









Nuevos desafíos en el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo subclínico

New challenges in the diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism

 Giovanna González Castro, MD^{1*}  Edison Silva Rodríguez, MD¹  Rosa Valencia Bautista, MD¹  Rosa Meneses Ortega, MD¹  Génesis Sánchez Montero, MD¹  Jean Carlos Gallo Valverde, MD¹  Joselyn Solano Castro, MD¹  Serguei Lara Paredes, MD¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe”.

*Autor de correspondencia: Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Correo electrónico: giovialejagc26@hotmail.com

Recibido: 06/10/2021 Aceptado: 09/15/2021 Publicado: 11/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6438449>

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un trastorno endocrino común caracterizado por niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) con niveles normales de T4 libre. El diagnóstico de estos pacientes se basa, fundamentalmente, en pruebas de funcionamiento tiroideo, las cuales pueden ser acompañadas con test de detección de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea. Los niveles de TSH son esenciales para el correcto abordaje terapéutico de los pacientes con HSC. El tratamiento tiene como fin la normalización de las concentraciones séricas de TSH. No obstante, la terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina aún se encuentra en constante polémica, por lo que es necesario el desarrollo de más ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo que permitan no sólo dilucidar las dudas sobre los efectos de este fármaco en el HSC y sus comorbilidades, sino también determinar el correcto abordaje terapéutico de esta enfermedad. Esto es particularmente importante para poblaciones especiales, como los adultos mayores, y las mujeres embarazadas y en el puerperio, entre otros. Es por ello que en el presente artículo se abordarán los pasos a seguir para establecer el diagnóstico adecuado del HSC, y se describirá la evidencia clínica reportada sobre el uso de la terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina en pacientes con HSC.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico, hormona estimulante de la tiroides, levotiroxina, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism (SCH) is a frequent endocrine disorder characterized by high levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) with normal levels of free T4. The diagnosis of these patients is based, fundamentally, on thyroid function tests, which may be accompanied with the measurement of anti-thyroid peroxidase antibodies. Determination of TSH levels is essential for the correct therapeutic approach to patients with SCH. The treatment aims to normalize serum TSH concentrations. However, hormone replacement therapy with levothyroxine remains in constant controversy. Therefore, it is necessary to develop novel randomized, placebo-controlled clinical assays that may allow the elucidation of doubts about the effects of these drugs in SCH and its comorbidities, as well as the determination of the appropriate therapeutic management. This is particularly important in special populations, such as the elderly, and women during pregnancy and the postpartum, among others. Thus, in this article, we will revise the relevant aspects for the diagnosis of SCH, and we will describe the clinical evidence available on the use of hormone replacement therapy with levothyroxine in patients with SCH.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, levothyroxine, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un trastorno endocrino común, capaz de afectar al 4-18% de la población general, observándose una mayor prevalencia en individuos del sexo femenino y de edad avanzada¹⁻³. A nivel bioquímico, el HSC se caracteriza por niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y niveles normales de tiroxina libre (T_4L)⁴. Entre las causas más comunes de la enfermedad destaca, en primer lugar, la tiroiditis crónica autoinmune asociada a anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (POT), la tiroiditis de Hashimoto⁵ seguida del tratamiento previo con yodo, la tiroidectomía subtotal, la tiroiditis posparto o subaguda, y el uso de algunos medicamentos, entre otros⁶.

En este orden de ideas, los pacientes con HSC tienden a ser asintomáticos o, en su defecto, presentan síntomas heterogéneos y sutiles del hipotiroidismo tales como alteraciones de la memoria y del estado de ánimo⁷⁻⁹. No obstante, múltiples estudios han demostrado que, en aproximadamente del 2-6% de los casos, el HSC progresa a hipotiroidismo primario, siendo los niveles de TSH > 10 mU/L y la presencia de anticuerpos positivos para POT factores predictores de dicha progresión; mientras que, niveles TSH < 10 mU/L se relacionan con el mantenimiento o resolución del HSC en un período entre 2-10 años^{10,11}. En sumatoria, el HSC se ha visto implicado en el desarrollo de anomalías en los niveles de colesterol en sangre², calcificación aórtica, infarto agudo al miocardio¹², aterosclerosis^{13,14}, disfunción neuromuscular¹⁵, fracturas¹⁶ y trastornos psiquiátricos¹⁷.

Bajo esta premisa, los test bioquímicos de detección de TSH y anticuerpos anti-POT son de suma importancia para el diagnóstico y pronóstico del HSC¹⁸. Adicionalmente, las concentraciones plasmáticas de TSH han sido consideradas como decisivas para determinar el correcto abordaje terapéutico de los pacientes con HSC¹⁹. Sin embargo, el tratamiento de esta patología sigue siendo un tema controversial en constante discusión^{6,20}. Es por ello que, en el presente artículo de revisión se abordarán los pasos a seguir para establecer el diagnóstico adecuado del HSC, así como se describirá la evidencia clínica reportada sobre el uso de la terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina en pacientes con HSC.

Diagnóstico del hipotiroidismo subclínico

El diagnóstico de los pacientes con HSC se basa, principalmente, en exámenes de laboratorio puesto que las manifestaciones clínicas de la patología tienden a ser poco evidentes e inespecíficas²¹. En este contexto, el HSC leve se define como niveles de TSH entre 4,5 y 10 mIU/L y concentraciones normales de T_4L ; mientras que en el HSC grave los pacientes presentan niveles de TSH superiores a 10 mIU/L. Antes de realizar el diagnóstico definitivo de este trastorno, se recomienda repetir los exámenes de la función tiroidea por lo menos 2-6 meses después para confirmar que los resultados previos no se debieran a otros factores biológicos²².

En este sentido, los niveles de TSH pueden verse elevados transitoriamente por la edad del paciente, como parte de

los ritmos circadianos, alcanzando el punto máximo en las noches, la etnia; siendo más común en caucásicos; polimorfismos genéticos—sin presencia de patología tiroidea—; enfermedades no tiroideas como la obesidad, diabetes mellitus tipo 1, entre otras; tiroiditis, sea viral o posparto; medicamentos como la amiodarona, el litio y los antitumorales; la radioterapia; la lobectomía tiroidea; el uso de agentes de contraste con yodo y la presencia de anticuerpos heterófilos o endógenos en suero^{6,23,28}. En relación a estos últimos, es recomendable esperar que la situación inicial asociada a los anticuerpos endógenos sea resuelta, por ejemplo, infección, transfusiones, entre otras, para luego realizar nuevamente el examen de función tiroidea y así evitar diagnósticos errados.

Por su parte, los pacientes con enfermedad de Addison no tratada pueden presentar niveles altos de TSH^{29,30}, por lo que si esta sigue elevada luego del tratamiento con levotiroxina y los síntomas previos empeoraron, es pertinente que el personal médico realice las pruebas diagnósticas necesarias para descartar la presencia de esta enfermedad³⁰. Aunque sea poco común, algunos pacientes presentan macro-TSH circulante, un complejo molecular conformado por la TSH y una inmunoglobulina G con baja actividad biológica, capaz de aumentar artificialmente los niveles de TSH³¹. Es menester tomar en cuenta los antecedentes y/o factores previamente mencionados, a fin de realizar un diagnóstico certero de la enfermedad.

A su vez, es importante que pacientes embarazadas con antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, trastornos autoinmunes o síntomas compatibles con hipotiroidismo se realicen pruebas de detección de hormonas tiroideas, para monitorear los niveles de TSH y diagnosticar oportunamente el HSC^{32,1}. No obstante, según las guías emitidas por distintas sociedades científicas, el uso de esta prueba como un examen de rutina en la población general sigue siendo controversial^{33,34}.

Otra de las herramientas diagnósticas claves en dicho trastorno es la prueba de anticuerpos anti-POT, pues la presencia de estos confirma la etiología autoinmunitaria asociada al HSC, y sirve como un factor predictor del desarrollo de hipotiroidismo^{35-37,11}. En vista que el HSC se relaciona con patologías cardiovasculares, trastornos lipídicos, entre otros, se podría considerar realizar exámenes de laboratorio de rutina como perfil lipídico para monitorear las complicaciones asociadas a esta enfermedad³⁸. Por otro lado, a pesar que las pruebas imagenológicas no tienden a ser recomendadas, se ha demostrado la utilidad de las técnicas de ultrasonido en conjunto con el test de anticuerpos anti-POT en el diagnóstico y pronóstico del HSC, observándose en estos pacientes una glándula tiroides hipoeogénica^{39,40}.

Manejo del paciente con hipotiroidismo subclínico

En la actualidad, el abordaje terapéutico de los pacientes con HSC se basa en la mejoría de su sintomatología clínica, la disminución del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y la prevención en la progresión a un hipotiroidismo manifiesto, a través del tratamiento con levotiroxina¹⁹. En este contexto, la levotiroxina es una hormona sintética aná-

loga de la T_4 la cual, una vez suministrada, puede disminuir la producción de TSH mediante un mecanismo de feedback negativo en la hipófisis, así como sustituir las funciones biológicas de la T_4 en el organismo⁴¹. Sin embargo, los estudios en pacientes sometidos a terapia de sustitución hormonal con levotiroxina tienden a ser variables, con resultados heterogéneos. Esto dificulta el establecimiento de conductas terapéuticas definitivas⁴².

En esta línea, un ensayo clínico controlado por placebo llevado a cabo en 19 controles sanos y 22 pacientes con síntomas de hipotiroidismo y niveles de TSH en el límite del rango de referencia evidenció que, aunque el tratamiento con levotiroxina disminuyó las concentraciones de TSH, no hubo mejoras significativas en la función cognitiva y bienestar psicológico en ninguno de los 2 grupos⁴³. A pesar de ello, se ha descrito que la disminución de los niveles de TSH puede prevenir el desarrollo de las complicaciones del HSC. De hecho, se ha demostrado que el tratamiento con levotiroxina es capaz de optimizar significativamente las concentraciones de TSH, lo que se relaciona con una mejoría del bienestar general⁴⁴ de los índices de hemoglobina⁴⁵ y la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica diagnosticados con HSC⁴⁶. Asimismo, la levotiroxina puede disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares (HR = 0.41, 95% CI = 0.17–0.97) en pacientes HSC con edades comprendidas entre 40-70 años⁴⁷.

Del mismo modo, se ha observado una reducción en los niveles plasmáticos de colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) en pacientes con HSC (media de TSH: 9.49 mIU/ml), luego de ser tratados con levotiroxina por 3 meses (48). Igualmente, Danese y col.⁴⁹ llevaron a cabo un metaanálisis de 13 estudios (247 pacientes) para evaluar el efecto de la levotiroxina en el HSC. Los autores determinaron que el tratamiento con esta hormona sintética es capaz de disminuir las concentraciones plasmáticas del colesterol total y LDL en pacientes con HSC. A su vez, se ha evidenciado que la levotiroxina puede reducir significativamente el perfil lipoproteico aterogénico y el grosor de la íntima-media de la arteria carótida, ambas características clínicas esenciales de la aterosclerosis⁵⁰.

Por el contrario, Zijlstra y col.⁵¹ realizaron un análisis de los datos obtenidos a partir de los 2 estudios más grandes en pacientes de edad avanzada con HSC: el ensayo clínico TRUST (Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism) y el IEMO80+ (the Institute for Evidence-Based Medicine in Old Age 80-plus thyroid trial). Al evaluar los resultados, el tratamiento con levotiroxina logró disminuir los niveles de TSH, pero no modificó significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares (HR 0,74 [0,41-1,25]) y efectos secundarios asociados al mismo como fibrilación auricular de nueva aparición e insuficiencia cardíaca, independientemente de la edad. En concordancia, resultados similares han sido reportados en numerosos estudios clínicos que evalúan los efectos de la terapia de sustitución con levotiroxina en distintas complicaciones del HSC⁵²⁻⁵⁶. Cabe resaltar que, las derivaciones de los estudios pueden diferir entre sí debido al tamaño mues-

tral utilizado, la edad de los participantes y el punto de corte de TSH manejado por los investigadores o el laboratorio para el diagnóstico del HSC.

En vista de esta problemática, distintas sociedades científicas a nivel mundial han establecido ciertos criterios para el abordaje terapéutico del HSC. La Asociación Americana de la Tiroides, la Asociación Americana de la Endocrinología Clínica y la Sociedad Europea de la Tiroides recomiendan el tratamiento con levotiroxina en pacientes jóvenes (<65-70 años): a) con niveles de TSH >10 mIU/l; b) con síntomas clínicos del hipotiroidismo; c) con factores de riesgo cardiovascular; y d) con anticuerpos anti-POT positivos^{19,22}. En estos casos, la dosis inicial de levotiroxina debe ser de 1,6 mcg/kg, mientras que en presencia de enfermedad cardiovascular se sugieren dosis iniciales de 25 mcg/día¹⁹.

Por otro lado, los pacientes sintomáticos con TSH sérica <10 mU/l requieren exámenes de control luego de 3-4 meses posterior al inicio del tratamiento con levotiroxina con el fin de evaluar el impacto del mismo en los niveles de TSH. De no haber mejora alguna, el tratamiento debe ser suspendido²². A su vez, el tratamiento de los pacientes asintomáticos con HSC leve (TSH sérica 4.5-10 mU/l) sigue siendo controversial; algunos especialistas sugieren el uso de levotiroxina en todos los casos⁵⁷, otros se inclinan por un abordaje individualizado⁵⁸ y hay quienes no recomiendan el tratamiento en estos pacientes⁵⁹. Sin importar el caso, el seguimiento periódico mediante pruebas de función tiroidea es fundamental.

En relación a los pacientes ancianos, no se recomienda el tratamiento con levotiroxina cuando son mayores de 80-85 años, a menos que el especialista lo considere estrictamente necesario^{22,60}. Es de suma importancia monitorizar a los pacientes ancianos cada 2-3 meses, puesto que pueden ser sobrediagnosticados debido a los incrementos en los niveles de TSH asociados a la edad y, por ende, someterse a un tratamiento innecesario^{61,62}. Además, algunos expertos en el área sugieren que pacientes embarazadas, o con disfunción ovulatoria o infertilidad que deseen quedar embarazadas, sean tratadas con levotiroxina^{63,64}. Ahora bien, entre los efectos adversos del tratamiento de sustitución hormonal con levotiroxina destacan ciertas manifestaciones cardiovasculares como palpitaciones, angina de pecho, taquicardia, arritmias e infarto agudo al miocardio, así como irregularidades menstruales, ansiedad, disminución de la densidad ósea, entre otras⁶⁵⁻¹⁹.

CONCLUSIONES

El HSC es un trastorno endocrino común caracterizado por niveles de TSH elevados y de T_4L normales. El diagnóstico de estos pacientes se basa, fundamentalmente, en pruebas de funcionamiento tiroideo, las cuales pueden ser acompañadas con test de detección de anticuerpos anti-POT. En sumatoria, los niveles de TSH son esenciales para el correcto abordaje terapéutico de los pacientes con HSC. El tratamiento tiene como fin la normalización de las concentraciones séricas de TSH, y se recomienda seguir las indicaciones establecidas por las distintas sociedades científicas. No obstante, la terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina aún se encuentra en constante polémica, por lo que es necesario el desarrollo de más ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo que permitan no sólo dilucidar las dudas sobre los efectos de este fármaco en el HSC y sus comorbilidades, sino también determinar el correcto abordaje terapéutico de los pacientes ancianos con esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Baumgartner C, Blum M, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly*. 23 de diciembre de 2014;144:w14058.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*. 28 de febrero de 2000;160(4):526-34.
3. 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). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. febrero de 2002;87(2):489-99.
4. Bashkin A, Nodelman M. [THE CLINICAL APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM]. *Harefuah*. mayo de 2017;156(5):322-5.
5. Rotondi M, de Martinis L, Coperchini F, Pignatti P, Pirali B, Ghilotti S, et al. Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis. *European Journal of Endocrinology*. julio de 2014;171(1):31-6.
6. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. junio de 2017;23(2):55-62.
7. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 29 de junio de 2017;376(26):2556-65.
8. Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, et al. Evidence for a Specific Defect in Hippocampal Memory in Overt and Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de octubre de 2009;94(10):3789-97.
9. Krysiak R, Marek B, Okopień B. [Subclinical hypothyroidism]. *Wiad Lek*. 2008;61(4-6):139-45.
10. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de junio de 2012;97(6):1962-9.
11. Huber G, Staub J-J, Meier C, Mittrache 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de julio de 2002;87(7):3221-6.
12. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 15 de febrero de 2000;132(4):270-8.
13. Kilic I, Tanriverdi H, Fenkci S, Akin F, Uslu S, Kaftan A. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Indian J Endocr Metab*. 2013;17(2):271-5.
14. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metab*. octubre de 2011;55(7):475-80.
15. Christ-Crain M, Meier C, Huber PR, Staub J-J, Müller B. Effect of L-Thyroxine Replacement Therapy on Surrogate Markers of Skeletal and Cardiac Function in Subclinical Hypothyroidism. *The Endocrinologist*. mayo de 2004;14(3):161-6.
16. Segna D, Bauer DC, Feller M, Schneider C, Fink HA, Aubert CE, et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. *J Intern Med*. enero de 2018;283(1):56-72.
17. Haggerty JJ, Garbutt JC, Evans DL, Golden RN, Pedersen C, Simon JS, et al. Subclinical Hypothyroidism: A Review of Neuropsychiatric Aspects. *Int J Psychiatry Med*. junio de 1990;20(2):193-208.
18. Gurevitz SL, Snyder JA, Peterson KL, Kelly KL. Hypothyroidism and Subclinical Hypothyroidism in the Older Patient. *The Consultant Pharmacist*. 1 de septiembre de 2011;26(9):657-64.
19. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*. noviembre de 2012;18(6):988-1028.
20. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. febrero de 2016;7(1):12-23.
21. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *European Journal of Endocrinology*. marzo de 2011;164(3):317-23.
22. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28.
23. Makita N, Iiri T. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Thyroid Disorders: A Review and Hypothesis. *Thyroid*. febrero de 2013;23(2):151-9.
24. Gartner W, Weissel M. Do Iodine-Containing Contrast Media Induce Clinically Relevant Changes in Thyroid Function Parameters of Euthyroid Patients Within the First Week? *Thyroid*. julio de 2004;14(7):521-4.
25. Tng E. The debate on treating subclinical hypothyroidism. *smedj*. octubre de 2016;57(10):539-45.
26. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 9 de julio de 2019;322(2):153-60.
27. Ismail Y, Ismail AA, Ismail AA. Erroneous laboratory results: what

- clinicians need to know. *Clin Med*. 1 de agosto de 2007;7(4):357-61.
28. Porcu E, Medici M, Pistis G, Volpato CB, Wilson SG, Cappola AR, et al. A Meta-Analysis of Thyroid-Related Traits Reveals Novel Loci and Gender-Specific Differences in the Regulation of Thyroid Function. McCarthy ML, editor. *PLoS Genet*. 7 de febrero de 2013;9(2):e1003266.
 29. DOSHI S. Relative Adrenal insufficiency masquerading hypothyroidism. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2010;4(4):2907-9.
 30. Upala S, Yong W, Sanguankeo A. Primary adrenal insufficiency misdiagnosed as hypothyroidism in a patient with polyglandular syndrome. *North Am J Med Sci*. 2016;8(5):226-8.
 31. Avello Llano N, Prieto García B, García Gil-Albert C, Delgado Álvarez E, Álvarez Menéndez FV. Falso incremento de la hormona estimulante del tiroides asociado a la presencia de macro-TSH. *Revista del Laboratorio Clínico*. octubre de 2012;5(4):151-4.
 32. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
 33. United States Preventive Services Task Force. Screening for Thyroid Disease [Internet]. [citado 11 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspstfthy.htm>
 34. American Academy of Family Physicians. Summary of policy recommendations for periodic health examinations June 2010 [Internet]. 2010 [citado 11 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.aafp.org/exam.xml>
 35. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):65-71.
 36. Srivastava V, Singh H. Association of thyroid peroxidase antibody and dyslipidemia in subclinical hypothyroidism. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(1):63-8.
 37. Abdulateef DS, Mahwi TO. Assessment of subclinical hypothyroidism for a clinical score and thyroid peroxidase antibody: a comparison with euthyroidism grouped by different thyroid-stimulating hormone levels. *Asian Biomedicine*. 30 de diciembre de 2019;13(3):85-93.
 38. Liu X, He S, Zhang S, et al. Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1432-41.
 39. Saadeh N, Saadeh R, Rousan L, Rawashdeh D, Obeidat A, Saadeh A. Biochemical and Ultrasound Characteristics of Subclinical Hypothyroid Patients in North of Jordan: Who Was Treated? *IJGM*. junio de 2020;13:305-10.
 40. Rosário PWS, Bessa B, Valadão MMA, Purisch S. Natural History of Mild Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Ultrasound. *Thyroid*. enero de 2009;19(1):9-12.
 41. Colucci P, Yue CS, Ducharme M, Benvenga S. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *European Endocrinology*. 2010;9(1):40-7.
 42. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina*. 19 de enero de 2020;56(1):40.
 43. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJG, McMahon AD, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 20 de octubre de 2001;323(7318):891-5.
 44. Abu-Helalah M, Law MR, Bestwick JP, Monson JP, Wald NJ. A randomized double-blind crossover trial to investigate the efficacy of screening for adult hypothyroidism. *J Med Screen*. diciembre de 2010;17(4):164-9.
 45. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. septiembre de 2010;58(9):1825-7.
 46. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH, et al. Thyroid Hormone Replacement Therapy Attenuates the Decline of Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. junio de 2013;23(6):654-61.
 47. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Arch Intern Med*. 28 de mayo de 2012;172(10):811-7.
 48. Asranna A, Taneja RS, Kulshreshtha B. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine on lipid profile. *Indian J Endocrinol Metab*. diciembre de 2012;16(Suppl 2):S347-9.
 49. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de septiembre de 2000;85(9):2993-3001.
 50. Monzani F, Caraccio N, Kozàková M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, et al. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mayo de 2004;89(5):2099-106.
 51. Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, Du Puy RS, Poortvliet RKE, Kearney PM, et al. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Front Endocrinol*. 20 de mayo de 2021;12:674841.
 52. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 18 de julio de 2007;2007(3):CD003419.
 53. Andersen MN, Olsen A-MS, Madsen JC, Kristensen SL, Faber J, Torp-Pedersen C, et al. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. noviembre de 2016;101(11):4170-7.
 54. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 29 de junio de 2017;376(26):2534-44.
 55. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2 de octubre de 2018;320(13):1349-59.
 56. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Freedman DB, Crook M, Doré CJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American Journal of Medicine*. abril de 2002;112(5):348-54.
 57. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical Hypothyroidism Is Mild

- Thyroid Failure and Should be Treated. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. octubre de 2001;86(10):4585-90.
58. Fatourechi V, Lankarani M, Schryver PG, Vanness DJ, Long KH, Klee GG. Factors Influencing Clinical Decisions to Initiate Thyroxine Therapy for Patients With Mildly Increased Serum Thyrotropin (5.1-10.0 mIU/L). Mayo Clinic Proceedings. mayo de 2003;78(5):554-60.
 59. Chu JW, Crapo LM. The Treatment of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. octubre de 2001;86(10):4591-9.
 60. Calsolaro V, Nicolai F, Pasqualetti G, Calabrese AM, Polini A, Okoye C, et al. Overt and Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: When to Treat? Front Endocrinol. 22 de marzo de 2019;10:177.
 61. Gussekloo J. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. JAMA. 1 de diciembre de 2004;292(21):2591-9.
 62. Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. J Am Geriatr Soc. agosto de 2015;63(8):1663-73.
 63. 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. 14 de enero de 2004;291(2):228-38.
 64. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. The Lancet. marzo de 2012;379(9821):1142-54.
 65. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. diciembre de 2014;24(12):1670-751.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST