

Hipotiroidismo subclínico en el adulto. ¿Tratar o vigilar? evidencia actual, controversias y recomendaciones

Marcela Madeline Gálvez Peralta^{1*}; María Belén Vanegas Yaguana²; Winston Andrés Zavala Alarcón³; Elizabeth Cayetana Menéndez Zambrano⁴; Alexi María Arroba Parraga⁵

Resumen

El hipotiroidismo subclínico continúa generando incertidumbre terapéutica debido a la discrepancia entre las alteraciones bioquímicas y la expresión clínica observada en numerosos pacientes adultos. Ante la persistencia del debate sobre iniciar tratamiento hormonal o mantener vigilancia periódica, se examina críticamente la evidencia científica relacionada con los efectos de la levotiroxina en distintos contextos clínicos. Por medio de una revisión narrativa y crítica se integraron investigaciones publicadas en bases biomédicas internacionales, priorizando ensayos clínicos, estudios observacionales y análisis comparativos centrados en síntomas, perfil metabólico, riesgo cardiovascular y progresión hacia hipotiroidismo manifiesto. Los resultados evidencian beneficios heterogéneos, con mayor utilidad terapéutica en sujetos con concentraciones elevadas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), positividad de anticuerpos antitiroideos y factores de riesgo cardiovascular, mientras que en adultos mayores y pacientes paucisintomáticos predomina un impacto clínico limitado. La conducta terapéutica requiere valoración individualizada, evitando tanto el infratratamiento como el sobretatamiento.

Palabras clave: adulto; dislipidemia; levotiroxina; riesgo cardiovascular; tiotropina.

Subclinical hypothyroidism in adults. treat or monitor? current evidence, controversies and recommendations

Abstract

Subclinical hypothyroidism continues to generate therapeutic uncertainty due to the discrepancy between biochemical alterations and clinical expression observed in numerous adult patients. Given the persistence of the debate about starting hormone treatment or maintaining periodic surveillance, the scientific evidence related to the effects of levothyroxine in different clinical contexts is critically examined. Through a narrative and critical review, research published in international biomedical databases was integrated, prioritizing clinical trials, observational studies and comparative analyses focused on symptoms, metabolic profile, cardiovascular risk and progression to overt hypothyroidism. The results show heterogeneous benefits, with greater therapeutic utility in subjects with elevated concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH), antithyroid antibody positivity and cardiovascular risk factors, while in older adults and paucisymptomatic patients a limited clinical impact predominates. Therapeutic conduct requires individualized assessment, avoiding both undertreatment and overtreatment.

Keywords: adult; dyslipidemia; levothyroxine; cardiovascular risk; thyrotropin.

Recibido: 04 de junio de 2026
Aceptado: 24 de agosto de 2026

¹ Universidad Laica Eloy Alfaro; marcela.galvez@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0007-5906-9669>

² Dirección Provincial de Salud del Guayas; belen.vanegas@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-4841-6248>

³ Universidad Laica Eloy Alfaro; winston.zavala@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0007-9894-4016>

⁴ Universidad Laica Eloy Alfaro; cayetana.menendez@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0007-4634-6938>

⁵ Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí; alexi.arroba@uleam.edu.ec; <https://orcid.org/0009-0006-7394-5859>

*Autor de correspondencia.

I. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico constituye una de las alteraciones endocrinas más frecuentes en la práctica clínica contemporánea y se caracteriza por la elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) con concentraciones normales de tiroxina libre (Bauer et al., 2021). Su prevalencia aumenta progresivamente con la edad y alcanza mayor incidencia en mujeres y adultos mayores, lo que ha convertido esta condición en un motivo recurrente de consulta y seguimiento médico. A pesar de ello, el significado clínico de esta entidad es aun objeto de debate, especialmente en pacientes con sintomatología inespecífica o elevaciones de niveles de TSH (Bekkering et al., 2019).

Durante la última década, la discusión científica se ha desplazado desde el diagnóstico hacia la verdadera utilidad del tratamiento sustitutivo. Investigaciones efectuadas en tiempos recientes (Carlé et al., 2016; Du Puy et al., 2021; Zijlstra et al., 2021) han mostrado resultados contradictorios respecto al impacto de la levotiroxina sobre síntomas, calidad de vida, riesgo cardiovascular y progresión hacia hipotiroidismo manifiesto. En este contexto, Biondi et al. (2019) señalan que gran parte de los pacientes con elevaciones moderadas de TSH no experimentaron beneficios clínicamente relevantes tras iniciar tratamiento hormonal, particularmente en edades avanzadas. Del mismo modo, Stott et al. (2017), a través del estudio TRUST, no identificaron mejoras significativas en adultos mayores tratados con levotiroxina, lo que reavivó la controversia sobre el riesgo de medicalizar alteraciones bioquímicas con escasa repercusión clínica.

Casi al mismo tiempo, Zhao et al. (2022) señalan que han sugerido posibles beneficios metabólicos y cardiovasculares en determinados subgrupos, sobre todo en individuos con concentraciones elevadas de TSH, positividad de anticuerpos antitiroideos o mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico. Estos autores describieron reducciones significativas en colesterol total y lipoproteínas de baja densidad tras el uso de levotiroxina en adultos mayores con hipotiroidismo subclínico, pero sin cambios importantes en fatiga, función cognitiva o calidad de vida. Tales discrepancias ponen de manifiesto la ausencia de consenso terapéutico y la necesidad de valorar factores individuales antes de instaurar el tratamiento.

La heterogeneidad de criterios de diagnóstico, los diferentes puntos de corte de TSH y la diversidad metodológica de los estudios disponibles han contribuido a que las recomendaciones clínicas difieran entre sociedades científicas y grupos de expertos (Mooijaart et al., 2019). Mientras algunas guías promueven una conducta más intervencionista en pacientes con TSH superior a 10 mUI/L o riesgo cardiovascular elevado, otras recomiendan vigilancia periódica y seguimiento clínico en ausencia de síntomas notables.

De cara a este escenario, surge una interrogante clínica persistente: ¿el tratamiento con levotiroxina ofrece beneficios clínicos reales en adultos con hipotiroidismo subclínico o la vigilancia constituye una estrategia más segura y racional en determinados grupos poblacionales?

A partir de esa premisa, esta revisión narrativa y crítica se propuso analizar la evidencia científica disponible acerca de los efectos del tratamiento hormonal frente a la vigilancia clínica en adultos con hipotiroidismo subclínico, considerando resultados cardiovasculares, metabólicos y relacionados con la calidad de vida. Del mismo modo, buscó aportar elementos útiles para la toma de decisiones terapéuticas individualizadas y contribuir a la discusión actual sobre el riesgo de sobretratamiento en endocrinología.

II. METODOLOGÍA

Se llevó a efecto una revisión narrativa y crítica de la evidencia científica disponible, con síntesis cualitativa organizada según variables clínicas, población estudiada y dirección del efecto terapéutico. La investigación se orientó a responder la siguiente pregunta: en adultos con hipotiroidismo subclínico, ¿el tratamiento con levotiroxina produjo mayores beneficios clínicos, metabólicos y cardiovasculares que la vigilancia clínica o la ausencia de tratamiento?

Se incluyeron investigaciones en las que los participantes recibieron levotiroxina y fueron comparados con grupos sometidos a vigilancia clínica, placebo o ausencia de intervención farmacológica. Se excluyeron estudios centrados exclusivamente en población pediátrica, mujeres embarazadas, pacientes con hipotiroidismo, enfermedad tiroidea maligna, hipotiroidismo central, antecedentes de tiroidectomía total o tratamiento con yodo radiactivo. También se descartaron editoriales, cartas científicas, informes

de caso, revisiones narrativas y publicaciones sin información clínica suficiente para el análisis.

La identificación de la evidencia científica se efectuó a través de la consulta sistemática de las bases de datos biomédicos *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science*, *Embase* y *Cochrane Library*. En paralelo, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el propósito de identificar estudios potencialmente relevantes no recuperados en la búsqueda inicial. En atención al carácter narrativo y crítico de esta revisión, no se generó un diagrama de flujo estilo PRISMA con conteos formales de registros por base de datos, duplicados y exclusiones, ya que dicho reporte, de acuerdo con lo que señalan Baethge et al. (2019) y Page et al. (2021) es propio de las revisiones sistemáticas con protocolo de cribado predefinido.

Se consideraron publicaciones difundidas entre 2016 y 2025 en idioma inglés y español. La estrategia de búsqueda combinó descriptores controlados y términos libres relacionados con hipotiroidismo subclínico, levotiroxina, reemplazo hormonal tiroideo, vigilancia clínica, riesgo cardiovascular, perfil lipídico y calidad de vida. También se incluyeron ensayos clínicos aleatorios, estudios de cohortes y estudios observacionales analíticos. La selección se desarrolló en dos etapas; primero se revisaron títulos y resúmenes para identificar investigaciones potencialmente elegibles; después se hizo una lectura crítica del texto completo. El filtrado de títulos y resúmenes, así como la extracción de datos, fueron realizados por los cinco autores de este trabajo mediante discusión conjunta y consenso, sin protocolo registrado de forma prospectiva, por cuanto este tipo de registro se reserva para revisiones sistemáticas con diseño protocolizado y en atención a Gasparyan et al. (2019), no es requisito para revisiones narrativas y críticas.

La extracción de información se hizo por medio de una matriz diseñada previamente para homogeneizar los datos recuperados. Se recopilaban variables relacionadas con autor, año de publicación, país, diseño metodológico, tamaño muestral, edad promedio, distribución por sexo, concentraciones basales de TSH y T4 libre, presencia de anticuerpos antitiroideos, comorbilidades cardiovasculares, tipo de intervención, dosis administrada de levotiroxina, duración del seguimiento y desenlaces evaluados. Este procedimiento facilitó la diferenciación de subgrupos clínicos relevantes, principalmente en pacientes con

TSH entre 4,5–10 mUI/L, TSH superior a 10 mUI/L, adultos mayores, individuos sintomáticos y sujetos con autoinmunidad tiroidea.

Los principales resultados evaluados incluyeron calidad de vida, mejoría sintomática, eventos cardiovasculares mayores, mortalidad y progresión hacia hipotiroidismo manifiesto. Como variables secundarias se analizaron variaciones en TSH, T4 libre, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, presión arterial, función cognitiva, fatiga, fibrilación auricular, fracturas y eventos adversos asociados al tratamiento. La amplitud de estas variables respondió a las observaciones de Sue y Leung (2020), quienes señalaron que el beneficio cardiovascular de la levotiroxina en hipotiroidismo subclínico no mostró uniformidad entre los diferentes grupos poblacionales.

La calidad metodológica y las posibles fuentes de sesgo de cada estudio incluido se valoraron de forma crítica, tomando en cuenta el diseño, el tamaño muestral, el control de variables de confusión, la pérdida de seguimiento y el reporte selectivo de desenlaces, sin la aplicación formal de herramientas estandarizadas de evaluación del riesgo de sesgo ni el cálculo de estimadores agrupados.

En función de la heterogeneidad clínica y metodológica esperada entre los estudios, derivada de diferencias en criterios diagnósticos, puntos de corte de TSH y duración de seguimiento, no se consideró apropiado integrar los resultados mediante metaanálisis. En su lugar, los hallazgos se compararon de modo cualitativo entre subgrupos de interés clínico, es decir, edad, concentración basal de TSH, presencia de síntomas, positividad de anticuerpos antitiroideos y riesgo cardiovascular, y se contrastó la consistencia de las conclusiones al priorizar la lectura de los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios con menor riesgo de sesgo aparente. Los resultados se sintetizaron de manera narrativa y se agruparon según variables clínicas, población estudiada y dirección del efecto terapéutico. Este enfoque se sustentó en las recomendaciones de Campbell et al. (2020) para la síntesis sin metaanálisis en revisiones con elevada heterogeneidad metodológica. Este enfoque se sustentó en Campbell et al. (2020) para revisiones sistemáticas con elevada heterogeneidad metodológica.

La interpretación de resultados distinguió cuidadosamente entre mejoría bioquímica y beneficio clínico real. Esta distinción resultó especialmente

relevante en investigaciones como la de Zijlstra et al. (2021), que no evidenciaron reducción significativa de eventos cardiovasculares en adultos mayores tratados con levotiroxina pese a la normalización hormonal. De igual forma, Holley et al. (2024) señalaron que la terapia sustitutiva no mostró asociación consistente con mejores resultados cardiovasculares u óseos en personas mayores, lo que reforzó la necesidad de individualizar las decisiones terapéuticas.

III. RESULTADOS

La búsqueda y depuración de la evidencia ayudó a organizar un cuerpo documental centrado en la comparación entre tratamiento con levotiroxina, vigilancia clínica, placebo o ausencia de intervención farmacológica en adultos con hipotiroidismo subclínico. Luego de la eliminación de duplicados y de la lectura secuencial de títulos, resúmenes y textos completos, se integraron estudios que aportaron información sobre calidad de vida, síntomas tiroideos, eventos cardiovasculares, metabolismo lipídico, función cognitiva, salud ósea, eventos adversos y progresión clínica. La síntesis final incorporó ensayos clínicos aleatorizados, análisis secundarios de ensayos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales de base poblacional, lo que permitió contrastar eventos clínicos mayores con medidas subjetivas de salud.

La evidencia experimental más sólida procedió de ensayos y análisis derivados del programa TRUST y de estudios vinculados a poblaciones adultas mayores. Stott et al. (2017) no identificaron mejoría clínicamente relevante en síntomas ni en cansancio tras el uso de levotiroxina en adultos de 65 años o más. En una población todavía más envejecida, Mooijaart et al. (2019) tampoco reportaron beneficio sintomático en personas de 80 años o más. Estos hallazgos fueron consistentes con el análisis de Feller et al. (2018), que agrupó ensayos aleatorizados y evidenció ausencia de mejoría significativa en calidad de vida general o síntomas tiroideos.

Los estudios centrados en carga sintomática reforzaron esa tendencia. De Montmollin et al. (2020) evaluaron adultos mayores con mayor intensidad de síntomas hipotiroideos y no constataron ventaja clínica relevante de la levotiroxina frente a placebo. Stuber et al. (2020) analizaron fatigabilidad física y mental dentro de un ensayo controlado y tampoco evidenciaron cambios favorables atribuibles al tratamiento. Por su parte, Wildisen et al. (2021) no detectaron reducción significativa de síntomas depresivos en adultos mayores tratados con levotiroxina, incluso después de actualizar la síntesis cuantitativa disponible. Los más notorios desenlaces cardiovasculares, metabólicos y clínicos observados en los estudios incluidos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Artículos incorporados en la síntesis de resultados

Autor/año	Diseño o tipo de estudio	Población/enfoque	Desenlace central	Lectura para esta revisión
Stott et al. (2017)	Ensayo clínico	Adultos ≥ 65 años	Síntomas y cansancio	Sin beneficio aparente
Feller et al. (2018)	Metaanálisis	Adultos no embarazados	Calidad de vida y síntomas	No apoyó uso rutinario
Mooijaart et al. (2019)	Análisis de ensayos	Adultos ≥ 80 años	Síntomas tiroideos	Sin mejoría significativa
de Montmollin et al. (2020)	Análisis secundario	Mayores con alta carga sintomática	Síntomas y cansancio	Sin ventaja clínica
Stuber et al. (2020)	Subestudio aleatorizado	Adultos mayores	Fatigabilidad	Efecto neutro
Wildisen et al. (2021)	Estudio complementario	Adultos mayores	Depresión	Sin reducción de síntomas
González et al. (2020)	Subestudio TRUST	Adultos mayores	Densidad mineral ósea	Sin efecto óseo
Büchi et al. (2022)	Subestudio aleatorizado	Adultos mayores	Geometría ósea	Sin efecto sobre estructura ósea
Blum et al. (2018)	Ensayo aleatorizado anidado	Adultos mayores	Aterosclerosis carotídea	Sin cambio relevante

Gencer et al. (2020)	Ensayo aleatorizado	Adultos mayores	Función cardíaca	Sin diferencia frente a placebo
Zijlstra et al. (2021)	Datos individuales agrupados	Adultos mayores	Eventos cardiovasculares	Sin reducción significativa
Triggiani et al. (2022)	Revisión sistemática	SCH e insuficiencia cardíaca	Eventos cardiovasculares	Evidencia insuficiente
Li et al. (2017)	Metaanálisis de ECA	Adultos con SCH	Perfil lipídico	Reducción de TC y LDL
Zhao et al. (2022)	Revisión y metaanálisis	Adultos mayores	Lípidos y desenlaces clínicos	Mejoría lipídica sin beneficio clínico global
Lyko et al. (2022)	Análisis agrupado	Adultos mayores con anticuerpos	Respuesta a LT4	Anticuerpos no predijeron mayor beneficio
Holley et al. (2024)	Revisión y metaanálisis	Personas mayores	Cardiovascular y óseo	Sin asociación beneficiosa consistente
Bekkering et al. (2019)	Guía basada en revisión	Adultos con SCH	Decisión terapéutica	Desaconsejó tratamiento rutinario
Sue y Leung (2020)	Revisión clínica	SCH y enfermedad cardiovascular	Beneficio cardiovascular	Beneficio incierto
Calissendorff y Falhammar (2020)	Revisión clínica	Adultos con SCH	Tratamiento versus vigilancia	Incertidumbre en TSH <10
Biondi y Cappola (2022)	Revisión narrativa crítica	Adultos mayores	Manejo individualizado	Considerar edad, TSH y comorbilidad

Nota: Los estudios de Stott et al. (2017), Mooijaart et al. (2019), de Montmollin et al. (2020), Stuber et al. (2020), Wildisen et al. (2021), González et al. (2020), Büchi et al. (2022), Blum et al. (2018), Gencer et al. (2020), Zijlstra et al. (2021) y Lyko et al. (2022) corresponden al ensayo TRUST (Stott et al., 2017) o a análisis secundarios, agrupados derivados de su población; Zijlstra et al. (2021) y Lyko et al. (2022) combinan además datos del ensayo IEMO80+. Por lo tanto, estas once entradas no constituyen evidencia mutuamente independiente.

En los eventos cardiovasculares, los resultados fueron prudentes y no respaldaron una indicación universal del tratamiento. Gencer et al. (2020) no hallaron diferencias significativas en función sistólica o diastólica luego de la normalización bioquímica de la TSH. Blum et al. (2018) tampoco manifestaron impacto favorable sobre grosor íntima-media carotídeo ni aterosclerosis carotídea.

Zijlstra et al. (2021), por medio del análisis combinado de datos individuales de dos ensayos aleatorizados, no evidenciaron reducción significativa de eventos cardiovasculares en adultos mayores tratados; en escenarios de insuficiencia cardíaca, Triggiani et al. (2022) concluyeron que la evidencia resultó escasa, indirecta e insuficiente para sostener beneficios cardiovasculares confiables.

La información relacionada con salud ósea expuso un patrón semejante. González et al. (2020) no hallaron cambios significativos en densidad mineral ósea, índice de microarquitectura trabecular ósea (puntuación ósea

trabecular, TBS) ni marcadores de recambio óseo tras un año de tratamiento.

Büchi et al. (2022), en una evaluación con tomografía cuantitativa periférica, tampoco observaron diferencias en geometría ósea, densidad volumétrica o masa ósea entre levotiroxina y placebo; y Holley et al. (2024), al integrar evidencia disponible sobre desenlaces cardiovasculares y óseos en personas mayores, no identificaron asociación consistente entre tratamiento y mejores resultados cardiovasculares u óseos.

El perfil metabólico representó el hallazgo más favorable, aunque de interpretación clínica moderada. Li et al. (2017) observaron reducción de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad en pacientes tratados con levotiroxina, específicamente cuando existía dislipidemia basal.

Por su lado, Zhao et al. (2022) confirmaron una reducción significativa de colesterol total, triglicéridos, LDL y apolipoproteína B en adultos mayores; sin

embargo, el mismo análisis no demostró beneficios significativos sobre calidad de vida, fatiga, síntomas tiroideos, presión arterial, índice de masa corporal, función cognitiva o depresión. En consecuencia, la mejoría bioquímica no se tradujo necesariamente en beneficio clínico global.

La autoinmunidad tiroidea fue un modificador importante del riesgo de progresión, pero no garantizó respuesta clínica al tratamiento. Lyko et al. (2022) analizaron datos agrupados de ensayos aleatorizados y señalaron que la positividad de anticuerpos antitiroideos no se asoció con mayores beneficios clínicos derivados de la levotiroxina en adultos mayores.

No obstante, Biondi y Cappola (2022) subrayaron que la edad, la magnitud de la TSH, las comorbilidades y la esperanza de vida debían modular la decisión terapéutica, especialmente porque la elevación leve de TSH en personas mayores podía reflejar cambios fisiológicos asociados al envejecimiento más que enfermedad tiroidea progresiva.

Las guías y revisiones clínicas recientes coincidieron en que la decisión de tratar no debía depender exclusivamente del resultado bioquímico. Por ejemplo, Bekkering et al. (2019) recomendaron evitar el uso rutinario de hormonas tiroideas en adultos con hipotiroidismo subclínico sin indicaciones específicas, debido a la escasa mejoría de resultados centrados en el paciente.

En esos términos, Sue y Leung (2020) destacaron que el eventual beneficio cardiovascular de la levotiroxina todavía es incierto y probablemente restringido a subgrupos seleccionados; y Calissendorff y Falhammar (2020) también resaltaron la persistencia de incertidumbre clínica, particularmente en pacientes con TSH menor de 10 mUI/L.

La comparación entre subgrupos clínicos mostró que la magnitud basal de la TSH resultó el criterio con mayor utilidad práctica. En pacientes con TSH entre 4,5 y 10 mUI/L, el efecto de la levotiroxina fue predominantemente bioquímico, con escasa traducción sintomática o funcional. En cambio, en individuos con TSH persistentemente superior a 10 mUI/L, síntomas compatibles, dislipidemia relevante, autoinmunidad tiroidea o riesgo de progresión, el tratamiento pareció más defendible. Esta lectura fue compatible con los planteamientos de Biondi y Cappola (2022), Zhao et al. (2022) y Sue y Leung (2020), al coincidir que la conducta debía individualizarse.

La heterogeneidad clínica y metodológica fue elevada en las variables subjetivas, particularmente en calidad de vida, fatiga y síntomas tiroideos, lo que impidió una integración cuantitativa fiable de estos desenlaces.

Las diferencias en edad, sexo, umbral diagnóstico de TSH, duración del seguimiento, dosis inicial de levotiroxina, instrumentos de medición de síntomas y presencia de comorbilidades impidieron asumir equivalencia entre todos los estudios; en calidad de vida, fatiga, depresión y síntomas tiroideos, la dirección del efecto fue generalmente neutra; mientras que en lípidos, la dirección del efecto favoreció al tratamiento con variabilidad en la magnitud y con incertidumbre respecto a su repercusión en eventos cardiovasculares mayores.

La posibilidad de sesgo de publicación no fue posible evaluarla formalmente dado que el enfoque narrativo de esta revisión; no obstante, las revisiones sistemáticas y metaanálisis previos incorporados en la síntesis, por ejemplo, Feller et al. (2018); Li et al. (2017); Zhao et al. (2022) y Holley et al. (2024) no reportaron indicios importantes de sesgo de publicación en sus respectivos análisis.

La lectura crítica que priorizó los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios con menor riesgo de sesgo aparente resultó coherente con la síntesis principal: se mantuvo la ausencia de beneficio clínico relevante en síntomas, calidad de vida, depresión, función cardíaca y parámetros óseos.

La exclusión de estudios observacionales redujo la posibilidad de confusión por indicación, particularmente en los eventos cardiovasculares. La evaluación del posible sesgo de publicación resultó limitada en varias variables clínicas debido al número reducido de estudios comparables, aunque las revisiones con mayor cobertura no sugirieron un beneficio clínico oculto de gran magnitud.

En general, los resultados indicaron que la levotiroxina normalizó parámetros bioquímicos, fundamentalmente TSH y algunos componentes lipídicos, pero no produjo beneficios clínicos uniformes en adultos con hipotiroidismo subclínico.

La vigilancia clínica se perfiló como una estrategia razonable en pacientes paucisintomáticos, adultos mayores y sujetos con TSH menor de 10 mUI/L. El tratamiento resultó más justificable en pacientes jóvenes o de mediana edad, con TSH persistentemente

superior a 10 mUI/L, síntomas consistentes, autoinmunidad tiroidea, dislipidemia relevante o alto riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto.

En la tabla 2 se observa que los dominios centrados en el paciente tuvieron efectos predominantemente

neutros, mientras que los cambios más consistentes se concentraron en variables bioquímicas. Esta diferencia entre normalización analítica y beneficio clínico constituyó el eje interpretativo de la revisión.

Tabla 2. Síntesis de desenlaces según dominios clínicos evaluados

Dominio evaluado	Dirección del efecto	Interpretación clínica	Estudios clave
Síntomas y calidad de vida	Sin beneficio clínico consistente	La corrección de TSH no se tradujo en mejoría percibida por el paciente en adultos mayores o paucisintomáticos.	Stott et al. (2017); Feller et al. (2018); Mooijaart et al. (2019); de Montmollin et al. (2020)
Fatiga y depresión	Efecto neutro	No se observó reducción relevante de fatigabilidad ni síntomas depresivos con levotiroxina.	Stuber et al. (2020); Wildisen et al. (2021)
Función cardiovascular	Efecto incierto o neutro	No hubo reducción clara de eventos cardiovasculares ni mejoría consistente de función cardíaca o aterosclerosis subclínica.	Blum et al. (2018); Gencer et al. (2020); Zijlstra et al. (2021); Triggiani et al. (2022)
Perfil lipídico	Mejoría bioquímica parcial	Se observaron reducciones de colesterol total, LDL, triglicéridos o ApoB sin demostración directa de menor morbimortalidad.	Li et al. (2017); Zhao et al. (2022)
Salud ósea	Sin beneficio demostrable	No se evidenció mejoría de densidad mineral, geometría ósea o marcadores de recambio en adultos mayores.	González et al. (2020); Büchi et al. (2022); Holley et al. (2024)
Autoinmunidad tiroidea	Valor pronóstico, no predictivo claro	Los anticuerpos ayudaron a estimar progresión, pero no predijeron mayor respuesta clínica al tratamiento.	Lyko et al. (2022); Biondi y Cappola (2022)

IV. DISCUSIÓN

La evidencia analizada indicó que el tratamiento con levotiroxina en adultos con hipotiroidismo subclínico produjo una normalización consistente de los parámetros bioquímicos, específicamente de la TSH, sin embargo, dicho efecto no se acompañó de beneficios clínicos uniformes en la mayoría de los pacientes evaluados. Esta discrepancia entre mejoría analítica y respuesta clínica representó uno de los hallazgos más distinguidos de la revisión y reflejó la complejidad fisiopatológica del hipotiroidismo subclínico, especialmente en adultos mayores y sujetos con elevaciones de TSH.

Lo encontrado está en sintonía con los planteamientos de Taylor et al. (2014), al señalar que una proporción considerable de individuos con hipotiroidismo subclínico permaneció clínicamente estable durante largos periodos sin desarrollar sintomatología significativa ni progresión rápida hacia hipotiroidismo manifiesto. Así, la evidencia revisada sugiere que la elevación moderada de TSH no siempre representó una condición patológica

progresiva, sino que en determinados pacientes podría constituir una adaptación fisiológica relacionada con el envejecimiento, comorbilidades o variaciones interindividuales del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

Uno de los aspectos más discutidos en la literatura reciente correspondió al verdadero impacto del tratamiento sobre la calidad de vida y síntomas inespecíficos. Fatiga, intolerancia al frío, alteraciones del estado de ánimo, enlentecimiento cognitivo y aumento de peso fueron descritos con frecuencia en pacientes con hipotiroidismo subclínico; sin embargo, dichos síntomas también son comunes en envejecimiento, obesidad, trastornos depresivos y enfermedades crónicas. Ante ello, Rosario y Calsolari (2019) advirtieron que la asociación entre síntomas inespecíficos y alteraciones de los niveles de TSH podía conducir a sobrediagnóstico y medicalización innecesaria, particularmente cuando las decisiones terapéuticas dependían más de parámetros analíticos que del contexto clínico integral.

La ausencia de beneficios sintomáticos consistentes observada en múltiples ensayos clínicos reforzó la

necesidad de evitar una interpretación exclusivamente bioquímica del trastorno. En concordancia con esto, Ejaz et al. (2021) destacaron que el tratamiento indiscriminado con levotiroxina en pacientes paucisintomáticos incrementó la probabilidad de sobretratamiento y exposición innecesaria a riesgos cardiovasculares y óseos sin una ganancia clínica completamente demostrable.

En relación con las manifestaciones cardiovasculares, los resultados continuaron siendo heterogéneos y, en ciertos casos, contradictorios. A pesar de que algunos estudios mostraron mejorías discretas en perfil lipídico y ciertos marcadores metabólicos, la reducción de eventos cardiovasculares mayores no fue consistente. Ningún ensayo clínico incluido logró demostrar de forma contundente disminución significativa de mortalidad cardiovascular o eventos coronarios mediante tratamiento sistemático de adultos con hipotiroidismo subclínico leve.

La edad surgió como uno de los elementos más determinantes en la toma de decisiones terapéuticas. En adultos mayores, principalmente en aquellos con TSH inferior a 10 mUI/L, el tratamiento mostró efectos limitados y un potencial riesgo de iatrogenia. Investigaciones adelantadas por Benseñor et al. (2022) aludieron que elevaciones leves de TSH en edades avanzadas podrían no siempre estar asociadas con peores resultados clínicos, lo que respaldó estrategias más conservadoras basadas en vigilancia periódica y reevaluación clínica antes de iniciar el tratamiento hormonal.

Otro aspecto notable correspondió a la influencia de la autoinmunidad tiroidea. Si bien la presencia de anticuerpos antiperoxidasa se relacionó con mayor probabilidad de progresión hacia hipotiroidismo manifiesto, los resultados no demostraron uniformemente que tales pacientes experimentaran mayores beneficios clínicos inmediatos con levotiroxina (Bonilla et al., 2025).

Una limitante de importancia en esta revisión es la sobrerrepresentación de evidencia procedente de un único programa de investigación. De los estudios incluidos en la Tabla 1, 11 corresponden al ensayo TRUST (Stott et al., 2017) o a análisis secundarios agrupados que reutilizan total o parcialmente su población de participantes: Mooijjaart et al. (2019), de Montmollin et al. (2020), Stuber et al. (2020), Wildisen et al. (2021), González et al. (2020), Büchi et al. (2022), Blum et al. (2018), Gencer et al. (2020), Zijlstra et al.

(2021) y Lyko et al. (2022); los últimos dos, además del de Du Puy et al. (2021) citado en la Introducción, combinan también datos del ensayo IEMO80+. Esta concentración de evidencia en una misma cohorte implica que gran parte de los hallazgos presentados como líneas de evidencia independientes en realidad no lo son, lo que pudo inflar la aparente consistencia de los resultados, especialmente la falta de beneficio sintomático y cardiovascular en adultos mayores, y por tanto, limita la generalización de las conclusiones más allá de la población específica de TRUST/IEMO80+.

La revisión también puso de manifiesto importantes limitaciones metodológicas presentes en la literatura disponible. La heterogeneidad en los puntos de corte de TSH, duración de seguimiento, definición de desenlaces y características poblacionales dificultó la comparación directa entre estudios. Del mismo modo, varios ensayos incluyeron poblaciones envejecidas con múltiples comorbilidades, lo que pudo atenuar el impacto clínico del tratamiento hormonal. En palabras de McAninch y Bianco (2019), estas diferencias metodológicas han contribuido significativamente a la persistencia de controversias en torno al manejo del hipotiroidismo subclínico.

Otro elemento de interés radicó en la diferencia entre resultados bioquímicos y percepción subjetiva de bienestar. Aunque la normalización de TSH constituyó un objetivo terapéutico tradicional, la evidencia reciente ha cuestionado si dicho parámetro debe seguir considerándose el principal indicador de éxito clínico. Peterson et al. (2018) señalaron que la satisfacción del paciente y la percepción sintomática dependieron de múltiples variables fisiológicas y psicosociales que superan la simple corrección hormonal.

Desde un enfoque clínico, los hallazgos apoyan una estrategia terapéutica individualizada. La evidencia favoreció la vigilancia clínica en pacientes adultos mayores, paucisintomáticos y con elevaciones de TSH, mientras que el tratamiento parecía más razonable en individuos jóvenes o de mediana edad con TSH persistentemente superior a 10 mUI/L, síntomas compatibles, dislipidemia relevante, autoinmunidad tiroidea o alto riesgo de progresión hacia hipotiroidismo manifiesto.

A fin de cuentas, los resultados permitieron comprender que el hipotiroidismo subclínico no constituye una entidad homogénea, es más bien un espectro clínico con comportamiento variable según la edad, contexto metabólico, riesgo cardiovascular y carga

sintomática. En consecuencia, la decisión terapéutica no debería sustentarse puramente en cifras aisladas de TSH, sino en una valoración clínica integral capaz de equilibrar beneficios potenciales, riesgos asociados y expectativas individuales del paciente.

V. CONCLUSIONES

La evidencia disponible indicó que el tratamiento con levotiroxina en adultos con hipotiroidismo subclínico no produjo beneficios clínicos uniformes frente a la vigilancia, especialmente en pacientes con elevaciones de niveles de TSH y escasa carga sintomática. Aunque la terapia sustitutiva favoreció la normalización bioquímica y mostró efectos metabólicos discretos, estos hallazgos no se tradujeron consistentemente en mejoría de calidad de vida, función cognitiva ni reducción de repercusiones cardiovasculares mayores.

Los resultados respaldaron una aproximación terapéutica individualizada, sustentada en edad, concentración basal de TSH, sintomatología, riesgo cardiovascular y probabilidad de progresión hacia hipotiroidismo manifiesto. En adultos mayores y sujetos paucisintomáticos, la vigilancia clínica representó una estrategia razonable y potencialmente más segura frente al riesgo de sobretratamiento.

Por último, persisten limitaciones metodológicas y heterogeneidad entre estudios, por lo que futuros ensayos clínicos deberán definir con mayor precisión qué subgrupos podrían beneficiarse realmente del tratamiento hormonal.

VI. REFERENCIAS CITADAS

- Baethge, C., Goldbeck-Wood, S. & Mertens, S. (2019). SANRA a - scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research Integrity and Peer Review*, 4, 5. <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>
- Bauer, B., Meyer, S., Rix, M., Bonnema, S. & Hegedüs, L. (2021). Estrategias de manejo para pacientes con hipotiroidismo subclínico: una revisión sistemática. *Syst Rev*. 10(1):291. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01842-y>
- Bekkering, G. E., Agoritsas, T., Lytvyn, L., Heen, A.F., Feller, M. & Moutzouri, E. (2019). Tratamiento con hormonas tiroideas para el hipotiroidismo subclínico: una guía de práctica clínica. *BMJ*. 2019;365:l2006. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2006>
- Benseñor, I. M., Goulart, A. C., Lotufo, P. A. & Olmos, R. D. (2022). Enfermedad tiroidea subclínica y riesgo cardiovascular en adultos mayores. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 66 (3), 345–353. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000487>
- Biondi, B. & Cappola, A. R. (2022). Subclinical hypothyroidism in older individuals. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(2), 129-141. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00285-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00285-0)
- Biondi, B., Cappola, A. & Cooper, D. (2019). Hipotiroidismo subclínico: una revisión. *Jama*. 322(2):153-160. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>
- Blum, M. R., Gencer, B., Adam, L., Feller, M., Collet, T. H., da Costa, B. R., Moutzouri, E., Dayer, E., Beglinger, S., Kearney, P. M., Westendorp, R. G. J., Gussekloo, J., Mooijaart, S. P., Stott, D. J., Bauer, D. C. & Rodondi, N. (2018). Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: A randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(8), 2988-2997. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00279>
- Bonilla Salinas, K. D., Luna Solano, D. E., Mejía Castillo, C. I., Moreira Hoppe, M. S., Villa Soxo, S. M., Villacrés Ajila, G. & Castañeda Bravo, C. A. (2025). Hipotiroidismo subclínico: controversias en su diagnóstico y tratamiento. *Ibero-American Journal of Health Science Research*, 5(2), 315–320. <https://doi.org/10.56183/iberojhr.v5i2.823>
- Büchi, A. E., Feller, M., Netzer, S., Blum, M. R., Gonzalez Rodriguez, E., Collet, T. H., Del Giovane, C., van Heemst, D., Quinn, T., Kearney, P. M., Westendorp, R. G. J., Gussekloo, J., Mooijaart, S. P., Hans, D., Bauer, D. C., Rodondi, N. & Aeberli, D. (2022). Bone geometry in older adults with subclinical hypothyroidism upon levothyroxine therapy: A nested study within a randomized placebo controlled trial. *Bone*, 161, 116404. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116404>
- Calissendorff, J. & Falhammar, H. (2020). To treat or not to treat subclinical hypothyroidism, what is the evidence? *Medicina*, 56(1), 40. <https://doi.org/10.3390/medicina56010040>
- Campbell, M., McKenzie, J., Sowden, A., Katikireddi, S. V, Brennan, S. E, Ellis, S., Hartmann-Boyce, J., Ryan, R., Shepperd, S., Thomas, J., Welch, V. & Thomson,

- H. (2020). Síntesis sin metaanálisis (SWiM) en revisiones sistemáticas: Guía de presentación de informes. *BMJ*, 368, 16890. <https://doi.org/10.1136/bmj.16890>
- Carlé, A., Pedersen, IB, Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., Rasmussen, LB, Jørgensen, T. & Laurberg, P. (2016). Los síntomas de hipotiroidismo no predicen la insuficiencia tiroidea en personas mayores: un estudio de casos y controles basado en la población. *The American Journal of Medicine*, 129(10), 1082–1092. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.05.010>
- de Montmollin, M., Feller, M., Beglinger, S., McConnachie, A., Aujesky, D., Collet, T. H., Ford, I., Gussekloo, J., Kearney, P. M., Mooijaart, S. P., Quinn, T. J., Rodondi, N., Stott, D. J. & Westendorp, R. G. J. (2020). L-thyroxine therapy for older adults with subclinical hypothyroidism and hypothyroid symptoms: Secondary analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 172(11), 709–716. <https://doi.org/10.7326/M19-3193>
- Du Puy, R. S., Poortvliet, R. K. E., Mooijaart, S. P., den Elzen, W. P. J., Jagger, C., Pearce, S. H. S., Arai, Y., Hirose, N., Teh, R., Menzies, O., Rolleston, A., Kerse, N. & Gussekloo, J. (2021). Outcomes of thyroid dysfunction in people aged eighty years and older: An individual patient data meta-analysis of four prospective studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). *Thyroid*, 31(4), 552–562. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0567>
- Ejaz, S., Nasim, A. & Ashraf, M. (2021). Sobretratamiento e infratratamiento del hipotiroidismo: riesgos y evidencia actual. *Cureus*, 13 (8), e17244. <https://doi.org/10.7759/cureus.17244>
- Feller, M., Snel, M., Moutzouri, E., Bauer, D. C., de Montmollin, M., Aujesky, D., Ford, I., Gussekloo, J., Kearney, P. M., Mooijaart, S. P., Quinn, T. J., Stott, D. J., Westendorp, R. G. J., Rodondi, N. & Dekkers, O. M. (2018). Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Jama*, 320(13), 1349–1359. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13770>
- Gasparyan, A. Y., Ayvazyan, L., Mukanova, U., Yessirkepov, M. & Kitas, G. D. (2019). Scientific hypotheses: writing, promoting, and predicting implications. *Journal of Korean Medical Science*, 34(45), e300. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e300>
- Gencer, B., Moutzouri, E., Blum, M. R., Feller, M., Collet, T. H., Del Giovane, C., da Costa, B. R., Dayer, E., Beglinger, S., Kearney, P. M., Gussekloo, J., Westendorp, R. G. J., Mooijaart, S. P., Stott, D. J., Bauer, D. C. & Rodondi, N. (2020). The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: A randomized clinical trial. *The American Journal of Medicine*, 133(7), 848–856.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.01.018>
- Gonzalez, E., Stuber, M., Del Giovane, C., Feller, M., Collet, T. H., Löwe, A. L., Blum, M. R., van Vliet, N. A., van Heemst, D., Kearney, P. M., Gussekloo, J., Mooijaart, S. P., Westendorp, R. G. J., Stott, D. J., Aeberli, D., Bauer, D. C., Hans, D. & Rodondi, N. (2020). Skeletal effects of levothyroxine for subclinical hypothyroidism in older adults: A TRUST randomized trial nested study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(1), 336–343. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz058>
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. (2003). Medición de la inconsistencia en metaanálisis. *BMJ*, 327 (7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Holley, M., Menon, V., Adderley, N., Akyea, R., Kyriacou, A. & Nirantharakumar, K. (2024). Resultados cardiovasculares y de salud ósea en personas mayores con hipotiroidismo subclínico tratadas con levotiroxina: una revisión sistemática y metaanálisis. *Systematic Reviews*, 13, 171. <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02548-7>
- Li, X., Wang, Y., Guan, Q., Zhao, J. & Gao, L. (2017). The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Endocrinology*, 87(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/cen.13338>
- Lyko, C., Blum, M. R., Feller, M., Collet, T. H., Del Giovane, C., da Costa, B. R., Moutzouri, E., Aujesky, D.,

- Kearney, P. M., Gussekloo, J., Mooijaart, S. P., Stott, D. J., Westendorp, R. G. J., Bauer, D. C. & Rodondi, N. (2022). Thyroid antibodies and levothyroxine effects in subclinical hypothyroidism: A pooled analysis of two randomized controlled trials. *Journal of Internal Medicine*, 292(5), 809-820. <https://doi.org/10.1111/joim.13544>
- McAninch, E. A. & Bianco, A. C. (2019). Historia y futuro del tratamiento del hipotiroidismo. *Annals of Internal Medicine*, 171 (1), 50-56. <https://doi.org/10.7326/M18-3630>
- Mooijaart, S., Du Puy, R., Stott, D., Kearney, P. Rodondi, N. & Westendorp, R. (2019). Asociación entre el tratamiento con levotiroxina y síntomas relacionados con la tiroides en adultos mayores con hipotiroidismo subclínico. *Jama*. 322(20):1977-1986. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17274>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Peterson, SJ, Cappola, AR, Castro, MR, Dayan, CM, Farwell, A. P. & Hennessey, J. (2018). Una encuesta en línea a pacientes hipotiroideos demuestra una marcada insatisfacción. *Thyroid*, 28 (6), 707-721. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0681>
- Rosario, P. W. & Calsolari, M. R. (2019). Historia natural del hipotiroidismo subclínico con TSH ≤ 10 mUI/L: Un estudio prospectivo. *Clinical Endocrinology*, 90 (1), 111-115. <https://doi.org/10.1111/cen.13853>
- Stott, D. J., Rodondi, N., Kearney, P. M., Ford, I., Westendorp, R. G. J., Mooijaart, S. P., Sattar, N., Aubert, C. E., Aujesky, D., Bauer, D. C., Baumgartner, C., Blum, M. R., Browne, J. P., Byrne, S., Collet, T. H., Dekkers, O. M., den Elzen, W. P. J., Du Puy, R. S., Ellis, G. & Gussekloo, J. (2017). Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 376(26), 2534-2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825>
- Stuber, M. J., Del Giovane, C., Bauer, D. C., da Costa, B. R., Feller, M., Rodondi, N. & Stott, D. J. (2020). Effect of thyroid hormone therapy on fatigability in older adults with subclinical hypothyroidism: A nested study within a randomized placebo-controlled trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(9), e89-e94. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa123>
- Sue, L. Y. & Leung, A. M. (2020). Levotiroxina para el tratamiento del hipotiroidismo subclínico y la enfermedad cardiovascular. *Frontiers in Endocrinology*, 11 , 591588. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591588>
- Taylor, PN, Iqbal, A., Minassian, C., Sayers, A., Draman, MS, Greenwood, R., Hamilton, W., Okosieme, O., Panicker, V., Thomas, S. L. & Dayan, C. M. (2014). Disminución del umbral para el tratamiento de niveles elevados limítrofes de hormona estimulante de la tiroides: equilibrio entre beneficios y riesgos. *Jama Internal Medicine*, 174 (1), 32-39. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11312>
- Triggiani, V., Cittadini, A. & Lisco, G. (2022). Effect of levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and chronic heart failure: A systematic review. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1013641. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1013641>
- Wildisen, L., Feller, M., Del Giovane, C., Moutzouri, E., Collet, T. H., da Costa, B. R., Aujesky, D., Bauer, D. C., Ford, I., Gussekloo, J., Kearney, P. M., Mooijaart, S. P., Rodondi, N. & Stott, D. J. (2021). Effect of levothyroxine therapy on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism: An ancillary study of a randomized clinical trial. *Jama* 4(2), e2036645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36645>
- Zhao, C., Wang, C., Liu, J., Wang, H. & Zhang, Y. (2022). Efecto de la levotiroxina en pacientes mayores con hipotiroidismo subclínico: una revisión sistemática y metaanálisis. *Front Endocrinol*, 13:913749. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.913749>
- Zijlstra, L. E., Jukema, J. W., Westendorp, R. G. J., Du Puy, R. S., Poortvliet, R. K. E., & Kearney, P. M. (2021). Tratamiento con levotiroxina y resultados cardiovasculares en personas mayores con hipotiroidismo subclínico: Resultados individuales combinados de dos ensayos controlados aleatorizados. *Frontiers in Endocrinology*, 12 , 674841. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.674841>