



## HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ¿CONTROVERSIA O CONSENSO?

---

**AUTORA:** **Beatriz Suárez Rodríguez** (*Especialista en Medicina Interna. Complejo Hospitalario Orensano. Orense*)

**EXTENSIÓN:** 14 páginas

**FECHA DE REALIZACIÓN:** Abril 2008

**ÍNDICE:**

DEFINICIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

CLÍNICA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

PRONÓSTICO

¿CUÁNDO REALIZAR SCREENING?

TRATAR O NO TRATAR: "HE AQUÍ LA CUESTIÓN"

LA CONFERENCIA DE CONSENSO

RECOMENDACIONES ACTUALES PARA EL MANEJO DEL HSC

BIBLIOGRAFÍA



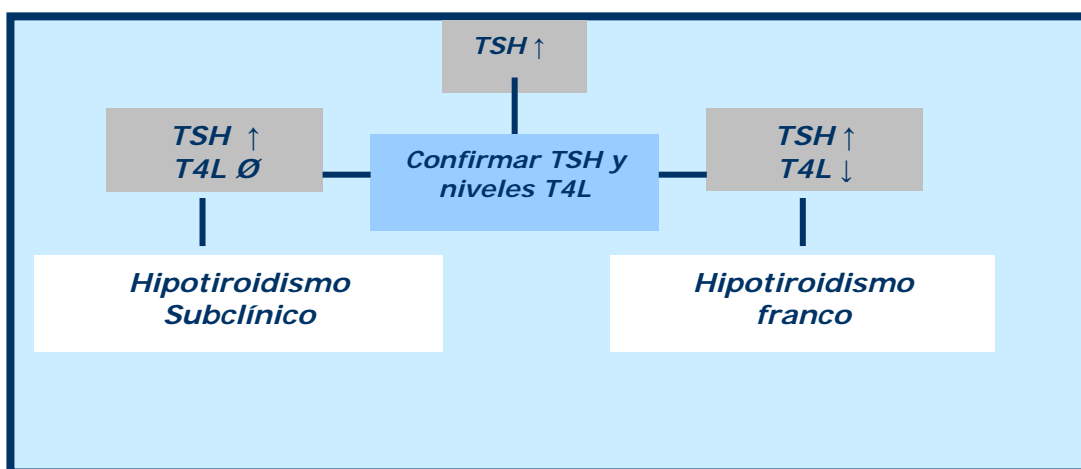
### DEFINICIÓN

Transtorno caracterizado por el hallazgo de cifras elevadas de Tirotrófina (TSH) con niveles normales de hormonas tiroideas, en individuos generalmente asintomáticos.

La primera controversia surge en su definición, ya que algunos autores consideran el Hipotiroidismo Subclínico (HSC) cuando las cifras de TSH superan los valores de referencia, mientras otros requieren que dichos valores sean superiores a 5 mU/L (realizados por RIA). Pero además, la presencia de anticuerpos antitiroideos sobre todo antiperoxidasa (ATPO), es imprescindible para otros<sup>1-6,61-62</sup>.

En lo que sí existe consenso, es en la necesidad de realizar una segunda determinación de TSH (Figura 1) en el plazo de 6 semanas para excluir un error de laboratorio.

Figura 1



Es por tanto, un concepto bioquímico, y dentro de él se distinguen varios grados esquematizados por Weetman en 1997 (Tabla 1)<sup>9</sup>.

Tabla 1

Hipotiroidismo subclínico		
	TSH	T4 L
Grado I	3-9,9 mU/L	Normal
Grado II	10-20 mU/L	Normal
Grado III	> 20 mU/L	Normal

### EPIDEMIOLOGÍA

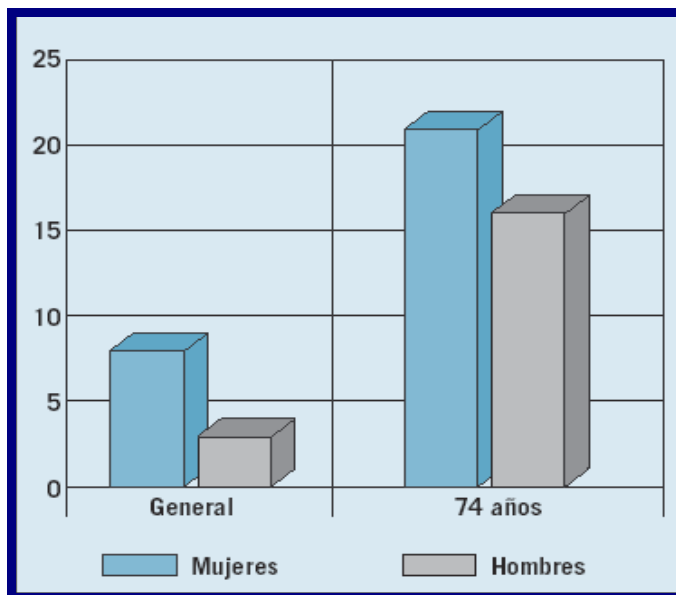
Es una situación relativamente frecuente, cuya prevalencia en España parece ser sensiblemente inferior a la estimada en otros países y oscilando entre el 0,9-15% de la población general. Varía en función del sexo (dos veces más frecuente en mujeres), raza (3 veces más frecuente en raza blanca) y edad (20-40% en población femenina mayor de 55 años y 16% en población masculina mayor de 74 años)<sup>5,7-9,61</sup>.



## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

Figura 2: Prevalencia Hipotiroidismo subclínico en %



Entre el 50-80% de los casos, el valor de TSH supera 10 mU/L y tienen anticuerpos antitiroideos positivos<sup>7-9</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Cuando la T4L (T4 Libre) disminuye ligeramente (o incluso se encuentra en el valor inferior del rango de la normalidad), la gran sensibilidad de los servomecanismos reguladores del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo determina un incremento de la secreción de TSH. Así, se pone en marcha la respuesta compensadora del tiroides para incrementar la secreción de T4L, aún cuando la disminución de sus niveles no ha afectado a otros tejidos ni existen manifestaciones clínicas<sup>1-4,61,62</sup>.

Aunque hasta el momento, la etiología del HSC no ha sido aclarada<sup>10-15</sup>, se han postulado múltiples circunstancias relacionadas<sup>1-5</sup> con el riesgo de desarrollar esta condición (Tabla 2.1 Y 2.2).

Tabla 2.1

PATOLOGÍA TIROIDEA	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Tiroiditis Crónica Autoinmune</b> (<i>responsable de &gt;50% casos de HSC</i>)</li><li>▪ <b>Postiroiditis</b></li><li>▪ <b>Post Iodo 131</b></li><li>▪ <b>Postiroidectomía</b></li></ul>
ENFERMEDADES AUTOINMUNES ÓRGANO-ESPECÍFICAS	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <i>Diabetes Mellitus Tipo 1</i></li><li>▪ <i>Vitiligo</i></li><li>▪ <i>Anemia perniciosa</i></li><li>▪ <i>Anemia Hemolítica Autoinmune</i></li><li>▪ <i>Canicie prezoz</i></li><li>▪ <i>Artritis Reumatoidea</i></li></ul>



# Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

## Hipotiroidismo Subclínico

<b>AFECCIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A AUTOINMUNIDAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Síndrome de Down</i> (hallazgo de HSC en 32% de los casos)</li> <li>▪ <i>Síndrome de Turner</i> (hallazgo de HSC en 8% de los casos)</li> </ul>
<b>TABAQUISMO</b>	<i>Mecanismo implicado desconocido</i>

Tabla 2.2

<b>USO DE MEDICAMENTOS</b>	<b>Defectos organización del yodo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Interferón alfa</b></li> <li>▪ <b>Carbamazepina</b></li> <li>▪ <b>Ácido valproico</b></li> </ul>
	<b>Contienen yodo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Drogas antitiroideas</i></li> <li>▪ <i>Contrastes yodados</i></li> <li>▪ <i>Antisépticos</i></li> <li>▪ <i>Agentes antitusígenos</i></li> <li>▪ <i>Radioyodo</i></li> <li>▪ <i>Litio</i></li> <li>▪ <i>Amiodarona</i></li> </ul>
	<b>Mecanismo desconocido</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Tamoxifeno</i></li> </ul>
	<b>Interferencia vía neurodopaminérgica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Metoclopramida</i></li> <li>▪ <i>Fenotiazidas</i></li> </ul>

## CLÍNICA

A pesar del término subclínico, hasta el 25-50% de los pacientes refieren algún síntoma explicado por este trastorno<sup>4-8,61,62</sup>: *xerosis cutánea, astenia, intolerancia al frío, estreñimiento, ganancia ponderal, efluvio telógeno y pérdida de memoria*. Sin embargo, todo este cortejo sintomático es inespecífico y no difiere del que relataría un individuo eutiroideo a igualdad de edad y sexo, tras una anamnesis dirigida.

Por dicho motivo, resulta interesante mencionar aquellas condiciones que han sido relacionadas con esta patología y que han sido objeto de estudio y descritas en la literatura a lo largo de las últimas dos décadas:

### 1. Efectos sobre la función neuromuscular

Se han reportado trastornos en la conducción nerviosa y función muscular, disminuyendo los parámetros que reflejan la actividad neuromuscular<sup>16,17</sup>. Por otro lado, algunos autores han constatado elevación del lactato sérico con actividad física moderada<sup>17</sup> y una relación directa entre los niveles de creatin fosfocinasa y TSH<sup>18</sup>.



# Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

## Hipotiroidismo Subclínico

### **2. Efectos sobre función reproductiva y gestación**

Diversos autores han comunicado una influencia negativa del HSC sobre la supervivencia y el desarrollo neurológico del feto<sup>4,5,19,21,61</sup>.

La preeclampsia, eclampsia y los abortos recurrentes (éstos últimos en presencia de anticuerpos antitiroideos), son otras de las manifestaciones observadas, aunque su causa no ha sido establecida<sup>20-22</sup>.

También se han detectado alteraciones de la fase lútea<sup>4,5,61</sup>.

### **3. Efectos sobre la esfera cognitiva**

Algunos artículos psiquiátricos nos han mostrado la correlación existente entre las formas subclínicas de hipotiroidismo y los trastornos afectivos. Concretamente con estados depresivos y/o hipomanía y trastornos bipolares<sup>4,5,25,61</sup>.

De hecho, se ha observado una prevalencia del HSC del 10-15% en los pacientes diagnosticados de depresión, siendo la susceptibilidad mayor en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa elevados<sup>24,25,61</sup>. En depresiones resistentes, la prevalencia del HSC aumenta incluso hasta el 52%.

Por todo ello, se postula que el HSC puede disminuir el umbral y favorecer la aparición de la depresión y que debe descartarse cuando la terapia antidepresiva no logra los resultados esperados<sup>5,24,61</sup>.

Con respecto a los déficits mnésicos, en un 25% de los casos se produce mejoría de los tests psicométricos con el tratamiento hormonal sustitutivo<sup>5,23</sup>.

### **4. Efectos sobre el metabolismo lipídico**

La mayor parte de los trabajos publicados sobre el HSC tratan de su repercusión sobre los lípidos circulantes, e indirectamente con la cardiopatía isquémica. Sin embargo, los datos obtenidos hasta la fecha son controvertidos.

En algunos estudios se encontrarían elevadas las cifras de Colesterol total y de las lipoproteínas de alta densidad (LDL), con descenso de los niveles de baja densidad (HDL) al compararlos con controles eutiroideos. La Apo A-I y la Lp (a) estarían aumentadas y la Apo B-100 aumentada o normal<sup>25-27</sup>.

### **5. Efectos sobre el riesgo cardiovascular**

Con independencia de que el HSC se acompaña de modificaciones del perfil lipídico de carácter aterogénico, las concentraciones de Homocisteína<sup>28</sup> (reconocidas como factor de riesgo cardiovascular independiente para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica), pueden elevarse en pacientes con HSC. También se ha comunicado un aumento de la actividad del Factor VII, relacionado con hipercoagulabilidad.

Analizando parámetros hemodinámicos, la función ventricular diastólica en reposo y la sistólica en ejercicio, están alteradas en el HSC, registrándose además la presencia de deterioro endotelial como presagio de aterosclerosis<sup>29-33</sup>.

El estudio Rotterdam, con diseño de corte transversal que abarcó una muestra aleatoria de 1149 mujeres con edad media de 68.9 años, encontró un mayor riesgo de Aortoesclerosis (OR 1.7 IC 95% 1.1 a 2.6) y de Infarto agudo de Miocardio (OR 1.9 IC 95% 1.1 a 3.6) en la subpoblación con HSC (cuya prevalencia en la muestra fue del 10,8%)<sup>34</sup>.



## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

Existe otro estudio japonés de cohorte prospectivo con seguimiento a 10 años plazo de 257 pacientes con HSC, que evidencia mayor riesgo de Infarto Agudo de Miocardio en varones al compararlos con pacientes eutiroideos (OR 3,8 IC 95% 1.3 a 11.1)<sup>35</sup>.

Hasta el momento, no se dispone de estudios a largo plazo y diseñados a tal fin, que evidencien al HSC como factor de riesgo cardiovascular independiente. Debemos señalar además, que el estudio Wchikham, tras un seguimiento durante 20 años no encontró un incremento de la cardiopatía isquémica entre mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune<sup>36</sup>.

#### 6. Otros efectos

Aunque el mecanismo no se ha esclarecido, Ayala<sup>37,54</sup> reportó un incremento reversible de la presión intraocular y Heymann<sup>38</sup> documentó urticaria recurrente en 5 de 7 pacientes con anticuerpos antiperoxidasa positivos, que respondió con la terapia hormonal sustitutiva.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe efectuarse con todas aquellas situaciones que se acompañan de aumentos discretos de TSH no secundarios a déficit de hormonas tiroideas<sup>2-5</sup> (Tabla 3)

**Tabla3: Diagnóstico diferencial del Hipotiroidismo subclínico**

#### **Administración inadecuada de levotiroxina ( dosis bajas )**

##### **Administración de fármacos que disminuyan su absorción**

- **Sucralfato**
- **Resinas**
- **Hidróxido de Aluminio**
- **Colestiramina**
- **Sulafato ferroso**

##### **Fase recuperación síndrome eutiroideo enfermo**

##### **Hipotiroidismo central**

##### **Estados de resistencia a hormonas tiroideas**

##### **Adaptación fisiológica ( bajas temperaturas...)**

##### **Insuficiencia Renal**

##### **Déficit de glucocorticoides**

##### **Errores de laboratorio**

##### **Enfermedades psiquiátricas agudas**



### PRONÓSTICO

Los pacientes con HSC y anticuerpos antitiroideos positivos, tendrán progresión a hipotiroidismo clínico entre el 5-20% al año y un 63% a los 10 años. La progresión parece proporcional a los niveles de TSH ( $>10$  mU/L), edad avanzada y la presencia de anticuerpos (que elevan el riesgo anual un 4,3 %) <sup>39,54,60</sup>.

Las mujeres con TSH alta y anticuerpos elevados tienen el riesgo más alto de progresión (38 veces más que las que no reúnen estas características)<sup>39</sup>.

Sólo el 5% de los casos totales se normalizan al año<sup>36</sup>.

### ¿CUÁNDO REALIZAR SCREENING?

No se recomienda en la población general, salvo en recién nacidos para excluir hipotiroidismo congénito. La mayoría de las organizaciones (incluidos el American College of Physicians y la American Association of Clinical Endocrinologists) recomiendan desde 1998, mantener un alto índice de sospecha en poblaciones de alto riesgo (edad avanzada y mujeres peri/postmenopáusicas) y determinar TSH en esos casos <sup>41,42</sup>. Otras situaciones individualizadas, se enumeran en la Tabla 4. <sup>61,62</sup>

**Tabla 4: Recomendaciones individualizadas para la búsqueda de HSC**

#### Infancia y Adolescencia

En paciente y familiares de primer grado con enfermedad autoinmune órgano-específica

Mujeres con bocio y abortos recurrentes

Pacientes con Síndrome de Down ó Turner

Pacientes con hiperlipoproteinemias

Todo paciente con anticuerpos antitiroideos

Paciente tratado con alfa interferón, Amiodarona o Litio

Polineuropatía periférica de etiología no aclarada

Depresión refractaria de tipo bipolar

Infertilidad sin causa justificada

### TRATAR O NO TRATAR : " HE AQUÍ LA CUESTIÓN "

Existe una opinión generalizada de que este punto del HSC continúa siendo muy polémico<sup>56</sup>. Sin ir más lejos, el pasado año se han publicado dos estudios que ofrecen resultados totalmente contradictorios sobre la necesidad de tratar esta entidad clínica.



## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

Una de las investigaciones se llevó a cabo en varios Hospitales británicos coordinados por la Universidad de Newcastle-upon-Tyne, e incluyó 100 mujeres con este diagnóstico ( TSH promedio de 6,6 mU/L ). Durante 3 meses recibieron en forma doblemente ciega y aleatorizada 100 mcg. de Levotiroxina o placebo. El grupo tratado disminuyó su TSH, el Colesterol total y mejoró la función endotelial (determinada por medio de la dilatación mediada por el flujo en arteria braquial). Aunque del resto de síntomas y parámetros analizados, sólo mejoró la astenia, se concluyó que instaurar tratamiento puede ser beneficioso en términos de disminución del riesgo cardiovascular <sup>43</sup>.

La otra investigación , el estudio Suita , se basó en una encuesta de salud comunitaria realizada en Japón sobre 3.607 participantes, que fueron categorizados en 5 grupos: eutiroides, hiper e hipotiroideos y éstos dos últimos grupos , cuando estaban en situación subclínica. Se relacionó cada uno de estos grupos y sus variados fenotipos con enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. El HSC sólo se asoció con nivel más alto de glucemia basal y hemoglobina glicosilada, pero no con el Índice de Masa Corporal, Colesterol total, Triglicéridos, LDL-colesterol, Hipertensión o engrosamiento de la íntima. Consideran los japoneses que estos resultados no apoyan el tratamiento del HSC <sup>44</sup>.

Es importante resaltar que los diseños de los estudios fueron diferentes, siendo el primero controlado y cumpliendo criterios estadísticos más estrictos.

A continuación, se expondrán los principales argumentos que se postulan en pro y contra de instaurar la terapia sustitutiva con Levotiroxina en función de los resultados de los estudios disponibles:

#### **Beneficios del tratamiento**

- Las afecciones obstétricas y ginecológicas ( como anovulación, infertilidad, menorragias, hipertensión gestacional y abortos de repetición), mejoran tras el tratamiento <sup>5,21,22,61</sup>.
- El uso de Levotiroxina en pacientes aquejados de trastornos cardíacos muestra beneficios, ya que se acompaña de una disminución de la resistencia vascular periférica, mejoría de la función diastólica y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el ejercicio <sup>48,49</sup>.
- En tres estudios randomizados controlados publicados ( aunque con pocos pacientes ) que compararon la terapia con Levotiroxina versus placebo, se documentó reducción significativa de los niveles de LDL-colesterol y colesterol total, asociado a un aumento de HDL-colesterol en los pacientes tratados <sup>45,46,47</sup>.
- También se ha constatado una mejoría subjetiva de los síntomas generales (principalmente la astenia ), del score de ansiedad/depresión y del resultado de los Test psicométricos en un 25 % de los casos <sup>4,5,23,23,61</sup>.
- Evita la progresión a Hipotiroidismo clínico, en particular en pacientes añosos, con niveles de TSH superiores a 10 mU/L y con anticuerpos antitiroideos circulantes <sup>54-62</sup>.

#### **Objeciones al tratamiento**

- Riesgo de hipertiroidismo iatrogénico ( ansiedad, palpitaciones, fibrilación auricular y exacerbación de angina pre-existente ), con una incidencia de hasta el 14-21% de los casos tratados <sup>50,51</sup>.
- Algunos autores han sugerido que el tratamiento tendría efectos deletéreos sobre la masa ósea y podría producir osteoporosis a largo plazo <sup>52</sup>.



## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

- No hay datos suficientes que muestren que el tratamiento se asocie a reducción de aterosclerosis ó enfermedad cardiovascular.
- Otros investigadores recomiendan que no es necesario el tratamiento con hormona tiroidea, teniendo en cuenta que apenas se beneficiarían el 20-30% de los pacientes <sup>36, 50</sup>.

### LA CONFERENCIA DE CONSENSO

Frente a las evidentes discrepancias existentes y con la finalidad de unificar criterios para la evaluación y manejo de la ETSC, se convoca en Septiembre de 2002 una Conferencia de Consenso, bajo el auspicio de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American Thyroid Association (ATA) y The Endocrine Society (TES) y cuyos resultados son publicados dos años después.

La reunión fue conformada por 8 tiroidólogos, además de diversos expertos en cardiología, epidemiología, bioestadística, salud pública y de medicina basada en evidencias. Durante su transcurso fueron revisados y analizados los 195 artículos que sobre el tema habían sido publicados hasta aquella fecha.

Si el objetivo fundamental de la Conferencia de Consenso fué el de lograr un acuerdo sobre las pautas y recomendaciones para el diagnóstico, evaluación y manejo de la HSC, aparentemente no lo consiguieron del todo, ya que las recomendaciones negativas del consenso son inapropiadas por estar basadas principalmente en la "falta de evidencias de un beneficio", en lugar de las "evidencias de una falta de beneficio".

En la Tabla 5 se resumen los resultados y conclusiones que serían publicados en la revista JAMA, por Surks y col. a comienzos del 2004 <sup>53</sup>.

**Tabla 5 : Consenso de la ATA, AAACE y Endocrine Society Jama 2004**

Condición Clínica	Fuerza de asociación		Beneficios del tratamiento	
	TSH 4.5-10	TSH > 10	TSH 4.5-10	TSH > 10
Progresión al Hipotiroidismo Clínico	Buena	Buena	#	#
Efectos adversos cardíacos	Insuficiente	Insuficiente	No evidencia	No evidencia
Elevación de Colesterol Total y LDL-colesterol	Insuficiente	Probable	Insuficiente	Insuficiente
Disfunción cardíaca	*	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Síntomas hipotiroidismo sistémicos	Ninguna	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Síntomas neuropsiquiátricos	Ninguna	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente

# El tratamiento con Levotiroxina normaliza los niveles de TSH en cualquiera de los intervalos analizados.

\* Los estudios no realizan distinción entre los intervalos de TSH.



### RECOMENDACIONES ACTUALES PARA EL MANEJO DEL HSC

Mientras no existan nuevos y mayores estudios prospectivos, randomizados y adecuadamente dirigidos a responder aquellos interrogantes aún pendientes, no será posible establecer recomendaciones y guías definitivas para la evaluación y manejo del HSC <sup>53,57</sup>.

Hasta ese momento, su abordaje deberá realizarse en forma individualizada según las características propias de cada paciente, y no, necesariamente, bajo esquemas fijos de determinados patrones terapéuticos.

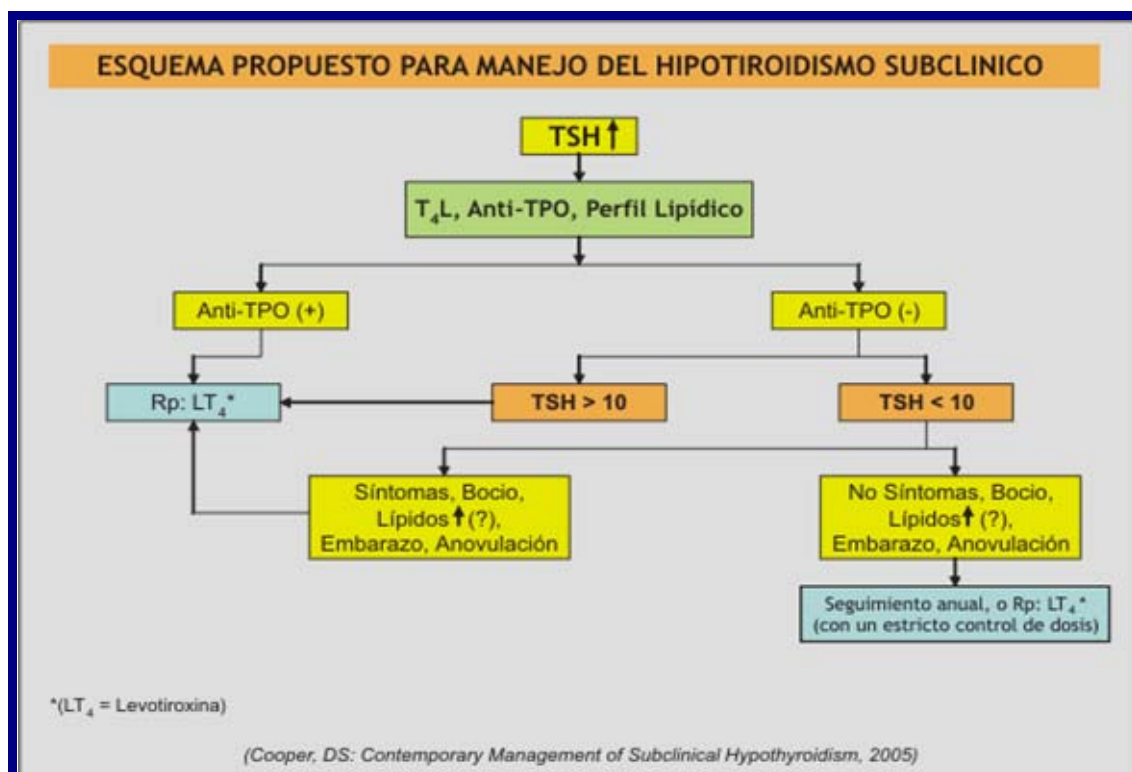
En los casos con niveles de TSH superiores a 10 mU/L, los que presentan anticuerpos antitiroideos circulantes o los detectados en la infancia y adolescencia, los expertos recomiendan de forma unánime iniciar terapia de reemplazo con hormona tiroidea <sup>57,58,60</sup>.

A la luz de la evidencia disponible, también se aceptaría un ensayo terapéutico en pacientes con niveles de TSH inferiores a 10 mU/L que presentan bocio, dislipemia, depresión refractaria, afecciones obstétricas y/o ginecológicas ó síntomas que presumiblemente se expliquen por este trastorno <sup>53-55,57</sup>.

Si no se cumplieren estas condiciones, la observación con controles anuales sería la actitud más aceptada.

Durante el último congreso anual de AACE celebrado en Mayo del 2005, Cooper presentó un razonable y actualizado algoritmo para el manejo del HSC (Fig. 3), en un intento conciliar ciertas diferencias de opinión <sup>55</sup>.

Figura 3





## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

El tratamiento se realiza con Levotiroxina en dosis única vía oral, iniciando con 1,6 mcg/Kg/día y variando los requerimientos en función de la edad ( en el anciano, se requiere un 50% de la dosis habitual del adulto <sup>58</sup>). Por regla general, una dosis de 50-75 mcg/día suele ser suficiente para normalizar los niveles de TSH, no recomendándose dosis supresivas. Entre las 4-8 semanas de tratamiento se realizará una nueva determinación de TSH y una vez alcanzados los niveles deseados, bastará con un control anual <sup>5,61,62</sup>.

En caso de sospecha de HSC transitorio se recomienda el intento de retirada paulatina de la medicación al cabo de 6-12 meses. En el resto de los pacientes, teniendo en cuenta que el HSC no siempre es permanente, se puede considerar también una interrupción de tratamiento <sup>5,57,59</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1. Martin I, Surks MD, Ocampo E.** Subclinical thyroid disease. *The Am J Med* 1997; 100: 217-23.
- 2. Nananda F, Martin I., Gilbert H.** Subclinical Thyroid Disease. *JAMA* 2004, 291:239-243
- 3. Garcia Garcia-Doncel L, Sillero Sánchez A, Aguilar Diosdado M.** Hipotiroidismo subclínico. *Jano* 2002; 52:270-276.
- 4. Garcia de Francisco S, Taboada Taboada M, Alvarez Vega P.** Disfunción tiroidea subclínica. *Medifam* 2001;11:253-264.
- 5. Madroño Freire MJ.** Hipotiroidismo subclínico . *Guías clínicas*. 2003;3(15)
- 6. Cooper DS.** *Clinical practice: subclinical hypothyroidism.* *N Engl J Med.* 2001;345:260-265.
- 7. Diez J J. and Iglesias P.** Spontaneous Subclinical Hypothyroidism in Patients Older than 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4890-4897, 2004.
- 8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-534
- 9. Department of Medicine, University of Sheffield, Clinical Sciences Centre, Northern General Hospital.** Hypothyroidism: Screening and subclinical disease. *BMJ* 1997; 314: 1175-8.
- 10. Charge ND.** The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1996; 6: 391-5.
- 11. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F et al:** Natural course of subclinical hypothyroidism in Down syndrome: prospective study result and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest.* 1995;18:35-40.
- 12. Chiovato L, Larissa D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marino M, Mammoli C, et al.** Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner´s syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996;134:568-75.
- 13. Bini EJ, Mehandru S.** Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004;164:2371-6.



## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

**14. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR.** Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor- selective ligands. *N Engl J Med.* 1999;340:1075-9.

**15. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ.** Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964-9.

**16. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G.** Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3315-8.

**17. Goulis DG, Tsimpiris N, Delaroudis S.** Stapedial reflex: A biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 583-7.

**18. Beyer IW, Karmali R, Demeester Mirkine N.** Serum creatinine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 1998;8:1029-31.

**19. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC.** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549-55.

**20. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC.** Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 843-8.

**21. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al.** Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 239-45.

**22. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al.** Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000; 7: 127-130.

**23. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, et al.** Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2000;53:733-737.

**24. Fava M, Labbate L, Abraham M, Rosebaum J.** Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. *J Clin Psychiatry* 1995;56:186-192

**25. Papadimitriou GN, Calabrese JR, Dikeos DG, Christodoulou GN.** Rapid cycling bipolar disorder: biology and pathogenesis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005; 1: 1-12.

**26. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED.** Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2003;43:445-9.

**27. Ito M, Takamatsu J, Sasaki I, Hiraiwa T, Fukao A, Murakami Y, et al.** Disturbed metabolism of remnant lipoproteins in patients with subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2004;117:696-9.

**28. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ.** Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD) and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid.* 2003;13:595-600.

**29. Arrivie J, Sbragia P, Denizot A, Paganelli F, Oliver C.** Cardiovascular symptoms and risks of subclinical dysthyroidism *Rev Med Interne.* 2004;25:207-16.

**30. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al.** Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2064-2067.



## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

**31. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S.** Effects of subclinical thyroid dysfunction of the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904-914.

**32. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, et al.** Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 439-45

**33. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al.** Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid.* 2004; 14: 605-09.

**34. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hoffman A, Witteman JMC.** Subclinical Hypothyroidism is an Independent Risk factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women; The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-277

**35. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al.** Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3365-70.

**36. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.

**37. Centanni M, Cesareo R, Verallo O, Brinelli M, Canettieri E, Viceconti N, et al.** Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 595.

**38. Heymann WR:** Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 229-32.

**39. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al.** Prospective study of spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3221-6.

**40. Woeber K.** Update on the Management of hyperthyroidism and hypothyroidism *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1067-71.

**41. ATA Guidelines for detection of thyroid disease.** *Ann Intern Med.* 2000; 160: 1573-5

**42. US Preventive Services Task Force.** Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 125-127.

**43. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU.** The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb 13 (ahead of print).

**44. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N.** Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circ J.* 2007 Feb; 71(2): 191-5.

**45. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al.** A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2002; 112: 348-354.



## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

**46.Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al.** TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4860-4866.

**47.Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F.** Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1533-1538.

**48.Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E.** Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2099-106.

**49. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al.** Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3731-3.

**50.Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G.** A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 1988;29(1):63-75.

**51.Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al.** Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med.* 1996;11(12):744-749.

**52.Farber J, Galloe AM.** Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350.

**53.Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al.** Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-238.

**54.Ayala A, Mark D, Ladenson MD.** When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 2000;29:399-415.

**55.Cooper DS. Subclinical Thyroid Disease (Oral Presentation).** American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) 14th Annual Meeting and Clinical Congress. Washington DC, May 18-22, 2005.

**56.Lucas Martin AM.** Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat? *Med Clin.* 2004;122:182-3.

**57.Gharib H, Tuttle RM, Bassin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT.** Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Endocr Pract.* 2004;10:497-501.

**58.Wallace K, Hofmann MT.** Thyroid dysfunction: How to manage overt and subclinical disease in older patients. *Geriatrics* 1998; 58: 32-8.

**59.AACE Thyroid Task Force.** American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457-469.



## Revisiones en Medicina Interna basadas en la evidencia

### Hipotiroidismo Subclínico

**60. Mc Dermott MT, Ridgway EC.** *Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4585-4590.*

**61. García Sáez J, Carvajal Martínez F, González fernández P, Navarro Despaigne D:** *Hipotiroidismo subclínico. Actualización. Rev Cubana Endocrinol 2005;16: no.3 ISSN 1561-2953*

**62. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides.** *Rev Cubana Endocrinol 2004; 15: 50-72.*