



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo en personas de 15 años y más

A. PREGUNTA CLÍNICA

La pregunta originalmente planteada por el panel elaborador de la guía se fue precisando en conjunto con el equipo metodológico, con la intención de ir seleccionando la evidencia que más se ajustaba a la incertidumbre clínica del panel. Por lo mismo, en consenso con el panel de experto se modificó la pregunta ya que la incertidumbre se relaciona con personas que tienen hipercolesterolemia e Hipotiroidismo subclínico si se les debe tratar con levotiroxina o no.

Pregunta clínica original: En personas con hipercolesterolemia ¿Se debe “realizar tamizaje con TSH” en comparación a “no realizar”?”

Pregunta Clínica para la búsqueda de evidencia

En personas con hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia ¿Se debe “usar levotiroxina” en comparación a “no usar”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia.

Intervención: Usar levotiroxina.

Comparación: No usar.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, eventos cardiovasculares, calidad de vida.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre hipotiroidismo (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios

incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

En las preguntas que comparan tests diagnósticos, se considera necesario distinguir dos enfoques para abordarlas: *impacto diagnóstico* y *exactitud diagnóstica*. Se estableció priorizar estudios que evaluarán el *impacto diagnóstico del test*, es decir aquellos que comparan los resultados en salud de los pacientes diagnosticados/tratados en función a los resultados de un test. En caso de no encontrar este tipo de estudios, se utilizan estudios que evalúan la *exactitud diagnóstica del test*, es decir aquellos que miden qué tan bien el test clasifica a los pacientes respecto a si tienen o no una condición.¹

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en personas con dislipidemia (LDL mayor a 130 mg/dl o sobre 3,3 mmol/L) e hipotiroidismo subclínico, en quienes se compara usar levotiroxina contra no usar. Se identificaron 17 revisiones sistemáticas que incluyeron 58 estudios primarios, de los cuales 20 corresponden a ensayos controlados aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Levotiroxina en adultos con hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	17 [1-17]
Estudios primarios	20 ensayos aleatorizados [18-37], 38 estudios observacionales [38-75]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que 16 ensayos [18-22,25-35] incluidos en las revisiones sistemáticas son relevantes, ya que abordan los componentes de la pregunta priorizada por el panel. Cuatro ensayos no fueron incluidos en el análisis ya que los pacientes no cumplían con los valores de LDL establecidos para hipercolesterolemia [23,24] o sólo entregaban información del colesterol total [36,37].

Además, se analizaron 7 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [76-82]. De éstos, un estudio [79] fue considerado relevante para la

¹ Schünemann HJ, Schünemann AHJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* [Internet]. 2008 May 17 [cited 2018 Aug 1];336(7653):1106–10.

² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

construcción de la tabla de resumen de resultados. Sin embargo, el resto fueron excluidos del análisis ya que dos de ellos evaluaban el impacto de levotiroxina en desenlaces no considerados de interés [80,81], uno analizaba a una población diferente (mujeres con ovario poliquístico) [82], uno reportaba otro tipo de pregunta (prevalencia) [77] y 2 artículos evaluaban el riesgo de presentar alteraciones en el perfil lipídico al comparar pacientes eutiroideos contra pacientes con hipotiroidismo subclínico [76,78].

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existen dos revisiones sistemáticas [1,4] que en conjunto:

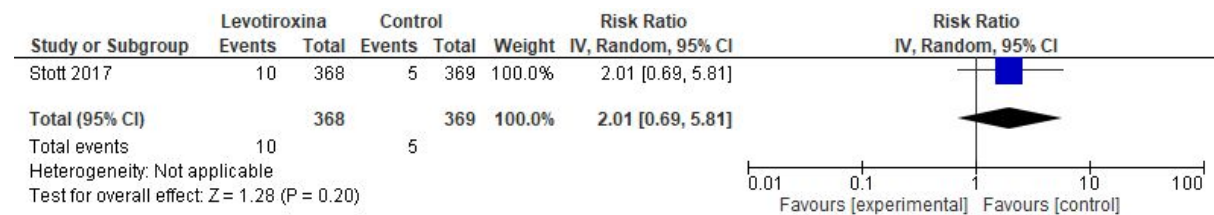
1. Incluyen la mayoría de los estudios posiblemente relevantes, considerando que según la metodología GRADE³ los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entregan un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de estas revisiones, agregando los datos de los estudios relevantes faltantes, para construir la tabla de resumen de resultados.

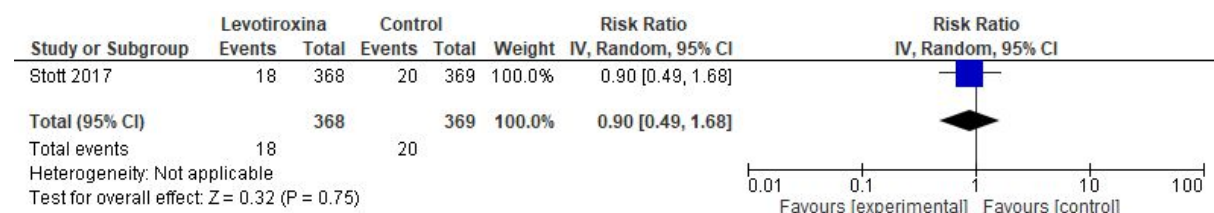
Ocho de los estudios identificados [21,22,25,27-29,31,35] no reportaron desenlaces de interés de forma de ser reutilizables para la construcción de la tabla de resumen de hallazgos.

Metanálisis

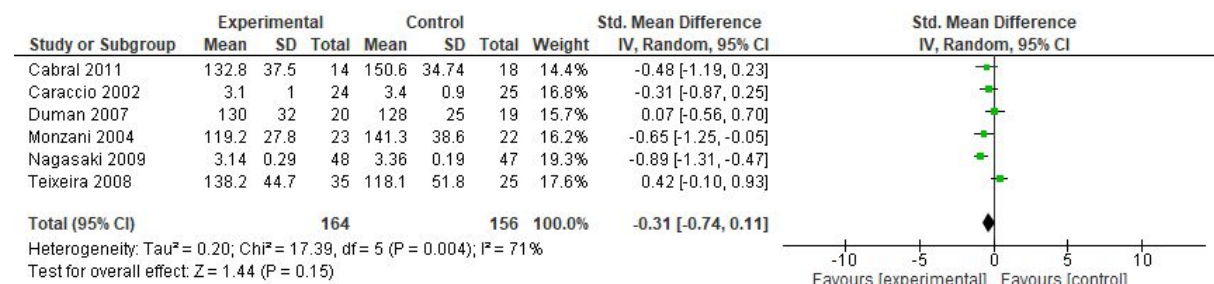
Mortalidad



Eventos cardiovasculares



LDL-C



³ Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Calidad de vida

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	Weight	Std. Mean Difference	
				IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Jorde 2006	-0.25	0.25	35.1%	-0.25	[-0.74, 0.24]
Kong et al 2002	-1	0.3725	26.5%	-1.00	[-1.73, -0.27]
Razvi 2007	0.11	0.2041	38.5%	0.11	[-0.29, 0.51]
Total (95% CI)			100.0%	-0.31	[-0.87, 0.25]

Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 6.94, df = 2 (P = 0.03); I² = 71 %
 Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)

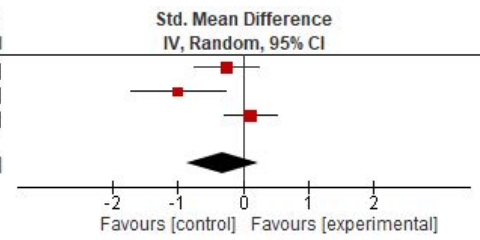


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

LEVOTIROXINA PARA PERSONAS CON HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO						
Pacientes	Personas con hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia.					
Intervención	Usar levotiroxina.					
Comparación	No usar.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN levotiroxina	CON levotiroxina	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento a 12 meses)	RR 2,01 (0,69 a 5,81) -- 737 pacientes/ 1 ensayo [79]	14 por 1000	27 por 1000	Diferencia: 13 más (4 menos a 65 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	El tratamiento con levotiroxina en personas con hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia podría aumentar la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Eventos cardiovasculares**	RR 0,90 (0,49 a 1,68) -- 737 pacientes/ 1 ensayo [79]	54 por 1000	49 por 1000	Diferencia: 5 menos (28 menos a 37 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	El tratamiento con levotiroxina en personas con hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia podría tener poco impacto en el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Niveles de LDL-C*** (seguimiento entre 5 y 12 meses)	-- 320 pacientes/ 6 ensayos [19,20,24,30,32,34]	DME****: 0,31 menos (0,74 menos a 0,11 más)			⊕○○○ ^{2,3,4} Muy baja	El tratamiento con levotiroxina en personas con hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia podría tener poco impacto en los niveles de LDL-C. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Calidad de vida (seguimiento 3 a 12 meses)	-- 203 pacientes/ 3 ensayos [18,26,33]	DME****: 0,31 menos (0,87 menos a 0,25 más)			⊕○○○ ^{2,3,4} Muy baja	El tratamiento con levotiroxina en personas con hipotiroidismo subclínico e hipercolesterolemia podría tener poco impacto en la calidad de vida. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. || RR: Riesgo relativo. || DME: Diferencia de media estandarizada.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

* El **riesgo SIN levotiroxina** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON levotiroxina** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Incluye eventos cardiovasculares fatales y no fatales, tales como infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, amputaciones, revascularización por aterosclerosis vascular, entre otros.

***Evaluado con LDL-C medido en mmol/l y mg/dl.

****La diferencia media estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas, siendo difícil su interpretación clínica.

Comúnmente se acepta que valores cercanos a 0,2 tendrían poca relevancia clínica, valores de 0,5 tendrían relevancia moderada (se reconoce clínicamente) y valores superiores a 0,8 tendrían relevancia alta.

¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que la evidencia utilizada proviene de un estudio cuyos participantes eran adultos de 74 años de edad promedio con hipotiroidismo subclínico, sin especificar perfil lipídico.

² Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que a cada extremo del intervalo de confianza se tomarían decisiones diferentes.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, dado que se observó heterogeneidad significativa ($I^2=71\%$).

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, debido a que en la mayoría de los ensayos no estaba clara la generación ni el ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Abreu I.M., Lau E., Pinto B.S., Carvalho D.. Subclinical hypothyroidism: To treat or not to treat, that is the question! a systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocrine Connections*. 2017;6(3):188-199.
2. Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, Saxena A, Das S, Younus A, Nguyen M, Malik R, Anugula D, Latif MA, Humayun C, Khan IM, Adus A, Rasool A, Veledar E, Nasir K. Effect of Thyroxin Treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Reduction in Patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH): a Meta-Analysis of Clinical Trials. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2017;24(7):643-659.
3. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):2993-3001.
4. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(13):1349-1359.
5. He W, Li S, Zhang JA, Zhang J, Mu K, Li XM. Effect of Levothyroxine on Blood Pressure in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9(AUG):454.
6. Helfand M. Screening for Thyroid Disease. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2004;
7. Li X, Meng Z, Jia Q, Ren X. Effect of L-thyroxine treatment versus a placebo on serum lipid levels in patients with sub-clinical hypothyroidism. *Biomedical reports*. 2016;5(4):443-449.
8. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical endocrinology*. 2017;87(1):1-9.
9. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2019;19(1):12.
10. Ruggie B, Balslem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Report No.: 11(12)-EHC033-EF. 2011;
11. Ruggie JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):35-45.
12. Ruggie JB, Bougatsos C, Chou R. Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2014;
13. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clinical endocrinology*. 1996;44(6):643-9.

14. van Harten AC, Leue C, Verhey FR. Should depressive symptoms in patients with subclinical hypothyroidism be treated with thyroid hormone?. *Tijdschrift voor psychiatrie*. 2008;50(8):539-43.
15. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007;(3):CD003419.
16. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Translational psychiatry*. 2018;8(1):239.
17. Zhao T., Chen B., Zhou Y., Wang X., Zhang Y., Wang H., Shan Z.. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016053.
18. 5th Tromsø study. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(1):145-53.
19. Cabral MD, Teixeira P, Soares D, Leite S, Salles E, Waisman M. Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild subclinical hypothyroidism. *Clinics (São Paulo, Brazil)*. 2011;66(8):1321-8.
20. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(4):1533-8.
21. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Meier C, Müller C, Nussbaumer C, Bergmann A, Staub JJ, Müller B. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states. *Swiss medical weekly*. 2005;135(37-38):549-54.
22. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1984;101(1):18-24.
23. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. 2007;8(12):1007-11.
24. Duman D, Sahin S, Esertas K, Demirtunc R. Simvastatin improves endothelial function in patents with subclinical hypothyroidism. *Heart and vessels*. 2007;22(2):88-93.
25. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, Harper S, Griffith L, Carbotte R. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism?. *Journal of general internal medicine*. 1996;11(12):744-9.
26. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Doré CJ, Finer N, Naoumova P. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American journal of medicine*. 2002;112(5):348-54.
27. Martins RM, Fonseca RH, Duarte MM, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida C, Buescu A, Teixeira Pde F, Vaisman M. Impact of subclinical hypothyroidism treatment in systolic and diastolic cardiac function. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2011;55(7):460-7.
28. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Müller B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical

- symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4860-6.
29. Mikhail GS, Alshammari SM, Alenezi MY, Mansour M, Khalil NA. Increased atherogenic low-density lipoprotein cholesterol in untreated subclinical hypothyroidism. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(5):570-5.
 30. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(5):2099-106.
 31. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1110-5.
 32. Nagasaki T, Inaba M, Yamada S, Shirakawa K, Nagata Y, Kumeda Y, Hiura Y, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;160(3):409-15.
 33. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(5):1715-23.
 34. Teixeira. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Melo BA, Buescu A, Costa AJ, Vaisman M. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2008;40(1):50-5.
 35. Zhao M, Liu L, Wang F, Yuan Z, Zhang X, Xu C, Song Y, Guan Q, Gao L, Shan Z, Zhang H, Zhao J. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(8):1019-29.
 36. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJ, McMahon AD, McLaren EH. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2001;323(7318):891-5.
 37. Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelsö C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 1988;29(1):63-75.
 38. Adamarczuk-Janczyszyn M, Zdrojowy-Wełna A, Rogala N, Zatońska K, Bednarek-Tupikowska G. Evaluation of Selected Atherosclerosis Risk Factors in Women with Subclinical Hypothyroidism Treated with L-Thyroxine. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2016;25(3):457-63.
 39. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 2009;71(2):298-303.

40. Akkoca, Ayşe Neslin, Özdemir, Zeynep Tuğba, Özler, Gül Soylu, Karabulut, Laika. The evaluation of carotid intima thickness in clinical and subclinical hypothyroidism and effects of thyroid hormone treatment. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;2:59.
41. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Slavakis A, Selalmatzidou D, Poulasouchidou M, Katergari S, Karathanasi E, Dogramatzi F, Kita M. The effect of L-thyroxine substitution on lipid profile, glucose homeostasis, inflammation and coagulation in patients with subclinical hypothyroidism. *International journal of clinical practice*. 2014;68(7):857-63.
42. Arem R, Escalante DA, Arem N, Morrisett JD, Patsch W. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). *Metabolism: clinical and experimental*. 1995;44(12):1559-63.
43. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Archives of internal medicine*. 1990;150(10):2097-100.
44. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalamessa L. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 1997;21(6):925-35.
45. Bantle JP, Oppenheimer JH, Schwartz HL, Hunninghake DB, Probstfield JL, Hanson RF. TSH response to TRH in euthyroid, hypercholesterolemic patients treated with graded doses of dextrothyroxine. *Metabolism: clinical and experimental*. 1981;30(1):63-6.
46. Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, Riemersma R, Toft AD. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 1985;22(1):83-9.
47. Bogner U, Arntz HR, Peters H, Schleusener H. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta endocrinologica*. 1993;128(3):202-6.
48. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clinical endocrinology*. 1990;33(4):519-23.
49. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Alfano S, Mattace Raso G, Oliviero U, Cittadini A, De Luca F, Salerno M. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *European journal of endocrinology*. 2016;175(1):11-9.
50. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Müller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):379-86.
51. Elder J, McLelland A, O'Reilly DS, Packard CJ, Series JJ, Shepherd J. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-iodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Annals of clinical biochemistry*. 1990;27 (Pt 2):110-3.
52. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clinical endocrinology*. 1993;38(5):453-9.
53. Guang-Da X, Hui-Ling S, Zhi-Song C, Lin-Shuang Z. Alteration of plasma concentrations of OPG before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *Journal of endocrinological investigation*. 2005;28(11):965-72.

54. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Archives of medical research*. 2006;37(1):133-9.
55. Johnston J, McLelland A, O'Reilly DS. The relationship between serum cholesterol and serum thyroid hormones in male patients with suspected hypothyroidism. *Annals of clinical biochemistry*. 1993;30 (Pt 3):256-9.
56. Kebapcilar L, Comlekci A, Tuncel P, Solak A, Secil M, Gencel O, Sahin M, Sari I, Yesil S. Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-1 and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2010;16(1):CR41-7.
57. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocrine journal*. 2009;56(6):753-8.
58. Kowalska I, Borawski J, Nikořajuk A, Budlewski T, Otziomek E, Górska M, Strączkowski M. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy. *Endocrine*. 2011;40(1):95-101.
59. Krysiak R, Szkróbkka W, Okopieñ B. The effect of l-thyroxine treatment on sexual function and depressive symptoms in men with autoimmune hypothyroidism. *Pharmacological reports : PR*. 2017;69(3):432-437.
60. Lithell H, Boberg J, Hellsing K, Ljunghall S, Lundqvist G, Vessby B, Wide L. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein-lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy. *European journal of clinical investigation*. 1981;11(1):3-10.
61. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, Kitahama S, Fukasawa N, Kawakami Y, Sakurai S, Urabe M, Sakatsume Y, Ito K. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 1994;33(7):413-7.
62. Nagasaki T, Inaba M, Yamada S, Kumeda Y, Hiura Y, Nishizawa Y. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2007;61(8):482-7.
63. Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Advanced biomedical research*. 2016;5:38.
64. Nilsson G, Nordlander S, Levin K. Studies on subclinical hypothyroidism with special reference to the serum lipid pattern. *Acta medica Scandinavica*. 1976;200(1-2):63-67.
65. Pandrc MS, Ristić A, Kostovski V, Stanković M, Antić V, Milin-Lazović J, Ćirić J. The Effect of Early Substitution of Subclinical Hypothyroidism on Biochemical Blood Parameters and the Quality of Life. *Journal of medical biochemistry*. 2017;36(2):127-136.
66. Paoli M, Bellabarba G, Velazquez E, Mendoza S, Molina C, Wang P, Glueck CJ. Sex steroids, lipids, and lipoprotein cholesterol in women with subclinical and overt hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1998;275(1):81-91.
67. Powell JT, Wiseman SA, Carter G, Alaghband Zadeh J, Fowler PB, Greenhalgh RM. Can thyroxine halt the progression of peripheral arterial disease?. *European journal of vascular surgery*. 1989;3(1):85-7.

68. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Archives of internal medicine*. 2012;172(10):811-7.
69. Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1981;53(6):1238-42.
70. Stratigou T, Dalamaga M, Antonakos G, Marinou I, Vogiatzakis E, Christodoulatos GS, Karampela I, Papavassiliou AG. Hyperirisinemia is independently associated with subclinical hypothyroidism: correlations with cardiometabolic biomarkers and risk factors. *Endocrine*. 2018;61(1):83-93.
71. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(8):3731-7.
72. Traub-Weidinger T, Graf S, Beheshti M, Ofluoglu S, Zettinig G, Khorsand A, Nekolla SG, Kletter K, Dudczak R, Pirich C. Coronary vasoreactivity in subjects with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism before and after supplementation with thyroxine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(3):245-51.
73. Unal O, Erturk E, Ozkan H, Kiyici S, Guclu M, Ersoy C, Yener F, Imamoglu S. Effect of levothyroxine treatment on QT dispersion in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007;13(7):711-5.
74. Unsal, Ilknur Ozturk, Topaloglu, Oya, Cakir, Evrim, Bozkurt, Nujen Colak, Karbek, Basak, Gungunes, Askin, Arslan, Muyesser Sayki, Akkaymak, Esra Tural, Ucan, Bekir, Demirci, Taner. Effect of L-thyroxin therapy on thyroid volume and carotid artery Intima-media thickness in the patients with subclinical hypothyroidism. *Journal of Medical Disorders*. 2014;2(1):1.
75. Vishnoi G, Chakraborty B, Garda H, Gowda SH, Goswami B. Low mood and response to Levothyroxine treatment in Indian patients with subclinical hypothyroidism. *Asian journal of psychiatry*. 2014;8:89-93.
76. Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM, Zheng SJ, Zhou JC, Xu J. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20((Liu X.-L.; He S.; Gong C.-M.; Zheng S.-J.; Zhou J.-C.) Molecular Biology Lab, Shenzhen Center for Chronic Disease Control, Shenzhen, China):1432-41.
77. Tagami T, Kimura H, Ohtani S, Tanaka T, Tanaka T, Hata S, Saito M, Miyazaki Y, Araki R, Tanaka M, Yonezawa K, Sawamura M, Ise T, Ogo A, Shimbo T, Shimatsu A, Naruse M; PHPH study group. Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J*. 2011;58(6):449-57.
78. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526-34.
79. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WPJ, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA,

- Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J, TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 2017;376(26):2534-2544.
80. Zhao M, Liu L, Wang F, Yuan Z, Zhang X, Xu C, Song Y, Guan Q, Gao L, Shan Z, Zhang H, Zhao J. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2016 Aug;26(8):1019-29.
81. Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet TH, da Costa BR, Moutzouri E, Dopheide J, Depairon M, Sykiotis GP, Kearney P, Gussekloo J, Westendorp R, Stott DJ, Bauer DC, Rodondi N. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1;103(8):2988-2997.
82. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Prodromidou A, Florou V, Papantoniou N, Perrea DN. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017 Mar;176(3):R159-R166.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (hypothy* OR (thyroid* AND (deficien* OR insuficien* OR replacement* OR dysfunction*)) OR hashimoto* OR "autoimmune thyroiditis" OR AIT)
- #2 (dyslipid* OR hypercholesterol* OR hypertriglycerid* OR hyperlipid* OR dyslipoprotein* OR ((elevated* OR high* OR increased*) AND (triglycerid* OR ldl*)) OR (low* AND (hdl* OR ("high-density" OR "high density") AND lipoprotein))) OR (lipid* AND (abnormalit* OR disorder*)))
- #3 (thyrotropi* OR TSH* OR ((thyroid* AND stimulating) OR "thyroid-stimulating"))
- #4 (prevent* OR healthy OR screening)
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4