para ayudar en el proceso de toma de

decisiones compartida respecto a este tema.

Sin embargo, estas recomendaciones generaron controversia. Determinados grupos y sociedades científicas comunicaron su desacuerdo con la conclusión de que la mayoría de las personas con hipotiroidismo subclínico no se beneficiarían de la terapia con hormonas tiroideas, por considerar que la evidencia mencionada no es lo suficientemente convincente para sostener una recomendación fuerte¹⁴.

Volviendo al caso que motivó esta búsqueda bibliográfica, y teniendo en cuenta que la evidencia analizada en este artículo es consistente en cuanto a que no respaldaría el tratamiento del hipotiroidismo subclínico para disminuir la morbimortalidad cardiovascular, podemos concluir que sería aconsejable mantener una conducta expectante, sin indicación de terapia farmacológica.

Recibido el 21/04/2021 Aceptado el 08/03/2022
y Publicado el 25/03/2022.

Agradecimientos

A Carolina Carrara, por sus aportes durante la revisión de pares.

Referencias

1. Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC, et al. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. *PLoS One*. 2015;10:129793–129793. Available from: 10.1371/journal.pone.0129793.
2. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):811–818. Available from: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
3. Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, et al. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):27571183–27571183. Available from: doi.org/10.1210/jc.2016-2226.
4. Inoue K, Ritz B, Brent GA, et al. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Network Open*. 2020;3(2):1920745–1920745. Available from: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20745.
5. Sun J, Yao L, Fang Y, et al. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol*. 2017;2017. Available from: 10.1155/2017/8130796.
6. Abreu IM, Lau E, Pinto BDS, et al. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Conexiones endocrinas*. 2017;6(3):188–199. Available from: https://doi.org/10.1530/EC-17-0028.
7. Li X, Wang Y, Guan Q, et al. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol*. 2017;87:1–9. Available from: 10.1111/cen.13338.
8. Kotwal A, Cortes T, Genere N, et al. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;105:3683–3694. Available from: 10.1111/cen.13338.
9. He W, Li S, Zhang JA, et al. Effect of Levothyroxine on Blood Pressure in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9. Available from: 10.3389/fendo.2018.00454.
10. Ross DS. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults; 2021 [Last access: 2022-02-04].
11. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019;365:l2006. Available from: 10.1136/bmj.l2006.
12. Alonso-Coello P, Rigau D, Sanabria AJ, et al. Quality and strength: the GRADE system for formulating recommendations in clinical practice guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(6):261–268. Available from: 10.1016/j.arbres.2012.12.001.
13. BMJ Rapid Recommendation: Thyroid hormone treatment in patients with subclinical hypothyroidism; 2019. Available from: https://app.magicapp.org/#/guideline/nyqWPn [Last access: 2022-03-15].
14. Statement from the Society for Endocrinology and British Thyroid Association. Rapid Response: Re: Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*; Available from: https://www.bmj.com/content/365/bmj.l2006/rr-14.