



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD
CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TEMA:
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ENFOQUE EN EL TRATAMIENTO,
CONSIDERANDO ALGUNAS POBLACIONES ESPECIALES EN LAS CUALES AÚN
ES CONTROVERSIA CUANDO UTILIZAR LEVOTIROXINA.

TRABAJO PRÁCTICO DEL EXAMEN COMPLEXIVO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR:
LITARDO AREVALO JENNIFFER XIOMARA

MACHALA - EL ORO

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, LITARDO AREVALO JENNIFFER XIOMARA, con C.I. 0705034403, estudiante de la carrera de CIENCIAS MÉDICAS de la UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, en calidad de Autor del siguiente trabajo de titulación HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ENFOQUE EN EL TRATAMIENTO, CONSIDERANDO ALGUNAS POBLACIONES ESPECIALES EN LAS CUALES AÚN ES CONTROVERSIAS CUANDO UTILIZAR LEVOTIROXINA.

- Declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional. En consecuencia, asumo la responsabilidad de la originalidad del mismo y el cuidado al remitirme a las fuentes bibliográficas respectivas para fundamentar el contenido expuesto, asumiendo la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera EXCLUSIVA.

- Cedo a la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA de forma NO EXCLUSIVA con referencia a la obra en formato digital los derechos de:
 - a. Incorporar la mencionada obra al repositorio digital institucional para su democratización a nivel mundial, respetando lo establecido por la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), la Ley de Propiedad Intelectual del Estado Ecuatoriano y el Reglamento Institucional.

 - b. Adecuarla a cualquier formato o tecnología de uso en internet, así como incorporar cualquier sistema de seguridad para documentos electrónicos, correspondiéndome como Autor(a) la responsabilidad de velar por dichas adaptaciones con la finalidad de que no se desnaturalice el contenido o sentido de la misma.

Machala, 11 de noviembre de 2015

LITARDO AREVALO JENNIFFER XIOMARA
C.I. 0705034403

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a Dios ante todo, porque ha estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar.

A mi esposo, Fernando, y a mi hija Bianca pilares fundamentales en mi vida, con mucho amor y cariño, les dedico todo mi esfuerzo, en reconocimiento a todo el sacrificio puesto para que yo pueda estudiar, se merecen esto y mucho más quienes son un gran apoyo emocional e incondicional durante el tiempo en que redactaba el mismo. Llenan de alegría cada día de mi vida.

Bianca, hija mía posiblemente en este momento no entiendas mis palabras, pero para cuando seas capaz, quiero que te des cuenta de lo que significas para mí. Eres la razón de que me levante cada día esforzarme por el presente y el mañana, eres mi principal motivación.

A mi madre, Bexy, quienes a lo largo de mi vida ha velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor. Depositando su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad. Es por ello que soy lo que soy ahora.

A mi padre, quien desde el cielo guía mi camino pese a que nunca estuviste para celebrar conmigo cada uno de mis logros yo sé que siempre estuviste ahí dándome tu bendición y apoyándome.

A Freddy y Axel mis queridos hermanos por ser mi apoyo incondicional, por siempre brindarme su amor, siempre he intentado ser un ejemplo para ustedes los quiero muchísimo.

A mi tío que sé que desde el cielo me estas observando, y sé que estarías muy feliz porque siempre quisiste lo mejor para mí, además que cumpliré al fin aquello que con tan orgullo decías, que alguna vez me ibas a ver siendo una profesional y cumpliendo mis sueños.

Para ellos es esta dedicatoria de mi trabajo de titulación, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por ser maravilloso siempre dándome fuerza y fe para continuar lo que me parecía imposible terminar. A mi familia por ayudarme con mi hija mientras yo realizaba investigaciones y por estar a mi lado en cada momento de mi vida.

A la Sra. Mary por su apoyo total e incondicional a veces expensas de su propias situaciones personales, siempre perenne ayudándome con mi hija, permitiendo que logre realizar este trabajo de titulación.

A mi esposo, por su ayuda en impulsarme a terminar este trabajo, siempre estar hay apoyándome todo el tiempo, una vez más sin importar lo que implicara, lo mejor de todo terminar mi carrera junto a ti y haber logrado esta meta los dos juntos.

Quiero expresar mi agradecimiento a mi hija Bianca, porque ella tuvo que soportar largas horas sin la compañía de su madre, sin poder entender, a su corta edad, por qué prefería estar frente a la computadora o que salga que tenga que ir a estudiar y no acostada jugando con ella. A pesar de ello, cada vez que podíamos, al reunirnos, aprovechamos hermosos momento, en los que su sola sonrisa me llenaba de ánimo y fuerzas. Hija, eres mi orgullo y mi gran motivación, libras mi mente de todas las adversidades que se presentan, y me impulsas a cada día superarme en la carrera de ofrecerte siempre lo mejor. No es fácil, eso lo sé, pero tal vez si no te tuviera, no habría logrado tantas grandes cosas, tal vez mi vida sería un desastre sin ti.

Muchas gracias a todos porque por ustedes he logrado realizar este trabajo que representa una gran satisfacción en mi vida.

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico se define sobre la base de hallazgos bioquímicos elevados: concentración de TSH y T4 libre suero normal, en varios artículos se ha asociado con un mayor riesgo de manifiesto o hipotiroidismo sintomático así como enfermedad coronaria cuando el TSH > 10 mUI/L. Este trabajo de tesis intenta revisar la evidencia de tratamiento de tres poblaciones específicas: Niños y adolescentes, el embarazo y personas de edad avanzada.

No se encontró asociación entre hipotiroidismo subclínico y la mayoría de los parámetros del perfil lipídico que condicionan un perfil pro-aterogénico, salvo con la hipertrigliceridemia.

Al mismo tiempo se investiga si el hipotiroidismo subclínico puede comportarse como un factor de riesgo cardiovascular o un modificador del mismo, no se constató asociación con riesgo cardiovascular aumentado. También se intenta determinar la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y el deterioro cognitivo o riesgo de demencia no está bien definida. Se desarrolla bajo realiza una revisión de la bibliografía actualizada en los que se contempla tanto el diagnóstico brevemente como el tratamiento del hipotiroidismo subclínico donde en consenso todos recomiendan tratamiento partir TSH > 10 mUI/L, así como la justificación de la realización de cribado universal especialmente en la disfunción tiroidea durante la gestación, proporcionando a los profesionales que asisten a estas pacientes un arma de toma de decisiones razonada.

Conclusiones: La prevalencia estimada de hipotiroidismo subclínico es alta, en los límites superiores reflejados en la literatura. El perfil del paciente con hipotiroidismo subclínico es una mujer de mediana edad sin factores de riesgo cardiovascular en la mitad de casos. Se ha encontrado relación entre hipotiroidismo subclínico e hipertrigliceridemia, pero no con el resto de parámetros del perfil lipídico, otros factores de riesgo cardiovascular o con aumento de dicho riesgo. Sin embargo, un 25% de diabéticos y un 22% de no diabéticos están en situación de riesgo cardiovascular moderado-alto. La posibilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto, así como la asociación con diversas enfermedades y factores de riesgo, aconsejan una gestión adecuada de su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico. Riesgo cardiovascular. Factores de riesgo. Gestante y disfunción tiroidea. Deterioro cognitivo.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism is defined on the basis of elevated biochemical findings: TSH and normal serum free T4, several articles have been associated with an increased risk of overt or symptomatic hypothyroidism and coronary disease when TSH > 10 U_m / L. This thesis attempts to review the evidence for treatment of three specific populations: children and adolescents, pregnant and elderly.

No association between subclinical hypothyroidism and most lipid profile parameters that determine a pro-atherogenic profile, except with hypertriglyceridemia was found.

At the same time investigates whether subclinical hypothyroidism can behave as a cardiovascular risk factor or a modifier thereof, no association with increased cardiovascular risk was found. It also attempts to determine the association between subclinical hypothyroidism and the risk of cognitive impairment or dementia is not well defined. It is developed under performed a review of the current literature in which both diagnosis referred briefly as the treatment of subclinical hypothyroidism where consensus all recommend treatment from TSH > 10 U_m / L, and the justification for conducting universal screening especially in thyroid dysfunction during pregnancy, providing professionals attending these patients a gun making reasoned decisions.

Conclusions: The estimated prevalence of subclinical hypothyroidism is high, reflected in the higher limits in the literature. The profile of patients with subclinical hypothyroidism is a middle-aged woman with no cardiovascular risk factors in half of cases. It has been found relationship between subclinical hypothyroidism and hypertriglyceridemia, but not with the other parameters of the lipid profile, cardiovascular risk factors or with increased risk. However, 25% of diabetes and 22% of non-diabetics are at moderate to high cardiovascular risk. The possibility of progression to overt hypothyroidism and the association with various diseases and risk factors, advise appropriate management of their diagnosis and treatment.

Keywords: Subclinical Hypothyroidism. Cardiovascular risk. Risk factor's. Pregnant and thyroid dysfunction. Cognitive impairment.

I. INTRODUCCION

El concepto de hipotiroidismo subclínico (HSC) está basado en un concepto bioquímico y está definido como la presencia de una concentración elevada de hormona tirotrópica (TSH) sin una elevación concomitante de la concentración de tiroxina (T4) ni triyodotironina (T3) (1) pero no siempre indica la existencia de enfermedad subyacente (2). Tiene una prevalencia variable en la población general (3,4- 10%), que aumenta en torno a la 3ª-6ª décadas de la vida más frecuente en mujeres y es una entidad que suscita múltiples controversias. (3).

Su gran relevancia es la alta probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto, cuatro veces mayor que en controles eutiroideo. La posibilidad de que sea un factor de riesgo cardiovascular se relaciona en numerosos estudios con valores de TSH >10 UI/mL, para los que están documentados eventos coronarios y sobre todo insuficiencia cardíaca. En cuanto a su asociación con la mortalidad, los resultados de los estudios son contradictorios, pero se conoce que el hipotiroidismo (clínico y subclínico) se asocia a mayor mortalidad. Se ha estimado que la carga de enfermedad atribuible al hipotiroidismo subclínico en España supone entre el 1,6% y el 7,3% de los años de vida ajustados por discapacidad cardiovascular. (2)

Coinciden todos los autores en que la progresión a hipotiroidismo manifiesto se asocia a los niveles más altos de TSH y a los anticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO) positivos. Los valores de TSH >10 UI/mL se asocian de manera independiente a la progresión, entre el 17,9% y el 26,8% según los autores, y son el factor predictor más potente encontrado. Los pacientes con TSH moderadamente elevada (5,0-9,9 UI/mL) tienen un bajo riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto y una gran probabilidad de normalizar sus valores. El 80% de las personas con hipotiroidismo subclínico tiene una TSH en suero <10 UI/mL. (3)

El hipotiroidismo subclínico tiene alta prevalencia, no obstante no se recomienda en la población general sino en grupos de riesgo. Su manejo difiere dependiendo de los niveles de TSH, considerando el tratamiento si la misma es mayor de 10 mUI/L. El tratamiento sustitutivo evita la progresión a hipotiroidismo manifiesto y mejora la clínica inespecífica y la patología clínico obstétrica, (4) así como la función cognitiva, los parámetros lipídicos y la función ventricular izquierda. En el 75-80% de los casos, los pacientes se presentan con valores de TSH entre 5 y 10 mUI/L. Por el momento, el tratamiento en este subgrupo debe ser individualizado teniendo en cuenta la edad, presencia de síntomas y condiciones médicas asociadas.

II. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ENFOQUE EN EL TRATAMIENTO, CONSIDERANDO ALGUNAS POBLACIONES ESPECIALES EN LAS CUALES AÚN ES CONTROVERSIAS CUANDO UTILIZAR LEVOTIROXINA.

Disfunción tiroidea subclínica es común una condición en la población general, especialmente en las personas mayores. De hecho, la insuficiencia tiroidea leve o hipotiroidismo subclínico (SHT), está definido por la hormona estimulante de la tiroides en suero (TSH) concentración por encima del límite superior de la referencia rango, con niveles de la T4, libre (T4L) y T3 libre (T3L) normal, representa una de las enfermedades más frecuentemente observados en los ancianos. (3)

Varias entidades patológica han sido asociadas con la etiología del hipotiroidismo subclínico: como tiroiditis autoinmune crónica (la más frecuente); Tiroiditis subaguda en todas sus etiologías (viral, indolora esporádica o posparto); Injuria tiroidea: tiroidectomía parcial, radioyodo, radioterapia externa; Drogas: yoduros (especialmente amiodarona), anti-tiroideos, litio, Interferón α , aminoglutetimida, etionamida, sulfonamidas, sulfonilureas; Hipotiroidismo clínico insuficientemente sustituido (situación observada en aproximadamente el 20% de los casos); Enfermedades infiltrativas con compromiso tiroideo: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, cistinosis, tiroiditis de Riedel, SIDA, linfoma primario de tiroides; Sustancias tóxicas, ambientales e industriales se sabe que están asociados con la patogénesis hipotiroidismo subclínico.

Ello se ha estimado que hipotiroidismo subclínico afecta al 5% -10% de los adultos población con una mayor prevalencia en las mujeres y personas mayores. Sin embargo, se ha demostrado que el suero TSH se eleva en los individuos sanos de edad avanzada normales y, al excluir a las personas cuyos TSH está por debajo del percentil 97.5 para la edad (en torno al 7 mUI / L en octogenarios) la prevalencia real de SHT es probable inferior (5).

La mayoría de los sujetos con SHT no muestran síntomas específicos, mientras que otras experimentan síntomas que se asemejan a los observados en hipotiroidismo manifiesto, aunque en menor medida (5), del 25% al 50% de los pacientes presenta síntomas inespecíficos: cansancio, sequedad de piel, aumento de peso, somnolencia, alopecia, intolerancia al frío, deterioro de la memoria, etc. Esta falta de especificidad y el inicio insidioso hacen que dichos síntomas sean atribuidos al envejecimiento, la menopausia u otros trastornos como la enfermedad de Parkinson, la depresión o la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en la mayoría de los casos el origen es tiroideo primario, sin llegar al 5% los de origen supratiroideo.(3)

Dado que el diagnóstico está basado en parámetros bioquímicos, debe definirse el límite superior normal de TSH en individuos libres de enfermedad. Diversos estudios poblacionales se refieren al nivel de corte de TSH presentaba una media de TSH de 1.39 mUI/L y los percentilos 2.5 y 97.5 correspondían a una media de TSH de 0.45 y 4.12 mUI/L respectivamente. En base a estos resultados algunos autores proponen bajar el límite superior a valores cercanos a 3 mUI/L. En opinión de otros autores este descenso implicaría un enorme incremento en el diagnóstico de una dudosa hipofunción tiroidea SC sin que existan actualmente evidencias de beneficios clínicos y terapéuticos.

Este panel recomienda mantener el valor tradicionalmente utilizado y acepta un nivel de corte superior de TSH de 4.5 mUI/L medida por métodos de 3ra generación. De todos modos valores de TSH entre 3 y 4.5 mUI/L deben interpretarse según el contexto individual (edad, presencia de autoinmunidad o de dislipemia, deseo de embarazo, etc.) y en función del mismo se condicionará el seguimiento y eventual tratamiento.

Debido a esto se le puede clasificar al hipotiroidismo subclínico grado I con valores TSH 3-9.9 mUI/L, grado II con valores TSH 10-20 mUI/L, grado III con valores TSH de > 20 mUI/L pero en todos característicos es que los valores de T4 Libre se mantengan normales.

En la evaluación del HSC la Asociación Europea de Tiroides (ETA) recomienda repetir las pruebas de función tiroidea en un intervalo de 2 a 3 meses (asociando la medición de anticuerpos antiperoxidasa TPOAb).(3)

La positividad de los TPOAb no sólo confirma la etiología autoinmune sino que también predice un mayor riesgo de progresión al hipotiroidismo franco. Por lo tanto el panel considera recomendable la determinación de los TPOAb en alguna de las evaluaciones confirmatorias.

Coinciden todos los autores en que la progresión a hipotiroidismo manifiesto se asocia a los niveles más altos de TSH y a los anticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO) positivos. Los valores de TSH >10 UI/mL se asocian de manera independiente a la progresión, entre el 17,9% y el 26,8% según los autores, y son el factor predictor más potente encontrado. Los pacientes con TSH moderadamente elevada (5,0-9,9 μ UI/mL) tienen un bajo riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto y una gran probabilidad de normalizar sus valores. El 80% de las personas con hipotiroidismo subclínico tiene una TSH en suero <10 μ UI/mL.

En cuanto a su evolución espontánea, hay diferencias notables entre los estudios. Son comunes las transiciones entre eutiroidismo e hipotiroidismo subclínico. En seguimientos de 4 años, la persistencia del hipotiroidismo subclínico varía del 36% al 56%, y su reversión a eutiroidismo del 37% al 53%.

En la actualidad nadie contempla el cribado poblacional, y en general se aconseja el estudio ante síntomas inespecíficos de hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, estos datos están avivando el debate sobre si debe realizarse el cribado del hipotiroidismo subclínico (ya sea para tratarlo o para controlarlo) y, si es así, en qué grupos de riesgo. La distribución de la prevalencia por edad, sexo y otras variables de interés.

Numerosos autores recomiendan la detección de los trastornos tiroideos, en especial en la población con mayor riesgo. En los ancianos se justifica por la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico no sospechado. Una gran proporción de la población de Estados Unidos tiene evidencia clínica de enfermedad tiroidea sin saberlo, lo que apoyaría el cribado para su detección precoz. Algunos pacientes de aspecto clínico eutiroides (asintomáticos) muestran alteraciones de laboratorio que indican una insuficiencia tiroidea precoz.(5)

A. Riesgo cardiovascular en el hipotiroidismo subclínico.

El sistema cardiovascular es el mayor blanco de acción de las hormonas tiroideas y obviamente los cambios hemodinámicos dependen de la severidad de la deficiencia de ellas.

Los cambios más frecuentes que ocurren en pacientes hipotiroideos son: aumento de la resistencia vascular sistémica, disfunción diastólica, reducida función sistólica y disminución de la pre-carga cardíaca. Además, factores pro-aterogénicos como la dislipemia, la hipertensión arterial y la disfunción endotelial, también se han vinculado con el hipotiroidismo subclínico.

Tres factores principales pueden contribuir en la fisiopatología de la hipertensión sistémica en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. El primero y más ampliamente reconocido es el incremento de la resistencia vascular sistémica; el segundo es el aumento de la rigidez arterial que resulta de la infiltración mixedematosa; y el tercero es la disfunción endotelial.

El hipotiroidismo, clínico y subclínico, ha sido asociado con un estado reversible de disfunción endotelial, que puede ser responsable de la hipertensión arterial y del riesgo incrementado de aterosclerosis. A medida que la TSH se incrementa, los valores de vasodilatación mediada por flujo disminuyen, señalando la presencia de disfunción endotelial. Entre las posibles causas de la misma se encontrarían la dislipidemia y la presencia de sustancias inflamatorias que actuarían en forma indirecta. Las hormonas tiroideas también tendrían un efecto directo sobre el vaso. La alteración cardiovascular más constantemente encontrada en el hipotiroidismo subclínico es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, caracterizada por una relajación miocárdica lenta y un retardo en el llenado ventricular.

Los resultados concernientes a la disfunción sistólica en reposo no son firmes, aún estudiados con nuevos métodos más sensibles, como la resonancia magnética y el eco-doppler.

Todas las alteraciones cardiovasculares demostradas en pacientes con hipotiroidismo subclínico son similares a aquellas observadas en el hipotiroidismo manifiesto. Esto sugiere que existe una continuidad en los cambios cardíacos que ocurren entre el hipotiroidismo leve, subclínico y clínico. (3)

En cuanto al tema del cribado de hipotiroidismo subclínico, habría que mencionar que los sujetos con mayor riesgo cardiovascular o con otros factores de riesgo cardiovascular preexistentes podrían beneficiarse del mismo y de un tratamiento con levotiroxina. De hecho, el cribado de hipotiroidismo realizado cada 5 años podría ser eficaz en pacientes mayores de 35 años, siendo similar en términos de coste-efectividad a otras prácticas preventivas aceptadas (cáncer de mama o hipertensión), radicando el beneficio del mismo en un tratamiento temprano del hipotiroidismo y la disminución de eventos cardiovasculares adversos, encontrándose el mayor beneficio en términos de coste-efectividad en mujeres ancianas. Sin embargo, los datos que muestren una disminución de eventos cardiovasculares con dicho tratamiento son limitados, pareciendo disminuir los

eventos isquémicos coronarios, sin demostrarse beneficio en pacientes mayores de 70 años. Ahora bien, suponiendo que el hipotiroidismo subclínico se relacionase con un mayor riesgo cardiovascular o fuese un potenciador de factores de riesgo para dichas enfermedades, surgiría la cuestión desde este punto de vista de quienes se podrían beneficiar de su cribado y un eventual tratamiento con levotiroxina.

Tomando como base el riesgo cardiovascular estimado y la existencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, existen datos que podrían justificar una determinación de TSH en los siguientes individuos, independientemente de las estrategias de cribado de patología tiroidea establecidas: tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, dislipemias hereditarias, colesterol plasmático 200-239 mg/dl, tensión arterial mayor o igual a 140 / 90 mmHg., enfermedad cardiovascular establecida, presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular o una estimación de riesgo según el método Framingham mayor al 20% y en síndrome metabólico establecido.(3)

La relación del hipotiroidismo subclínico el perfil lipídico es variable. El hallazgo de un potencial efecto pro-aterogénico en relación con el incremento de TSH podría justificar un cribado y tratamiento del hipotiroidismo subclínico, obteniéndose el mayor beneficio en hipercolesterolemia establecida. Ello sería interesante como coadyuvante en situaciones en que no se consigue un control lipídico con las terapias habituales y en pacientes que precisan un control más estricto.

En estudio hemos encontrado una relación con el incremento de los triglicéridos y, aunque el colesterol total y LDL se elevan a mayor valor de TSH, no hemos encontrado relación estadísticamente significativa. La trascendencia de dicho hallazgo es que la hipertrigliceridemia, está asociada de forma independiente con un aumento del riesgo cardiovascular y de mortalidad en pacientes con coronariopatía conocida, lo que podría justificar el tratamiento en algunos de nuestros pacientes. Por otro lado, una TSH elevada podría condicionar un incremento relativo del riesgo de coronariopatía, incluso con niveles bajos de colesterol sérico, constituyendo un indicador de riesgo cardiovascular, con mayor riesgo de aterosclerosis y de infarto agudo de miocardio.

En varios estudios sujetos mayores de 85 años se encontró un rol protector del Hipotiroidismo subclínico en relación a la tasa de mortalidad en general y de morbimortalidad cardiovascular en particular. Dichos pacientes tenían una media de TSH de 4,8 mUI/L. Por el contrario, el mayor riesgo de enfermedad coronaria ha sido observado en pacientes con Hipotiroidismo subclínico menores de 60 años con TSH entre 4 y 10 mUI/L.(3)

B. Función cognitiva y hipotiroidismo subclínico

El efecto de SHT sobre la función cognitiva ha sido investigado en varios estudios preclínicos y un crecimiento la evidencia ha sugerido un vínculo relevante entre hormonas tiroideas y el sistema nervioso central (CNS) (1).

Los resultados son conflictivos pero se acepta que en general no hay demasiadas diferencias en función neuropsicológica, síntomas depresivos, humor y memoria (excepto, tal vez, una ligera afectación de la memoria laboral pero no otras funciones de la

memoria), comprobadas en estudios con Resonancia Magnetica Nuclear entre pacientes con Hipotiroidismo subclínico y eutiroides.

En general, esta revisión sistemática y meta-análisis indica que insuficiencia tiroidea leve no está asociado con ninguna alteración definitiva, definidos por el diagnóstico de demencia o la disminución de la función cognitiva en el MMSE. Durante la última 3 décadas, un gran número de estudios investigaron la relación entre SHT y el deterioro cognitivo, sin embargo, estos estudios presentan una gran heterogeneidad en la inscrito población, en especial para la edad, el género y la clínica ajuste. Estas diferencias se deben tomar en cuenta al analizar los criterios de valoración clínicos del estudio individual y, como sugiere nuestro análisis en variable combinada y el riesgo de demencia, insuficiencia tiroidea leve puede conducir a alteraciones cognitivas y aumento en el riesgo de demencia en las personas menores de 75 años. Este hallazgo deben interpretarse con precaución teniendo en cuenta que era no se ha confirmado mediante el análisis de la edad estratificada diferencia de medias de las puntuaciones del MMSE. Sin embargo, vale la pena mencionar que la baja sensibilidad de MMSE, sobre todo para la detección baja deterioro / leve cognición y el efecto techo esta escala hizo la puntuación MMSE concluyentes para muy ligero déficit de la función cognitiva.

De acuerdo con la NHANES estudio, el percentil 97.fifth de TSH sérica normal es 3.9 mUI / L en los individuos menores de 49 años y 6.3 en los mayores de 80. En otras palabras, es probable que por el mismo valor de TSH sérica individuos jóvenes tenía "cierto" insuficiencia tiroidea leve, mientras que los mayores de 80 años no lo hicieron. Esto podría haber llevado a una subestimación del riesgo de alteración cognitiva asociada con SHT en los ancianos.

Otro resultado interesante de la presente meta-análisis es representada por la relación positiva significativa entre el OR para el punto final y el suero compuesto TSH valor en grupos SHT, aunque este resultado se ha observado servido en una evaluación secundaria de 5 estudios. Este hallazgo sugeriría que el deterioro cognitivo es cada vez más relacionados en la medida de insuficiencia tiroidea, en línea con la recomendación de las directrices internacionales para el diagnóstico la demencia. Por último, no nos confirmamos un género susceptibilidad a SHT, según lo informado por Tan et al en un longitudinal estudio.

La inclusión de las personas que toman la hormona tiroidea la terapia de reemplazo se permite sólo en tres estudios (temas que se inscriben menores de 75 años). Un asociación de SHT con alteraciones cognitivas y el aumento riesgo de demencia se mostró, sin embargo, en dos de los tres estudios. Por lo tanto, la inclusión de los pacientes que toman terapia levotiroxina(LT4) parece no interferir con el resultado principal de la meta-análisis.

En este contexto, podría ser interesante para evaluar el efecto potencial de la terapia de reemplazo LT4 sobre la cognición. Pero existen escasos datos sobre este tema, por lo general obtenido en personas jóvenes, sin diseño del estudio aleatorizado.

Tomando en conjunto nuestros resultados, podemos concluir que una posible interacción entre la deficiencia tiroidea leve y función sistema nervioso central podría estar presente en sujetos menores de 75 año, mientras que ningún efecto fue documentado en los más

ancianos >75 años. En este contexto, vale la pena señalar que un parecido cifra ha sido descrita también por cardiovascular y riesgo de accidente cerebrovascular de los pacientes SHT(5).

III. TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. ¿CUÁNDO TRATAR Y CUÁNDO NO TRATAR?

En cuanto al tratamiento de esta entidad, diversos grupos de consenso (American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists) sugieren tratar con cifras superiores a 10 mUI/ml basándose en una asociación teórica con la aterosclerosis, el infarto de miocardio o una eventual progresión a una forma clínica de hipotiroidismo. Hay pocos datos sobre si tratar con cifras entre 4,5 y 10 mUI/l reporta beneficio, sin recomendarse el tratamiento de rutina, pero sí una monitorización de la TSH cada 6-12 meses. No obstante, las modificaciones en el perfil lipídico derivadas del tratamiento pueden ser cardioprotectoras. De hecho, algunos expertos sugieren que la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular es de por sí una razón para iniciar tratamiento con TSH < 10 mUI/L. (3)

No obstante, el tratamiento sustitutivo evita la progresión a hipotiroidismo manifiesto y mejora la clínica inespecífica y la patología clínico-obstétrica, así como la función cognitiva, los parámetros lipídicos y la función ventricular izquierda. En nuestro estudio se observa que la TSH está más cerca de los valores normales cuando el hipotiroidismo subclínico conocido se encuentra en tratamiento que cuando no lo está. Análisis más específicos de los datos de nuestro trabajo podrán confirmar si también la clínica se ve afectada por la falta de tratamiento de sustitución. (2)

Por lo que consensúa lo siguiente:

- 1.- Tratamiento de rutina con TSH mayor de 10 mUI/L.
- 2.- Considerar tratamiento con valores de TSH entre 4,5 y 10 mUI/L, en las siguientes situaciones:
 - Disfunción ovulatoria / Infertilidad (siempre)
 - Embarazo e intención de embarazo (siempre)
 - Síntomas/signos compatibles con Hipotiroidismo subclinico
 - Bocio nodular o difuso
 - Hipotiroidismo autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto)
 - Hipotiroidismo posquirúrgico (siempre en pacientes con oftalmopatía).
 - Autoinmunidad extratiroidea.
 - Factores de riesgo cardiovascular, particularmente en individuos menores de 60 años. (2)

A. En qué casos suspender y reevaluar

- 1.- Para confirmar diagnóstico cuando los elementos que lo avalan son insuficientes.

2.- Para confirmar persistencia o transitoriedad por ejemplo en Hipotiroidismo subclínico diagnosticado durante la adolescencia o en el posparto. También en aquellos casos que suprimen TSH aún con dosis menores a las calculadas según peso corporal. La recuperación espontánea de la función tiroidea se ha descrito entre el 5 y el 61,5% de los casos. Los mayores porcentajes corresponden a pacientes con TPOAb negativos.

IV. DOSIS DE LEVOTIROXINA (L-T4)

El tratamiento de reemplazo siempre debe realizarse con L-T4. Se recomienda utilizar dosis de 1.1-1.2 µg/Kg/día, dosis menores a las requeridas en el hipotiroidismo franco.

A. Nivel deseable de TSH bajo tratamiento con L-T4

El panel recomienda lograr niveles de TSH entre 1 y 2,5 mUI/L. Casos particulares corresponden a:

- 1.- Mujeres con infertilidad, intención de embarazo y embarazo, para las cuales el nivel óptimo de TSH recomendable es alrededor de 1mUI/L con el objetivo de minimizar los incrementos posteriores que habitualmente se requieren en estas situaciones.
- 2.- Cardiópatas/Añosos mayores de 70 años. El nivel deseado de TSH suele ser mayor, oscilando alrededor del límite superior del valor normal de referencia.(3)

B. Evaluación del beneficio del tratamiento:

El objetivo del tratamiento del Hipotiroidismo Subclínico procura:

- 1.- Evitar la progresión al hipotiroidismo clínico. La progresión está directamente relacionada con los mayores niveles de TSH y la positividad de los TPOAb.
- 2.- Corregir síntomas y signos, especialmente los relacionados con la función cognitiva. Si bien, puede no haber demasiadas diferencias entre Hipotiroidismo subclínico y eutiroideos, es razonable tener en cuenta esta sintomatología en el momento de la decisión terapéutica.
- 3.- Normalizar la dislipemia.
- 4.- Disminuir la mortalidad cardiovascular.

C. Monitoreo del tratamiento:

Puede administrarse la dosis plena calculada de L-T4 en pacientes jóvenes exentos de riesgo.

El panel aconseja la evaluación de signos, síntomas y monitoreo de los valores de TSH en no menos de 90 días de estar recibiendo la dosis indicada. Las mujeres que se embarazadas o planeen hacerlo deben estar advertidas de concurrir al médico inmediatamente para evaluar el reajuste de dosis. Confirmado el embarazo, recomendamos efectuar controles según evaluación de cada caso en particular siendo mensuales en la mayoría de los mismos.

El riesgo asociado con la terapia de reemplazo con L-T4 en pacientes con Hipotiroidismo Subclínico podría ocurrir en pacientes:

- 1) que tengan una enfermedad coronaria clínicamente establecida
- 2) con enfermedad coronaria subyacente, especialmente añosos. El tratamiento en estos casos debe iniciarse con dosis mínimas y aumentos con estricta vigilancia clínica y bioquímica.
- 3) con hipertiroidismo subclínico iatrogénico debido a sobredosis hormonal.

Esta situación se observa en aproximadamente el 20% de los pacientes sustituidos con hormona tiroidea. En lo que respecta a cómo prevenir el riesgo de sobre tratamiento es imprescindible el monitoreo bioquímico periódico. El panel recomienda hacerlo cada 6 a 12 meses, a menos que algún factor de los evaluados se modifique.(2)

V. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y POBLACIONES ESPECIALES

El hipotiroidismo subclínico en base a poblaciones especiales se detallara con más precisión:

A. NIÑOS Y ADOLESCENTES

En niños la prevalencia es menor al 2% y a pesar de los pocos estudios realizados, parece ser una patología de características benignas con alta probabilidad de remisión y bajo riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico. El riesgo de hipotiroidismo sintomático es de 0-28,8%. La hormonogénesis tiroidea tiene características especiales en este grupo etario: Niveles de TSH >5 mUI/L pueden ser considerados anormales hasta después del mes de edad y los niveles de T4 libre son mayores en los jóvenes, por lo tanto es necesario valores estandarizados para cada edad. Las hormonas tiroideas son trascendentales para la maduración cerebral los primeros 3 años, y la tiroides tiene mayor susceptibilidad a la radiación en estas edades. Las causas son más frecuentemente idiopáticas, perinatales y genéticas, siendo la autoinmunidad más común en adolescentes (tiroiditis crónica autoinmune), así como la persistencia de la enfermedad. Los factores predictivos de progresión en este grupo que se han descrito son: TSH >7,5 mUI/L y sexo femenino.

El Hipotiroidismo Subclínico es más frecuente en niños prematuros, pequeños para la edad gestacional, fertilización in vitro y trisomía 21, donde la prevalencia aumenta hasta 3-60%. Entre otros factores se encuentra la presencia de bocio, TgAb (Anticuerpos anti-tiroglobulina) elevados, presencia de enfermedad celiaca y aumento progresivo de TPOAb. Aunque los estudios son pocos y algunos controversiales no se ha relacionado el HSC con problemas en el neurodesarrollo o en el crecimiento, ya sea con o sin tratamiento. En relación con la presión arterial se demostró relación entre niveles elevados de TSH y elevaciones de presión sistólica y diastólica, aumentando el riesgo de hipertensión en niños pero no así en adolescentes. A pesar de todos los hallazgos descritos, se recomienda:

- Niños >1 mes cuyos niveles de TSH fallan en normalizar es necesario dar tratamiento hasta los 3 años de edad, cuando el desarrollo cerebral ya no es dependiente de hormonas tiroideas.

- Si la TSH persiste elevada se recomienda realizar estudios de imagen para descartar anomalías morfológicas de la glándula así como estudio de anomalías genéticas.
- En pacientes con trisomía 21 se recomienda un monitoreo regular, debido al alto riesgo de progresión.
- El monitoreo cada 6-12 meses se sugiere en pacientes con TPOAb y/o TgAb elevados.
- En este momento no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento rutinario en niños con Hipotiroidismo Subclínico y TSH <10 m U/L con T4 normal.(1)

B. EMBARAZO

Durante la gestación se producen cambios fisiológicos que se ven reflejados en los resultados de las pruebas de función tiroidea, de forma que, si no se tienen en cuenta, estas podrían valorarse como alteradas.

Los más importantes se deben a un aumento en las concentraciones de proteína transportadora de Hormona Tiroidea(TBG) y la estimulación del receptor de tirotropina (TSH) por la gonadotropina coriónica (hCG). La concentración de TBG se duplica (aumenta su producción y disminuye su aclaramiento), incrementándose los niveles de tiroxina y triyodotironina totales (T4T y T3T); como consecuencia, para mantener una adecuada concentración de Hormonas Tiroideas libres (T4L y T3L) el tiroides debe aumentar su producción. Por otra parte la hCG presenta una considerable homología con la TSH, resultando en una actividad estimuladora tiroidea débil y proporcional a los niveles de hCG. Las concentraciones de hCG aumentan pronto tras la fecundación, con un pico máximo a las 10-12 semanas, llevando a un incremento en la producción de Hormonas Tiroideas una reducción paralela de la TSH, de forma que en primer trimestre de gestación la TSH puede ser aparentemente baja hasta en un 10-20% de gestantes sanas, simulando transitoriamente un hipertiroidismo subclínico que puede ser considerado un hallazgo fisiológico. En el segundo trimestre de gestación la secreción de hCG y la concentración de Hormonas Tiroideas libres disminuyen y la TSH se normaliza.

Valores de referencia TSH en el embarazo que en el primer trimestre valor de TSH es de 0.1-2.5 mUI/L., en el segundo trimestre el valor es de 0.2-3.0 mUI/L., en el tercer trimestre el valor de TSH es de 0.3-3.5 mUI/L.

Debido a estos cambios los valores de Hormonas Tiroideas durante la gestación, y dependiendo también del momento de esta, pueden ser diferentes de los valores de referencia (VR) previos, siendo necesario disponer de rangos analíticos específicos de Hormonas Tiroideas por trimestres y en cada población de referencia. (4)

El Hipotiroidismo Subclínico es aún más frecuente que el hipotiroidismo sintomático, con una incidencia de cerca del 2%, alcanzando hasta 13% en regiones al norte en España. El diagnóstico en embarazo se basa en el mismo concepto que en la población general, pero en este caso se habla de concentraciones elevadas de TSH comparadas con los valores

de referencia en embarazo de acuerdo al trimestre de edad gestacional. Es una patología de especial importancia en el embarazo debido a su asociación, en algunos estudios, con hipertensión gestacional, preeclampsia y pérdida gestacional. Además de la asociación clásica y mundialmente conocida entre Hipotiroidismo Subclínico y retraso en el desarrollo cognitivo y neurológico la cual no se ha demostrado en la totalidad de los estudios realizados (pero sí en la mayoría), reportes recientes sugieren un riesgo aumentado en el desarrollo de diabetes en HSC, demostrando a su vez un riesgo mayor proporcional al aumento en la concentración de TSH. (1)

Se recomienda planificar la gestación para mantener una TSH por debajo de 2,5 μ UI/ml al comienzo de la misma. Al confirmar la gestación se aumentará la dosis de tiroxina en un 25-30% (de media 25 mcg/día). Se realizarán controles de HT (TSH, T4L) y ajustes de dosis si procede cada 4-6 semanas durante las 20 primeras SG, y ya ajustada la dosis, coincidentes con las analíticas de segundo trimestre (24 semanas) y tercer trimestre (32-36 semanas) para evitar multiextracciones innecesarias. Para el ajuste de tratamiento se tendrán en cuenta los VR de TSH que recomiendan las diferentes sociedades científicas en caso de que no existan VR locales (SEEN, *The Endocrine Society*, ATA). En caso de TSH elevada se propone incrementar la dosis entre 25-75 mcg sobre la dosis previa.

El hierro puede reducir la absorción de la levotiroxina cuando se administran conjuntamente, por lo que se recomienda un intervalo entre ambos de más de 4 h.

Proponemos determinar al menos en una analítica, preferiblemente en segundo trimestre, Ac anti receptor de TSH (TRAb) si la paciente sufre un hipotiroidismo iatrogénico tras tratamiento definitivo de un hipertiroidismo previo.

Proponemos:

1. Hipotiroidismo Subclínico y TPO positivos iniciar tratamiento con levotiroxina.
2. Hipotiroidismo Subclínico y TPO negativos no existe evidencia suficiente respecto a la recomendación de tratamiento. Sugerimos iniciar tratamiento cuando TSH > 4 mUI/L. Dado que los Valor Referencial realizados en gestantes en primer trimestre en nuestro medio difieren significativamente de los propuestos por la ATA, probablemente sea más razonable iniciar tratamiento por encima del P97.5 independientemente del nivel de TPO.

Sugerencia de dosis de inicio con levotiroxina:

- TSH > P97.5 y < 5 mUI/L (o en su defecto 2,5-5): 25-50 μ g.
- TSH 5-8 mUI/L: 50-75 μ g.
- TSH > 8 mUI/L: 75-100 μ g.

Como alternativa iniciar a dosis media de 1,2 μ g/kg en hipotiroidismo Subclínico y 2 μ g/kg en hipotiroidismo Clínico. Considerar, en caso de que el tratamiento se vaya a iniciar a dosis altas (\geq 100 μ g/día), un inicio progresivo.

Se realizarán controles de función tiroidea (TSH, T4L) y ajustes de dosis igual que en el apartado anterior.

a. Gestantes con anticuerpos antiperoxidasa positivos conocidos sin disfunción tiroidea previa

Se realizará analítica en la primera visita de gestación. Si TSH > P97.5 para Valor Referencial propios (o en su defecto > 2,5 µU/ml) en primer trimestre se iniciará tratamiento con levotiroxina. La frecuencia de controles analíticos será similar a la descrita previamente. No recomendamos monitorizar Ac antitiroideos durante la gestación, salvo en antecedentes de hipertiroidismo.

b. Posparto

Recomendamos disminuir la dosis de levotiroxina hasta la que estuviese tomando previamente a la concepción. Se repetirá analítica a las 6-8 semanas de la reducción de dosis, dado que en pacientes con tiroiditis de Hashimoto se ha descrito que hasta en un 50% de los casos es necesario modificar las dosis respecto a la preconcepcional. La lactancia natural se considera compatible con el tratamiento con levotiroxina.(4)

C. ADULTOS MAYORES

La glándula tiroides aumenta ligeramente con la edad, el aclaramiento de tiroxina disminuye pero la producción aumenta debido a una disminución en la secreción de TSH y se considera que no hay cambios significativos en la concentración de T4 (tanto libre como total). Múltiples estudios han demostrado que existe un aumento en la concentración de TSH proporcional a la edad, es decir, adultos mayores de 60 años manejan niveles de TSH más altos que los de adultos jóvenes y se encuentran asintomáticos por lo que se considera un aumento normal o fisiológico. Alrededor del 10% de adultos mayores de 80 años sanos tendrán TSH mayor a 4.5 mUI/L en comparación con menos del 1% en adultos entre 30 y 50 años sanos. A partir de lo anterior cualquier decisión que se tome en el tratamiento del Hipotiroidismo Subclínico en adultos mayores (60- 70 años) debe utilizar valores de referencia edad-específicos e incluir una evaluación del riesgo cardiovascular preexistente, el grado de elevación de TSH y las comorbilidades del paciente.

En este grupo etáreo sí existe un consenso generalizado: En pacientes mayores de 65 años con Hipotiroidismo Subclínico sin sintomatología asociada no es prudente iniciar tratamiento con el único propósito de reducir mortalidad y morbilidad cardiovascular. Específicamente en la población adulta mayor las consecuencias del HSC se consideran mínimas y el tratamiento de rutina no necesariamente conlleva un beneficio, además de que niveles levemente elevados de TSH podrían ser beneficiosos en los adultos mayores.

En pacientes mayores de 80 años con TSH < 10 m U/L se recomienda evitar el tratamiento hormonal. Otras recomendaciones de la ETA y diversas asociaciones indican que en pacientes con enfermedad cardíaca establecida la dosis de inicio debe ser menor con aumento graduales de la misma, con mediciones de TSH a los 2 meses de iniciado el tratamiento y con una meta de tratamiento un poco más modesta y no tan estricta para los adultos mayores (TSH entre 1-5 m U/L).(1)

VI. CIERRE

A. CONCLUSIONES

El hipotiroidismo subclínico tiene una prevalencia estimada alta, en los límites superiores reflejados en la literatura. El perfil del paciente con hipotiroidismo subclínico es una mujer de mediana edad sin factores de riesgo cardiovascular en la mitad de casos. No obstante su pesquisa no se recomienda en la población general sino en grupos de riesgo. Su manejo difiere dependiendo de los niveles de TSH, considerando el tratamiento si la misma es mayor de 10 mUI/L. El tratamiento sustitutivo evita la progresión a hipotiroidismo manifiesto y mejora la clínica inespecífica y la patología clínico obstétrica, así como la función cognitiva, los parámetros lipídicos y la función ventricular izquierda. En el 75-80% de los casos, los pacientes se presentan con valores de TSH entre 5 y 10 mUI/L. Por el momento, el tratamiento en este subgrupo debe ser individualizado teniendo en cuenta la edad, presencia de síntomas y condiciones médicas asociadas.

La evidencia actual muestra que la población de edad media se beneficia más del tratamiento que los añosos. La presencia de un Hipotiroidismo subclínico durante el embarazo impone obligatoriedad de tratamiento dado que disminuye la morbimortalidad materno-fetal.

En el hipotiroidismo subclínico, llama la atención una menor prevalencia de hipercolesterolemia, sin encontrarse relación entre elevación de TSH y un perfil lipídico desfavorable, salvo por una relación con hipertrigliceridemia.

No se ha encontrado relación entre los niveles de TSH y el riesgo cardiovascular estimado por el método Framingham, hallándose por lo general un riesgo cardiovascular bajo, que podría estar condicionado por las características epidemiológicas de los sujetos analizados, aunque destaca una prevalencia de diabetes de casi el 25% y que un 22 % de sujetos están en situación de riesgo cardiovascular moderado o alto.

B. RECOMENDACIONES:

- Realizar muchas más investigaciones porque hasta el momento no se ha podido tener un consenso concreto de cuál es el tratamiento del hipotiroidismo subclínico y en qué momento sería oportuno iniciar el tratamiento , en expensas de las poblaciones especiales, puesto que información actualizada de esto no es tan concreta y cuáles son las excepciones al realizar el tratamiento.
- En las siguientes investigaciones, se permita utilizar bibliografía de hace por lo menos 5 años, puesto que la información actualizada básicamente es muy específica y no abarca a todo el tema causando un poco de problema al momento de redactar el escrito.

I. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. ABELLÁN, Berny Roldán, et al. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN POBLACIONES ESPECIALES: NIÑOS Y ADOLESCENTES, EMBARAZO Y ADULTOS MAYORES. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA*, 2015, vol. 72, no 615, p. 493-497. Disponible en <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/615/art49.pdf> (ultimo acceso 3 octubre)
2. HIDALGO, Ana Isabel Mariscal, et al. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportunista de la población de Castilla y León. *Gaceta Sanitaria*, 2015, vol. 29, no 2, p. 105-111. Disponible en <http://www.gacetasanitaria.org/es/hipotiroidismo-subclinico-una-muestra-oportunista/articulo/S0213911114002544/> (ultimo acceso 3 octubre)
3. RUBIO, María Antonia López, et al. Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular. *NUTRICION HOSPITALARIA*, 2015, vol. 31, no n05, p. 2095-2102. Disponible <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/8740.pdf> (ultimo acceso 3 octubre)
4. FERNÁNDEZ, P. Santiago, et al. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 2015. Disponible <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359315000337>(ultimo acceso 4 octubre)
5. PASQUALETTI, Giuseppe, et al. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, p. jc. 2015-2046. Disponible en <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2015-2046> (ultimo acceso 4 octubre)

Urkund Analysis Result

Analysed Document: JENNIFFER XIOMARA LITARDO AREVALO.docx (D16310207)
Submitted: 2015-11-20 22:00:00
Submitted By: jey_litard4591@hotmail.com
Significance: 5 %

Sources included in the report:

<http://www.saedyn.es/wp-content/uploads/2015/05/Difuncion.Tiroidea.Gestaci%C3%B3n.pdf>

Instances where selected sources appear:

10