

Guías de práctica clínica para el tratamiento del hipotiroidismo

Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism

Gabriela Brenta¹, Mario Vaisman², José Augusto Sgarbi³, Liliana Maria Bergoglio⁴, Nathalia Carvalho de Andrada⁵, Pedro Pineda Bravo⁶, Ana María Orlandi⁷, Hans Graf⁸, En representación del Grupo de Trabajo en Hipotiroidismo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS)

RESUMEN

Antecedentes: El hipotiroidismo es ampliamente conocido por sus efectos en diferentes sistemas del organismo que se traducen en hipometabolismo. Sin embargo, el hipotiroidismo subclínico (HS), su forma más prevalente, ha sido recientemente relacionado con riesgo cardiovascular y también con complicaciones materno-fetales en mujeres embarazadas. **Objetivo:** En estas guías de práctica clínica, se discute sobre varios aspectos de este tema con el claro objetivo de ayudar a los médicos a tratar a los pacientes con hipotiroidismo y de compartir parte de nuestra experiencia clínica en América Latina. **Materiales y métodos:** La Sociedad Latinoamericana de Tiroides constituyó un Grupo de Trabajo sobre Hipotiroidismo para desarrollar guías clínicas basadas en la evidencia sobre hipotiroidismo. Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible, focalizada en las bases de datos primarias de Medline/Pubmed y Lilacs/Scielo. Se aplicaron filtros para evaluar la calidad metodológica y seleccionar los estudios de mejor calidad. El grado de recomendación en una escala de A-D está basada en los Niveles de Evidencia 2009 del Centro Oxford de Medicina basada en la Evidencia, lo que permitió obtener una opinión imparcial y carente de puntos de vista subjetivos. Las áreas de interés para seleccionar los estudios incluyeron diagnóstico, monitoreo, tratamiento y una sección especial para el hipotiroidismo en el embarazo. **Resultados:** Se plantearon varios interrogantes sobre el diagnóstico, monitoreo y tratamiento del hipotiroidismo en la población adulta y específicamente en mujeres embarazadas. Se crearon veintiséis recomendaciones basadas en las respuestas a estos interrogantes. A pesar de la falta de evidencia en algunas áreas del hipotiroidismo, como la terapia, de las 279 referencias, 73% se clasificaron como Grado A y B, el 8% como Grado C y el 19% como Grado D. **Conclusiones:** Estas guías clínicas sobre hipotiroidismo basadas en la evidencia reúnen criterios unificados para el tratamiento del hipotiroidismo en América Latina. Aunque la mayoría de los estudios a los cuales se hace referencia son de diversas partes del mundo, también se muestra el punto de vista de tiroideolegos de América Latina. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(4):265-99

Palabras clave

Palabras clave: Hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, guías de práctica clínica, medicina basada en la evidencia

ABSTRACT

Introduction: Hypothyroidism has long been known for its effects on different organ systems, leading to hypometabolism. However, subclinical hypothyroidism, its most prevalent form, has been recently related to cardiovascular risk and also to maternal-fetal complications in pregnant women. **Objectives:** In these clinical practice guidelines, several aspects of this field have been discussed with the clear objectives of helping physicians treat patients with hypothyroidism, and of sharing some of our Latin American-based clinical experience. **Materials and methods:** The Latin American Thyroid Society commissioned a Task Force on Hypothyroidism to develop evidence-based clinical guidelines on hypothyroidism. A systematic review of the available literature, focused on the primary databases of MedLine/PubMed and Lilacs/SciELO was performed. Filters to assess methodological quality were applied to select the best quality studies. The strength of recommendation on a scale from

¹ Unidad Asistencial Dr Cesar Milstein, Buenos Aires, Argentina

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³ Faculdade de Medicina de Marília (Famema), São Paulo, SP, Brazil

⁴ Universidad Nacional de Córdoba Hospital de Clínicas de Córdoba, Argentina

⁵ Guidelines Project, Brazilian Medical Association, Brazil

⁶ Hospital Universitario de Clínicas de Chile

⁷ Hospital Teodoro Alvarez, Buenos Aires, Argentina

⁸ Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

Correspondencia para:

Gabriela Brenta
Virrey Del Pino, 3370, 3ºA
CABA 1426, Argentina
gbrenta@gmail.com

Recibido el 28/Abr/2013
aceptado el 29/Abr/2013

A-D was based on the Oxford Centre for Evidence-based Medicine, Levels of Evidence 2009, allowing an unbiased opinion devoid of subjective viewpoints. The areas of interest for the studies comprised diagnosis, screening, treatment and a special section for hypothyroidism in pregnancy. **Results:** Several questions based on diagnosis, screening, treatment of hypothyroidism in adult population and specifically in pregnant women were posed. Twenty six recommendations were created based on the answers to these questions. Despite the fact that evidence in some areas of hypothyroidism, such as therapy, is lacking, out of 279 references, 73% were Grade A and B, 8% Grade C and 19% Grade D. **Conclusions:** These evidence-based clinical guidelines on hypothyroidism will provide unified criteria for management of hypothyroidism throughout Latin America. Although most of the studies referred to are from all over the world, the point of view of thyroidologists from Latin America is also given. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(4):265-99

Keywords

Hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; clinical practice guidelines; evidence based medicine

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes. Usualmente es detectado por médicos clínicos y también, con gran frecuencia, por otros especialistas como ginecólogos y cardiólogos, quienes están más atentos ante sus efectos no deseados. Por lo tanto, el propósito de estas guías para la práctica clínica ha sido desarrollar una estrategia sistemática diseñada para apoyar a los profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones sobre tratamiento apropiado del hipotiroidismo. El otro objetivo es ilustrar conceptos tradicionales relacionados con el hipotiroidismo manifiesto y mostrar una visión actualizada de las controversias y afirmaciones en el área del hipotiroidismo subclínico.

Las guías están divididas en 4 áreas: diagnóstico, monitoreo, tratamiento y una sección especial para hipotiroidismo en el embarazo. En estas guías no se incluyó el tema del hipotiroidismo en pediatría.

Las principales preguntas planteadas fueron: ¿Cómo realizar el diagnóstico del hipotiroidismo? ¿Cómo debe realizarse la detección de casos? ¿Cuándo debe realizarse ecografía de tiroides? ¿Qué pacientes con hipotiroidismo subclínico debieran ser considerados para el tratamiento con hormonas tiroideas? ¿Cómo debieran ser tratados y monitoreados los pacientes con hipotiroidismo? ¿Cuándo y cómo monitorear hipotiroidismo en mujeres embarazadas? ¿Cómo se define hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas? ¿Cuál es el rol de la autoinmunidad tiroidea en la fertilidad y el embarazo? ¿Cuándo y cómo tratar hipotiroidismo en mujeres embarazadas? Cada pregunta fue respondida conforme a la literatura disponible concluyendo con una serie de recomendaciones.

Proceso de Consenso

Las guías fueron desarrolladas por miembros de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) quienes formaron parte del Grupo de Trabajo sobre Hipotiroidismo. Los representantes de LATS fueron: Hans Graf, José Sgarbi y Mario Vaisman de Brasil; Liliana Bergoglio, Gabriela Brenta y Ana Orlandi de Argentina y Pedro Pineda Bravo de Chile. Con el fin de preparar el manuscrito, se realizaron tres reuniones presenciales. Se requirió de un intenso intercambio de correos electrónicos para acordar los conceptos a incluir y realizar modificaciones según las sugerencias. El grupo de trabajo inició sus actividades a fines del año 2011. La clasificación de la evidencia fue realizada con la asistencia de Nathalia Carvalho de Andrada, del Proyecto de Guías de la Asociación Médica de Brasil. Luego de varias revisiones, el borrador inicial fue aprobado por el presidente de la LATS.

Evidencia

Estas Guías Clínicas basadas en la Evidencia integran el conocimiento teórico con la práctica médica al usar la metodología denominada Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Este método ofrece información clara, transparente y confiable y la mejor reproducibilidad de resultados. Luego de haber definido varias situaciones clínicas de interés sobre hipotiroidismo en la introducción a las Guías, se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible, especialmente en las bases de datos primarias de Medline/Pubmed y Lilacs/Scielo. Usando filtros para evaluar la calidad metodológica, se seleccionaron los mejores estudios. Como regla general, un estudio clínico con buena calidad metodológica define los beneficios reales y los riesgos potenciales de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Los resultados de la búsqueda en la

literatura arrojaron estudios que fueron calificados por nivel de evidencia. El grado de recomendación está basado en los Niveles de Evidencia 2009 del Centro Oxford de Medicina basada en la Evidencia, lo que permitió formar una opinión imparcial y carente de puntos de vista subjetivos. A pesar de que en algunas instancias no se pudo realizar recomendaciones formales basadas en estudios con niveles altos o concluyentes de evidencia (grado de recomendación A y B), tratándose de situaciones clínicas relevantes, sus recomendaciones fueron retenidas, incluso cuando eran respaldadas sólo y principalmente por una opinión experta (grado de recomendación D).

Existe una relación entre la calidad metodológica del diseño del estudio (solidez de la evidencia, niveles 1 al 5) y el mismo grado de recomendación (grados A a D). Luego de una evaluación crítica de la literatura, las recomendaciones siempre toman en cuenta la mejor evidencia disponible a la fecha para cada tema, destacando las certezas e incertidumbres.

Las áreas de interés en las cuales se distribuyó la evidencia incluyeron: diagnóstico, estudio de diagnóstico diferencial/prevalencia de síntomas, terapia/prevención, etiología/daño y pronóstico. Basándose en la solidez de la evidencia, se asignaron cuatro niveles de recomendaciones de la A a la D. La información original sobre el Centro Oxford para los Niveles de Medicina basada en la Evidencia pueden encontrarse en <http://www.cebm.net/index.asp?o=1025>.

Con el fin de interpretar la clasificación Oxford en forma simple, a continuación se ofrece un resumen de la clasificación de los estudios para diagnóstico y terapia:

Para diagnóstico

- **Grado A:** incluye estudios de cohortes prospectivos realizados en una sola locación, validado con un parámetro estándar de oro (o una revisión sistemática de este tipo de estudio).

- **Grado B:** incluye estudios exploratorios de cohortes (estos estudios recolectan información y analizan la información, por ejemplo, usando un análisis de regresión, para encontrar que factores son significativos) que sólo buscan información en una parte de la población; seguimiento de pacientes control no tratados en un estudio control aleatorio; o estudios con un seguimiento insuficiente. Los estudios nivel B pueden ser multicéntricos, prospectivos o retrospectivos (o una revisión sistemática de este tipo de estudio). También se incluyen estudios de cohortes no consecutivos o con población muy limitada (o una revisión sistemática de este tipo de estudio).

- **Grado C:** incluye estudios de casos y controles; o series de casos (y estudios de cohortes pronósticos de mala calidad).

- **Grado D:** incluye la opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en la fisiología, investigación de laboratorio o “principios básicos”.

Para terapia

- **Grado A:** incluye estudios controlados aleatorios individuales (con intervalo de confianza estrecho) (o una revisión sistemática de este tipo de estudio).

- **Grado B:** incluye estudios de cohortes individuales (incluyendo estudios controlados aleatorios de baja calidad; por ejemplo, seguimiento < 80%) (o una revisión sistemática de este tipo de estudio). También incluye estudios de controles y casos individuales, (o una revisión sistemática de este tipo de estudio).

- **Grado C:** incluye estudios de series de casos (o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad).

- **Grado D:** incluye opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en la fisiología, investigación en laboratorio o “principios básicos”.

Grados de recomendación

A	Estudios nivel 1 consistentes
B	Estudios nivel 2 o 3 consistentes o extrapolaciones de estudios de nivel 1
C	Estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3
D	Evidencia de nivel 5 o estudios problemáticamente inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel

“Extrapolaciones” corresponden a datos usados en una situación que tiene importantes y potenciales diferencias clínicas con la situación del estudio original.

En la sección de diagnóstico de las Guías se incluyeron algunos cálculos de probabilidad de enfermedad. Con el fin de realizar un diagnóstico definitivo de hipotiroidismo, es necesario conocer la prevalencia de la enfermedad y los valores de sensibilidad y especificidad de las mediciones de TSH y T4 libre, permitiendo el cálculo de un cociente de probabilidad (CP) positivo (+CP = sensibilidad / (1-especificidad)). Por lo tanto, conociendo la prevalencia del hipotiroidismo y el HS (probabilidad pre-test de la enfermedad) y teniendo un paciente con un test diagnóstico alterado (con CP conocido), se puede determinar la probabilidad de enfermedad en el paciente estudiado (probabilidad post-test). El CP es usado para evaluar la calidad de un ensayo diagnóstico y para ayudar en la selección de ensayos diagnósticos apropiados o secuencia de ensayos. El CP tiene ventajas sobre la sensibilidad y la

especificidad, porque tiene menos probabilidades de cambiar con la prevalencia del trastorno.

En la sección de tratamiento de las Guías, también se muestran algunos cálculos de la magnitud de los resultados encontrados de los ensayos clínicos terapéuticos. Estos se expresaron mediante la reducción del riesgo absoluto (RRA) y el valor del número necesario para tratar (NNT = 1/RRA), el cual define la cantidad necesaria de pacientes que deben ser tratados para prevenir un resultado o evento no deseado (por ejemplo: muerte). En medicina, un número necesario para tratar (NNT) de 5 o menos representa un hallazgo clínicamente significativo. Matemáticamente, un número necesario para tratar de 5 es equivalente a una mejoría del 20% con el tratamiento. Un número necesario para tratar de 2 es equivalente a una mejoría del 50%.

FUNDAMENTOS DEL HIPOTIROIDISMO

La función de la glándula tiroideas es regulada por la hormona estimulante de tiroides (TSH), la cual es sintetizada y secretada por la glándula pituitaria anterior. Las hormonas tiroideas ejercen una retroalimentación negativa en pacientes con un eje hipotalámico-pituitario-tiroideo intacto, controlando el metabolismo de la glándula tiroideas. Una disminución de la producción de hormona tiroidea estimula una mayor secreción de TSH.

El hipotiroidismo se caracteriza por una producción deficiente de hormona tiroidea por la glándula tiroideas, y puede ser grave o moderado. El déficit grave de hormonas tiroideas define el hipotiroidismo “clínico” o manifiesto (HM). La forma moderada, denominado hipotiroidismo subclínico (HS), rara vez tiene signos y síntomas y se define bioquímicamente por una concentración de TSH por sobre el límite superior del rango de referencia y niveles de hormona tiroidea que se mantienen dentro de los rangos de referencia. El HS debe definirse en ausencia de enfermedad hipotalámica o pituitaria y enfermedad no tiroidea [1] (B).

Determinación de la etiología

El hipotiroidismo manifiesto primario se refiere a una producción reducida de hormona tiroidea, la cual causa un aumento en los niveles de TSH. La disminución de la secreción tiroidea también puede ser el resultado de una disminución en la estimulación de la glándula tiroideas, debido a una reducción en la acción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) o de la TSH. El hipotiroidismo también puede ser causado por una acción reducida de las hormonas tiroideas en órganos blanco, como en los casos poco frecuentes de resistencia a las hormonas tiroideas [2] (D).

La causa más frecuente de hipotiroidismo primario es la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Sin embargo, el hipotiroidismo puede ser el resultado del tratamiento del hipertiroidismo con cirugía, drogas antitiroideas o irradiación con I131. Varias formas de tiroiditis, incluyendo tiroiditis post parto, silenciosa, subaguda o inducida por citoquinas también pueden causar hipotiroidismo permanente o transitorio.

Con menor frecuencia puede ser consecuencia de una enfermedad infiltrativa o infecciosa, radiación externa, disgenesia tiroidea, defectos funcionales en la biosíntesis y liberación de la hormona tiroidea y defectos congénitos en la biosíntesis de la hormona tiroidea. La deficiencia o el exceso de yodo también son causas reconocidas de hipotiroidismo primario, como lo es el uso de ciertas drogas que incluyen agentes antitiroideos: litio, agentes químicos bociogénicos naturales y sintéticos, inhibidores de tirosina quinasa, interleuquina-2 o interferón-(IFN- α), etc. El HS comparte la misma etiología que el hipotiroidismo primario manifiesto.

Los niveles séricos elevados de TSH frecuentemente pueden ser el resultado de una terapia de reemplazo inadecuada con levotiroxina, debido a un cumplimiento deficiente, interacciones con otras drogas, falta de tiempo de espera apropiado para la determinación de TSH, tanto desde el comienzo del tratamiento (se requiere de 3 meses) como por el cambio de la dosis o entre marcas comerciales de levotiroxina (L-T4) (se requiere de 2 meses) [3] (D), o por cambios en el curso de la enfermedad.

El hipotiroidismo central tiene múltiples causas (tumorales, traumáticas, vasculares, infecciosas, infiltrativas, inflamatorias o congénitas). Aparte de la pérdida de tejido funcional, el hipotiroidismo central también puede ser el resultado de defectos funcionales en la biosíntesis o liberación de TSH, debido a mutaciones y drogas como la dopamina y los glucocorticoïdes.

El hipotiroidismo periférico puede ser consecuencia de mutaciones en genes que intervienen en la respuesta tiroidea en órganos diana (resistencia a la hormona tiroidea) o, incluso en casos menos frecuentes, debido al consumo de hormona tiroidea en el hemangioma infantil masivo [2] (D).

Existen ciertas situaciones que deben considerarse para el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo. En la evaluación de la TSH, algunas variables preanalíticas (ritmo circadiano, envejecimiento) o analíticas (variabilidad entre ensayos, isoformas anormales de TSH, anticuerpos heterófilos) pueden contribuir a los niveles elevados de TSH. Otras situaciones que llevan a diagnósticos erróneos incluyen la recuperación de una enfermedad no tiroidea, el período luego de la discontinuación de la levotiroxina en los pacientes eutiroideos, adenoma pituitario secretor de TSH,

niveles elevados de TSH con baja acción biológica, resistencia pituitaria aislada a la hormona tiroidea, valores de TSH más elevados observados en casos de obesidad e insuficiencia adrenal [4] (D).

Deficiencia de yodo en América Latina

Como resultado del reconocimiento de la deficiencia de yodo como la principal etiología del bocio en todo el mundo, en la década de 1940, varios países en América Latina comenzaron a introducir el uso de la sal yodada, con el fin de eliminar “zonas de bocio”. Una vez reconocida la enfermedad como un problema de salud pública, la OMS creó un grupo de estudio sobre el bocio endémico, con la colaboración de John Stanbury y otros prestigiosos expertos latinoamericanos, para asegurar un seguimiento permanente de la nutrición del yodo y la función tiroidea. Esta decisión dio como resultado pasos positivos hacia la prevención del desarrollo de bocio, tal como ocurrió en Argentina, donde la ley de yodación de la sal fue aprobada finalmente en 1967 [5] (D). En 1980, todas las consecuencias de la falta de yodo, desde el bocio hasta el retardo mental, fueron reunidas bajo el término “trastornos por la deficiencia del yodo” (TDIs) y la medición de los niveles de concentración urinaria de yodo (CUI) se transformó en la mejor herramienta para monitorear el estado de deficiencia de yodo en la población [6] (D). En 1994, en un intento por reducir la prevalencia de la deficiencia de yodo mundial, la OMS recomendó eliminar al TDI, yodando toda la sal para consumo humano [6] (D). La prevalencia de bocio relacionada con la nutrición de yodo ha sido estudiada recientemente en escolares de 13 países de América Latina con el uso del modelo ThyroMobil. En algunas de las regiones, la prevalencia fue muy baja (3,1%), mientras que en otras alcanzó el 25%, existiendo una buena correlación entre el CUI y el yodo en la sal. El contenido medio de yodo en la sal mostró variaciones fuera del rango recomendado de 20-40 partes por millón (ppm), pero resultó mayor a 78 ppm en el 83,1% de todas las muestras, demostrándose un gran logro en la eliminación de la deficiencia de yodo en la mayoría de los países estudiados [7] (B). A partir del año 2005, la OMS determinó que cada país debiera realizar sus propios reportes sobre la situación de deficiencia de yodo cada 3 meses. Al año 2007, la cantidad de países con deficiencia de yodo (CUI media < 100 µg/l) se habría reducido de 54 en el año 2003 a 47. Sin embargo, la subexposición al yodo aún sigue siendo un problema a resolver (como lo es la sobreexposición) [8] (B).

Evaluación bioquímica

La TSH sérica es el principal test diagnóstico del hipotiroidismo primario. Esto se debe a la relación

logarítmico-lineal inversa entre las concentraciones de TSH y de T4 libre, la cual determina que pequeñas reducciones lineales en las concentraciones de T4 libre esten asociadas con un aumento exponencial en las concentraciones de TSH [9] (B). Adicionalmente, el test de TSH es preciso, ampliamente disponible, seguro y relativamente económico. Los tests inmunométricos de TSH de tercera generación (IMA) tienen una sensibilidad y especificidad muy alta [10,11] (B, D). La determinación es esencial para el diagnóstico de hipotiroidismo, ya que los síntomas clínicos no son específicos. No existe un signo patognomónico para distinguir claramente a un paciente con hipotiroidismo. La asociación de bradicardia con retardo en el reflejo aquiliano y piel gruesa y seca presenta un cociente de probabilidad positivo (el cociente de probabilidad - + CP – que un ensayo tenga un resultado esperado en pacientes con el trastorno versus los que no lo tienen) de sólo 3,75 (+CP = 3,75, intervalo de 95% de confianza 1,65-8,52) [12, 13] (B, B) [14] (C), aumentando el diagnóstico (calculado de un 2% (prevalencia de la enfermedad pre-test) a un 5% en hipotiroidismo manifiesto (HM) y de 10% (prevalencia de la enfermedad pre-test) a un 25% en hipotiroidismo subclínico (HS) [15] (B). La Tabla 1 muestra los síntomas con los cocientes de probabilidad positivos más altos para el diagnóstico del hipotiroidismo [16] (B).

La precisión diagnóstica está basada en la comparación de un test diagnóstico con su estándar de oro. Sin embargo, para el hipotiroidismo no existe estándar de oro disponible. Aunque la introducción de los tests de TSH ultrasensibles ha mejorado el estudio de las enfermedades tiroideas, en el caso del hipertiroidismo en particular, la estimación de la precisión diagnóstica de la TSH para la detección del hipotiroidismo aún tiene sus limitaciones.

Tabla 1. Síntomas de hipotiroidismo y correlación diagnóstica

Síntoma	Frecuencia (%)	Cociente de probabilidad (+CP) (Intervalo de confianza, 95%)
Voz más grave	14	7,1 (2,0-24,7)
Voz ronca	21	5,2 (2,1-12,6)
Edema de párpado	36	4,0 (2,2-7,3)
Constipación	20	3,6 (1,6-8,1)
Intolerancia al frío	39	3,5 (2,0-6,0)
Fallas de memoria	39	2,6 (1,6-4,2)

Síntomas clínicos (adaptado de referencia 16 (B)).

En pacientes ambulatorios, se ha registrado un 89% de sensibilidad y un 95% de especificidad para TSH mediante ensayos inmunoradiométricos (IRMA). Tomando en consideración estas cifras, la probabilidad de detectar hipotiroidismo clínico aumenta de 2% (prevalencia de la enfermedad pre-test) al 27%. En relación al HS, la probabilidad de

la detección de la enfermedad aumenta de 10% (prevalencia de la enfermedad pre-test) a 66% [17] (B). Resultados similares se han obtenido con el uso de los ensayos inmunoquimioluminométricos (IQL), con una sensibilidad del 76,9% y una especificidad del 96%, aumentando la precisión diagnóstica de un 2% a un 28% en el hipotiroidismo clínico y se 10% a 68% en HS [15] (B). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los métodos IRMA e IQL [15] (B).

En relación con la determinación de la T4 libre aislada en pacientes ambulatorios, la sensibilidad y especificidad se han estimado en 82% a 94%, respectivamente, aumentando la probabilidad de detección de la enfermedad a un 22% en HM y a 60% en HS. La asociación de TSH y T4 libre aumenta la precisión diagnóstica para HM de 28% a 84% (IQL) y de 27% a 83% (IRMA). Sin embargo, para HS, dada su mayor prevalencia, se observa una aumento en la precisión diagnóstica con ambos ensayos, de 68% a 97% (IQL) y de 66% a 96% (IRMA) [17] (B) (Tabla 2)

En pacientes hospitalizados se presenta una situación especial [18, 19] (B). El uso de drogas como dopamina o glucocorticoides, las cuales reducen los niveles séricos de TSH, u otras drogas que interfieren con la absorción de levotiroxina, junto con la falta de administración correcta de levotiroxina y la presencia de enfermedades no tiroideas, explicaría por qué los tests de función tiroidea en los pacientes hospitalizados frecuentemente se ven obstaculizados. El test de T4 libre se torna menos confiable durante la hospitalización, especialmente en los pacientes críticamente enfermos [20] (D).

Con un nivel de corte de TSH sobre los 10 mU/L, la probabilidad de detección de la enfermedad aumenta de 2% (prevalencia de la enfermedad pre-test) a un 34%. (+CP = 24,75; IC 95% 9,47-64,67) [21] (B). Si la TSH sérica está dentro del rango normal, resulta muy difícil sostener el diagnóstico de hipotiroidismo, a menos que exista una causa hipotalámica-pituitaria involucrada. Sin embargo, en dichos casos, las manifestaciones clínicas prevalecerán. Si los niveles de TSH son elevados, pero los niveles de T4 libre son normales,

a menos que exista síndrome de enfermedad no tiroidea presente, existe una alta probabilidad de HS [22] (D).

Como se indicó más adelante, la razón para mantener los valores de T4 circulantes dentro del rango de referencia en el HS, se debe a la alta sensibilidad de los tirotrofos pituitarios ante reducciones aún muy leves en la T4 sérica. El mejor método para evaluar T4 libre es la ultrafiltración o diálisis de equilibrio/cromatografía líquida – espectrometría de masa en tandem, ya que demuestra una relación logarítmico-lineal más fuerte con TSH, en comparación con los métodos inmunométricos [23] (B). Sin embargo, por razones prácticas, la T4 libre debe basarse en métodos inmunométricos para “estimar” sus niveles séricos.

Algunos autores han propuesto dividir el HS en una forma más leve (concentraciones séricas de TSH de 4,5-9 mU/L) y una más grave (TSH ≥ 10 mU/L), en relación a sus respectivas consecuencias clínicas [24] (D).

Análisis del límite superior de los valores de TSH en el rango normal según edad y poblaciones específicas

El rango normal de los valores de TSH en individuos libres de enfermedad tiroidea tradicionalmente aceptado es de 0,45-4,5 mU/L. Esto corresponde al percentil 2,5 a 97,5 de la curva de distribución de TSH en la mayoría de las poblaciones. Este rango de referencia es considerado como “experimental” o tomado de la población [22, 24] (D, D). Dicho concepto está basado en estudios epidemiológicos, tales como el Estudio de Examinación Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) III, donde el rango de referencia para la concentración de TSH se estimó en 0,45-4,12 mU/l, con un valor de mediana de 1,4 mU/L [25] (B).

Dado que los valores no tienen una distribución gaussiana, [25] (A), se han propuesto otros valores de corte de TSH, basándose en la noción de que el 95% de la población normal tiene valores de TSH inferiores a 2,5 mU/L [22] (D). Sin embargo, esta idea ha sido controversial, excepto

Tabla 2. Diagnóstico de hipotiroidismo (H) e hipotiroidismo subclínico (HS) en pacientes ambulatorios

Sensibilidad %	Especificidad %	+CP (IC 95%)	Diagnóstico de	
			H	HS
TSH (IQL)	76,9	96	19,19 (7,30 – 50,44)	2% ↑ 28% 10% ↑ 68%
TSH (IRMA)	89	96	17,80 (7,55 – 41,94)	2% ↑ 27% 10% ↑ 66%
T4 Libre	82	94	13,67 (6,26 – 29,85)	2% ↑ 22% 10% ↑ 60%
TSH + T4 Libre (IQL)				28% ↑ 84% 68% ↑ 97%
TSH + T4 Libre (IRMA)				27% ↑ 83% 66% ↑ 96%

Adaptado de referencia 17 (B). Cociente de probabilidad positiva (+ CP).

en el caso de embarazo (ver sección de embarazo). Otro tema importante a considerar es que todos los tests tiroideos tienen una estrecha variabilidad entre personas, en relación con el rango de referencia de la población (es decir, los tests tiroideos tienen un bajo índice de individualidad). El rango de referencia de la población no es el rango normal de un individuo, de manera que para que el ensayo se mueva hacia afuera del rango de referencia de la población se requiere de un grado considerable de anormalidad [26] (B).

También, se ha propuesto un rango de referencia “empírico” entre 0,3 y 3,0 mU/L (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y Academia Nacional de Bioquímica Clínica) [22, 27] (D, D) como alternativa al rango de referencia “experimental” (basado en la población), debido a una gran cantidad de factores que afectan los límites superiores en todos los estudios de poblaciones (incluyendo variables individuales y geográficas).

El límite superior de los valores de TSH puede aumentar con la edad, como muestra la población del estudio NHANES III. De hecho, si el nivel superior de TSH se mantiene en 4,5 mU/L, el 74% de los valores de TSH de los pacientes ancianos de 80 años o más sin valores positivos de anticuerpos anti-TPO (ATPO) estarían por sobre este nivel [28] (A). Conforme a un re-análisis de las curvas de distribución de TSH de NHANES III en individuos con ATPO negativos entre 50-59 años, los niveles superiores de TSH corresponderían a 4,2 mU/L, entre 60-69 años, a 4,7 mU/L, entre 70-79 años, a 5,6 mU/L, y en sujetos sobre los 80 años, a 6,3 mU/L [29] (A).

En pacientes críticamente enfermos en quienes las fluctuaciones pasajeras de TSH son comunes, se recomienda un rango de referencia de aproximadamente 0,05 a 10 mU/L, para el diagnóstico de hipotiroidismo [22] (D).

La repetición del ensayo de TSH es importante para descartar, ya sea, elevaciones pasajeras de TSH, la variabilidad intraindividual o errores bioquímicos. Entre el rango de 4,5 a 10 mU/L, la posibilidad de retorno de TSH a los niveles séricos normales es alta [30] (B). Se ha propuesto que 2-3 meses después de la determinación inicial de TSH debiera realizarse un segundo ensayo para confirmar la deficiencia tiroidea [22, 31] (D, D). La probabilidad de detectar elevaciones pasajeras de TSH se minimizan cuando se detectan valores de TSH más elevados o en pacientes con ATPO o anti-tirotoglobulina (Tg) positivos [32] (A).

Prevalencia

La prevalencia del hipotiroidismo manifiesto se ha estimado en un 1,5%, mientras que el hipotiroidismo subclínico es aproximadamente diez veces más

frecuente. Su prevalencia difiere según los estudios entre un 6-20%, dependiendo de la edad, sexo, raza y repleción de yodo de la población estudiada, al igual que el nivel de corte de TSH usado para definir el HS [25, 33-35] (A).

¿COMO REALIZAR EL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO?

Con frecuencia el diagnóstico de hipotiroidismo no es tan evidente. Consiste en un trastorno endocrino que requiere un alto índice de sospecha en escenarios clínicos diferentes que van desde un paciente críticamente enfermo y letárgico con anasarca, a una mujer post menopásica dislipidémica que consulta por obesidad. Para determinar si el hipotiroidismo está presente, los médicos deben estar alerta para detectar los signos y síntomas más frecuentes del hipotiroidismo manifiesto, tales como bradicardia, reflejo aquiliano retardado, piel gruesa y seca, debilidad, letargia, habla lenta, edema de párpados, sensación de frío, disminución de la sudoración, piel fría, macroglosia, edema facial, cabello grueso, cardiomegalia (en rayos X), palidez de la piel, trastornos de memoria, constipación, aumento de peso, pérdida de cabello, disnea, edema periférico, ronquera, anorexia, nerviosismo, menorragia, sordera, palpitaciones, ruidos cardíacos disminuidos, dolor precordial y mala visión, entre muchos otros [36] (C). Basándose en los valores predictivos de estos signos y síntomas, se han desarrollado varias puntuaciones clínicas para medir el grado de hipotiroidismo [37, 38] (B, D).

Desafortunadamente, muchas de estas características clínicas no son específicas, especialmente en pacientes ancianos [39-41] (D), y tampoco son frecuentes en el HS. Por lo tanto, algunos factores de riesgo que se incluyen en la Tabla 1 pueden levantar la sospecha y requerir una evaluación de hipotiroidismo.

Una vez que se han evaluado los aspectos clínicos sigue la evaluación bioquímica, con el fin de diagnosticar o descartar hipotiroidismo. Si se sospecha un hipotiroidismo manifiesto, se deben determinar los niveles de TSH y T4 libre [22, 31] (D).

El siguiente paso luego de la confirmación del hipotiroidismo es determinar su etiología. Los antecedentes familiares y personales, la presencia de bocio y ATPO serán de ayuda en esta tarea [22, 31] (D). En el caso del HS, las estrategias iniciales incluyen varias posibilidades [42] (D): evaluación de TSH aislada, la cual tiene una mayor sensibilidad que la T4 libre aislada, debido a la relación logarítmico-lineal entre ellas; TSH + ATPO y TSH + T4 libre. La combinación de TSH + T4 libre estimada resulta ideal, porque TSH por sí sola no puede detectar pacientes con hipotiroidismo central y puede llevar a un diagnóstico errado cuando el estado tiroideo es

inestable como ocurre al comienzo del tratamiento con LT4. Además, este último enfoque tiene la ventaja de permitir la validación clínica de la relación de TSH con T4 libre para detectar interferencias del método o discrepancias clínicas en condiciones menos comunes. Sin embargo, es importante considerar que los niveles de T4 libre no son el resultado de una medición directa de la hormona libre, sino que son una estimación de los niveles de T4 libre. Por lo tanto, la evaluación de T4 libre tiene sus propias limitaciones técnicas, arrojando falsos resultados, especialmente cuando existen alteraciones de la proteína ligadora. En el contexto de las enfermedades no tiroideas, cuando la albúmina es anormal lo cual afecta los inmunoensayos basados en el análogo de T4 libre, o cuando el paciente recibe drogas tales como fenitoína, carbamazepina o furosemida, que desplazan a la T4 de la globulina transportadora de hormonas tiroideas, se debería determinar TSH + T4 total.

También es importante considerar que en ciertas situaciones, tales como en el inicio del hipotiroidismo o durante el tratamiento del hipertiroidismo, puede producirse discordancia entre las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas y los niveles de TSH.

Si ya se ha confirmado un nivel elevado de TSH (ya sea con o sin T4 libre o T4 total bajo), la medición de los ATPO son una herramienta útil para establecer que la autoinmunidad es la causa del hipotiroidismo.

Por otra parte, el par inicial TSH + ATPO ha ganado cierta popularidad. Entre las diversas razones está el reconocimiento que la autoinmunidad está asociada con las elevaciones tempranas de TSH, la evolución en los métodos para determinar autoanticuerpos que preceden por años al desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmune y las limitaciones actuales en la determinación de T4 libre. El conocimiento de que los ATPO preceden al desarrollo del diagnóstico clínico de la enfermedad tiroidea autoinmune por años, sugiere que su presencia en individuos aparentemente sanos no debería pasarse por alto [43] (C).

Finalmente, si el paciente pertenece al grupo de riesgo de HS (ver sección de monitoreo más adelante), se requiere de una medición de TSH. Si se encuentra elevada, 2-3 meses después se deberá realizar una nueva medición de TSH + T4 libre para confirmar el diagnóstico. La evaluación de los ATPO también es necesaria para certificar la autoinmunidad tiroidea.

Recomendación 1:

Para la población general, recomendamos el uso del rango tradicional de valores normales de TSH (0,45-4,5 mU/L). Grado A

Para pacientes ancianos se deben considerar

niveles de corte de TSH más elevados. Grado A

Recomendación 2:

Los médicos clínicos no pueden basarse exclusivamente en el examen físico para confirmar o descartar hipotiroidismo. Los pacientes con signos físicos, tales como voz más grave (+CP=7,1), voz ronca (+CP=5,2), ojos hinchados (+CP=4,0), bradicardia (+CP=3,88), constipación (+CP=3,6), sensación de frío (+CP=3,5), reflejo aquiliano retardado (+CP=3,4), alteraciones de la memoria (+CP=2,6), piel seca (+CP=2,3), cara hinchada (+CP=1,15), edema pretibial (+CP=1,13) y movimientos lentos (+CP=1), permiten sospechar de hipotiroidismo y requieren de una evaluación diagnóstica que incluya ensayos de hormonas tiroideas. Grado B.

Si el paciente presenta hallazgos clínicos o una alta probabilidad de hipotiroidismo manifiesto, la medición tanto de TSH como de T4 libre resulta necesaria. Sin embargo, se debe considerar que los hallazgos clínicos de hipotiroidismo son muy inespecíficos. Grado D.

También se recomienda la determinación de los ATPO para confirmar la presencia de autoinmunidad tiroidea en hipotiroidismo primario. Grado C.

Recomendación 3:

Para descartar HS cuando el paciente pertenece a cualquiera de los grupos de riesgo (descritos a continuación en la sección de monitoreo, Tabla 3), se sugiere realizar una determinación inicial de TSH. Si resulta elevada, se debe repetir el ensayo con T4 libre 2-3 meses después para confirmar el diagnóstico. También se sugiere la determinación de ATPO para definir la presencia de autoinmunidad tiroidea. Grado D.

¿QUIÉN DEBIERA SER SOMETIDO A EVALUACIÓN DE HIPOTIROIDISMO?

El tamizaje puede ser definido como “la aplicación de un test para detectar una enfermedad o condición potencial en una persona que no tiene signos o síntomas conocidos de esa condición al momento de realizar el test [44] (D). En la detección de casos, los test de función tiroidea son realizados en pacientes que visitan a sus médicos por razones no relacionadas.

Hasta que el beneficio del tratamiento sea confirmado, no se recomienda el tamizaje de la población general para la detección del HS [45] (B).

Las recomendaciones para la identificación de hipotiroidismo difieren sustancialmente entre las sociedades profesionales y los paneles de expertos. Sin embargo, se ha promovido la detección de casos entre los grupos de alto riesgo, especialmente en mujeres embarazadas y en mujeres que desean embarazarse.

Estrategias de diagnóstico

Guías para la Detección temprana y Tratamiento (Tabla 3)

Se han publicado diversas guías para la disfunción tiroidea subclínica y todas tienen diferentes recomendaciones de tamizaje. El Colegio Americano de Médicos (en 1990 y 1998) recomendó evaluar a mujeres mayores de 50 años, en caso de enfermedad tiroidea insospechada pero sintomática. El objetivo de estos test de rutina fue detectar disfunción tiroidea manifiesta desapercibida, no HS [46] (D). De igual forma, en 1999, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) recomendó evaluar a mujeres asintomáticas mayores de 60 años [47] (D).

En el año 2000, la Asociación Americana de Tiroides (ATA), usando un proceso de consenso para desarrollar guías, recomendó la evaluación en todos los pacientes mayores de 35 años cada 5 años (con mayor frecuencia si el paciente tenía un riesgo mayor) [48] (D). En el año 2003, el Instituto de Medicina (IOM) y en 2004, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. (USPSTF) examinaron el tema de la evaluación de la disfunción tiroidea entre personas asintomáticas y la población general o en grupos específicos de alto riesgo, respectivamente, y ambos concluyeron que existe insuficiente evidencia para recomendar una evaluación periódica y de rutina de la disfunción tiroidea usando los niveles séricos de TSH [49] (B). Las conclusiones sobre la evidencia fueron que no se pudo determinar la proporción riesgo-beneficio de evaluar adultos asintomáticos para detectar enfermedades tiroideas.

En el año 2004, un panel patrocinado por la AACE [47] (D), ATA [48] (D) y la Sociedad de Endocrinología evaluó los datos relacionados con el manejo de la disfunción tiroidea subclínica [24] (D). El panel realizó una revisión sistemática de la evidencia para generar sus recomendaciones y no encontró evidencia suficiente para respaldar un tamizaje universal, por lo que no lo recomendó aunque sí fomentó la detección de casos de hipotiroidismo entre aquellos considerados de alto riesgo, incluyendo mujeres embarazadas y mujeres mayores de 60 años [34] (A).

Junto con el grupo antes mencionado de mujeres mayores de 60 años y mujeres embarazadas, el grupo de alto riesgo para la detección de HS incluiría las siguientes situaciones: individuos con tratamiento previo de radiación de la glándula tiroideas (yodo radioactivo o radiación terapéutica con haz externo), cirugía tiroidea previa o disfunción tiroidea [32] (A), diabetes mellitus tipo 1, antecedente personal de enfermedad autoinmune o un antecedente familiar de enfermedad tiroidea, presencia de bocio, ATPO positivos, síntomas clínicos de hipotiroidismo, hiperprolactinemia, dislipidemia o uso de ciertas drogas

Tabla 3. Condiciones clínicas a considerar para una evaluación tiroidea

Mujeres en edad fértil o mayores, especialmente mayores de 60 años.

Mujeres embarazadas

Tratamiento previo de radiación del tiroides (yodo radioactivo o radiación terapéutica externa)

Cirugía del tiroides o historia de disfunción tiroidea

Diabetes Mellitus tipo 1.

Historia de enfermedad autoinmune (Vitílico, Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso sistémico, Artritis reumatoide)

Síndrome de Down

Síndrome de Turner

Historia familiar de patología tiroidea

Presencia de bocio y/o ATPO positivo

Síntomas clínicos de hipotiroidismo

Uso de drogas como litio, amiodarona, interferón alfa, sunitib y sorafenib

Hiperprolactinemia

Dislipidemia

Anemia

Insuficiencia cardíaca

como litio, amiodarona e interferón alfa [24] (D).

¿Cuál es la importancia del antecedente familiar de autoinmunidad y otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas?

Los trastornos autoinmunes pueden dividirse en trastornos órgano-específicos y no-organo-específicos (o sistémicos). La enfermedad autoinmune tiroidea (EAT) y la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) son consideradas enfermedades órgano-específicas. Por otra parte, las enfermedades de tejido conectivo, tales como lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren primario (SS) se caracterizan por una inflamación sistémica no específica.

Enfermedad autoinmune tiroidea (EAT)

La presencia de EAT entre pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas ha sido bien reconocida. Adicionalmente, se han detectado otros autoanticuerpos asociados con enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes con EAT. En 1/3 de pacientes con EAT se detectan anticuerpos antinucleares (AAN), una alta prevalencia en comparación con controles sanos [50] (B).

El perfil de autoanticuerpos en EAT y la distribución de los autoanticuerpos relacionados con la tiroideas en otros trastornos autoinmunes también han sido evaluados [51] (B). Los autoanticuerpos relacionados con la tiroideas estaban significativamente elevados en todas las enfermedades autoinmunes

analizadas (DMT1, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, LES, SSP y miastenia gravis), lo que sugiere una estrecha relación entre EAT y otras enfermedades autoinmunes.

La etiología de EAT es multifactorial. La genética desempeña un rol importante en el desarrollo de EAT. Muchos pacientes tienen miembros de su familia también afectados por esta condición. La herencia de EAT es poligenética y sólo se han identificado unos pocos genes susceptibles hasta la fecha [52, 53] (B, B). Al respecto, se realizó un estudio amplio y prospectivo de cohortes de sujetos en riesgo de desarrollar EAT (mujeres sanas, familiares de pacientes con EAT). Solo se incluyeron las mujeres familiares de primer y segundo grado con EAT documentada. Con un seguimiento de 5 años, de los 803 sujetos examinados al inicio, 29 (3,6%) resultaron hipotiroides, 10 de los cuales tenían la enfermedad manifiesta (1,3%). Los factores de riesgo para hipotiroidismo fueron edad avanzada y el factor más fuerte fue la presencia de ATPO. De los 759 participantes con función tiroidea normal, 183 (24%) tenían ATPO positivos. En este grupo, la presencia de ATPO estuvo asociada con edad y embarazo y se correlacionó significativamente con los niveles de TSH. Los autores detectaron que sólo la edad y los ATPO son factores que aumentan el riesgo de hipotiroidismo. A pesar de algunas limitaciones, este estudio destaca fuertemente la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad autoinmune tiroidea, considerando la alta prevalencia, según los valores basales, de tiroiditis autoinmune en este amplio grupo de sujetos con un antecedente familiar positivo [54] (A).

Diabetes tipo 1:

La combinación de EAT y diabetes tipo 1 es la más frecuente entre las enfermedades autoinmunes y se incluye como parte del síndrome autoinmune poliglandular [55] (B). Perros et al. [56] (B) registró disfunción tiroidea en hasta un 31,4% de las mujeres adultas con diabetes tipo 1. En niños con diabetes tipo 1, el 20% tenían ATPO positivos y entre un 3-8% desarrollaron hipotiroidismo [57] (B). Adicionalmente la tiroiditis post parto es tres veces más frecuente (hasta un 25%) en mujeres con diabetes tipo 1 [58] (A). Con respecto al monitoreo, un estudio retrospectivo [59] (B) en una amplia población de pacientes diabéticos mostró que el hipotiroidismo incidental estaba asociado con una concentración basal de TSH mayor a 2,2 mU/L, de manera que se ha propuesto este nivel de corte de TSH para el monitoreo tiroideo anual en diabéticos.

Síndrome de Sjögren (SS)

Las primeras descripciones de la prevalencia de

SS y EAT en el mismo sujeto [60-62] (C, B, B), mostraron que ambas condiciones estuvieron asociadas en el 10-21% de los casos, lo que llevó a la conclusión que EAT era poco común en el caso de SS. Estos resultados difieren de otros reportes [63, 64] (D, B), en los cuales se detectó EAT en el 37-50% de los pacientes. Sin embargo, la ausencia de controles es una limitación que cuestiona la validez de dichos resultados significativos.

Sin embargo, existen unos pocos estudios en que se comparan casos y controles y con un buen seguimiento que confirman que los trastornos tiroideos son más comunes en SS que en los controles [65-67] (B, B, C).

Artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES)

En relación con la prevalencia del HS y su correlación con la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo en AR, Dessein et al. [68] (B) describieron al 12% de los pacientes con hipotiroidismo clínico que tomaban tiroxina y el 11% con HS. Otros autores [69, 70] (B, B) hallaron resultados similares. Demostraron un aumento significativo en la prevalencia de los trastornos tiroideos en pacientes con LES, comparado con pacientes con AR. En las dos series, cerca del 20% y 10% tenían hipotiroidismo en los grupos de LES y AR, respectivamente. Se detectaron ATPO en el 15% de los pacientes con LES y en el 5% de los pacientes con AR. Finalmente concluyeron que las anomalías tiroideas fueron más frecuentes en pacientes con LES y AR. Por lo tanto, la determinación de los ensayos de función tiroidea en pacientes con LES y AR como parte de los perfiles bioquímicos e inmunológicos puede ayudar a la detección precoz de los trastornos tiroideos asociados.

Vitílico

Se ha informado de trastornos de la función tiroidea y EAT en asociación con vitílico. Se detectaron ATPO en el 18,1% de los pacientes afectados con vitílico, mientras que en el grupo de control fue un 7,3%. Al analizar subgrupos, la diferencia en la frecuencia de ATPO se mantuvo significativa sólo en las mujeres y en pacientes entre 18-25 años de edad. Se enfatizó aún más la necesidad de realizar un seguimiento periódico a pacientes con vitílico para detectar enfermedades tiroideas, especialmente en mujeres jóvenes con niveles elevados de ATPO [71] (C).

Haegedus et al. registraron un 6% de hipotiroidismo y un 25,8% de pacientes con autoanticuerpos tiroideos en pacientes con vitílico [72] (B). Más recientemente, se describió una prevalencia del 40% en pacientes con vitílico. El riesgo se exacerba en pacientes con autoinmunidad

tiroidea, lo que enfatiza la necesidad de un monitoreo regular de EAT en pacientes con vitílico [73] (B).

¿Cuál es la importancia de las enfermedades genéticas como el síndrome de Down (SD) y el síndrome de Turner (ST)?

Síndrome de Down (SD)

Resulta un hecho bien reconocido que la disfunción tiroidea ocurre con mayor frecuencia asociado a SD que en la población general. Las cifras de prevalencia para hipotiroidismo en SD varían no sólo en relación a la edad de la población estudiada, sino también por el tipo y grado de disfunción tiroidea hallados.

Un estudio de comunidad en pacientes con SD entre 5-21 años de edad encontró concentraciones elevadas de TSH en el 7% de los participantes [74] (B). Resultados similares se registraron en un estudio de 160 adultos con SD con prevalencias de hipotiroidismo descompensado y compensado de 8,1% y 11,9%, respectivamente [75] (B).

Más recientemente, un total de 50 pacientes con SD fueron reclutados y comparados con un grupo control de 212 adultos sanos. Las alteraciones de HS y TSH fueron más frecuentes en el grupo de SD ($p=0,008$). Los ATPO fueron positivos en el 26% de ellos. La prevalencia de disfunción tiroidea fue de 18% en los pacientes con SD. Los ensayos de función tiroidea debieran realizarse periódicamente y el tratamiento debiera tenerse en cuenta para prevenir futuras alteraciones neurocognitivas [76] (B).

El diagnóstico clínico resulta difícil en el caso del SD. Las manifestaciones hipotiroideas pueden enmascararse por el aspecto fenotípico y síntomas, como el aumento de peso y bajo crecimiento, podrían atribuirse al síndrome mismo. Dadas estas dificultades y la mayor prevalencia de hipotiroidismo en el SD, se ha recomendado el monitoreo periódico [75, 77] (B, B).

Con respecto a la evolución de la función tiroidea en adultos con SD, los datos de seguimiento de largo plazo disponibles son limitados. Un estudio investigó los ensayos de función tiroidea anuales en 200 adultos con SD en un período de 15 años y encontraron que la incidencia de hipotiroidismo clínico en 15 años sigue siendo baja. Los autores recomendaron reducir el monitoreo rutinario en adultos con SD y eutiroideos de cada 1-2 años a cada 5 años, como habría sido recomendado previamente [75] (B).

Síndrome de Turner (ST)

Los individuos con TS son propensos a desarrollar condiciones autoinmunes, tales como enfermedad celíaca (EC), EAT y DMT1. La prevalencia descrita

de hipotiroidismo en niñas con ST varía de un 0% a 40%. Algunos autores relacionan la prevalencia de hipotiroidismo en el 24% y anticuerpos positivos en el 42% de un grupo de pacientes con un período medio de observación de $8,4 \pm 4,4$ años [78] (B). Resultados similares encontraron Fukuda et al. [79] (B) quienes describieron que más de la mitad de las mujeres japonesas con ST en la adultez tenían autoanticuerpos tiroideos. En mujeres con ST, el monitoreo de la hormona tiroidea es importante para detectar el hipotiroidismo precozmente e iniciar una terapia de reemplazo adecuada.

En 2009, Mortensen et al. [80] (A) examinaron en el ST de diversos cariotipos, los autoanticuerpos y las enfermedades correspondientes en un estudio prospectivo y cruzado de la población danesa. Los ATPO estuvieron presentes en el 45% de los pacientes, de los cuales el 33% eran hipotiroideos. Las niñas y mujeres con ST habrían presentado una alta predisposición al hipotiroidismo y a la enfermedad celíaca.

De la misma forma, un estudio brasileño [81] (B) evaluó a 71 niñas con ST con el fin de determinar la prevalencia de EAT entre ellas, y para buscar una asociación con la edad y el cariotipo. Se halló 15,5%, 23,9% y 33,8% con hipotiroidismo, anticuerpos antitiroideos positivos y bocio, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en los hallazgos tiroideos entre pacientes con un cariotipo 45X, mosaicos y rearreglos estructurales. La mitad de los pacientes exhibieron una o más anomalías, lo cual demuestra la importancia de la evaluación cuidadosa de la función tiroidea en todas las niñas con ST.

Se ha descrito una alta prevalencia de EAT en pacientes con ST, sin embargo, el grado de esta asociación es controversial en lo que respecta a la prevalencia de ATPO y al impacto clínico de la disfunción tiroidea. En una revisión de enfermedad tiroidea y ATPO en 75 pacientes con ST no seleccionados (edad entre 3-30 años), 10 de 75 (13,3%) pacientes con ST tenían EAT. La prevalencia de EAT aumentó significativamente desde la primera década de vida (15%) a la tercera (30%). La EAT clínica fue diagnosticada en el 46% de las pacientes con ST con ATPO o anti Tg. Concluyeron que las pacientes con ST tenían un riesgo promedio más elevado de desarrollar EAT, no sólo en la adolescencia y adultez, sino también en la niñez. El hipotiroidismo, principalmente subclínico, es la disfunción tiroidea más frecuente [82] (B).

Otras situaciones en las que debe considerarse la evaluación de la función tiroidea

Anemia

El déficit de hormonas tiroideas puede producir

anemia, no obstante, los pacientes con ciertos tipos de anemia pueden ser más susceptibles al hipotiroidismo y se benefician de la evaluación de las disfunciones tiroideas. La talasemia mayor puede complicarse con el hipotiroidismo, debido a que la terapia de transfusión regular produce una sobrecarga de hierro de la glándula tiroideas. Un estudio en una cohorte pediátrica de 50 pacientes con talasemia mayor mostró que la prevalencia basal de hipotiroidismo manifiesto fue de 8,4% y aumentó a 13,9% luego de 12 años de seguimiento. En el 25% de los pacientes, el grado de disfunción tiroidea empeoró con diversos grados de severidad. Cinco (28%) de 17 pacientes con función tiroidea normal al comienzo del estudio fueron clasificados con HS al final del estudio [83] (B).

La anemia perniciosa, probablemente debido a un origen autoinmune común, es otro tipo de anemia relacionada con el hipotiroidismo primario que debe ser considerado para la evaluación tiroidea [84] (B).

Otra situación que podría ser considerada para la evaluación tiroidea son los pacientes adultos mayores con anemia. En un estudio de 316 pacientes de 65 años o más, se registró una incidencia significativamente mayor en los pacientes con anemia, en comparación con aquellos sin anemia (20 versus 9,9%, p=0,01) [85] (B).

Hiperprolactinemia

La asociación entre hiperprolactinemia e hipotiroidismo es bien conocida. En un estudio prospectivo brasileño de 1234 pacientes con diversas etiologías de hiperprolactinemia, el 6,3% presentaron hipotiroidismo primario [86] (B).

Litio

El litio es usado frecuentemente en el tratamiento de los trastornos afectivos, principalmente del trastorno bipolar. Esta droga puede alterar el metabolismo de la hormona tiroidea por diversos mecanismos. El HS y clínico debido al litio usualmente están asociados a la presencia de ATPO, pero pueden ocurrir en ausencia de ellos [87] (D).

Bocchetta et al. estudiaron un total de 116 pacientes en tratamiento con litio y les realizaron seguimiento por hasta 2 años para determinar el curso y relevancia clínica de las anomalías tiroideas. Registraron que el riesgo de desarrollar hipotiroidismo fue mayor en mujeres, especialmente en presencia de ATPO [88] (B).

En un estudio que incluyó a 164 pacientes ancianos con trastornos afectivos, la prevalencia de hipotiroidismo (subclínico y clínico) fue de 35,4% entre los pacientes que recibían litio, las mujeres tuvieron una prevalencia de hasta 41,3% y los

hombres, 12,6%. Sin embargo, en los pacientes que no recibían litio, la prevalencia fue similar a la de la población general [89] (B).

Interferón- α

Los pacientes tratados con interferón- (IFN- α) para hepatitis C corren riesgo de sufrir hipotiroidismo. En un estudio prospectivo en que se administraron distintos tipos de IFN- α 2 por 48 semanas, el 16,7% de los pacientes previamente eutiroideos desarrollaron valores anormales de TSH durante la terapia, incluyendo 24 con TSH por debajo de 0,1 mU/litro, 69 con TSH por encima de 5,5 mU/litro y 76 con tiroiditis bifásica [90] (B).

Inhibidores de la tirosina quinasa

Previamente se ha reportado un aumento en la incidencia de hipotiroidismo (20-40%) durante el tratamiento con sunitinib y sorafenib del carcinoma de células renales metastásico [91] (B).

Amiodarona

La amiodarona puede inducir hipotiroidismo con una frecuencia variable, dependiendo de la distribución geográfica. Se ha reportado una prevalencia de hipotiroidismo inducido por amiodarona en áreas con suficiencia de yodo de entre 13% [92] y 40% [93] (A). Sin embargo, en áreas con baja ingesta de yodo, la tasa de incidencia de hipotiroidismo fue de sólo 6% [94] (B). Los mecanismos que podrían desempeñar un rol en el desarrollo del hipotiroidismo inducido por amiodarona son el efecto persistente Wolff-Chaikoff (efecto autoregulatorio que bloquea la síntesis y liberación de hormonas tiroideas desde la glándula), la preexistencia de anticuerpos tiroideos, niveles basales más elevados de TSH, antecedente familiar positivo de enfermedad tiroidea y residencia en áreas con suficiencia de yodo. Los pacientes con alto riesgo de hipotiroidismo inducido por amiodarona (tales como mujeres con anticuerpos tiroideos preexistentes) deberían ser monitoreados estrechamente. Aunque la disfunción tiroidea puede desarrollarse en cualquier momento, en pacientes predispuestos, usualmente es un fenómeno precoz [92] (D).

Luego de iniciar una terapia con amiodarona, se deben realizar ensayos de función tiroidea basal para excluir la disfunción subyacente de la glándula que puede predisponer al paciente a desarrollar hiper o hipotiroidismo. Los niveles séricos de TSH y las hormonas tiroideas periféricas pueden ser evaluados 3 meses después de iniciar amiodarona. Los valores obtenidos en esta etapa (niveles normales de TSH, niveles de tiroxina levemente elevados o normales y niveles bajos normales de triyodotironina) pueden

considerarse valores de referencia para comparaciones posteriores. Luego de los primeros 3 meses, el monitoreo periódico de los niveles séricos de TSH puede resultar suficiente como ensayo de monitoreo [95] (B).

Con el fin de determinar la frecuencia del monitoreo de los trastornos tiroideos subclínicos, Pazin-Filho et al. [93] (A) evaluaron a 121 pacientes en tratamiento a largo plazo con amiodarona. Los pacientes fueron seguidos por un período medio de 3,2 años. La disfunción tiroidea fue detectada en 59 (48,7%) de los 121 pacientes, hipotiroidismo inducido por amiodarona en 50 (41,3%) e hipertiroidismo en 9 (7,5%). La tasa de incidencia de enfermedades tiroideas inducidas por amiodarona fue de 39,3 (IC 95% 9,2-61,9) casos por 1000 pacientes/año durante los primeros 6 meses de seguimiento. Estos datos respaldan la necesidad de monitorear en intervalos de 6 meses.

Dislipidemia

El hipotiroidismo es una causa reconocida de dislipidemia secundaria y, en una persona que presenta colesterol LDL elevado (>160 mg/dL), se ha recomendado descartar hipotiroidismo [96] (D). Un estudio prospectivo reciente en Japón registró una prevalencia de hipotiroidismo de 4,3% en pacientes con hipercolesterolemia (1,4% con hipotiroidismo manifiesto primario, 2,3% con HS y 0,4% con hipotiroidismo central) [97] (B). Estos valores son relativamente similares a aquellos de la población general, sin embargo, la detección precoz del hipotiroidismo y su tratamiento con levotiroxina evitaría el uso innecesario y prolongado de agentes hipolipemiantes en estos pacientes.

Depresión

En relación con la depresión, aunque se ha vinculado con el hipotiroidismo, varios estudios han fracasado en observar una relación consistente entre estas dos entidades [98-100] (A). Por otra parte, en sujetos con ATPO positivos, se ha detectado depresión con más frecuencia. La prevalencia de depresión de por vida fue mayor en sujetos con ATPO positivos (24,2%), en comparación con aquellos sin ATPO (16,7%), con un riesgo relativo de 1,4 (IC 95% 1,0-2,1; $p=0,04$ luego de ajustar por factores de confusión) [101] (B). Por lo tanto, la necesidad de descartar el hipotiroidismo en un paciente depresivo sigue siendo una materia no resuelta.

Insuficiencia cardíaca

El hipotiroidismo tiene efectos dañinos sobre el sistema cardiovascular [102] (D). Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia cardíaca, es importante detectarlo y eventualmente tratarlo. El hipotiroidismo

subclínico también ha sido reconocido como un importante factor de riesgo para insuficiencia cardíaca en adultos mayores. Un meta-análisis de seis estudios prospectivos de cohortes en un total de 2068 pacientes con HS, específicamente con TSH >10 mU/l, mostraron un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca [103] (A). Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca también deberían ser sometidos a ensayos para descartar hipotiroidismo (104) (D).

Recomendación 4:

La búsqueda del hipotiroidismo debiera realizarse en mujeres en edad fértil en adelante, especialmente en las mayores de 60 años. Grado A.

Otros grupos de riesgo de la población incluyen a personas con tratamiento previo de radiación de la glándula tiroideas (yodo radioactivo o radiación terapéutica con haz externo), cirugía tiroidea previa o disfunción tiroidea, positividad de ATPO, uso de ciertas drogas, tales como amiodarona (Grado A) o litio, DMTI, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vitíligo, síndrome de Down, síndrome de Turner, insuficiencia cardíaca, dislipidemia, hiperprolactinemia y anemia. Grado B.

La búsqueda del hipotiroidismo debiera realizarse en presencia de bocio y características clínicas de hipotiroidismo. Grado D.

La búsqueda del hipotiroidismo debiera realizarse en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, considerando la alta prevalencia de esta asociación. Grado A.

¿CÓMO DEBE REALIZARSE LA DETECCIÓN DE CASOS?

Como la mayoría de los casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo encontrados en la práctica médica general son causados por una enfermedad primaria de la glándula tiroideas, la TSH resulta ideal para los análisis bioquímicos.

Por lo tanto, en la búsqueda de hipotiroidismo, la TSH debiera ser el test de primera línea en pacientes con una condición tiroidea estable y ejes hipotalámico-pituitarios intactos, y resulta más sensible que la T4 libre estimada. Se ha propuesto la realización de una medición inicial de TSH en pacientes ambulatorios, seguido de una de T4 libre, para distinguir entre hipotiroidismo clínico y subclínico en el supuesto caso de que la TSH sea anormal o si se observan anomalías en su secreción [22] (D).

El intervalo de tiempo apropiado para re-evaluar disfunción tiroidea subclínica en los pacientes se desconoce. Una guía británica ha propuesto la siguiente estrategia para un control activo: si al realizar una evaluación se detecta una concentración sérica elevada de TSH y T4 libre normal, la medición debe repetirse 3-6 meses después, luego de excluir

enfermedades no tiroideas e interferencia de drogas [31] (D). Otros autores indican que una TSH elevada debe ser confirmada con una segunda medición 3 semanas después, ya que los rangos de referencia de los laboratorios establecidos a partir de poblaciones o adoptados de guías tienden a ser más amplios que un rango intra-individual, el cual sólo varía $\pm 0,5$ mU/L en el tiempo, de manera que un cambio entre mediciones de 0,75 mU/L se consideraría significativo [26] (B).

Otras guías basadas en determinar la precisión para la sensibilidad funcional de TSH en 6-8 semanas sugieren que este sería probablemente un tiempo razonable entre mediciones [22] (D).

Se debe destacar que la función tiroidea debería evaluarse sobre la base de TSH y T4 total (y no T4 libre estimada) en pacientes hospitalizados con enfermedades no tiroideas graves, cuando la albúmina es anormal y afecta los inmunoensayos basados en el análogo de T4 libre o cuando el paciente recibe medicamentos que desplazan T4 de TBG, tales como fenitoína, carbamazepina o furosemida. Como se mencionó previamente, para monitorear hipotiroidismo se usa un rango de referencia de TSH más amplio, entre 0,05 a 10 mU/L [22] (D).

Si el hipotiroidismo ha sido confirmado, se debiera realizar una medición de ATPO para determinar la etiología. No existe consenso sobre si determinar inicialmente los ATPO en conjunto con TSH, excepto en algunas situaciones particulares, como el embarazo [22] (D). [31] (D).

Si el HS ha sido detectado pero se decide no tratarlo, se debería repetir TSH al año en caso de que los ATPO sean positivos y a los 3 años si son negativos.

Recomendación 5:

La detección de casos de hipotiroidismo debiera realizarse con TSH. Si resulta anormal, se debe confirmar luego de 2-3 meses junto con una evaluación de T4 libre. Grado D.

Si se sospecha autoinmunidad como la causa del hipotiroidismo, entonces también deben determinarse los ATPO. Grado B.

Aunque el análisis de la función tiroidea no se recomienda en forma rutinaria en pacientes hospitalizados, si se necesita descartar hipotiroidismo, se debería realizar una combinación inicial de TSH+T4+ATPO, con el fin de establecer un diagnóstico diferencial de las alteraciones de los ensayos tiroideos por enfermedades no tiroideas. Grado D.

¿Cuál es la proporción de anticuerpos tiroideos positivos en la población general y qué significa?

Las estimaciones de la prevalencia de los ATPO en la población general dependen de la sensibilidad y especificidad del método empleado. La sensibilidad de los métodos para medir anticuerpos anti Tg puede mejorarse usando el límite de detección (sensibilidad analítica) en vez de los valores de corte recomendados por el fabricante [105] (D). Es necesario evaluar si ocurre lo mismo o no con los ATPO, sin pérdida de especificidad.

Una serie de estudios de gran escala han establecido una alta prevalencia de ATPO en sujetos eutiroideos normales. El estudio NHANES en ± 17.000 sujetos sin enfermedad tiroidea aparente informó que los ATPO fueron detectados en el 12,6% de los sujetos usando el método de inmunoensayo competitivo. Además, el hipotiroidismo estuvo asociado fuertemente con la presencia de ATPO (y no anticuerpos anti Tg solos) [25] (B), con una preponderancia clara en mujeres (2:1) y con la edad.

En estudios recientes, se ha registrado una prevalencia similar de positividad, 12,4% a 14% [35, 43, 106] (B/C/B). Los hallazgos de estudios longitudinales, tales como el seguimiento de 20 años del estudio Whickham, sugieren que incluso los niveles bajos de ATPO pueden reflejar una disfunción tiroidea oculta y son un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea clínica por años o décadas [107] (B).

Aunque la presencia de ATPO usualmente precede el desarrollo de disfunción tiroidea, estudios recientes sugieren que el patrón ecográfico hipoeocoico puede preceder una anomalía bioquímica de ATPO [108, 109] (A, B). La ausencia paradójica de ATPO en algunos pacientes con anomalías inequívocas de TSH reflejan con mayor probabilidad la sensibilidad y/o especificidad clínica y metodológica subóptima de los ensayos actuales de ATPO [25, 109] (B, B).

Existen dos clases de métodos inmunométricos para ATPO y anti Tg. Los ensayos clase 1 se caracterizan por un bajo límite de detección y registran anticuerpos no detectables en sujetos normales, lo que sugiere que cualquier anticuerpo detectado es patológico. Por el contrario, los ensayos clase 2 se caracterizan por límites de detección más altos y registran un “rango normal”, consistente con la hipótesis de que los anticuerpos “naturales” pueden circular en individuos normales. Estos valores “normales” pueden representar un “ruido” no específico del ensayo mismo o tener significancia clínica [110] (B).

En general, aunque la significancia de los anticuerpos positivos en individuos sanos sigue sin aclarar, su presencia en individuos aparentemente sanos no debe ser desatendida, ya que puede servir como una herramienta útil para detectar

el desarrollo futuro de enfermedades tiroideas autoinmunes [43] (C).

¿Cuándo debieran medirse los anticuerpos antitiroideos?

Los ATPO son característicos de las EAT y están presentes en prácticamente todos los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, con una sensibilidad y especificidad de 91,9% y 92,7%, respectivamente (+ (CP) = 13,0; IC 95% 6,35-26,61). La probabilidad de detección de la enfermedad aumenta de 2% (prevalencia de la enfermedad pre-ensayo) a 21% [111] (B), en dos tercios de los pacientes con tiroiditis post parto, con una sensibilidad y especificidad del 86% y 94%, respectivamente (+CP = 14,3; IC 95% 6,57-31,26), con aumentos de 22% (prevalencia de la enfermedad pre-ensayo) a 80% [112, 113] (A), y también en el 75% de los pacientes con enfermedad de Graves [114] con una sensibilidad y especificidad de 87% y 94%, respectivamente (+CP = 14,5; IC 95% 6,65-31,6) (B). Los anticuerpos son producidos principalmente por una infiltración linfocítica en la glándula tiroideas y sólo en un menor grado por nódulos linfáticos regionales o en la médula ósea [115] (D).

De hecho, los niveles de ATPO reflejan la gravedad de la infiltración linfocítica, independientemente de la ausencia o presencia de hipotiroidismo. Varios grupos encontraron una correlación significativa entre el grado de infiltración linfocítica y el título de anticuerpos microsómicos. Adicionalmente, existe una asociación entre los títulos de los ATPO y los niveles de TSH en sujetos eutiroideos [54] (A). Por lo tanto, el test de ATPO ha mostrado ser un marcador sensible y específico de la enfermedad tiroidea autoinmune, con una precisión claramente mejor que los anticuerpos anti Tg.

Los ATPO predicen el desarrollo del hipotiroidismo manifiesto en pacientes con HS. Los anticuerpos tiroideos debieran medirse para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoinmune y debieran ser considerados un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea en sujetos con otros trastornos autoinmunes y en pacientes que reciben interferón, interleuquina-2, litio o amiodarona [22] (D).

Aunque los cambios en las concentraciones de los autoanticuerpos frecuentemente reflejan un cambio en la actividad de la enfermedad, no se recomienda medir los autoanticuerpos tiroideos séricos para monitorear el tratamiento de la enfermedad tiroidea autoinmune. Como se describió previamente, la prevalencia de ATPO aumenta en pacientes con enfermedades autoinmunes no tiroideas. La edad también está asociada con una mayor prevalencia de ATPO en HS e hipotiroidismo manifiesto [25] (B).

Considerando que la positividad aislada de los anticuerpos anti Tg puede ocurrir en aproximadamente el 10% de los pacientes sin enfermedad tiroidea demostrada, se sugiere precaución al fomentar el test de ATPO y anti Tg en forma simultánea [25, 106] (B, B). Los anticuerpos anti Tg aislados también pueden observarse en algunos casos de EAT con ATPO negativos; esto generalmente ocurre en la fase inicial de la EAT y en pacientes que muestran niveles de TSH normales o levemente elevados, y en áreas con ingesta elevada de elevadas de yodo [116] (B). En consecuencia, en áreas con ingesta normal de yodo, el test de anticuerpos anti Tg no agrega información relevante para el tratamiento de los pacientes [177] (D).

Recomendación 6:

Para el diagnóstico de la enfermedad autoinmune tiroidea, recomendamos la medición de los ATPO. Si resultan positivos, no se necesita repetir. Grado B.

En los grupos de riesgo para la enfermedad autoinmune tiroidea, se recomienda la determinación de los ATPO. Grado B.

¿CUÁNDO DEBIERA REALIZARSE UNA ECOGRAFÍA TIROIDEA?

La ecografía tiroidea puede mostrar una ecogenicidad disminuida tanto en hipotiroidismo manifiesto como subclínico [108] (A). En el caso de tiroiditis autoinmune, la glándula está típicamente aumentada de tamaño, el parénquima es heterogéneo, difusamente hipoecoico y frecuentemente hipervasicular [188] (B). Se ha investigado la utilidad de la ecografía para el enfoque de tratamiento de pacientes con hipotiroidismo.

En una investigación transversal de 4.649 sujetos adultos seleccionados aleatoriamente, la hipoecogenicidad y el patrón ecográfico irregular en la ecografía de tiroides estuvieron significativamente asociados con niveles más elevados de TSH sérica, incluso en sujetos sin enfermedad tiroidea manifiesta, lo que sugiere el posible uso de la ecografía tiroidea para detectar disfunción tiroidea subclínica y precoz [108] (A). En el mismo estudio, los odds ratios (de probabilidades) de tener ATPO positivos en pacientes con ecogenicidad leve o marcadamente disminuida fueron 5,0 (IC 95% 3,6-7,1) y 33,7 (IC 95% 5,5-97,9), respectivamente. De igual forma, en otro estudio multicéntrico [109] (B) incluyó a 3.077 pacientes, el valor predictivo positivo de la ecogenicidad tiroidea disminuida, como un indicador de tiroiditis autoinmune, fue de 88,3% y el valor predictivo negativo de este hallazgo fue de 93%. En 451 pacientes ambulatorios con estado tiroideo desconocido, el valor predictivo negativo de la ecografía normal para la detección del eutiroidismo

en sujetos con ATPO negativos fue de 91% y el valor predictivo positivo de la hipoeogenicidad tiroidea para la detección de tiroiditis autoinmune fue de 85% y 87% con hipotiroidismo manifiesto o cualquier grado de hipotiroidismo, respectivamente [119] (B).

La ecografía tiroidea también ha sido aplicada para identificar pacientes con HS que tienen tendencia a desarrollar hipotiroidismo manifiesto. En un estudio prospectivo [120] (A) realizado en 1184 pacientes ambulatorios consecutivos, la función tiroidea resultó normal en todos los pacientes con ecogenicidad tiroidea normal, mientras que se halló hipotiroidismo en el 63,6% de las ecografías con hipoeogenicidad. En este estudio, ninguno de los pacientes con tiroiditis y ecogenicidad tiroidea normal se volvieron hipotiroideos durante el período de seguimiento de 18 meses. Más recientemente, en un estudio prospectivo latinoamericano más pequeño, entre 117 mujeres con HS seguidas por un período de 3 años, la necesidad de indicar L-T4 fue mayor en el grupo con características sonográficas de tiroiditis autoinmune [121] (A). El requerimiento de L-T4 fue similar entre pacientes con ATPO positivos y negativos, siempre que exhibieran hipoeogenicidad ecográfica.

En su conjunto, estos hallazgos sugieren que el patrón de hipoeogenicidad tiroidea es indicativo de tiroiditis autoinmune y podría ser de utilidad para identificar la etiología del hipotiroidismo en pacientes con anticuerpos tiroideos negativos. Adicionalmente, la ecografía tiroidea también podría ser útil para identificar pacientes con HS con un riesgo mayor de desarrollar hipotiroidismo manifiesto.

Un patrón micronodular en la ecografía tiroidea es también altamente diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto [188] (B).

Si bien pueden coexistir nódulos benignos con malignos, no existe evidencia sobre la costoefectividad de realizar ecografías tiroideas a todos los pacientes hipotiroideos sin tomar en cuenta los datos brindados por la palpación.

Recomendación 7:

La ecografía tiroidea de rutina no es recomendada en pacientes con hipotiroidismo clínico o subclínico. Sin embargo, debiera considerarse en pacientes con anticuerpos tiroideos negativos para identificar pacientes con tiroiditis autoinmune. Grado A.

La ecografía tiroidea también puede considerarse para aquellos pacientes con HS para ayudar en la evaluación del riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto. Grado A.

El panel también recomienda realizar la ecografía tiroidea en pacientes con hipotiroidismo y palpación tiroidea anormal. Grado D.

¿QUÉ PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO DEBIERAN SER CONSIDERADOS PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONAS TIROIDEAS?

A pesar de la prevalencia elevada de HS en la población general, el tratamiento sigue siendo controversial en la práctica clínica, ya que no existen estudios clínicos aleatorios adecuados para detectar el beneficio de la terapia de reemplazo con levotiroxina (L-T4). De esta forma, la decisión entre tratar y no tratar a los pacientes con HS dependerá principalmente del mejor juicio clínico. Los médicos clínicos debieran considerar los riesgos potenciales individuales al no tratar el HS. Especial consideración debiera darse a la probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto y la significancia clínica del HS, incluyendo el impacto sobre la calidad de vida, la función cognitiva, el riesgo cardiovascular y la expectativa de vida.

¿Cuál es la probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto?

El riesgo de progresión de HS a hipotiroidismo manifiesto es un importante parámetro a ser considerado antes de decidir tratar a un paciente con HS. Los pacientes con riesgo más elevado de progresión a hipotiroidismo manifiesto (por ejemplo: pacientes tratados con yodo radioactivo o sometidos a cirugía tiroidea) debieran ser candidatos naturales para un tratamiento precoz, con el objetivo de prevenir el empeoramiento de la calidad de vida. Luego de 9,2 años, el 28% de los pacientes desarrolló hipotiroidismo manifiesto, con una tasa de progresión anual de HS a hipotiroidismo manifiesto del 11,4% [32] (A). Sin embargo, antes de considerar el tratamiento, los médicos clínicos debieran verificar si el HS es persistente, ya que más del 50% de los pacientes con niveles elevados de TSH pueden normalizar la TSH en su segunda determinación. El tiempo medio (DS) entre las mediciones repetidas de TSH fue $18,93 \pm 13,11$ meses. La tasa de progresión de HS a hipotiroidismo manifiesto durante un seguimiento de 5 años en pacientes de atención primaria fue sólo de 2,9% [122] (A).

La autoinmunidad tiroidea y los niveles de TSH parecen influir en la historia natural del HS. En el seguimiento por 20 años del estudio Whickham, la tasa de progresión anual de HS a hipotiroidismo manifiesto fue de 2,6% con niveles séricos elevados de TSH (> 6 mU/L) y 4,3% con TSH elevada y ATPO positivos [107] (B). En un análisis longitudinal de 13 años (Estudio de Salud Busselton), el género femenino y los valores de corte de TSH de 2,5 mU/L, combinados con ATPO positivos fueron los predictores más fuertes del riesgo de hipotiroidismo en el largo plazo. En mujeres con anticuerpos tiroideos positivos (ATPO o ATg), la prevalencia del

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) de la TSH basal > 2,5 o > 4,0 mU/L para presencia de hipotiroidismo clínico (HC) e hipotiroidismo (H) en seguimiento (13 años)

TSH > 2,5 mU/L					TSH > 2,5 mU/L				
	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP	+CP (95% IC)		Sensibilidad %	Especificidad %	VPP	+CP (95% IC)
HC	79	88	19	6,58 (3,84-11,30)	64	94	31	10,67 (4,84-23,49)	
H	73	91	47	8,11 (4,30-15,30)	45	99	84	45,00 (6,32-320,17)	

(Modificado de la referencia 123 (A), en que H corresponde a TSH mayor de 4 mU/L o en tratamiento con L-T4 y HC es definido por una TSH superior a 10 mU/L o en tratamiento con LT4.)

hipotiroidismo en el seguimiento fue de 12,0% (IC 95% 3,0-21,0%) cuando el valor basal de TSH fue de 2,5 mU/L o menos, 55,2% (IC 95% 37,1-73,3%) para TSH mayor a 4,0 mU/L [123] (A) Tabla 4.

En estudios prospectivos más pequeños, mayor a la progresión a hipotiroidismo manifiesto también estuvo relacionada con los niveles iniciales de TSH y con la autoinmunidad tiroidea. En un estudio prospectivo de pacientes con HS que fueron seguidos por un período medio de 9,2 años, la incidencia anual de hipotiroidismo manifiesto varió según la estratificación de TSH, de 3,3% con TSH 6-12 mU/L a 11,4% con TSH > 12 mU/L. La incidencia acumulativa de hipotiroidismo manifiesto aumentó con niveles más elevados de TSH (0% con TSH 4,0-6,0 mU/L y 55,3% con TSH > 6 mU/L) y con anticuerpos microsómicos positivos (58,5% versus 23,2%; p=0,03) [32] (A). De igual forma, en otro estudio prospectivo con pacientes seguidos por un período medio de 31,7 meses, la concentración de TSH fue el único predictor significativo de la progresión al hipotiroidismo manifiesto [124] (A). La tasa de incidencia de hipotiroidismo manifiesto fue de 9,91% en la muestra total y de 1,76%, 19,7% y 73,5% en pacientes con niveles de TSH de 5,0 – 9,9 mU/L, 10,0 – 14,9 mU/L y 15,0 – 19,9 mU/L, respectivamente,

En América Latina, un estudio que incluyó a mujeres < 60 años de edad con elevación leve de TSH sérica (5-10 mU/L), mostró que la mayoría de las pacientes no progresaron a hipotiroidismo manifiesto en un período de seguimiento de 3 años, sin embargo, la presencia de ATPO y patrón hipoeugenico por ultrasonido aumentaron el riesgo de progresión a enfermedad manifiesta [121] (A). El rol de la ecografía tiroidea sobre la progresión del HS también fue investigado en un estudio previo, de mayor tamaño, en el cual ninguno de los pacientes con tiroiditis autoinmune y ecogenicidad tiroidea normal se volvió eutiroideo en un período de seguimiento de 18 meses [120] (A).

En dos estudios de una población de adultos mayores realizados en el Reino Unido [125] (A) y en EE.UU. [126] (B), la persistencia en HS (77% y 56%, respectivamente) estuvo asociada con una TSH

más elevada y con anticuerpos tiroideos positivos. En el estudio americano, los niveles de TSH ≥ 10 mU/L estuvieron independientemente asociados con la progresión al hipotiroidismo manifiesto.

Recomendación 8:

La progresión al hipotiroidismo manifiesto en pacientes con HS depende de la presencia de anticuerpos tiroideos y de los niveles basales de TSH. La medición de los ATPO y la ecografía tiroidea en pacientes con HS es útil para ayudar a predecir un riesgo más elevado de progresión a hipotiroidismo manifiesto. Grado A.

¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS, LA DEPRESIÓN, LA DISFUNCIÓN COGNITIVA Y EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO?

Los efectos del hipotiroidismo manifiesto y su tratamiento sobre la calidad de vida y función cognitiva son bien conocidos, pero estos siguen siendo un tema sin resolver en el caso del HS.

Algunos estudios poblacionales han investigado el efecto del HS sobre la calidad de vida, signos y síntomas y la función cognitiva. En el Estudio de Colorado [34] (B), todos los sujetos con HS y manifiesto registraron una cantidad significativamente mayor de síntomas totales que los individuos eutiroideos ($P<0,001$). Sin embargo, los datos de un estudio transversal en Australia indican que la enfermedad tiroidea subclínica en mujeres (18-75 años) pertenecientes a una comunidad no estuvo asociada con una disminución del bienestar ni trastornos en la calidad de vida relacionados con la salud [127] (A). Además, otros estudios transversales de gran tamaño no han logrado detectar efectos significativos sobre la función cognitiva, la depresión o la ansiedad en HS [38, 99, 128, 129] (D, A, A, B). Para agregar más controversia a este tema, dos estudios de Brasil que exploraron la función neuropsicológica mediante diferentes técnicas llegaron a conclusiones opuestas [130, 131] (B, B).

Algunos estudios aleatorios y controlados con tamaños de muestras limitados mostraron resultados controversiales sobre los beneficios de la terapia con levotiroxina sobre los síntomas,

calidad de vida, función cognitiva y depresión. En un estudio cruzado, aleatorio y controlado en 100 pacientes con HS, el tratamiento con levotiroxina se correlacionó con un mejoramiento significativo de los síntomas de cansancio [132] (A). Por otra parte, en un estudio aleatorio y controlado usando ensayos altamente sensibles, no se detectaron efectos de la terapia con levotiroxina sobre la función cognitiva o la emocionalidad, ni en la desaparición de los síntomas hipotiroideos [133] (A). Tampoco se obtuvo evidencia como para tratar sujetos mayores con HS y poder mejorar su función cognitiva en un estudio controlado y aleatorio que aplicó ensayos sensibles [134] (A).

Recomendación 9:

Existen resultados controversiales en la literatura publicada en relación con los efectos del HS sobre los síntomas, calidad de vida, función cognitiva y depresión, pero el panel concluye que prácticamente no hay síntomas o disfunción neurofisiológica global asociada con HS (D).

¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE LA DISLIPIDEMIA Y EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO?

La hormona tiroidea tiene múltiples efectos sobre la síntesis y metabolismo de los lípidos y el hipotiroidismo manifiesto está consistentemente asociado con anormalidades lipídicas que suelen ser reversibles con levotiroxina [135, 136] (D, D), pero su relación es controversial en pacientes con HS [4] (D).

Los resultados derivados de estudios observacionales son conflictivos. En el Estudio de Colorado, los niveles medios de colesterol total y de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) fueron significativamente más elevados en sujetos con HS que en sujetos eutiroideos, y los niveles de lípidos aumentaron en forma gradual a medida que la función tiroidea disminuía [34] (A). Sin embargo, en este estudio, las concentraciones séricas de colesterol total no fueron ajustadas según edad o sexo.

En el Health, Aging and Body Composition Study (Estudio de Salud, Edad y Composición Corporal) en 2.799 participantes blancos y negros de 70-79 años de edad, un nivel elevado de TSH ($> 5,5 \text{ mU/L}$) estuvo asociado con un colesterol total 9 mg/dL más elevado, pero el único subgrupo que tuvo un nivel de colesterol significativamente elevado asociado con HS, comparado con el estado eutiroideo, fue el grupo de mujeres de raza negra [137] (B). En el Estudio Busselton [138] (A), el colesterol sérico total fue significativamente más elevado en sujetos con HS, en comparación con sujetos eutiroideos. La diferencia luego del ajuste por edad y sexo se mantuvo significativa para

colesterol LDL sérico aun en aquellos con nivel de TSH levemente elevado ($\leq 10 \text{ mU/L}$).

Los datos del estudio NHANES III mostraron la ausencia de anormalidades de lípidos al ajustar por factores confundidores [139] (B) y estos resultados fueron similares a los que se obtuvieron en el Estudio de Tiroides Japonés-Brasilero en América Latina [140] (A).

Múltiples estudios intervencionales han evaluado los efectos de levotiroxina sobre los perfiles lipídicos en pacientes con HS, con resultados mixtos [135, 136] (D, D). Un meta-análisis de 13 estudios [141] (B) detectó una disminución significativa de los niveles séricos de colesterol total luego de la terapia con levotiroxina, principalmente en pacientes con valores elevados de colesterol, sin embargo, la mayoría de los estudios seleccionados tenían un diseño no aleatorio. Por el contrario, una revisión reciente sistemática Cochrane [142] (A) de 12 estudios controlados y aleatorios que comparó la terapia con levotiroxina con placebo o sin tratamiento en adultos con HS, sólo encontró evidencia marginal que indicaba que el reemplazo con levotiroxina mejora los niveles de colesterol total, pero no se observaron efectos favorables sobre los otros parámetros del perfil lipídico, tales como colesterol HDL, LDL, triglicéridos, ApoA, ApoB o lipoproteína (a). Más recientemente, varios estudios aleatorios y controlados más pequeños encontraron efectos favorables de la terapia de reemplazo de levotiroxina sobre el perfil lipídico [132, 143-145] (B, B, B, B).

Recomendación 10:

El panel no recomienda el tratamiento rutinario con levotiroxina para pacientes con hipotiroidismo subclínico con el objetivo de reducir los parámetros aterogénicos lipídicos, dado que la evidencia sobre la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y las anormalidades lipídicas es insuficiente, los datos emergentes de estudios de población son inconsistentes y/o conflictivos y no existe evidencia consistente que muestre efectos favorables de la terapia de reemplazo con levotiroxina sobre el perfil lipídico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Grado D.

¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE LA HIPERTENSIÓN Y EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO?

En un meta-análisis [146, 147] (A) de todos los estudios transversales para investigar la asociación entre el HS y las alteraciones de la presión arterial, se observó una diferencia significativa en la presión arterial sistólica y diastólica en HS, en comparación con los grupos control, con una diferencia media de 1,89 mmHg y 0,75 mmHg para la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Sin embargo, no existe ningún estudio controlado y aleatorio que

haya investigado si el tratamiento puede modificar la presión arterial.

¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA Y EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO?

El HS ha sido consistentemente asociado con una disfunción diastólica leve en reposo y en esfuerzo, pero los estudios están limitados por su tamaño pequeño, su diseño y sesgos de selección [148-154] (B,B,B,B,C,C,C). En una muestra basada en la comunidad, de tamaño moderado, no se observó asociación entre las concentraciones séricas más elevadas de TSH y las mediciones ecocardiográficas [155] (A). Los resultados relacionados con los efectos sobre la función sistólica son conflictivos [150-154, 156] (B,B,C,C,C,C). Los datos que emergen de estudios clínicos pequeños y no aleatorios han mostrado una reversión de la disfunción miocárdica luego de la terapia de reemplazo con levotiroxina en pacientes con HS [148, 149, 151, 156] (B,B,B,C). En dos estudios controlados y aleatorios, tanto la alteración de la función [150, 157] (B,B) como la estructura [150] (B) miocárdica se revertieron mediante la sustitución con levotiroxina. La asociación de HS e insuficiencia cardíaca ha sido demostrada en pacientes adultos mayores, pero aún no existe un estudio que haya evaluado esta asociación en pacientes más jóvenes [103] (A). En el Health, Aging and Body Composition Study [158] (A), el HS estuvo relacionado con una tasa de insuficiencia cardíaca congestiva más elevada con niveles de TSH de 7,0 mU/L o mayores, en comparación con los participantes eutiroideos, incluso después del ajuste por factores de riesgo cardiovasculares.

De igual forma, en el Cardiovascular Health Study (Estudio de Salud Cardiovascular) [159] (A), los sujetos con un nivel de TSH ≥ 10 mU/L tuvieron un riesgo moderadamente elevado de insuficiencia cardíaca durante un período medio de seguimiento de 12 años, en comparación con los sujetos eutiroideos. En este estudio, el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva no aumentó entre los adultos mayores con TSH < 10 mU/L. Más recientemente, en el Estudio Prospectivo de Pravastatina en Mayores en Riesgo (PROSPER), HS estuvo significativamente asociado con una mayor tasa de insuficiencia cardíaca (ajustada por edad y sexo) con TSH > 10 mU/L [160] (A) en adultos mayores con riesgo cardiovascular alto.

Recomendación 11:

Los datos relacionados con los efectos del hipotiroidismo subclínico sobre la función y estructura cardíaca son conflictivos. Existe evidencia consistente relacionada a la asociación del hipotiroidismo subclínico y la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes mayores,

particularmente para niveles de TSH > 10 mU/L (Grado A), pero no para pacientes más jóvenes. No existe evidencia relacionada con el rol del tratamiento con levotiroxina en la reducción de la incidencia o progresión de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con HS.

¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR?

En los últimos años, una cantidad creciente de estudios de cohortes poblacionales y prospectivos [100, 138, 140, 158, 161-167] (A,A,A,A,A,A,A,B,B) han mostrado resultados conflictivos sobre la relación potencial entre el HS y la enfermedad y mortalidad cardiovascular. Estas discrepancias pueden deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas en términos de edad, sexo, raza/etnicidad, estilo de vida, valores de corte de TSH, diferencias en ajustes de variables confundentes, período de seguimiento y sesgos de selección [1] (D).

Meta-análisis recientes también han explorado las asociaciones potenciales entre el HS, la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y la mortalidad. En dos meta-análisis [168, 169] (B), el HS se correlacionó significativamente con un mayor riesgo de ECC, pero en otros tres meta-análisis [170-172] (A,B,B), los riesgos de ECC y mortalidad sólo aumentaron ligeramente. En uno de estos estudios [171] (B), se obtuvo significancia sólo para los participantes menores de 65 años. En otro meta-análisis, el riesgo de mortalidad por todas las causas aumentó sólo en pacientes con HS y una condición comórbida [173] (A).

En la población japonesa-brasileña, el HS es un factor de riesgo independiente para la mortalidad por todas las causas (cociente de riesgo (CR)=2,3; IC 95% 1,2-4,4), pero no para la mortalidad cardiovascular (CR=1,6; IC 95% 0,6-4,2) [140] (A).

Los resultados conflictivos que emergen de estos meta-análisis también se han atribuido a la heterogeneidad entre estudios individuales que han usado diferentes valores de corte de TSH, diferentes factores confundentes para el ajuste y diferentes definiciones de ECC [174] (A). Sin embargo, en un meta-análisis altamente robusto de 55.287 participantes de 11 estudios prospectivos de cohortes, el HS se correlacionó significativamente con un mayor riesgo de eventos por ECC y mortalidad por ECC en aquellos con niveles más elevados de TSH, en comparación con los participantes eutiroideos. En este meta-análisis, los eventos por ECC aumentaron significativamente en participantes con niveles de TSH ≥ 10 mU/L (CR = 1,89; IC 95% 1,28-2,80), mientras que se observaron tasas de mortalidad por ECC más elevadas en aquellos pacientes con niveles de TSH ≥ 7 mU/L (CR=1,58; IC 95% 1,10-2,27). Se observó una tendencia significativa hacia un riesgo

más alto con concentraciones séricas de TSH más elevadas para los eventos y la mortalidad por ECC [174] (A).

Recientemente en un estudio prospectivo poblacional, el tratamiento con levotiroxina en pacientes con HS en el rango de TSH entre 5 y 10 mU/L ha mostrado reducir los eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Los efectos beneficiosos del tratamiento con L-T4 para reducir el riesgo cardiovascular fueron observados en pacientes menores de 65 años, mientras que en pacientes mayores no se observaron diferencias entre los pacientes tratados y no tratados [175] (A).

Recomendación 12:

Existe evidencia disponible que sugiere la existencia de una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los eventos y mortalidad por ECC, particularmente en sujetos menores de 65 años. Grado A.

Las concentraciones de TSH ≥ 10 mU/L estuvieron consistentemente asociadas con un mayor riesgo de eventos y mortalidad cardiovasculares, mientras que el nivel de TSH ≥ 7 mU/L estuvo relacionado con la mortalidad cardiovascular. Grado A.

¿QUÉ PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO DEBIERAN SER CONSIDERADOS PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONAS TIROIDEAS?

En general, con el fin de determinar qué pacientes con HS debieran ser considerados para el tratamiento, debemos reconocer que aun no hay respuesta sobre si la terapia de reemplazo con levotiroxina beneficia a un paciente afectado con HS. Esto se debe a la falta de estudios controlados con placebo, aleatorios y con poder suficiente. Mientras no exista evidencia fuerte para guiar a los médicos clínicos sobre cuándo tratar a los pacientes, la decisión seguirá basándose en el mejor juicio clínico y la evidencia disponible.

Recomendación 13:

El panel recomienda tratar a todos los pacientes con un nivel de TSH persistentemente > 10 mU/l, porque con este nivel de TSH, los pacientes tienen una mayor probabilidad de progresión a la enfermedad manifiesta (Grado A), y un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad y mortalidad cardiovascular. Grado A.

Para pacientes con niveles séricos levemente elevados de TSH (4,5-10 mU/L), el tratamiento debiera considerarse para aquellos pacientes menores de 65 años con un mayor riesgo cardiovascular (por ejemplo, enfermedad cardiovascular previa, diabetes, dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico), particularmente cuando el nivel de TSH es persistentemente > 7 mU/L. Grado A.

La terapia con levotiroxina también podría considerarse para pacientes de edad media, sintomáticos, por un período breve de tiempo. Si se observa un efecto beneficioso claro, la terapia con levotiroxina debiera mantenerse. Grado D

El tratamiento podría considerarse para pacientes con niveles de TSH persistente y levemente elevados con ATPO positivos y hallazgos ecográficos tiroideos típicos de la tiroiditis autoinmune. Grado B.

¿LOS PACIENTES MAYORES DEBIERAN SER CONSIDERADOS PARA EL TRATAMIENTO?

Existe bastante evidencia que sugiere que el HS no está relacionado con los síntomas o con los trastornos cognitivos y de ánimo en personas mayores [99, 128, 129] (A,B,B) y existe fuerte evidencia [133, 134] (A,A) en contra de tratar a pacientes mayores con HS, con el fin de mejorar la función cognitiva, la calidad de vida y los síntomas.

El HS ha sido consistentemente relacionado con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva incidental y recurrente en sujetos mayores, particularmente con niveles de TSH ≥ 10 mU/L [158-160] (A). Sin embargo, se ha propuesto que los niveles séricos moderadamente elevados de TSH (4,5-10 mU/L) pueden representar un factor protector contra el riesgo cardiovascular y estar asociado con una prolongación de la vida [100, 171, 176, 177] (A,A,B,B).

En cambio, en un análisis de datos individuales de participantes, los resultados cardiovasculares en adultos con HS no difirieron significativamente entre los grupos de diferentes edades. Para el grupo específico de 80 años o más, no hubo aumento ni reducción significativa en el riesgo de mortalidad total y puntos finales cardiovasculares [174] (A). Los médicos deberían reconocer que las curvas de distribución de TSH en sujetos libres de enfermedades tiroideas parecen cambiar progresivamente a concentraciones de TSH más elevadas con la edad, lo que sugiere que un aumento en la TSH media con la edad refleja principalmente cambios en la distribución de TSH en la población, más que una disfunción tiroidea [28, 178] (B,D).

Los médicos también deben considerar las consecuencias dañinas del sobretratamiento con levotiroxina en pacientes mayores, en términos del aumento en los riesgos de fibrilación auricular asociado con el hipertiroidismo subclínico en este grupo de edad [24, 165] (D, A).

Recomendación 14:

El panel recomienda no tratar rutinariamente a pacientes mayores (>65 años) y ancianos (>80 años)

con hipotiroidismo subclínico con niveles de TSH < 10 mU/L. Grado A.

El panel también recomienda no tratar el HS si el objetivo es mejorar la función cognitiva en personas adultas mayores. Grado A. Sin embargo, en pacientes > 65 años, el tratamiento puede considerarse sobre una base individual. Grado D.

¿CÓMO DEBIERAN SER TRATADOS Y MONITOREADOS LOS PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO?

Una vez que el diagnóstico de hipotiroidismo es confirmado y se toma la decisión de iniciar la terapia de reemplazo, el principal objetivo del tratamiento es restablecer el eutiroïdismo, mejorar los síntomas y las anomalías metabólicas asociadas con la deficiencia de hormona tiroidea. Estos objetivos usualmente se logran restableciendo los niveles normales de TSH y T4 libre. En el caso del HS, un estudio ha mostrado que existen beneficios (mejoría clínica) en 1 de cada 3 pacientes tratados, reducción del riesgo absoluto (RRA)=32,4; IC 95% 19-62,9 con número necesario para tratar (NNT)=3 (IC 95% 2-52) [179] (A).

Las drogas disponibles para este propósito son levotiroxina sódica (L-T4) y triyodotironina (T3).

L-T4 es absorbida en forma rápida y amplia por el intestino delgado (yejuno y parte superior del ileón), con concentraciones máximas 2-4 horas después de la ingestión. Tiene una vida media prolongada (7 días) y alcanza niveles séricos más estables comparado con T3, permitiendo la administración de una dosis diaria única [180] (C).

Su efecto periférico depende del proceso normal de deyodinación para generar cantidades fisiológicas de T3 a nivel tisular. Este mecanismo es regulado por la deyodinasa tipo 2 (DIO2) y usualmente está preservada en pacientes hipotiroides [181] (D).

Considerando la función de DIO2 y la evidencia en animales de la corrección incompleta de los niveles de T3 en tejidos periféricos durante la terapia con L-T4 [182] (D), algunos estudios mostraron efectos favorables en las funciones específicas del sistema nervioso central usando terapia combinada de L-T4 y T3 [183] (B). Se sugiere que algunos factores genéticos están involucrados en estos hallazgos [184] (C). Por el contrario, meta-análisis recientes mostraron consistentemente la ausencia de ventajas clínicas de la terapia combinada en comparación con L-T4 en monoterapia, en términos de dolores corporales, síntomas fisiológicos, perfil lipídico, peso corporal, bienestar, función cognitiva o calidad de vida [185, 186] (A, A).

Recomendación 15:

Recomendamos levotiroxina como la droga de elección para tratar el hipotiroidismo. Grado A.

No recomendamos el uso rutinario de la terapia combinada con levotiroxina y triyodotironina para pacientes hipotiroides. Grado A.

¿CÓMO DEBIERA USARSE LA LEVOTIROXINA?

La absorción intestinal de levotiroxina aumenta con pH gástrico bajo y en ayuno y puede disminuir en estado post prandial. Estos hallazgos favorecen la ingestión de L-T4 durante el ayuno matutino, retrasando la ingestión de alimentos por 30 minutos [187] (A). Por el contrario, estudios recientes y pequeños europeos e indios demostraron niveles similares de hormonas tiroideas y ausencia de diferencias en los parámetros clínicos usando la administración en la tarde [188, 189] (B,B), sin embargo, los hábitos alimentarios en América Latina podrían hacer estos hallazgos menos aplicables en nuestra población.

La dosis diaria inicial recomendada para el hipotiroidismo en < 60 años es de 1,6-1,8 µg/kg de peso corporal ideal [190] (B). No se observaron diferencias entre la dosis inicial baja o completa [191] (A).

Otras variables inter-individuales (etiología y gravedad del hipotiroidismo inicial) también debieran considerarse para decidir la dosis inicial. En el caso de hipotiroidismo subclínico, se ha sugerido una dosis menor (1,1-1,2 µg/kg) [3] (D).

El objetivo de la terapia es normalizar los niveles de TSH. Las recomendaciones recientes sugieren considerar los niveles meta de TSH dependientes de la edad en pacientes en terapia con L-T4. De esta forma, pacientes más jóvenes (<60 años) debieran alcanzar niveles de TSH de 1-2,5 mU/L; en pacientes entre 60-70 años, la meta de TSH debiera ser 3-4 mU/L y de 4-6 mU/L en pacientes mayores de 70 años [192] (D).

Recomendación 16:

El panel recomienda administrar levotiroxina al menos con 2 horas de ayuno, 30 minutos antes de ingerir alimentos. Grado A. Como alternativa, podría administrarse en la noche. Grado B.

En el caso de hipotiroidismo clínico, se recomienda una dosis diaria inicial de levotiroxina de 1,6-1,8 µg/kg de peso corporal ideal. Grado B.

En el caso de enfermedad subclínica, sugerimos una dosis diaria inicial de 1,1-1,2 µg/kg. Grado D.

Se debieran considerar ajustes individuales de la terapia de levotiroxina. Grado D.

¿CÓMO INICIAR Y AJUSTAR LAS DOSIS EN ADULTOS MAYORES Y EN PACIENTES CON CARDIOPATÍAS?

La terapia con levotiroxina puede inducir mejorías relevantes en los parámetros cardiovasculares en

pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico (por ejemplo, aumento del gasto cardíaco y reducción de la resistencia vascular sistémica y volumen de fin de diástole). Estos efectos son más evidentes en la enfermedad clínica que en la subclínica [149, 193, 194] (**B,D,A**). La terapia con L-T4 también puede aumentar el consumo de oxígeno e inducir isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria subyacente.

Además, evidencia reciente sugiere un aumento en el riesgo de fractura con las dosis usuales en adultos mayores (> 70 años) [195] (**B**).

Recomendación 17:

En pacientes mayores (>60 años) y también en aquellos con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca, sugerimos iniciar la terapia con levotiroxina con dosis más bajas (12,5-25 µg/día) (Grado D), especialmente en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Grado B.

¿EXISTEN DIFERENCIAS EN LA BIOEQUIVALENCIA ENTRE MARCAS DE LEVOTIROXINA?

La levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho y existe un mayor riesgo de inducir sub o sobretratamiento con leves variaciones de la dosis. Los estudios de bioequivalencia han descripto diferencias relevantes entre algunas preparaciones genéricas y de marca comercial de L-T4 [196] (**C**). Los estudios de farmacovigilancia también han detectado eventos adversos frecuentes asociados con cambios inadvertidos de los productos de L-T4 [197] (**D**).

Recomendación 18:

Para prevenir las variaciones de bioequivalencia entre diferentes marcas, el panel sugiere evitar cambios en las preparaciones de levotiroxina durante el tratamiento. En caso de cambio, se deben chequear los niveles de TSH y T4 libre luego de 2 meses. Grado D.

¿CÓMO DEBE MONITOREARSE LA TERAPIA CON LEVOTIROXINA?

Considerando la vida media y distribución de L-T4 y retroalimentación a nivel hipofisario, la terapia con L-T4 debiera monitorearse midiendo los niveles de TSH y T4 libre, 6 a 8 semanas luego de cada modificación de dosis, para evitar un sub o sobretratamiento sostenido [22] (**D**).

Una vez que se alcanza el eutiroïdismo, el intervalo de seguimiento puede aumentarse a 6 meses y luego anualmente.

Se requiere de un monitoreo de por vida para chequear cumplimiento y dosificación y tomar

en cuenta las variaciones en los requerimientos de dosificación.

En algunas situaciones clínicas, el monitoreo más frecuente resulta perentorio: (embarazo [198] (**B**), cambios significativos en el peso corporal [199] (**B**), medicación y enfermedades intercurrentes concomitantes [200]) (**D**).

Recomendación 19:

El panel recomienda el monitoreo de TSH 6-8 semanas después de cualquier cambio de dosis de levotiroxina y monitoreo anual de por vida una vez que se alcanza el eutiroïdismo. El nivel de T4 libre puede medirse en etapas tempranas del tratamiento. Grado D.

¿CÓMO ABORDAR PACIENTES HIPOTIROIDEOS CON NIVELES PERSISTENTEMENTE ELEVADOS DE TSH, A PESAR DE LA DOSIS ALTA DE LEVOTIROXINA?

Se debe considerar que en estudios de seguimiento, cerca del 30% de pacientes en terapia con L-T4 tenían niveles anormales de TSH [201, 202] (**A,B**).

Algunos alimentos (café expreso, proteína de soja, fibra dietética) y drogas (sales de hierro y calcio, agentes secuestradores del ácido biliar, sucralfato, hidróxido de aluminio, inhibidores de la bomba de protones) pueden disminuir la absorción intestinal de L-T4 [200, 203] (**D,B**). En esos casos, se debe evitar la ingestión simultánea con L-T4.

La gastritis crónica, las infecciones por Helicobacter pylori y Giardia también pueden disminuir la absorción de L-T4 y deben considerarse [204, 205] (**B, C**).

Otras drogas pueden acelerar el metabolismo de L-T4 (fenitoína, carbamazepina, rifampicina, inhibidores de la tirosina quinasa), por lo que requieren un aumento en la dosis [206] (**B**).

Si una dosis alta de L-T4 (>2 µg/kg/día) no logra normalizar la TSH, se debe considerar la falta de cumplimiento, la interferencia de drogas y los síndromes de malabsorción [22] (**D**).

Recomendación 20:

Luego de descartar mal cumplimiento e ingestión incorrecta, el panel recomienda considerar una posible interacción con alimentos o drogas (Grado B), y también síndromes de malabsorción que pueden alterar la absorción y metabolismo de la levotiroxina. Grado D.

¿CÓMO ABORDAR PACIENTES CON SÍNTOMAS HIPOTIROIDEOS PERSISTENTES?

En el caso de los síntomas hipotiroideos persistentes a pesar de un tratamiento adecuado, se debieran excluir otras enfermedades, tales como anemia

o depresión. En el caso de la insuficiencia adrenal [207, 208] (C,C), se puede presentar un pseudo-hipotiroidismo que se resuelve con una terapia de glucocorticoides que normalicen los niveles elevados de TSH.

Síntomas relacionados con la fatiga se han descrito con mayor frecuencia en pacientes con hipotiroidismo autoinmune, al comparar con otras causas de hipotiroidismo. Este efecto ha sido relaciones con el proceso autoinmune, independientemente de los niveles de TSH [209, 210] (B).

Se han descripto algunas estrategias para mejorar los síntomas relacionados con el hipotiroidismo (aumento en la dosis de levotiroxina para alcanzar niveles bajos-normales de TSH, terapia combinada con triyodotironina), pero no existe evidencia sólida para respaldar estas prácticas [211, 212] (B).

Recomendación 21

Si los síntomas hipotiroideos persisten a pesar de un tratamiento adecuado, se deberían descartar otras comorbilidades. Grado C. No se recomienda aumentar la dosis de levotiroxina ni terapia combinada con triyodotironina. Grado B.

¿CÓMO TRATAR UN COMA MIXEDEMATOSO?

El coma mixedematoso es la forma más severa y mortal de hipotiroidismo, con una alta letalidad (25-60%). Los factores que usualmente lo precipitan son discontinuación de la terapia, infecciones y exposición al frío. El coma mixedematoso puede derivarse de un hipotiroidismo prolongado y no tratado [213, 214] (D,D).

Sus manifestaciones clínicas incluyen hipotermia, depresión respiratoria, inestabilidad cardiovascular y estado mental alterado.

Debido a la baja prevalencia de coma mixedematoso, se han realizado muy pocos estudios controlados y aleatorios para especificar predictores de resultado y alternativas de tratamiento.

Existen muchos factores pronósticos descriptos en estudios realizados en poblaciones pequeñas, incluyendo puntuaciones de cuidado crítico (SOFA, APACHE, GCS), insuficiencia respiratoria y conciencia: estos factores pueden estratificar a los pacientes que tienen tasas más elevadas de mortalidad [215] (B).

Los principios de la terapia son un rápido reemplazo de la hormona tiroidea, tratamiento de los factores precipitantes y provisión de soporte vital en unidades de cuidados intensivos.

El reemplazo de la hormona tiroidea es el eje de la terapia. Puede basarse en la administración de L-T4 en altas dosis: (300-500 µg/día IV, seguidos de una dosis de mantención de 50-100 µg/día; o

500-1000 µg/día orales, seguidos de 100-200 µg/día). La triyodotironina puede agregarse a la terapia en bolo de 10-20 µg, seguido de 10 µg cada 4-6 horas. Este plan inicial puede continuarse con una terapia de mantención con L-T4, una vez que el paciente está estable [216, 217] (B,B).

La insuficiencia adrenal primaria o secundaria puede estar asociada con hipotiroidismo severo y coma mixedematoso. En estos pacientes debiera considerarse una terapia empírica con glucocorticoides (hidrocortisona intravenosa 50-100 mg, cada 8 horas) [218] (D).

El manejo de los factores precipitantes incluye corrección progresiva de la hipotermia, terapia con antibióticos de amplio espectro y manejo de enfermedad concomitante (infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares, depresión respiratoria relacionada con la droga o trauma).

El soporte vital avanzado involucra un enfoque multidisciplinario y debiera incluir una expansión de volumen cuidadosa, soporte ventilatorio y terapia de reemplazo rutinaria con esteroides.

Recomendación 22:

El coma mixedematoso es la forma más grave de hipotiroidismo. Recomendamos un enfoque multidisciplinario basado en el soporte vital avanzado, corrección de factores precipitantes y comorbilidades y una dosis inicial elevada de levotiroxina. Grado D.

¿CÓMO SE DEFINE HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN MUJERES EMBARAZADAS?

La determinación de los niveles de TSH es el método más sensible y reconocido para el diagnóstico del hipotiroidismo en cualquier población. Sin embargo, la definición de los valores de referencia sigue siendo sujeto de gran discusión. Más recientemente, se ha propuesto individualizar el rango de valores de referencia para poblaciones específicas [219] (B), incluyendo mujeres embarazadas y rangos diferentes para cada trimestre.

Estudios realizados con mujeres embarazadas muestran que los niveles sanguíneos de TSH son más bajos que en la población general, con una reducción de los límites inferiores y superiores. Los valores de referencia límite superiores de TSH de 2,5 mU/L para el primer trimestre y de 2,6-3,0 para el segundo y tercer trimestre sugeridos en guías recientemente publicadas [220] (D) están basados en estudios observacionales poblacionales que evaluaron los niveles de TSH en mujeres embarazadas sin anticuerpos antitiroideos positivos [221-223] (B, B, B).

Junto con TSH, los niveles de T4 libre pueden ayudar a diagnosticar hipotiroidismo subclínico o manifiesto. Dichos niveles podrían

medirse idealmente mediante espectrometría de masas o cromatografía de gases [224] (B). Sin embargo, estos métodos son demasiado complejos y costosos para el uso rutinario y, por esta razón, la mayoría de los laboratorios usan inmunoensayos para estimar T4 libre.

Los métodos para medir T4 libre resultan deficientes para el seguimiento de mujeres embarazadas, debido a los bajos niveles de albúmina. Para superar esta situación, algunos autores respaldan la medición de T4 total (ajustada por un factor 1,5 para compensar los cambios en la TBG) o como parte del índice de T4 libre [225] (B).

Recomendación 23:

Al igual que en mujeres no embarazadas, la elevación de los niveles sanguíneos de TSH es el parámetro para diagnosticar hipotiroidismo primario en mujeres embarazadas, considerando los límites superiores para cada trimestre de embarazo. Grado D.

De forma ideal se debiera conocer el rango de valores de referencia para cada trimestre en poblaciones específicas. Grado B.

Cuando se confirma la elevación del nivel de TSH, entonces debe medirse T4 libre (Grado B), con el fin de clasificar el hipotiroidismo como clínico o manifiesto (H) y subclínico (HS). Grado D.

- TSH<2.5-10.0 mU/L con T4 libre normal: HS
- TSH>2.5-10.0 mU/L con bajos niveles de T4 libre: H
- TSH≥ 10.0 mU/L, a pesar del nivel de T4 libre: H

CUÁNDO Y CÓMO EVALUAR HIPOTIROIDISMO EN MUJERES EMBARAZADAS

“Tamizaje universal” versus “detección de casos”

Con el fin de que un test de tamizaje sea apropiado, este debiera reducir la mortalidad y/o morbilidad, o al menos, retrasar y/o evitar un resultado desfavorable (relacionado), modificando el manejo o el tratamiento. El test propuesto debiera ser conveniente, tener un bajo costo y ser de fácil acceso. Finalmente, el test no debiera presentar un riesgo para el paciente [226, 227] (D,D). Al determinar la necesidad de un test de tamizaje en una población, se deben responder las siguientes preguntas:

a) ¿Es la enfermedad prevalente en pacientes asintomáticos? Datos americanos muestran que la prevalencia de TSH elevada en mujeres embarazadas es de aproximadamente 2,5%, de ellos cerca del 0,3-0,5% son casos de hipotiroidismo manifiesto [220, 228] (D,B). Los estudios claramente asocian el hipotiroidismo durante el embarazo con riesgos obstétricos y neonatales, al igual que con riesgos intelectuales de sus hijos [200, 229-231] (D,B,B,B). Sin embargo, un estudio reciente [232] (A) mostró que el tamizaje prenatal y el tratamiento maternal del hipotiroidismo no logran mejorar la función cognitiva en niños a los 3 años de edad.

b) ¿Es el test de tamizaje simple y confiable? Un test de tamizaje debiera ser sensible y de bajo costo. La medición de TSH es el método más sensible para diagnosticar hipotiroidismo primario, como se menciona en “Cómo definir hipotiroidismo clínico y subclínico durante el embarazo”.

Estudios muestran que la positividad de ATPO, a pesar de los niveles de TSH, puede estar asociado con resultados desfavorables [233-235] (B,B,B), pero hasta ahora no se ha realizado ningún estudio para evaluar la efectividad del tamizaje mediante la medición de ATPO [220, 236, 237] (D,A,B).

c) ¿Generará la identificación mediante el tamizaje algún cambio en el manejo del caso? Como se mencionó anteriormente, el hipotiroidismo debiera tratarse durante el embarazo [220, 229-231] (D,B,B,B). En varios estudios [229, 238, 239] (B), pero no en todos [240] (A), se ha demostrado una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los resultados obstétricos adversos.

d) ¿Es el tamizaje costo-efectivo?

Algunos estudios han evaluado la costo-efectividad del tamizaje universal y concluyeron que, al considerar el HS durante el embarazo, aún no se logra establecer si el HS es la causa del déficit intelectual en niños [52, 241-243] (A,B,B,B). El grupo de riesgo para hipotiroidismo comprende mujeres > 30 años, presencia de otras enfermedades autoinmunes, irradiación cervical previa, uso de drogas que interfieren con la función tiroidea (amiodarona, litio), uso de medios de contraste yodados, presencia de ATPO circulantes, antecedentes familiares de tiroidectomía o enfermedad tiroidea previas, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, bocio y signos y síntomas de hipotiroidismo [220] (D).

Uno de los estudios más recientes [244] (B) sobre la costeo-efectividad del tamizaje universal y del tamizaje basado en el riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune en mujeres embarazadas, usando un modelo de decisión analítico, comparó el costo incremental ajustado por calidad de vida/año entre el tamizaje universal, tamizaje de alto riesgo y ningún tamizaje. Concluyeron que el tamizaje universal es costeo-efectivo, tanto comparado con la no realización de tamizaje, como comparado con la evaluación de mujeres de alto riesgo.

Recomendación 24:

Recomendamos evaluar la función tiroidea en la población de embarazadas de alto riesgo. Grado D.

¿CUÁL ES EL ROL DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN LA FERTILIDAD Y EL EMBARAZO?

La EAT es la enfermedad autoinmune más común y es la principal causa de hipotiroidismo entre las mujeres. La suma de pequeños estudios que analizan la prevalencia de EAT en mujeres infériles sugiere un riesgo relativo significativo de 2,1 [245] (B). Además, se ha descrito una correlación entre los ATPO circulantes y la endometriosis,

al igual que el síndrome de ovario poliquístico [246, 247] (**B,C**). También se ha informado sobre una asociación con la ooforitis autoinmune [246, 247] (**B,C**).

Una pregunta aún sin respuesta es si existe una relación causal entre la presencia de ATPO circulantes y los trastornos que interfieren con la fertilidad, o si sólo es una sospecha de asociación. En 1990, se informó de una asociación entre el aborto y los ATPO, con un aumento en el riesgo de aborto del 17% versus 8,4% con anticuerpos negativos [248] (**B**). Un meta-análisis que evaluó estudios de cohortes de mujeres con abortos recurrentes no logró confirmar esta asociación, con un odds ratio (OR) = 4,22 (0,97-18,44) [234] (**B**), mientras otro meta-análisis detectó un mayor riesgo con un OR de 2,73 (IC 95% 2,20-3,40) en ocho estudios caso-control y diez estudios longitudinales (OR=2,30; IC 95%, 1,80-2,95) [249] (**B**).

En los estudios de reproducción asistida, no existe consenso en relación con la asociación entre anticuerpos antitiroideos positivos y los trastornos de implantación [245] (**B**). Sin embargo, algunos estudios han mostrado una asociación con los abortos en el primer trimestre (incluso en ausencia de anticuerpos anti-cardiolipinas) [250-254] (**B,C,C,C,C**).

Se cree que la autoinmunidad puede tener un impacto sobre el embarazo por medio de dos mecanismos. Uno es debido a la interferencia en los mecanismos adaptativos de la alta demanda sobre la tiroides y el otro por medio de la asociación con el ambiente autoinmune con efectos directos sobre la placenta y el feto, como consecuencia de la activación generalizada del sistema inmune [220, 255-257] (**D,B,D**).

La hipótesis es que la autoinmunidad prevendría la reacción tiroidea adaptativa ante la alta demanda hormonal, resultando en niveles más bajos de hormonas tiroideas.

En consecuencia, los mecanismos del daño resultante al embarazo están basados en el efecto directo de las hormonas sobre los diferentes aspectos de la unidad madre-feto. Las hormonas tiroideas parecieran regular los factores de crecimiento angiogénicos y la producción de citoquinas, al igual que la proliferación trofoblástica y el desarrollo de la placenta y la decidua [258, 259] (**D,D**).

En un meta-análisis reciente [234] (**B**), se incluyeron los resultados de cinco estudios de cohortes que evaluaron el impacto de EAT (con función tiroidea preservada) sobre el riesgo de parto prematuro con un OR=2,07 (IC 95% 1,17-3,68). Todos los estudios mostraron una asociación positiva y el análisis acumulativo demostró un OR de 2,1 (IC 95% 1,2-3,7; p=0,01). En este mismo meta-análisis [234] (**B**), también se incluyeron 31 estudios que evaluaron el impacto de EAT (con función tiroidea compensada) sobre el riesgo de aborto. Los estudios difirieron en diversos aspectos. Algunos habían seguido a un cohorte [235-237, 248, 250, 252, 253, 260-271] (**B,A,B,B,B,B,A,B-B**) y otros fueron estudios de casos y controles [251, 254, 272-275] (**C,C,C,C,C**).

Los estudios serían diferentes entre sí también en el hecho de que incluyeron pacientes con

diferentes características: pacientes infériles, pacientes con abortos recurrentes o mujeres embarazadas. El análisis conjunto demostró una asociación positiva entre el riesgo de aborto y EAT con función tiroidea normal [OR=3,9 (2,4-6,1, p<0,01) para el estudio de cohorte y OR=1,80 (IC 95% 1,25-2,60; p=0,002) para los estudios de casos y controles. Los resultados fueron más homogéneos cuando los pacientes tenían un antecedente de infertilidad. En este meta-análisis, resultó interesante que la edad avanzada no fue un factor de riesgo asociado con autoinmunidad, sin embargo, los niveles elevados de TSH estuvieron acompañados por EAT.

Recomendación 25:

Con la evidencia de que existe una mayor demanda sobre la tiroides durante el embarazo y que las mujeres que tienen EAT tienen un mayor riesgo de HS o hipotiroidismo clínico, el monitoreo de los niveles de TSH resulta imperativo en estas mujeres embarazadas (cada 4 semanas). Grado D.

CUÁNDO Y CÓMO TRATAR EL HIPOTIROIDISMO EN MUJERES EMBARAZADAS?

A partir de las 4-6 semanas de gestación, existe una necesidad creciente de L-T4 que continúa aumentando hasta las 16-20 semanas de embarazo, cuando se torna estable hasta el parto.

Considerando que existen varios informes sobre complicaciones materno-fetales en pacientes con ATPO positivos e HS, incluso si no hay estudios aleatorios y controlados que demuestren el beneficio del tratamiento, la levotiroxina debiera usarse para alcanzar las metas de TSH para cada trimestre [220, 276] (**D,D**). Adicionalmente, se ha considerado la terapia con levotiroxina para tratar mujeres eutiroideas embarazadas con ATPO positivos, ya que disminuye la frecuencia de nacimientos pre término en forma significativa en un 72% (riesgo relativo (RR) 0,28; IC 95% 0,10-0,80) [277] (**A**).

Con respecto a mujeres con hipotiroidismo previo al embarazo, se ha sugerido aumentar la dosis de levotiroxina en aproximadamente un 30 porciento, tan pronto como se confirma el embarazo [278] (**B**). Más recientemente, en un estudio prospectivo, se recomendó un aumento de dos comprimidos por semana de la dosis basal de levotiroxina (nueve comprimidos por semana en vez de siete), con el fin de reducir el riesgo de hipotiroidismo materno durante el primer trimestre [198] (**B**). Además, en mujeres con hipotiroidismo primario, niveles de TSH de 1,2 mU/L durante la preconcepción han mostrado estar relacionados con niveles de TSH bajo 2,5 mU/L, la meta deseada durante el primer trimestre del embarazo [279] (**B**).

Recomendación 26:

Al planificar un embarazo, la dosis de L-T4 debiera ajustarse para mantener el nivel plasmático de TSH < 2,5 mU/L.

Grado D.

Las mujeres hipotiroideas que se embarazan y no tienen acceso inmediato al médico, deben aumentar la dosis de L-T4 en un 25%-30% o aumentar en dos comprimidos adicionales de L-T4 a la semana. Grado B.

Las mujeres embarazadas con HS y ATPO séricos positivos debieran ser tratadas con L-T4. Grado A.

Para las mujeres embarazadas con ATPO séricos negativos e HS, los datos son insuficientes para recomendar o no un tratamiento universal. Grado D.

Si se ha decidido no tratar el HS al comienzo del embarazo, las pacientes debieran ser monitoreadas en la progresión del hipotiroidismo, con mediciones de T4 libre y TSH aproximadamente cada 4 semanas y hasta las 16-20 semanas de gestación, y al menos una vez entre las semanas 26 y 32. Grado D.

Las mujeres con hipotiroidismo, incluso con TSH sobre 10 mU/L, debieran ser tratadas, independientemente de su nivel de T4 libre. Grado D.

El objetivo del tratamiento con L-T4 es normalizar la TSH sérica dentro del rango de referencia para cada trimestre del embarazo. Grado D.

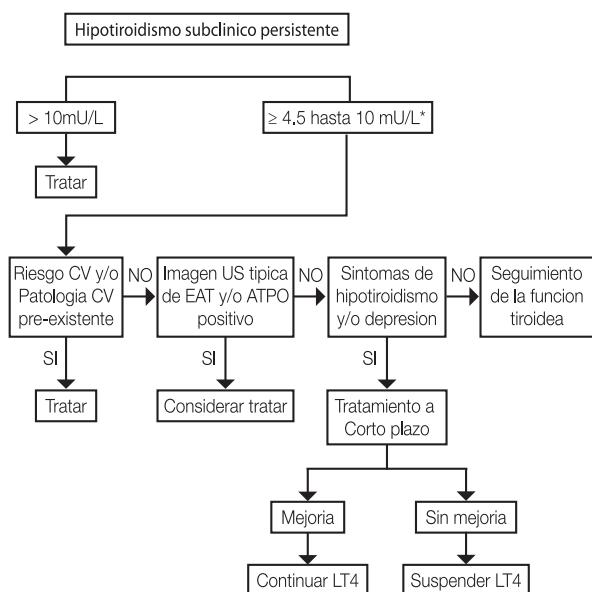


Figura 1: algoritmo para tratamiento del hipotiroidismo subclínico en adultos (excepto para mujeres infertiles o embarazadas)

REFERENCIAS:

- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29:76-131.
- Wiersinga W. 2010 Adult hypothyroidism. In Thyroid Disease Manager. Available at: www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism/#toc-9-2-definition-and-epidemiology-of-hypothyroidism. Accessed November 16, 2011.
- Levalle O, Pusiol E, Silva Croome M. Disfunción tiroidea subclínica. Disfunción tiroidea y amiodarona. RAEM 2009; 46:19-24.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012; 379:1142-54.
- Feld A, Busala AE. [Research and cure: knowledge and prophylaxis of endemic goiter in Argentina (1916-1958)]. Asclepio 2010; 62:375-404.
- Li M, Eastman CJ. The changing epidemiology of iodine deficiency. Nat Rev Endocrinol 2012; 8:434-40.
- Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, et al. Iodine nutrition improves in Latin America. Thyroid 2004; 14:590-9.
- Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, I GSR, Galrao AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in São Paulo, Brazil. Eur J Endocrinol 2008; 159:293-9.
- Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:453-60.
- Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26:763-75.
- Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1996; 120:929-43.
- Indra R, Patil SS, Joshi R, Pai M, Kalantri SP. Accuracy of physical examination in the diagnosis of hypothyroidism: a cross-sectional, double-blind study. J Postgrad Med 2004; 50:7-11; discussion 11.
- Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, Triggiani V, Forleo C, Catanzaro R, et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. Curr Pharm Des 2008; 14:2686-92.
- Goulis DG, Tsimpiris N, Delaroudis S, Maltas B, Tzortzi M, Dagilas A, et al. Stapedial reflex: a biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 1998; 8:583-7.
- Roden M, Nowotny P, Hollenstein U, Schneider B, Vierhapper H, Waldhausen W. Equivalent discrimination among states of thyroid function by immunochemiluminimetric and immunoradiometric determination of thyrotropin. Clin Chem 1993; 39:544-7.
- Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? J Gen Intern Med 1997; 12:544-50.
- de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. Arch Intern Med 1989; 149:526-32.
- Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. Arch Intern Med 1999; 159:658-65.
- Spencer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. Clin Chem 1987; 33:1391-6.
- Stockigt J. Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory-clinical approach. Clin Biochem Rev 2003; 24:109-22.
- Takats IK, Peter F, Rimanoczi E, Dohan O, Foldes J, Vadász J, et al. The blood spot thyrotropin method is not adequate to screen for hypothyroidism in the elderly living in abundant-iodine intake areas: comparison to sensitive thyrotropin measurements. Thyroid 2000; 10:79-85.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13:3-126.
- van Deventer HE, Mendu DR, Remaley AT, Soldin SJ. Inverse log-linear relationship between thyroid-stimulating hormone

- and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011; 57:122-7.
24. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama* 2004; 291:228-38.
 25. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-99.
 26. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1068-72.
 27. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8:457-69.
 28. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4575-82.
 29. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21:5-11.
 30. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4124-7.
 31. British Thyroid Association, Association for Clinical Biochemistry. 2006 UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association and British Thyroid Foundation. Available at: http://www.british-thyroid-association.org/info-forpatients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf. Accessed October 8, 2011.
 32. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3221-6.
 33. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481-93.
 34. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-34.
 35. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:803-7.
 36. Tachman ML, Guthrie GP, Jr. Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocr Rev* 1984; 5:456-65.
 37. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:771-6.
 38. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38:255-66.
 39. Robuschi G, Safran M, Braverman LE, Gnudi A, Roti E. Hypothyroidism in the elderly. *Endocr Rev* 1987; 8:142-53.
 40. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North Am* 1991; 75:151-67.
 41. Finucane P, Anderson C. Thyroid disease in older patients. Diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 1995; 6:268-77.
 42. Bergoglio L. 2010 Perfiles hormonales y de sustancia relacionada. In Tratado Argentino de Tiroides. Available at: <http://www.tratadodetiroides.com.ar/swf/cap20/Cap20.aspx>. Accessed November 26, 2012.
 43. Huffless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1466-71.
 44. Eddy D 1991 How to think about screening. In: Eddy D (ed) Common Screening Tests. American Coll Physicians, Philadelphia, pp 1-21.
 45. Rugge B, Balshem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 11(12)-EHC033-EF. 2011.
 46. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998; 129:144-58.
 47. Gharib H, Cobin R, Dickey R. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999; 5:367-368.
 48. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573-5.
 49. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140:128-41.
 50. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1159-61.
 51. Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:861-5.
 52. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:203-7.
 53. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:930-4.
 54. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:396-401.
 55. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2983-92.
 56. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12:622-7.
 57. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, et al. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 12:204-10.
 58. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118:419-23.
 59. Ramasamy V, Kadiyala R, Fayyaz F, Mallipedhi A, Baglioni P, Okosie OE. Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2011; 17:26-32.
 60. Bertram U, Halberg P. Organ antibodies in Sjögren's syndrome. *Acta Allergol* 1965; 20:472-83.
 61. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R, Warfvinge G. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:137-41.

62. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjogren's syndrome. *Thyroid* 2009; 19:39-45.
63. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23:1326-9.
64. Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. *Am J Med* 1995; 99:480-4.
65. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 49:804-9.
66. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, De Sandre P, Botsios C, Gambari PF. Thyroid gland disorders in primary Sjogren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63:809-14.
67. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zeron Mdel P, Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1601-6.
68. Dessein PH, Joffe BI, Stanwick AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid* 2004; 14:443-6.
69. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol* 2004; 11:81-90.
70. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:353-4.
71. Daneshpazhooh M, Mostofizadeh GM, Behjati J, Akhyani M, Robati RM. Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatol* 2006; 6:3.
72. Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994; 74:120-3.
73. Kumar KV, Priya S, Sharma R, Kapoor U, Saini M, Bisht YS. Autoimmune thyroid disease in patients with vitiligo: prevalence study in India. *Endocr Pract* 2012; 18:194-9.
74. Lobo Ede H, Khan M, Tew J. Community study of hypothyroidism in Down's syndrome. *Br Med J* 1980; 280:1253.
75. Prasher V, Ninan S, Haque S. Fifteen-year follow-up of thyroid status in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2011; 55:392-6.
76. Chen MH, Chen SJ, Su LY, Yang W. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2007; 48:191-5.
77. Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child* 1986; 140:479-83.
78. Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 2005; 15:1061-6.
79. Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, Morita J, Tanaka S, Yamakado Y, et al. Autoimmune thyroid diseases in 65 Japanese women with Turner syndrome. *Endocr J* 2009; 56:983-6.
80. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexo E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009; 156:205-10.
81. Medeiros CC, Marini SH, Baptista MT, Guerra G, Jr., Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:357-62.
82. Chiovato L, Larizza 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.
83. Filosa A, Di Maio S, Aloj G, Acampora C. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:1397-404.
84. Chan JC, Liu HS, Kho BC, Lau TK, Li VL, Chan FH, et al. Pattern of thyroid autoimmunity in chinese patients with pernicious anemia. *Am J Med Sci* 2009; 337:432-7.
85. Vitale G, Fatti LM, Prolo S, Girola A, Caraglia M, Marra M, et al. Screening for hypothyroidism in older hospitalized patients with anemia: a new insight into an old disease. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:1825-7.
86. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R, Jr., et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:436-44.
87. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8:909-13.
88. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditti M, Loviselli A, Velluzzi F, et al. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:38-41.
89. van Melick EJ, Wilting I, Meinders AE, Egberts TC. Prevalence and determinants of thyroid disorders in elderly patients with affective disorders: lithium and nonlithium patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18:395-403.
90. Mammen JS, Ghazarian SR, Pulkstenis E, Subramanian GM, Rosen A, Ladenson PW. Phenotypes of interferon-alpha-induced thyroid dysfunction among patients treated for hepatitis C are associated with pretreatment serum TSH and female sex. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3270-6.
91. Clemons J, Gao D, Naam M, Breaker K, Garfield D, Flagg TW. Thyroid Dysfunction in Patients Treated With Sunitinib or Sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2012.
92. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012; 35:340-8.
93. Pazin-Filho A, de Jesus AM, Magalhaes PK, Melato LH, Campos D, Maciel BC, et al. How frequently should a patient taking amiodarone be screened for thyroid dysfunction? *Braz J Med Biol Res* 2009; 42:744-9.
94. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:388-94.
95. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126:63-73.
96. Grundy S. 2002Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>. Accessed November 21, 2012.
97. Tagami T, Kimura H, Ohtani S, Tanaka T, Hata S, Saito M, et al. Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J* 2011; 58:449-57.
98. Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, Hankey G, Chubb SA, Yeap BB. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19:763-70.
99. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijss KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:545-54.
100. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591-9.
101. van de Ven AC, Muntjewerff JW, Netter-Maier RT, de Vegt F, Ross HA, Sweep FC, et al. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126:377-84.

102. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:609-18.
103. Gencer B, Collet TH, Virginio V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012; 126:1040-9.
104. Beastall GH. Guidelines for management of thyroid cancer in adults: implications for clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:435-8.
105. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1283-91.
106. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:97-104.
107. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68.
108. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:547-52.
109. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10:251-9.
110. Ericsson UB, Christensen SB, Thorell JL. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunoassorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 37:154-62.
111. Tozzoli R, Villalta D, Kodermaz G, Bagnasco M, Tonutti E, Bizzaro N. Autoantibody profiling of patients with autoimmune thyroid disease using a new multiplexed immunoassay method. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:837-42.
112. Kuijpers JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1959-66.
113. Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:241-4.
114. Gilmour J, Brownlee Y, Foster P, Geekie C, Kelly P, Robertson S, et al. The quantitative measurement of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase by automated microparticle based immunoassays in Hashimoto's disease, Graves' disease and a follow-up study on postpartum thyroid disease. *Clin Lab* 2000; 46:57-61.
115. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15:788-830.
116. Hamada N, Noh JY, Okamoto Y, Ueda M, Konishi T, Fujisawa T, et al. Measuring thyroglobulin autoantibodies by sensitive assay is important for assessing the presence of thyroid autoimmunity in areas with high iodine intake. *Endocr J* 2010; 57:645-9.
117. Giovanella L. Is simultaneous measurement of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies clinically useful in patients with thyroid dysfunction? *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:263.
118. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, et al. Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195:208-15.
119. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid* 2002; 12:725-31.
120. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:209-13.
121. Rosario PW, Bessa B, Valadao MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid* 2009; 19:9-12.
122. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167:1533-8.
123. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1095-104.
124. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4890-7.
125. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:77-83.
126. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1962-9.
127. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:548-56.
128. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:89-93.
129. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145:573-81.
130. Almeida C, Vaisman M, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, et al. Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:606-11.
131. Teixeira Pde F, Reuters VS, Almeida CP, Ferreira MM, Wagman MB, Reis FA, et al. [Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in sub clinical hypothyroidism]. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52:222-8.
132. 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: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1715-23.
133. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:145-53.
134. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3623-32.
135. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid

- levels and metabolism. *Med Clin North Am* 2012; 96:269-81.
136. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:326-33.
 137. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002; 162:773-9.
 138. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:2467-72.
 139. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2:351-5.
 140. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:569-77.
 141. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2993-3001.
 142. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003419.
 143. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Intern Med* 2006; 260:53-61.
 144. Mikhail GS, Alshammari SM, Alenezi MY, Mansour M, Khalil NA. Increased atherogenic low-density lipoprotein cholesterol in untreated subclinical hypothyroidism. *Endocr Pract* 2008; 14:570-5.
 145. Teixeira Pde F, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res* 2008; 151:224-31.
 146. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res* 2011; 34:1098-105.
 147. Cai YF, Shi JP. [Meta analysis on the relationship between subclinical hypothyroidism and the levels of systolic blood pressure.]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2011; 32:55-59.
 148. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064-7.
 149. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91:1327-30.
 150. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1110-5.
 151. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilgen E, Albayrak S, Yildiz O, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004; 95:135-43.
 152. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4350-5.
 153. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, Bertini A, Caraccio N, Valenti G, et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:832-40.
 154. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:3-9.
 155. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasan RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid* 2010; 20:369-73.
 156. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996; 6:397-402.
 157. Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, et al. Effect of L-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:431-6.
 158. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165:2460-6.
 159. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1152-9.
 160. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:852-61.
 161. 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.
 162. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med* 2007; 167:1526-32.
 163. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med* 2008; 168:855-60.
 164. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:404-10.
 165. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295:1033-41.
 166. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1734-40.
 167. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* 2011; 21:837-43.
 168. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119:541-51.
 169. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 125:41-8.
 170. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148:832-45.
 171. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J*

- Clin Endocrinol Metab 2008; 93:2998-3007.
172. Volzke H, Friedrich N, Schipf S, Haring R, Ludemann J, Nauck M, et al. Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4039-45.
 173. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:329-41.
 174. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304:1365-74.
 175. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172:811-7.
 176. Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4768-75.
 177. Formiga F, Ferrer A. Thyrotropin serum values and 3-year mortality in nonagenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65:1250-1; author reply 1252-3.
 178. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:496-502.
 179. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101:18-24.
 180. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316:764-70.
 181. Williams GR, Bassett JH. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *J Endocrinol* 2011; 209:261-72.
 182. Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995; 96:2828-38.
 183. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ, Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340:424-9.
 184. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1623-9.
 185. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2592-9.
 186. Ma C, Xie J, Huang X, Wang G, Wang Y, Wang X, et al. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism. *Nucl Med Commun* 2009; 30:586-93.
 187. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3905-12.
 188. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010; 170:1996-2003.
 189. Rajput R, Chatterjee S, Rajput M. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *J Thyroid Res* 2011; 2011:505239.
 190. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid* 2011; 21:821-7.
 191. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165:1714-20.
 192. Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? *Eur J Endocrinol* 2008; 159:343-5.
 193. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116:1725-35.
 194. Martins RM, Fonseca RH, Duarte MM, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida C, et al. Impact of subclinical hypothyroidism treatment in systolic and diastolic cardiac function. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55:460-7.
 195. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342:d2238.
 196. Olveira G, Almaraz MC, Soriguer F, Garriga MJ, Gonzalez-Romero S, Tinahones F, et al. Altered bioavailability due to changes in the formulation of a commercial preparation of levothyroxine in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:707-11.
 197. Hennessey JV, Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the american thyroid association, american association of clinical endocrinologists, and the endocrine society. *Endocr Pract* 2010; 16:357-70.
 198. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3234-41.
 199. Ojomo KA, Schneider DF, Reiher AE, Lai N, Schaefer S, Chen H, et al. Using Body Mass Index to Predict Optimal Thyroid Dosing after Thyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2013.
 200. Ward LS. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54:435-42.
 201. Hannemann A, Friedrich N, Haring R, Krebs A, Volzke H, Alte D, et al. Thyroid function tests in patients taking thyroid medication in Germany: Results from the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP). *BMC Res Notes* 2010; 3:227.
 202. Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, Kadiyala R, Richards J. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *OJM* 2011; 104:395-401.
 203. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid* 2011; 21:483-6.
 204. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354:1787-95.
 205. Radaeli Rde F, Diehl LA. Increased levothyroxine requirement in a woman with previously well-controlled hypothyroidism and intestinal giardiasis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55:81-4.
 206. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3758-62.
 207. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotopinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am J Med* 1985; 79:271-6.
 208. Abdullatif HD, Ashraf AP. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. *Endocr Pract* 2006; 12:572.
 209. Louwerens M, Appelhof BC, Verloop H, Medici M, Peeters RP,

- Visser TJ, et al. Fatigue and fatigue-related symptoms in patients treated for different causes of hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:809-15.
210. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid* 2011; 21:161-7.
211. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2624-30.
212. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Amaral de Carvalho G. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* 2011; 21:355-60.
213. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K, et al. Myxedema coma: a new look into an old crisis. *J Thyroid Res* 2011; 2011:493462.
214. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35:687-98, vii-viii.
215. Rodriguez I, Fluiters E, Perez-Mendez LF, Luna R, Paramo C, Garcia-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol* 2004; 180:347-50.
216. Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care* 2008; 12:R1.
217. Arlot S, Debussche X, Lalau JD, Mesmacque A, Tolani M, Quichaud J, et al. Myxoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose L-thyroxine treatment. *Intensive Care Med* 1991; 17:16-8.
218. Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newell-Price J. Endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2004; 80:506-15.
219. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, van der Wal MF, Bonsel GJ. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:765-70.
220. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081-125.
221. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004; 11:170-4.
222. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:329-32.
223. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:509-14.
224. Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007; 17:303-11.
225. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:260 e1-6.
226. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med* 1987; 6:411-23.
227. Glinoer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9:403-11.
228. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35:41-6.
229. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63-8.
230. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
231. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7:127-30.
232. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012; 366:493-501.
233. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587-91.
234. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616.
235. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvao D, et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52:312-6.
236. Poppe K, Glinoer D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4149-52.
237. Glinoer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:197-204.
238. 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.
239. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1699-707.
240. Mannisto T, Vaaramaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1084-94.
241. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:841-51.
242. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:267 e1-7.
243. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabačová B, Malířová E, Vizda J, Svilíkář I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:645-50.
244. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1536-46.
245. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R,

- Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:643-52.
246. Poppe K, Glinoer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12:997-1001.
247. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 1991; 6:338-45.
248. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264:1422-5.
249. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:751-5.
250. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005; 20:1529-33.
251. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT, Jr. 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.
252. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:837-41.
253. Muller AF, Verhoeft A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71:30-4.
254. Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 2008; 14:458-64.
255. Stagnaro-Green A, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:167-81.
256. Klubo-Gwiezdinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Levothyroxine treatment in pregnancy: indications, efficacy, and therapeutic regimen. *J Thyroid Res* 2011; 2011:843591.
257. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18:404-33.
258. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khanim FL, Bulmer JN, Whitley GS, et al. The in vitro effects of triiodothyronine on epidermal growth factor-induced trophoblast function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1655-61.
259. Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Maruo T. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5213-21.
260. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15:1637-9.
261. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16:468-71.
262. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997; 90:364-9.
263. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:3-8.
264. Poppe K, Glinoer D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, van Steirteghem A, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3808-12.
265. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995; 63:277-81.
266. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001; 11:1049-53.
267. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoer D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:669-72.
268. Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25:387-91.
269. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60:1001-5.
270. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:2-8.
271. Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:421-7.
272. Mecacci F, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Magrini A, La Torre P, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2000; 46:39-50.
273. Bussen SS, Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74:139-43.
274. Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:270-4.
275. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1583-6.
276. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2543-65.
277. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007752.
278. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351:241-9.
279. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinstein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2010; 20:1175-8.