

## **RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO DE HIPOTIROIDISMO EN LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y LABORAL**

### ***ABSTRACT***

El objetivo del presente documento es establecer unas recomendaciones, a partir de la evidencia científica publicada, que justifiquen la detección activa de HP mediante la realización de un screening en mujeres en edad fértil y laboral, y en consecuencia permitan su diagnóstico precoz. Para ello, la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo (SEMST), ha realizado una recopilación y revisión de la documentación procedente de la bibliografía publicada basada en la evidencia. Al igual que el resto de enfermedades del tiroides, el hipotiroidismo (HP) es más frecuente en el sexo femenino y es coincidente con la edad laboral. Afecta al 2% de las mujeres adultas y al 0,1-0,2% de los hombres. Es a partir de los 40-50 años cuando las mujeres tienden a desarrollar con más frecuencia hipotiroidismo de causa autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Sin embargo, el inicio del hipotiroidismo se asocia con frecuencia a la maternidad y al periodo postparto, igualmente propenso a la aparición de este problema.

El hipotiroidismo afecta con frecuencia el estado de salud general de los adultos, sus capacidades cognitivas y su calidad de vida. El HP subclínico se asocia con hipercolesterolemia reversible, disfunción cognitiva, y pérdida de densidad ósea. Las mujeres con hipotiroidismo sin tratamiento presentan un aumento del riesgo cardiovascular y en caso de embarazo, se incrementa el riesgo de defectos congénitos en el recién nacido. La identificación precoz del hipotiroidismo subclínico y clínico, la búsqueda de marcadores de aterosclerosis subclínica y la implementación de cambios en el estilo de vida son elementos clave para la mejoría de los síntomas y de los parámetros analíticos. Asimismo, con un diagnóstico precoz y la instauración adecuada

del tratamiento del HP durante el embarazo estará garantizado un curso normal de la gestación y sin daños para el niño.

Se estima que cerca del 50% de los casos se diagnostica por casualidad ya que existe ausencia de signos en las fases tempranas. Sin embargo, el diagnóstico del hipotiroidismo es simple, preciso y eficaz. Actualmente se dispone de pruebas de laboratorio con elevado rendimiento diagnóstico que permiten la cuantificación rápida de la concentración sérica de la TSH y de las hormonas tiroideas. Esta técnica no está asociada a un coste relevante.

La patología tiroidea es un motivo de consulta frecuente. El conocimiento de la situación de la patología tiroidea en las consultas de atención primaria y la detección de la enfermedad en los exámenes de rutina como parte de los controles de salud facilitarían en gran medida su manejo. La elevada prevalencia de esta patología en la población femenina y los riesgos asociados en las mujeres adultas en edad laboral que no son diagnosticadas, justificaría la realización de un screening mediante la cuantificación de la TSH. Se ha estudiado que este procedimiento resultaría más coste-efectivo respecto a otras estrategias empleadas en la detección precoz de otras patologías.

## **Introducción**

El hipotiroidismo (HP) es el síndrome que resulta de la disminución de la producción y secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) como consecuencia de una alteración funcional u orgánica de la glándula tiroides, o de un déficit en la secreción de tirotrópina (TSH). En su mayor parte se debe a alteraciones en el tiroides (hipotiroidismo primario), apareciendo un aumento de la secreción de TSH como consecuencia de la retroalimentación negativa entre la T4 y el sistema TRH-TSH. En los adultos las causas más comunes son: la tiroiditis de Hashimoto; la tiroiditis subaguda (de Quervain); la tiroidectomía y el tratamiento con yodo radiactivo o con radioterapia en la región cervical. Asimismo, el hipotiroidismo también puede aparecer como consecuencia del tratamiento con diversos medicamentos<sup>1,2</sup>.

Las manifestaciones clínicas del HP son variables entre los individuos<sup>3</sup> y no específicas, ya que alrededor de un 20% de la población eutiroides declara presentar al menos cuatro de los síntomas más característicos (cansancio, aumento de peso, piel seca, intolerancia al frío, estreñimiento, debilidad muscular, bradicardia, voz ronca, hinchazón de los ojos, o pérdida de memoria). En la mayoría de los casos el

tiroides casi nunca es palpable. Otros hallazgos menos frecuentes, relacionados con el HP grave incluyen síndrome del túnel carpiano, apnea, hiperprolactinemia, galactorrea e hiponatremia<sup>4</sup>.

Las enfermedades tiroideas son 10 veces más frecuentes en las mujeres. La prevalencia del hipotiroidismo subclínico es del 7,9% (3-15% según diferentes estudios). La incidencia, calculada en un área sin déficit de yodo en España, es de 45 casos por cada 100.000 habitantes al año<sup>5</sup>. Adicionalmente cabe destacar que la frecuencia de aparición del hipotiroidismo aumenta con la existencia de alguna otra enfermedad autoinmune como diabetes tipo I, anemia perniciosa, síndrome de Addison, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico<sup>6,7,8,9,10,11,12</sup>.

Por otro lado, el hipotiroidismo parece estar relacionado con el déficit de yodo<sup>13</sup>. La prevalencia del hipotiroidismo subclínico es del 7,9% (3-15% según diferentes estudios). Cuando los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en plasma se encuentran aumentados con niveles de tiroxina libre (FT4) y triyodotironina (FT3) dentro del rango de referencia, hablamos de hipotiroidismo subclínico<sup>14,15</sup>. Esta definición es aplicable en aquellos pacientes con función tiroidea estable durante al menos varias semanas, que no presenten alteración del eje hipotalámico-tiroideo, y en aquellos que no presenten enfermedad grave. Error: No se encuentra la fuente de referencia. Aunque la importancia clínica de la enfermedad tiroidea subclínica sigue siendo controvertida para diversos autores, varios estudios indican que el hipotiroidismo subclínico puede ser un factor de riesgo para la aterosclerosis y para las enfermedades cardiovasculares y para la mujer gestante así como para su descendencia. Error: No se encuentra la fuente de referencia.

Las enfermedades de tiroides y particularmente el hipotiroidismo son más frecuentes en el sexo femenino y en la edad laboral. Según el estudio Whickham<sup>16</sup> la incidencia de hipotiroidismo en las mujeres fue de 3,5 por cada 1.000 supervivientes al año y en los hombres fue de 0,6 por 1.000 supervivientes al año. El riesgo de desarrollar hipotiroidismo en mujeres con anticuerpos positivos y TSH elevada es del 4% anual, frente al 2% -3% en aquellas mujeres que presentaban una de estas dos condiciones. En el sexo masculino el riesgo relativo se eleva aún más pero las tasas se mantienen muy por debajo del de las mujeres. Error: No se encuentra la fuente de referencia.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con hipotiroidismo está relacionado con un mayor riesgo de anomalías cardiovasculares funcionales y de aterosclerosis. La identificación precoz del hipotiroidismo subclínico y clínico, la búsqueda de marcadores de aterosclerosis subclínica y la implementación de cambios en el estilo

de vida, son elementos clave en la mejoría de los síntomas clínicos y parámetros analíticos<sup>17</sup>.

El hipotiroidismo primario afecta al 3-10% de las mujeres, sobre todo a partir de los 40 años y el inicio de ésta afección se asocia con frecuencia a la maternidad<sup>18</sup>. La prevalencia de hipotiroidismo es del 2 al 3% en las embarazadas y varía entre los distintos países<sup>19,20</sup>.

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico según los datos de un reciente estudio realizado en nuestro entorno a nivel ambulatorio fue del 3,8% sobre todo en mujeres con una edad media de  $46 \pm 19$  de años pero llama la atención que aproximadamente el 69% de la población estudiada era menor de 55 años. Estos datos se correlacionan con los obtenidos en otros estudios<sup>21</sup>. La incidencia de factores de riesgo cardiovascular en los sujetos de este estudio fue mayor en pacientes con diabetes mellitus (13%), similar a la población general en pacientes con dislipemia (40%) y obesidad (20%) y menor en la población hipertensa (23%). En este estudio no se observó una pauta común en el manejo del hipotiroidismo subclínico, recomendándose la necesidad de implementación y promoción de guías de actuación en Atención Primaria<sup>25</sup>.

Actualmente se dispone de pruebas de laboratorio, con elevado rendimiento diagnóstico para el diagnóstico de HP, que permiten la cuantificación rápida de la concentración sérica de la TSH y de las hormonas sin asociarse a un gasto importante<sup>22</sup>. Una TSH elevada y T<sub>4</sub> libre normal es indicativo de hipotiroidismo subclínico; una TSH elevada y T<sub>4</sub> libre disminuida indica hipotiroidismo. Error: No se encuentra la fuente de referencia.

El tratamiento de elección del hipotiroidismo consiste en reemplazar la hormona tiroidea que el tiroides no puede producir, mediante la administración por vía oral de Levotiroxina (T<sub>4</sub>), siendo el objetivo del tratamiento restaurar el estado eutiroideo. Su dosificación se establece en cada paciente de acuerdo con la normalización de la TSH<sup>23</sup>.

El hipotiroidismo afecta con frecuencia el estado de salud general de los adultos, sus capacidades cognitivas y su calidad de vida<sup>24</sup>.

Las mujeres con hipotiroidismo sin tratamiento presentan un aumento del riesgo cardiovascular y en caso de embarazo, están en mayor riesgo de dar a luz a un bebé con defectos congénitos<sup>25</sup>.

## **OBJETIVO**

Las enfermedades de tiroides y particularmente el hipotiroidismo son más frecuentes en el sexo femenino y son coincidentes con la edad laboral. El hipotiroidismo afecta con frecuencia el estado de salud general de los adultos, sus capacidades cognitivas y su calidad de vida. Las mujeres con hipotiroidismo sin tratamiento presentan un aumento del riesgo cardiovascular y en caso de embarazo, se incrementa el riesgo de defectos congénitos en el recién nacido. El objetivo del presente documento es establecer unas recomendaciones, a partir de la evidencia científica publicada, que justifiquen la detección activa de HP mediante la realización de un screening en mujeres en edad fértil y laboral, y en consecuencia permitan su diagnóstico precoz. Con ello, se facilitaría la instauración de un tratamiento temprano en caso necesario, que repercutiría en la mejora de la calidad de vida del paciente, en la prevención de posibles consecuencias, en la mejora de la productividad en el trabajo, disminuyendo el absentismo laboral y en el consecuente ahorro del gasto sanitario en el sistema nacional de salud.

## **MÉTODO**

Las recomendaciones descritas en el presente documento se han sido elaboradas por la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo (SEMST), a partir de una recopilación y revisión de la documentación procedente de la bibliografía publicada basada en la evidencia. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos de la literatura biomédica (MEDLINE Y EMBASE) empleando la combinación: “hypothyroidism” AND “woman” AND “Screening”, sin límites. La búsqueda se realizó desde el 2004 hasta el 20 de diciembre de 2012. Se seleccionaron los artículos originales que incluían algún tipo de recomendación acerca de las consecuencias y ventajas de la realización de un screening en mujeres en edad fértil. Se excluyeron las publicaciones que no estaban en español o inglés. Una vez seleccionados, los artículos fueron evaluados de manera independiente, por un mínimo de dos expertos.

Las presentes recomendaciones, no establecen un estándar de procedimientos en cuanto a cribado, seguimiento y/o tratamiento de los sujetos. Las decisiones a tomar

en cada caso, deben basarse en último término, en el criterio del profesional médico y en la idiosincrasia de las pacientes.

### ***Factores que justifican realizar un screening de hipotiroidismo en la mujer en edad fértil y laboral***

El hipotiroidismo se considera un importante problema de salud pública y, con elevada prevalencia, siendo una de las causas más frecuentes de enfermedad endocrina. Las molestias asociadas a esta enfermedad disminuyen la calidad de vida del paciente y repercuten en el rendimiento laboral, lo que aumenta el absentismo laboral. La razón que justifica la predominancia de hipotiroidismo en el sexo femenino radica en que la mujer es más propensa a las enfermedades autoinmunes<sup>26</sup>. Por otro lado, la glándula tiroides, cobra especial relevancia en el caso de la mujer, pues está íntimamente ligada a su ciclo reproductivo. La prevención de las enfermedades asociadas al tiroides está justificada por su elevada incidencia, especialmente en la edad fértil <sup>27,28</sup>.

En los momentos de la vida de la mujer donde más probabilidades existe de que se detecte alguna alteración de la glándula tiroides son aquellos donde se produce un cambio significativo metabólico e inmunológico, los momentos más críticos se centran en el embarazo, durante el post-parto y entre los 40 y 50 años de edad <sup>29,30,31,32</sup>.

#### Hipotiroidismo y embarazo

Aproximadamente el 99,97 % de la T<sub>4</sub> se encuentra unida a proteínas plasmáticas (mayoritariamente tiroglobulina (TBG), y en menor medida prealbúmina y albúmina) y existen gran número de factores que alteran esta unión<sup>33</sup>. Dos son los cambios hormonales más destacables que acontecen durante un embarazo normal y que repercuten en la glándula tiroides. Por un lado, hay un aumento de las concentraciones séricas de la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG) y, por otro, el aumento de la concentración sérica de la gonadotropina coriónica humana (hCG)<sup>34</sup>. La producción de estrógenos aumenta progresivamente, elevando la concentración de TBG. Los valores de TBG aumentan al doble o triple de los niveles previos al embarazo, y alcanzan el máximo hacia las 20 semanas de gestación<sup>35,36</sup>. Este aumento de TBG provoca un cambio en los rangos de referencia de T4T y T3T, hacia las 16 semanas de gestación, de aproximadamente 1,5 veces

con respecto a los niveles de no embarazadas<sup>37</sup>. Estos cambios se asocian con una disminución en la TSH sérica durante el primer trimestre, de modo que es posible observar valores subnormales de TSH en aproximadamente el 20% de los embarazos normales<sup>38</sup>. La hCG, justo tras la fertilización, aumenta sus concentraciones séricas con un máximo a las 10-12 semanas de gestación. Esta hormona tiene un ligero efecto estimulador del receptor de la TSH por su homología estructural con la TSH. Durante ese periodo, las concentraciones séricas de T4 y T3 libres se incrementan ligeramente, generalmente dentro de los límites de la normalidad y, de forma concomitante, se reducen las de TSH.

Asimismo, se produce un aumento del volumen del tiroides por hiperplasia glandular y la producción de hormonas tiroideas se incrementa un 50% en relación con la del estado pregestacional<sup>39,40</sup>.

Este incremento de la producción de hormonas tiroideas, junto con el aumento del aclaramiento renal de yodo, por la elevación fisiológica del filtrado glomerular que acontece durante la gestación, justifican el aumento de los requerimientos de ingesta de yodo durante la gestación<sup>45</sup>.

Esta diferencia está bien marcada entre los países de Europa y Japón, ya que los productos del yodo en el viejo continente son bajos, mientras que los del país oriental son altos, predominando las tiroiditis autoinmunitarias como consecuencia de factores genéticos y de la exposición prolongada al yodo. Error: No se encuentra la fuente de referencia<sup>41</sup>.

Otra causa frecuente de hipotiroidismo es el iatrogénico, en los cuales destacamos radiaciones, y fármacos como los antitiroideos, amiodarona y el litio. Error: No se encuentra la fuente de referencia. El hipotiroidismo tiene efectos nocivos sobre el feto y el embarazo, por ello es necesario realizar un tratamiento que normalice los parámetros bioquímicos de laboratorio de la función tiroidea<sup>42</sup>.

La prevalencia de hipotiroidismo en la embarazada es del 2 al 3%. Error: No se encuentra la fuente de referencia<sup>43</sup>. La causa más común está asociada a una base autoinmune debido a la tiroiditis linfocítica de Hashimoto la cual presenta anticuerpos antitiroideos (TPO) positivos<sup>44,45</sup>.

Los anticuerpos comprometen la función maternal fijándose al complemento formando complejos de ataques contra la glándula tiroides. Además un 20% de los

pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario tienen anticuerpos contra el receptor de TSH que impiden la fijación de esta hormona. Estos anticuerpos pueden cruzar la placenta y comprometer a la función de la tiroides fetal y neonatal<sup>46</sup>.  
Error: No se encuentra la fuente de referencia .

El hipotiroidismo no tratado se asocia a la pérdida fetal, aborto espontáneo, desprendimiento de placenta, hipertensión gestacional, y deterioro en el desarrollo fetal siendo más evidente el neurológico (cretinismo), recién nacidos pretérminos, peso bajo para la edad gestacional, pobre desarrollo cognoscitivo e índice bajo de inteligencia<sup>47</sup>.  
Error: No se encuentra la fuente de referencia . Según la OMS el déficit de yodo constituye una de las principales causas de retraso mental y parálisis cerebral en el mundo<sup>48, 49</sup>.

Con un diagnóstico precoz y la instauración adecuada del tratamiento del hipotiroidismo estará garantizado un curso normal del embarazo y sin daños para el niño. De acuerdo a la revisión científica el tratamiento del hipotiroidismo debe ser instaurado inmediatamente una vez que se inició el embarazo, con el fin de evitar efectos nocivos en el desarrollo del sistema neurológico del feto y durante todo el embarazo. Para ello es indispensable hacer un diagnóstico precoz de la afectación tiroidea. Dicho diagnóstico se podrá llevar a cabo con mediciones de tiroxina y de hormona estimuladora de tiroides en plasma. Esta última es también importante para el seguimiento del tratamiento. El tratamiento más eficaz es la administración de levotiroxina la cual debe ser administrada lo antes posible, sobre todo en el primer trimestre, ya que la tiroxina es una hormona crucial para permitir el normal desarrollo del sistema neurológico y reduce el número de abortos espontáneos en dicho período<sup>50</sup>. El tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico debe ser considerada sobre todo cuando presentan anticuerpos antitiroideos (TPO) para evitar consecuencias inesperadas<sup>51,52</sup>.  
Error: No se encuentra la fuente de referencia . A pesar que la levotiroxina puede paliar la necesidad de yodo, es necesario, sobre todo en áreas deficientes, la administración de suplementación con yodo a razón de 200µg por día e instaurar maniobras de salud pública para enriquecer los alimentos con yodo para suplir las necesidades en dichas áreas<sup>53</sup>.  
Error: No se encuentra la fuente de referencia . La administración de yodo antes del embarazo previene el déficit neuromotor y el cretinismo<sup>54</sup>.

En conclusión, muchas mujeres son diagnosticadas de hipotiroidismo durante la gestación<sup>55</sup>.  
Error: No se encuentra la fuente de referencia . El embarazo en una mujer con alteraciones del tiroides se considera de alto riesgo<sup>55</sup>. Durante el



embarazo, no existe un claro consenso entre las sociedades científicas implicadas respecto a la conveniencia del cribado universal, pero existe acuerdo en la necesidad de realizar un cribado selectivo basado en criterios clínicos en la primera visita del embarazo<sup>56</sup>. El hipotiroidismo congénito precisa diagnóstico y tratamiento precoz, para evitar sus graves consecuencias sobre el desarrollo neurológico del niño, ello justifica el cribado universal del recién nacido. Por la misma razón, durante el embarazo, se recomienda realizar profilaxis oral con yodo<sup>57</sup>.

#### Hipotiroidismo en el periodo postparto

La tiroiditis posparto (TPP) es un proceso inflamatorio, de base inmunológica, que afecta a la glándula tiroides y que acontece después del alumbramiento, coincidiendo con la recuperación de las capacidades inmunitarias, tanto celulares como humorales que, de forma fisiológica, se inhiben durante el embarazo<sup>58</sup> y producen hipertiroidismo transitorio o hipotiroidismo transitorio con vuelta al eutiroidismo, en la mayoría de los casos al final del primer año<sup>59</sup>.

Puede diagnosticarse pasados dos o tres meses y hasta un año después. Cuando se detecta, ya existe una situación de hipertiroidismo transitorio, seguido de [hipotiroidismo subclínico](#) o clínico que podrá ser transitorio o definitivo. La disfunción se desarrolla a partir de una tiroiditis autoinmune subclínica a través del mecanismo de rebote inmunológico y se divide en 5 tipos<sup>60</sup>. La más frecuente es la tirotoxicosis destructiva, también llamada tiroiditis posparto, que se producen en el período postparto temprano y generalmente va seguida de hipotiroidismo transitorio. Error: No se encuentra la fuente de referencia.

#### Hipotiroidismo en los 40-50 años

La tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Hashimoto es mucho más frecuente en el sexo femenino (15-20:1) y puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente entre los 30 y 50 años. Se ha descrito una incidencia entre 0,3-1,5 ‰ / año, y se considera la causa más frecuente de bocio hipotiroideo en las áreas geográficas con adecuado aporte de yodo. Error: No se encuentra la fuente de referencia.

Por ello, a partir de esta edad los controles han de ser exhaustivos si se sospecha un mal funcionamiento tiroideo.

## **Screening de hipotiroidismo. Recomendaciones propuestas por las distintas sociedades científicas.**

Los criterios de evaluación de esta patología en la población general se centran en los siguientes aspectosError: No se encuentra la fuente de referencia:

- Es un problema de salud importante además de frecuente.
- Disponemos de un diagnóstico simple y preciso. El diagnóstico precoz no suele hacerse.
- El tratamiento es rentable y seguro.

A pesar de esta orientación aparentemente sencilla, paneles de expertos no se ponen de acuerdo acerca de la detección sistemática de la TSH en la población general (Tabla 1). La ATA recomienda el cribado mediante la medición de la concentración sérica de tirotropina en todos los adultos a la edad de 35 años y cada 5 años a partir de entonces, siendo el cribado más justificado en mujeres, aunque no lo descarta en personas con factores de riesgo, hombres o personas con signos o síntomas atribuibles a la disfunción tiroidea<sup>70</sup>.

La AACE recomienda la medición rutinaria de la TSH en los pacientes mayores de edad, sobre todo las mujeres. La Academia Americana de Médicos de Familia recomienda un screening rutinario en pacientes asintomáticos mayores de 60 años, y el American College of Physicians recomienda la detección de casos en mujeres mayores de 50 años<sup>61</sup>.

Tabla 1. Recomendaciones de la *American Thyroid Association* (ATA)<sup>62</sup>, la *American Association of Clinical Endocrinologists*<sup>63</sup>, la *American Academy of Family Physicians*<sup>64</sup>, y el *American College of Physicians*<sup>65</sup>, para realizar el cribado de HP en población asintomática

<i>American Thyroid Association (ATA)</i>	Población mayor de 35 años. Cribado cada cinco años
<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	Pacientes mayores, especialmente mujeres. Edad no especificada.
<i>American Academy of Family Physicians</i>	Población mayor de 60 años.
<i>American College of Physicians</i>	Mujeres mayores de 50 años, que presenten alguna sintomatología

Si bien no hay consenso sobre el cribado poblacional para el hipotiroidismo sí existe evidencia convincente que justifica el screening preventivo del hipotiroidismo cuando se presenten los siguientes factores:

- ✓ Personas con enfermedades autoinmunes, tales como diabetes tipo 1.

- ✓ Personas con anemia perniciosa.
- ✓ Personas con un familiar de primer grado con enfermedad tiroidea autoinmune.
- ✓ Personas con antecedentes de radiación de la glándula tiroides incluyendo la terapia con yodo radioactivo para el hipertiroidismo y la radioterapia de haz para tumores malignos de cabeza y cuello.
- ✓ Personas con antecedentes de cirugía de tiroides o disfunción tiroidea.
- ✓ Personas con examen anormal de la tiroides.
- ✓ Personas con trastornos psiquiátricos.
- ✓ Pacientes que toman amiodarona o litio.
- ✓ Pacientes con diagnósticos de la ICD-9 (Tabla 2).

**Tabla 2.** Códigos ICD-9 que justifican el test de la tirotropina Error: No se encuentra la fuente de referencia

Insuficiencia suprarrenal	255.41
Alopecia	704.00
Anemia, deficiencia no especificada	281.9
Arritmia cardiaca, no especificada	427.9
Cambios en la textura de la piel	782.8
Insuficiencia cardiaca congestiva	428.0
Estreñimiento	564.00
Demencia	294.8BA
Diabetes mellitus, tipo 1	250.01
Dismenorrea	625.3
Hipercolesterolemia	272.0
Hipertensión arterial	401.9
Hiperlipidemia mixta	272.2
Malestar y fatiga	780.79
Miopatía, no especificada	359.9

Prolongación del intervalo QT	794.31
Vitíligo	709.01
Aumento de peso	783.9M

ICD-9-CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision Clinical Modification (www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm).

### ***Razones para realizar un screening preventivo.***

El diagnóstico del hipotiroidismo es simple, preciso y eficaz. Actualmente se dispone de pruebas de laboratorio con elevado rendimiento diagnóstico que permiten la cuantificación rápida de la concentración sérica de la TSH y de las hormonas tiroideas. Esta técnica no va asociada a un gasto importante. Error: No se encuentra la fuente de referencia. La elevada prevalencia de esta patología en la población femenina además de su relación creciente con la edad, justificaría la realización de un screening mediante la cuantificación de TSH<sup>66</sup>.

El HP subclínico tienen elevada prevalencia y va asociado con importantes riesgos metabólicos, como la hiperlipidemia y un aumento del riesgo cardiovascular, disfunción cognitiva, y pérdida de densidad ósea asimismo, el HP subclínico no tratado conlleva importantes consecuencias clínicas durante el embarazo, así como en el desarrollo neuropsiquiátrico del feto. Error: No se encuentra la fuente de referencia<sup>67</sup>. Pero un screening centrado en los casos de riesgo exclusivamente daría como resultado la pérdida de un tercio de mujeres con HP sin diagnosticar<sup>68</sup>. Es frecuente encontrar pacientes con niveles de TSH superiores al rango de referencia, mientras que la fracción T<sub>4</sub> libre se encuentra en el rango normal. Estos pacientes con HP subclínico, manifiestan una sintomatología leve o inexistente de disfunción tiroidea. Se calcula que entre el 2 y el 5 % de los pacientes desarrollarán HPP, especialmente en aquellos casos donde se detecten también anticuerpos anti-tiroideos, o que se les haya sometido a radiación tiroidea. Por ello, los pacientes con TSH elevada y T<sub>4</sub> normal, deberían someterse a un screening anual, al presentar mayor riesgo de HP. Error: No se encuentra la fuente de referencia.

Aunque en la actualidad el diagnóstico del hipotiroidismo es muy sencillo, se estima que cerca del 50% se diagnostica por casualidad ya que existe ausencia de signos en las fases tempranas. Un estudio reciente realizado por el Grupo de trabajo de Estudio de los Trastornos Causados por la Deficiencia del Yodo de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) evidencia una prevalencia de hipotiroidismo "no conocido" del 1,3%<sup>69</sup>.

El facultativo cada vez encuentra con más frecuencia en su consulta, pacientes con alteraciones en la medida de la TSH y, muchas veces sin ninguna sintomatología. Ante estos casos se debe tener muy clara la actitud a seguir. Tras confirmar dicha alteración, se debe investigar el origen de la misma y, si es debida a patología tiroidea, derivar al paciente al especialista en endocrinología, el cual determinará si se establece un tratamiento o si, por el contrario, sólo requiere revisiones periódicas en Atención Primaria<sup>70</sup>.

La prevención del hipotiroidismo y sus efectos nocivos posibles sobre el feto y embarazo en esta población requiere de un esfuerzo de los médicos de atención primaria, de endocrinólogos, de obstetras y de la paciente<sup>71</sup>.

En nuestro ámbito, las recomendaciones van dirigidas a realizar pruebas tiroideas a pacientes con elevado riesgo de padecer alteraciones hormonales, pero diversos estudios citados a lo largo del documento indican **la elevada prevalencia de esta patología en la población femenina** y los riesgos asociados al **HP en las mujeres en edad fértil coincidente con la edad laboral que no son diagnosticadas** que justifican la realización de un screening mediante la cuantificación de la TSH en este grupo de población. La realización de un screening universal a las mujeres embarazadas en el primer trimestre del embarazo para la detección de la enfermedad tiroidea autoinmune es rentable, no sólo en comparación con ningún screening sino también en comparación con el screening a las mujeres de alto riesgo<sup>72</sup>.

Así, el American Collage of Physicians<sup>Error: No se encuentra la fuente de referencia</sup> recomienda el screening en mujeres mayores de 50 años, mientras que la ATA<sup>Error: No se encuentra la fuente de referencia</sup> recomienda realizar un screening en la población femenina mayor de 35 años, con el objetivo de descartar HP, mediante la cuantificación de los niveles de TSH, con una frecuencia de 5 años.

Además, las mediciones séricas de TSH en adultos cada 5 años han demostrado que tiene un coste-eficacia similar o más favorable, comparándolo con otras estrategias de detección ampliamente empleadas, como por ejemplo, en hipertensión, cáncer de mama, e hipercolesterolemia<sup>Error: No se encuentra la fuente de referencia</sup>. En un análisis coste-utilidad que utilizó un modelo informático de transición de decisión que representó la búsqueda de casos, las consecuencias clínicas de insuficiencia tiroidea leve, y los costes de la atención durante los 40 años de simulación de seguimiento. El coste-eficacia de este screening demostró ser más favorable en mujeres y personas ancianas, siendo fuertemente influenciado por el coste de las

mediciones de TSH<sup>73</sup>. De esta forma, la relación coste-efectividad del cribado realizado a los 35 años de edad, con una determinación de TSH en suero cada 5 años fue de 9.223\$ por AVAC (año de vida ajustado a la calidad) para mujeres y 22.595\$ por AVAC para los hombres. La relación coste-efectividad siempre fue más favorable para las mujeres que para los hombres. La reducción de la progresión del hipotiroidismo y el consiguiente alivio de los síntomas dio lugar a un aumento de AVAC, pero no redujo sustancialmente los costes médicos directos. Error: No se encuentra la fuente de referencia.

En consecuencia, se recomienda que todas las personas adultas se hagan mediciones de sus niveles de TSH, empezando a los 35 años y con una periodicidad de 5 años. Esta periodicidad ha sido recomendada por el Grupo Especial de Servicios Preventivos de US. Se recomienda una periodicidad superior en aquellos individuos con un riesgo superior de desarrollar disfunción tiroidea. Error: No se encuentra la fuente de referencia.

## **CONCLUSIONES**

La patología tiroidea es un motivo de consulta frecuente. **El conocimiento de la situación de la patología tiroidea en las consultas de atención primaria y la detección de la enfermedad en los exámenes de salud sistemáticos de mujeres en edad fértil y laboral facilitarían en gran medida su manejo.** La elevada prevalencia de esta patología en la población femenina y los riesgos asociados al HP en las mujeres adultas en edad laboral que no son diagnosticadas, justificaría la realización de un screening mediante la cuantificación de la TSH en mujeres en edad fértil. Así diferentes sociedades entre las que destaca la ACCE que recomienda la medición rutinaria de la TSH en los pacientes mayores de edad y, la ATA que recomienda un cribado en la población femenina mayor de 35 años, con el objetivo de descartar HP mediante la cuantificación de los niveles de TSH con una frecuencia de 5 años justifican la detección precoz del hipotiroidismo en este grupo de población. **Se ha estudiado que este procedimiento resultaría más coste-efectivo** respecto a otras estrategias empleadas en la detección precoz de otras patologías, siendo este ahorro más coste-efectivo en la población femenina.







- <sup>1</sup>McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2009; 151(11): ITC61.
- <sup>2</sup> AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Pract* 2002; 8(6): 457-69.
- <sup>3</sup> Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526-34.
- <sup>4</sup> Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012 Nov 1;18(6):988-s4.
- <sup>5</sup> Pérez Unanua MP, Mateo Pascual C, Muñoz González Y, Ruiz Begué M, Ortega Inclán N. Actualización en medicina de familia: Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de patología tiroidea. *Hipotiroidismo Semergen*. 2008;34:450-4.
- <sup>6</sup> Heward J, Gough SC. Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease. *Clin Sci (Lond)*. 1997 Dec;93(6):479-91.
- <sup>7</sup> Payami H, Joe S, Thomson G. Autoimmune thyroid disease in type I diabetic families. *Genet Epidemiol*. 1989;6(1):137-41.
- <sup>8</sup> Torfs CP, King MC, Huey B, Malmgren J, Grumet FC. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 1986 Feb;38(2):170-87.
- <sup>9</sup> Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID. Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis*. 1986 Apr;45(4):323-6.
- <sup>10</sup> Grennan DM, Dyer PA, Clague R, Dodds W, Smeaton I, Harris R. Family studies in RA - the importance of HLA-DR4 and of genes for autoimmune thyroid disease. *J Rheumatol*. 1983 Aug;10(4):584-9.
- <sup>11</sup> Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):2983-92.
- <sup>12</sup> Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain*. 2000 Jun;123 ( Pt 6):1102-11.
- <sup>13</sup> Pérez Unanua MP, Mateo Pascual C, Muñoz González Y, Ruiz Begué M, Ortega Inclán N. Actualización en medicina de familia: Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de patología tiroidea. *Hipotiroidismo Semergen*. 2008;34:450-4.
- <sup>14</sup> Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012 Nov 1;18(6):988-s4.
- <sup>15</sup> Nakajima Y, Yamada M. Subclinical thyroid disease. *Nihon Rinsho*, 2012 Nov;70(11):1865-71.
- <sup>16</sup> Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET 1995 The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:55-68.
- <sup>17</sup> Mitu F, Cojocaru E, Tamba B, Leon MM. Prevalence of cardiovascular diseases in patients with hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012 Apr-Jun;116(2):413-8
- <sup>18</sup> Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer G, Larsen R, Alexander E. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirement during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2004; 3 (15): 241-249.
- <sup>19</sup> Lazarus J. Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol*. 2005; 30 (2):71-87.

- <sup>20</sup> Utiger R. Maternal hypothyroidism and fetal development. *New England Journal of Medicine*. 1999; 8 (341):601-602.
- <sup>21</sup> Frías López MC, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA. Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2011;26:1355-1362. [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n6/24\\_original\\_11.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n6/24_original_11.pdf)
- <sup>22</sup> Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem*. 1996 Jan;42(1):140-5.
- <sup>23</sup> El hipotiroidismo es una alteración relativamente frecuente que si no es tratada puede tener consecuencias graves. *Bol Ter Andal* 2011; 27 (1). [http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME\\_BTA2011\\_27\\_1.pdf](http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2011_27_1.pdf)
- <sup>24</sup> Pearson T. Hypothyroidism: Challenges when Treating Older Adults. *J Gerontol Nurs*. 2012 Dec 13:1-5
- <sup>25</sup>
- <sup>26</sup> Hipotiroidismo. Dr. Francisco Javier Salvador Rodríguez Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Última revisión Abril 2012. <http://www.cun.es/area-salud/enfermedades/endocrinologicas/hipotiroidismo>.
- <sup>27</sup> Oppo A, Franceschi E, Atzeni F, Taberlet A, Mariotti S. Effects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid autoimmunity on female sexual function. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(6):449-53
- <sup>28</sup> Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Caskurlu T, Ergenekon E. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. *J Sex Med*. 2010;7(7):2583-90
- <sup>29</sup> Altomare M, La Vignera S, Asero P, et al. High prevalence of thyroid dysfunction in pregnant women. *J Endocrinol Invest*. 2012 Oct 22
- <sup>30</sup> Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):334-42. doi: 10.1210/jc.2011-2576 Jan;148(1):1-9
- <sup>31</sup> Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol*. 2003
- <sup>32</sup> Dr. Francisco Javier Salvador Rodríguez Departamento de Endocrinología y Nutrición Clínica Universidad de Navarra. Última revisión el 15 de abril de 2012. <http://www.cun.es/area-salud/enfermedades/endocrinologicas/hipotiroidismo>
- <sup>33</sup> Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem*. 2001 Jul;38(Pt 4):329-32
- <sup>34</sup> Juan Carlos Galofré Ferrater, Juan José Corrales Hernández, Begoña Pérez Corral, Ana Cantón Blanco, Núria Alonso Pedrol, Antonio Pérez Pérez, Teresa Lajo Moral. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. **Endocrinol Nutr**. 2009;**56(2):85-91**
- <sup>35</sup> Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A et al. Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-87.
- <sup>36</sup> Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrinol Rev* 1997;18:404-33.
- <sup>37</sup> Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM and Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: Is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3191-8.
- <sup>38</sup> Panesar NS, Li CY and Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38:329-32.
- <sup>39</sup> Ballabio M, Poshyachinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as a putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:824-31.

- <sup>40</sup> Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18:404-33.
- <sup>41</sup> Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson L. *Harrison: Principios de la Medicina interna.* 16<sup>o</sup> ed. Mexico: Editorial Mac Graw Hill Interamericana; 2005: vol II: 2314-2340
- <sup>42</sup> Corssmit E, Wiersinga W, Boer K, Prummel M. Pregnancy (conception) in hyper-or hypothyroidism. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001; 145 (15):727-731
- <sup>43</sup> Marquse E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer G, Larsen R, Alexander E. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirement during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine.* 2004; 3 (15): 241-249
- <sup>44</sup> Utiger R. Maternal hypothyroidism and fetal development. *New England Journal of Medicine.* 1999; 8 (341): 601-602
- <sup>45</sup> Wartofsky L, Van Nostrand D, Burman K. Overt and subclinical hypothyroidism in women. *Obstret Gynecol Surv.* 2006; 61(8): 535-542
- <sup>46</sup> Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):549-55.
- <sup>47</sup> Toft A. Increased Levothyroxine Requirements in Pregnancy — Why, When, and How Much?. *New England Journal of Medicine.* 2004; 3 (351): 291-294
- <sup>48</sup> Soriguer Escofet F et al., coordinadores. La erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Endocrinol Nutr* 2008; 55. Monográfico 1: 1-82. Disponible en URL: [http://www.yodoembarazolactancia.com/docs/MonografiaYODO\\_SEEN.pdf](http://www.yodoembarazolactancia.com/docs/MonografiaYODO_SEEN.pdf)
- <sup>49</sup> Soriguer Escofet F et al. Protocolo para el estudio de trastornos debidos a la deficiencia nutricional de yodo. *Endocrinol Nutr* 2005; 52: 105-24
- <sup>50</sup> Shah M, Davies T, Stagnaro A. The thyroid during pregnancy: a physiological and pathological stress test. *Minerva Endocrinol.* 2003; 28 (3): 233-245
- <sup>51</sup> Builes C, Rosero O, García J. Evaluación de disfunción tiroidea según TSH en un población de Bogota. *Acta Med . colom.* 2006; 31(2): 66-70.
- <sup>52</sup> La Franchi S. Thyroid hormone in hipopituitarism, Graves`diseases, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Horm IGF Res.* 2006; 16 (suppl A): 20-24
- <sup>53</sup> Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid.* 2001; 11 (5):471-481
- <sup>54</sup> Huda S, Grantham S, Tomkins A. Cognitive and motos functions of iodine-deficient but euthyroid children in Bangladesh do not benefit from iodized poppy seed oil (lipiodol). *J Nutr.* 2001; 131 (1): 72-77
- <sup>55</sup> Embarazo, parto y puerperio: *Proceso Asistencial Integrado.* 2<sup>a</sup> ed. Sevilla: Consejería de Salud. 2005. 4- McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2009; 151(11): ITC61
- <sup>56</sup> Burman KD. Controversies surrounding pregnancy, maternal thyroid status, and fetal outcome. *Thyroid* 2009, 9 (4): 323-6
- <sup>57</sup> Cadime. Hipotiroidismo: tratamiento. *Boletín Terapéutico Andaluz,* 2011, Volumen 27 n<sup>o</sup> 1. [http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME\\_BTA2011\\_27\\_1.pdf](http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2011_27_1.pdf)
- <sup>58</sup> Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis: clinical review 152. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4042-7.
- <sup>59</sup> Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:303-16.
- <sup>60</sup> [Nihon Rinsho](#). Concept and management of postpartum thyroid dysfunction. 2012 Nov;70(11):1983-7

<sup>61</sup> Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002 Nov-Dec;8(6):457-69.

<sup>62</sup> [Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. \*Arch Intern Med.\* 2000 Jun 12;160\(11\):1573-5.](#)

<sup>63</sup> [Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. \*Endocr Pract.\* 2002 Nov-Dec;8\(6\):457-69.](#)

<sup>64</sup> [American Academy of Family Physicians. 2002 summary of policy recommendations for periodic health examinations. Leawood. KS.](#)

<sup>65</sup> [Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. \*American College of Physicians. Ann Intern Med.\* 1998 Jul 15;129\(2\):144-58.](#)

<sup>66</sup> Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 Oct;12(10):839-47.

<sup>67</sup> Hollowell JG, LaFranchi S, Smallridge RC, Spong CY, Haddow JE, Boyle CA. 2004 where do we go from here?--Summary of working group discussions on thyroid function and gestational outcomes. *Thyroid.* 2005 Jan;15(1):72-6.

<sup>68</sup> Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):203-7.

<sup>69</sup> 52 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) 2010. Salamanca, 26,27 y 28 de Mayo. [http://www.merck.es/www.merck.es/es/images/NP%20MS\\_260510\\_tcm503\\_54258.pdf](http://www.merck.es/www.merck.es/es/images/NP%20MS_260510_tcm503_54258.pdf)

<sup>70</sup> García de Francisco S, Taboada Taboada M, Álvarez Vega P. Disfunción tiroidea subclínica. *Medifam* vol.11 no.5. Madrid May 2001. <http://dx.doi.org/10.4321/S1131-57682001000500002>

<sup>71</sup> *Barranco MC, Alejandro Alberto López A, Gallard FD, Fernández SG. Tratamiento del hipotiroidismo durante el embarazo. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina 2007; 171:24-28*

<sup>72</sup> *Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, et al. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1536-46. doi: 10.1210/jc.2011-2884*

<sup>73</sup> *Danese MD, Powe NR, Sawin CT, et al. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. JAMA.1996; 24-31;276(4):285-92*