

# TIROIDES Y CLIMATERIO

DR. PATRICIO TRINCADO M.  
MÉDICO INTERNISTA - ENDOCRINÓLOGO.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
ptrincado@clc.cl

## RESUMEN

*Durante el climaterio, las enfermedades tiroideas constituyen una preocupación creciente, esto se debe a la mayor prevalencia de patología tiroidea observada en esta etapa de la vida. Para comprender mejor los trastornos tiroideos durante el climaterio se efectúa una revisión de la fisiopatología de la glándula tiroidea para posteriormente describir los trastornos más frecuentes en este período, su etiopatogenia manifestaciones clínicas y conducta terapéutica recomendada.*

## SUMMARY

*During the climacterium, thyroid diseases are a growing concern, this is due to the high prevalence of thyroid disease observed in this stage of life. In this article, the author reviewed the pathophysiology of the thyroid gland and then describe the most common thyroid disorders in this period, its pathogenesis, clinical and therapeutic recommended.*

*Key words: Thyroid, climacterium, menopause, hypothyroidism, hyperthyroidism, goiter.*

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos tiroideos son más comunes en hombres que en mujeres y se desarrollan con mayor frecuencia durante la pubertad, embarazo y después de la menopausia. La respuesta de TSH (Hormona Tiroestimulante) a TRH (Hormona liberadora de TSH) es mayor en mujeres que en hombres, especialmente en mayores de 40 años (1). Los estrógenos

parecen aumentar la respuesta a TRH, posiblemente por aumento del número de receptores de TRH en los tirotrópos hipofisarios productores de TSH (2). Esto explicaría la mayor sensibilidad de la mujer frente al déficit de hormona tiroidea. En el presente artículo se revisarán primeramente algunos conceptos de fisiología tiroidea para luego describir los trastornos más frecuentes durante el climaterio.

## FISIOLOGÍA TIROIDEA

La glándula tiroides produce dos hormonas: Tetrayodotironina o T4 y Triyodotironina o T3. Estas hormonas actúan por medio de receptores nucleares, desempeñan una importante función en la diferenciación celular durante el desarrollo embriogénico y participan en la mantención de la homeostasis durante la edad adulta (3).

## Anatomía y desarrollo

Un mes después de la concepción es posible reconocer tejido tiroideo. Cuando el embrión tiene alrededor de 3,5 a 4,0 mm de longitud, las células embrionarias migran desde la faringe hasta su posición final dejando como huella el conducto tirogloso, el que desaparece alrededor del segundo mes de la gestación (4). La síntesis de tiroxina se produce alrededor de la 11ª semana de concepción (3, 4).

En el adulto la glándula tiroides se localiza en la región anterior del cuello, frente a la traquea entre el cartílago cricoides y el esternón. Consta de dos lóbulos unidos por un istmo. Su peso normal es de 12 a 20 gr, siendo uno de los órganos endocrinos más voluminosos del cuerpo humano, su consistencia es muy blanda y difícil de percibir a la

ARTÍCULO RECIBIDO: 13-10-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 16-12-08

palpación. Su flujo sanguíneo es superior al del riñón (4 a 6 ml/min/gr vs 3 ml/min/gr) (1, 5). Está innervada por terminales adrenérgicos y colinérgicos. También, contiene un gran número de receptores adrenérgicos que se ubican cerca de la membrana basal de la célula folicular. Esto último, indica que el sistema adrenérgico puede influir en la producción de hormona tiroidea tanto a través de regulación vasomotora como por acción directa sobre el folículo tiroideo (5, 6). La tiroides tiene dos tipos celulares, las células foliculares productoras de las hormonas tiroideas y las células parafoliculares destinadas a la producción de calcitonina. En la región posterior de cada uno de los polos se ubican las pequeñas glándulas paratiroides, cuya función es secretar parathormona. En el espesor de cada lóbulo transcurren los nervios laringeos recurrentes que innervan las cuerdas vocales (6).

### Síntesis de Hormonas Tiroideas

Este proceso se produce en el folículo tiroideo e implica yodación de la tiroglobulina y de sus residuos específicos. La captación del yoduro es la primera etapa y está mediada por el simportador Na/I (NIS) expresado en la membrana basal de las células foliculares de la tiroides, también en glándulas salivales y en las mamas durante el embarazo y lactancia (7). Otro transportador de yoduro está ubicado en la superficie apical de las células tiroideas y se encarga de la salida del yodo, se denomina pendrina (8). El yodo así captado es oxidado y unido a la tiroglobulina en el coloide, formando residuos de yodotirosina cuyo acoplamiento a través de enlaces éter forma la T3 y T4. Este proceso es catalizado por la tiroperoxidasa (TPO). Posteriormente la tiroglobulina es retornada a la célula tiroidea donde se produce la liberación de T3 y T4. La TSH producida por la hipófisis se une al receptor acoplado a proteína G provocando aumento del AMPc, y activación del proceso de síntesis en concomitancia con estimulación del crecimiento celular (8, 9). Existen otros reguladores tales como factores de crecimiento IGF-I, EGF, TGF- $\beta$ , endotelinas y citocinas que pueden influir en la función tiroidea (9).

La T4 se considera una prohormona precursora de T3 a través de la deiodación periférica que se efectúa a través de enzimas llamadas deiodasas (10). Existen tres tipos de deiodasas, la tipo I se ubica en la glándula tiroides, hígado y riñón. La tipo II se encuentra en hipófisis, encéfalo, grasa parda y tiroides. La tipo III a diferencia de las anteriores, es inactiva a la T4 y T3, y forma T3 reversa (rT3) (11).

### Acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas actúan a través de receptores nucleares de hormonas tiroideas (TR), TR alfa y TR beta. TR alfa se encuentra en el encéfalo, riñón, gónadas, músculo y corazón, TR beta en hipófisis e hígado. Un TR beta2 se expresa en forma especial en el hipotálamo e hipófisis y ejerce el control de retroalimentación del eje tiroideo (12).

Los TR contienen un dominio central de unión al DNA y un dominio C-terminal de unión al ligando. Se unen a secuencias específicas denominadas Elementos de Respuesta Tiroidea en regiones promotoras de genes diana. Se fijan como homo o heterodímeros a receptores X del ácido retinoico (RXR). El receptor activado puede estimular o inhibir la

transcripción génica, ésta es la expresión final de la acción de las hormonas tiroideas (12, 13).

### CLIMATERIO

Constituye una etapa fundamental en la vida de la mujer en la que cesa la capacidad reproductiva. Aunque en la actualidad sus consecuencias negativas se han logrado mitigar a través de una aproximación multidisciplinaria, esta etapa se enmarca en el complejo proceso del envejecimiento que determina cambios caracterizados por alteraciones en la función de células y tejidos que llevan finalmente a la pérdida de diversas capacidades y funciones celulares tales como la reproducción. Específicamente, la disminución de los niveles de estrógenos determina cambios fisiopatológicos que afectan a la mujer en su totalidad y específicamente en la función de su sistema endocrino (14).

### Cambios endocrinos

El único sistema endocrino para el cual se ha definido un cambio en la función con la edad es el eje hipotalámico ovárico lo que se traduce en una disminución abrupta de los niveles de estrógenos circulantes manteniendo una producción estable de androstenediona (15, 16) para otros sistemas se hace necesario diferenciar aquellos cambios del sistema endocrino que dependen exclusivamente del paso de los años, de aquellos cambios o alteraciones ocasionadas por enfermedades intercurrentes. Dada la mayor frecuencia de enfermedades en la población de mayor edad, esta distinción es muy compleja. Considerando esta realidad abordaremos los trastornos de la tiroides más frecuentes durante el climaterio.

### ENFERMEDADES TIROIDAS DURANTE EL CLIMATERIO

Se han efectuado múltiples estudios destinados a determinar la frecuencia de enfermedad tiroidea en mujeres en período de climaterio (17, 18), estas experiencias indican que la tasa de enfermedad tiroidea aumenta significativamente con la edad, encontrándose hipotiroidismo subclínico (TSH sobre 4 y menor a 10 uUI/ml), en cerca de un 25% de las mujeres de 50 años (19). En la mujer postmenopáusica los trastornos más frecuentemente detectados son hipotiroidismo subclínico y nódulos tiroideos (17, 18, 19).

### HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es un trastorno que se caracteriza por disminución de los niveles circulantes de hormona tiroidea, determinando diferentes manifestaciones clínicas que se resumen en la tabla 1 (20). Durante el climaterio la causa más importante de trastorno tiroideo es el hipotiroidismo autoinmune que puede manifestarse a través de bocio (enfermedad de Hashimoto) o como tiroiditis atrófica. El proceso autoinmune lleva a la destrucción del tejido tiroideo (17, 20).

El hipotiroidismo subclínico es el más frecuente en la actualidad y se caracteriza por tratarse de pacientes con TSH entre 4 y 10 uUI/ml (17). En un estudio aún no publicado efectuado en la Unidad de Medicina Preventiva CLC esta prevalencia se elevó hasta un 18% en 200 mujeres

aparentemente sanas mayores de 45 años (21). En la población general se describe una incidencia anual media de 4 por mil mujeres y 1 por mil hombres. El riesgo anual de desarrollar hipotiroidismo es de 4% cuando se tiene anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO) positivos (22-23).

### Patogenia

En el hipotiroidismo autoinmune se produce una infiltración linfocítica de la tiroides, atrofia de folículos tiroideos, metaplasia oxifilica, alteración del coloide y diferentes grados de fibrosis. En la tiroiditis atrófica esta fibrosis es mucho más extensa que la observada en la tiroiditis de Hashimoto. Los factores genéticos identificados hasta ahora se han relacionado con la presencia de polimorfismos en el sistema HLA DR, también se han detectado polimorfismos en un gen regulador de la célula T, CTLA-4. Estos polimorfismos constituyen casi el 50% de las causas de hipotiroidismo autoinmune. Existen otras alteraciones genéticas que están en estudios y que pueden explicar la presencia de hipotiroidismo en asociación con otras patologías.

La mayor frecuencia de enfermedad autoinmune tiroidea en la mujer se debe con alta probabilidad al efecto de los esteroides sexuales sobre la reacción inmunitaria. También, se ha planteado una asociación con el cromosoma X aún no dilucidada y que explicaría la gran frecuencia de hipotiroidismo en los casos de síndrome de Turner (24). En todo caso, la terapia hormonal de reemplazo no se asocia con mayor incidencia de enfermedad tiroidea (25).

En el hipotiroidismo autoinmune se produce un infiltrado de linfocitos T, CD4 y CD8 activados por células B. Las células CD8 citotóxicas destruyen a los tirocitos mediante perforinas que causan necrosis celular a través de enzimas como la granzima B que lleva a la apoptosis celular. Por otro lado, la acción de citoquinas producidas por células T tales como el TNF o Interferón Gama o Interleuquina 1 afectan la función celular y se relacionan con la estimulación de moléculas proinflamatorias tales como moléculas de adherencia, óxido nítrico, expresión de HLA clase I y II. La administración de Interferón Gama determina exacerbación de la enfermedad tiroidea autoinmune (5, 22).

En cuanto a los anticuerpos antitiroideos, los antitiroglobulina y anti TPO son fundamentales para efectuar el diagnóstico. Otro tipo de anticuerpos identificados son los bloqueadores del receptor de TSH que provocan atrofia tiroidea (5).

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo especialmente en la mujer en período de climaterio pueden confundirse con síntomas característicos de esta etapa. El comienzo suele ser gradual, en la mayoría de los casos con molestias imprecisas tales como cansancio, dificultad para perder peso, edema matinal. Con el paso del tiempo estos síntomas se van exacerbando provocando piel seca, caída de cabello, uñas quebradizas, aumento de peso, trastornos del ánimo, estreñimiento e intolerancia al frío. En aquellas pacientes con tiroiditis de Hashimoto se produce bocio, el cual puede ser visible a simple vista. Un cuadro más severo se observan en pacientes que consultan tardíamente determinando un síndrome hipotiroideo con manifestaciones clínicas muy relevantes y que en casos

excepcionales pueden afectar la supervivencia de las pacientes.

En la mujer climaterica la sintomatología se hace más evidente al asociarse con los síntomas propios del déficit estrogénico presentando alteraciones mixtas tales como intolerancia al frío con intervalos de oleadas de calor, piel seca con períodos de sudoración excesiva, fatigabilidad con cambios irritativos frecuentes. También, se observa con mayor frecuencia molestias tales como edema matinal especialmente peripalpebral y dificultad para mantener el peso, el porcentaje de grasa se incrementa y es frecuente la presencia de hipercolesterolemia.

Dada la mayor prevalencia de enfermedad tiroidea, en las mujeres en período de climaterio, es recomendable efectuar controles periódicos de TSH, T4 libre y T3. Especialmente en aquellas con antecedentes familiares de trastornos tiroideos sería conveniente determinar la presencia de anticuerpos antitiroideos, lo cual puede dar luces acerca de la necesidad de seguimiento anual con perfil tiroideo. El tratamiento debe efectuarse con levotiroxina, la que se indica en forma gradual ya que el inicio de terapia plena provoca con alta frecuencia reacciones adversas tales como taquicardia, exacerbación de los síntomas vasomotores, irritabilidad, etc. En estas pacientes lo apropiado es iniciar dosis muy pequeñas al día y programar un aumento progresivo de acuerdo a la respuesta clínica de cada mujer. Adicionalmente, en toda paciente con

**TABLA 1. SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL HIPOTIROIDISMO (en orden descendente de frecuencia) (1)**

Síntomas	Signos
Cansancio, debilidad	Piel seca y áspera: extremidades frías
Sequedad de piel	Cara, manos y pies hinchados (mixedema)
Sensación de frío	Alopecia difusa
Caída del pelo	Bradycardia
Dificultad para concentrarse y Mala memoria	Edema periférico
Estreñimiento	Retraso de la relajación de los reflejos tendinosos
Aumento de peso y escaso apetito	Síndrome del túnel carpiano
Disnea	Derrames de cavidades serosas
Voz ronca	
Hemorragia (más adelante oligomenorrea o amenorrea)	
Parestesias	
Déficit auditivo	

trastorno tiroideo se hace imprescindible contar al menos con una ecografía de tiroides.

### BOCIO

Se denomina bocio al aumento del tamaño de la glándula tiroidea (26). Es un motivo de consulta frecuente en las mujeres en período de climaterio. Este concepto no se refiere a las características funcionales de la tiroides afectada. Por las características anatómicas de la glándula tiroidea, el bocio es la expresión del crecimiento de los folículos tiroideos que son las unidades de trabajo de la tiroides. Estos folículos pueden presentar crecimiento por diferentes causas, desde una hiperplasia folicular benigna, hasta un crecimiento ocasionado por un sobre estímulo de la TSH en el contexto de un hipotiroidismo primario. Puede afectar en forma difusa a la tiroides, bocio difuso o sólo comprometer algunas regiones, con un nódulo se denomina bocio uninodular y cuando se identifica dos o más nódulos, bocio multinodular. Se debe considerar que el bocio puede ser la primera manifestación de una enfermedad neoplásica maligna de la tiroides. A continuación, abordaremos el tema centrándonos en la aproximación clínica del nódulo tiroideo.

La prevalencia de los nódulos tiroideos varía de acuerdo a los métodos utilizados para su detección y aumenta en forma significativa con la edad (26). Sobre los 50 años es posible diagnosticar nódulos tiroideos en cerca del 50% de la población, esto utilizando ecotomografía tiroidea de alta resolución que permite detectar nódulos no palpables. Los nódulos palpables se pueden encontrar en alrededor del 6% de las mujeres y 2% de los hombres, sobre el 80% de estos casos se trata de nódulos benignos (27).

Considerando el grupo de mujeres en climaterio, es factible detectar a través de los métodos actuales sobre un 30% de pacientes con nódulos tiroideos (27), por lo cual su tratamiento debe enfocarse a diferenciar aquellos nódulos que requieran un manejo más agresivo de aquellos que sólo ameritan observación. Para lo anterior, se hace necesario establecer un estudio sistemático de todas las pacientes en climaterio con nódulo tiroideo. Por otro lado, se debe considerar que en esta etapa de la vida existe una gran preocupación de las mujeres acerca de la prevalencia de enfermedades neoplásicas que pudieran afectarlas de modo que es vital un abordaje sistemático de este tipo de trastornos.

En primer lugar, toda paciente con nódulo tiroideo palpable debe ser estudiada, el primer paso es confirmar la presencia del nódulo a través de una ecografía tiroidea de alta resolución, concomitantemente, debe efectuarse un set de pruebas tiroideas que incluya TSH, T4 Libre, T3 Libre y T3 Total. También, debe incorporarse la determinación de anticuerpos antitiroideos y se debe efectuar exámenes generales tales como hemograma, perfil bioquímico y perfil lipídico.

En aquellas mujeres con nódulos menores de un centímetro, se debe evaluar la función tiroidea y mantener observación con ecotomografía al menos cada seis meses. En aquellas pacientes con nódulos de

un centímetro o más y con TSH igual o superior de 1 uUI/ml se debe obtener una muestra por punción tiroidea guiada a través de ecografía. En CLC este procedimiento lo realiza el radiólogo especialista en conjunto con el anatómo patólogo quien confirma en el mismo acto si la muestra fue suficiente, con este procedimiento el porcentaje de muestras no diagnósticas es casi nulo en nuestra experiencia. En aquellas pacientes con nódulos mayores a un centímetro y con TSH menor a 1 uUI/ml es recomendable realizar un cintigrama tiroideo con el fin de descartar hiperfuncionalidad. En este caso, el tratamiento va a depender del grado de hipertiroidismo y del tamaño del nódulo, aquellos nódulos hiperfuncionantes menores de dos centímetros puede ser tratado con radioyodo terapéutico, los mayores a dos centímetros son de resolución quirúrgica. Si son nódulos no funcionantes o fríos deben ser puncionados, siempre y cuando el tamaño sea igual o mayor a 1 cm. Por supuesto, existen excepciones que deben ser evaluadas caso a caso con el endocrinólogo tratante.

Frente a los nódulos malignos el tratamiento es la tiroidectomía total y ablación con radioyodo terapéutico (27). Las características del cáncer tiroideo en la mujer durante el climaterio, es la misma que en otros grupos etarios, por lo que no se profundizará mayormente en este tema.

### ¿Cuándo solicitar una ecografía tiroidea en período de climaterio?

En la actualidad, no se recomienda efectuar ecotomografía de tiroides como método de screening, sin embargo, esta indicación va a depender de la situación de cada paciente. Es así, como aquellas pacientes en climaterio y con antecedentes de familiares directos con enfermedad tiroidea y/o alteraciones en sus pruebas tiroideas, pueden beneficiarse con la detección precoz de algún trastorno anatómico a través de una ecotomografía de tiroides. La ecotomografía de tiroides debe efectuarse siempre en aquellas pacientes con glándula tiroidea palpable y en aquellas pacientes con trastornos en las pruebas tiroideas o presencia de anticuerpos tiroideos circulantes (2).

### HIPERTIROIDISMO

En diversos estudios de prevalencia los trastornos de la tiroides relacionados con excesos de actividad tiroidea producto de enfermedad autoinmune son de baja frecuencia en la mujer en período de climaterio o menopausia. La causa de este comportamiento se desconoce, sin embargo es posible que exista un predominio de la fibrosis y destrucción tiroidea. En la mujer de mayor edad sobre 65 a 70 años aumenta el riesgo de hipertiroidismo por nódulos tóxicos, esto se explica por un cambio en el comportamiento de agregaciones foliculares que comienzan especialmente en la tercera edad con una mayor actividad metabólica con aumento en la captación de yodo provocando los síntomas de una tirocotoxicosis. El diagnóstico se efectúa a través de un perfil tiroideo que muestra supresión de TSH con elevación de T4 y T3 (28).

### Terapia Hormonal de Reemplazo y Tiroides

Las pruebas actuales no han demostrado alteraciones significativas de

la tiroides en mujeres con terapia hormonal de reemplazo. Se debe considerar que en aquellas mujeres recibiendo estrógenoterapia se produce al igual que en las embarazadas o en las usuarias de anticonceptivos orales, un aumento de la proteína transportadora TBG, lo que lleva a aumento facticio de T3 y T4, por ello se hace necesario que en estas mujeres se determine los niveles de T3 libre y T4 libre en conjunto con la TSH.

### Terapia con Hormona Tiroidea y Climaterio

Un alto porcentaje de las pacientes que reciben hormona tiroidea se encuentra en un nivel considerado como hipertiroidismo subclínico. En algunos casos esto se entiende dentro de una lógica de tratamiento como es el caso de algunos nódulos tiroideos tratados con supresión de TSH, o en ciertos casos de pacientes tratados por carcinoma de tiroides, en los que el endocrinólogo busca mantener suprimida la TSH. Este objetivo, sin embargo, en la mujer en climaterio debe cambiar por dos razones: el sistema cardiovascular y el recambio óseo. En primer lugar, aquellas pacientes en climaterio con hipertiroidismo subclínico inducido presentan una mayor frecuencia de arritmias como fibrilación auricular, lo que puede precipitar un accidente vascular. Por otro lado el recambio óseo está exacerbado por la falta de estrógenos, lo cual hace que en conjunto con una terapia excesiva con hormonas tiroideas, aumente el riesgo de osteoporosis en la mujer en climaterio (29). Estas evidencias apuntan fundamentalmente a mantener a niveles estables de T3 y T4 con TSH sobre 0,5 y bajo 2,5 uUI/ml.

En suma el abordaje de la patología tiroidea en la mujer en climaterio tiene características propias que lo diferencian de la aproximación en otros tipos de pacientes. Esto obliga a efectuar un manejo especializado que considere en profundidad los cambios fisiopatológicos del sistema endocrino que se producen en la mujer en esta importante etapa de la vida.

### BIBLIOGRAFÍA

1. P.Reed Larsen, Terry F Davies and Ian d Hay. En Williams Textbook of Endocrinology. Wilson, Foster , Kronenberg, Larsen 9ª Edición, USA. WB Saunders Company. 1998, 390-392.
2. Faglia G, Beck-Peccos P, Ferrari C et al Enhanced plasma thyrotropin response to TRH following estradiol administration in man. Clin Endocrinol 1974 ; 2 : 207.
3. Fisher DA, Klein AH, Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. N. Engl J Med 1981;304: 702-712.
4. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felon CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. N. Engl J Med 1991;331: 1072-1078.
5. P.Michaud y J.A. Rodríguez. Fisiología Tiroidea En. J.A. Rodríguez. Endocrinología Clínica.1ª Edición, Santiago. Editorial Mediterráneo, 2000, 107-113.
6. Mansberger AR, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg. Clin North Am 1993; 73 : 727-746.
7. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy . J Clin. Endocrinol Metab 1990; 71: 276-280.
8. Royaux IE, Suzuki K, Mori A, et al. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. Endocrinology. 2000; 141 (2): 839-845.
9. Suzuki K, Kohn LD. Differential regulation of apical and basal iodide transport in the thyroid by thyroglobulin. J Endocrinol.2006 May; 189 (2): 247-255.
10. Braverman LE, Ingbar Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. J Clin Invest 1970; 49: 855-864.
11. Bates JM, St Germain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2 and D3, in the developing rat. Endocrinology. 1999 Feb; 140 (2): 844-851.
12. Brent G. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med, 1994; 331: 847-853.
13. Hsu JH, Zavacki AM, Harney JW et al. RXR differential augments thyroid hormone response in cell lines as a function of response element and endogenous RXR content. Endocrinology 1995; 136: 421-430.
14. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. Menopause Int 2007; 13(1): 8-13.
15. Spencer JB, Klein M, Kumar A, et al. The age associated decline of androgens in reproductive age and menopausal black and white women. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (12): 4730-4733.
16. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgens levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (7): 3847-3853.
17. Mya MM, Aronow WS Subclinical hypothyroidism is associated with in older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002; 57: 658-659.
18. Vanderpump MP, Tunbridge WM Epidemiology and prevention of clinical and subclinical Hypothyroidism. Thyroid 2002; 12: 839-847.
19. Clark S, Talia H. Aging and the thyroid. Am J Med, 1983; 74: 206-208.
20. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. En Wilson JD., Foster

DW (eds). Williams textbook of endocrinology. W.B. Saunders Co (8a). 1992; 357-488.

**21.** Trincado P. Prevalencia de enfermedad tiroidea en población chilena asintomática mayor de 40 años que acude a chequeo médico anual. Enviado a publicación Revista Médica de Chile.

**22.** Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996;335:99-107.

**23.** Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. JAMA 1987;258:209-13.

**24.** Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid disease in women with Turner's syndrome- the association with karyotype. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 223-6.

**25.** Erel CT, Gezer A, Sentürk LM, et al. Effect of different hormonal therapies on thyroid function in surgical menopause: short-term results. J Reprod Med. 2007 Dec;52(12):1079-84.

**26.** P. Michaud y J.A. Rodríguez. Bocio. En J.A. Rodríguez. Endocrinología Clínica. 1ª Edición, Santiago. Editorial Mediterráneo, 2000, 125-129.

**27.** Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006 ;16 :109-142.

**28.** Woeber K Observations concerning the natural history of subclinical hyperthyroidism. Thyroid 2005; 15: 687-691.

**EL AUTOR DECLARA NO TENER CONFLICTOS DE INTERÉS  
CON LOS LABORATORIOS.**