

## *Curso de Endocrinología para Posgraduados*

### SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Subclinical hypothyroidism is characterized by elevation of thyrotropin (TSH) concentrations with normal circulating concentrations of thyroid hormones. This mild thyroid failure is common in the general population, especially among elderly women. Patients with moderate subclinical hypothyroidism may progress to overt hypothyroidism, although other patients may show normalization of TSH concentrations or persistence of elevated serum TSH. The main risk factors for the development of overt thyroid failure in patients with subclinical hypothyroidism are TSH levels greater than 10 mU/l, thyroid autoimmunity, and a history of thyroid disease or thyroid treatments. Pharmacological therapy can be started in subclinical thyroid hypofunction to alleviate symptoms, improve lipid profile and cardiac function, ameliorate premature atherosclerotic changes, and prevent progression to overt disease. Replacement therapy with thyroxine is not without risks. Some concerns are the lack of benefit, and the need for life long medication and medical monitoring. Over-replacement with thyroxine is associated with the known adverse effects of thyrotoxicosis on bone mass and the cardiovascular system. Most authorities and scientific societies recommend starting thyroxine replacement therapy in patients with TSH concentrations higher than 10 mU/l. Patients who are pregnant, or who have symptoms of hypothyroidism, goiter, positive thyroid autoimmunity or progressive elevation of TSH levels can also be considered for therapy, even when TSH concentrations are below 10 mU/l.

**Key words:** Subclinical hypothyroidism. Thyroid function. Levothyroxine.

## Hipotiroidismo subclínico

J.J. DÍEZ

*Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.*

El hipotiroidismo subclínico, definido por la presencia de concentraciones elevadas de tirotropina en presencia de concentraciones normales de tiroxina libre es un trastorno frecuente en la población general, especialmente en mujeres de edad avanzada. Los pacientes con disfunción tiroidea subclínica moderada pueden evolucionar hacia el hipotiroidismo franco, hacia la estabilización de sus valores de tirotropina o hacia la normalización de la función tiroidea. La probabilidad de desarrollo de hipotiroidismo definitivo es superior en los pacientes que presentan concentraciones de tirotropina superiores a 10 mU/l, autoinmunidad tiroidea positiva y en los pacientes con enfermedad tiroidea previa o con tratamientos antitiroideos previos. Entre las razones aducidas para el tratamiento farmacológico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico se encuentra el alivio sintomático, la mejoría del perfil lipídico, la mejoría en la función cardíaca, los efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis prematura y la prevención del desarrollo de hipotiroidismo franco. El tratamiento con tiroxina, sin embargo, no está desprovisto de inconvenientes. Entre ellos, se encuentra la ausencia de beneficio, la necesidad de medicación y revisiones médicas de por vida y la posibilidad de desarrollo de tirotoxicosis iatrogénica con los consecuentes efectos adversos sobre el hueso y el sistema cardiovascular. La mayoría de los expertos y sociedades científicas recomiendan instaurar tratamiento con tiroxina en pacientes con concentraciones de tirotropina superiores a 10 mU/l. En pacientes con concentraciones inferiores a este umbral se valorará también la posibilidad de tratamiento, especialmente en presencia de algunas circunstancias como embarazo, síntomas sugestivos de hipotiroidismo, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos o elevación progresiva de las cifras de tirotropina.

*Palabras clave:* Hipotiroidismo subclínico. Función tiroidea. Levotiroxina.

### DEFINICIÓN

La situación de insuficiencia tiroidea leve, conocida como hipotiroidismo subclínico, queda definida por la presencia de concentraciones de tirotropina (TSH) por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de referencia<sup>1-7</sup>. El umbral de la concentración de TSH por encima del cual se considera la presencia de la hipofunción tiroidea subclínica debe ser definido por cada laboratorio con los datos obtenidos en su población.

Hay que considerar que la distribución de la concentración de TSH en la población no sigue una curva gaussiana, sino que es una distribución sesgada con cola a la derecha, por lo que la mejor

Correspondencia: Dr. J.J. Díez.  
 Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal.  
 Ctra. de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid. España.  
 Correo electrónico: mibarsd@infomed.es

Manuscrito recibido el 24-1-2005; aceptado para su publicación el 14-2-2005.

**TABLA 1. Concentraciones séricas de tirotropina (mediana y percentiles 2,5 y 97,5) obtenidos por grupos de edad en el estudio NHANES III<sup>8</sup>**

Edad	Población total (n = 17.353)	Población de referencia (n = 13.344)
12-19	1,37 (0,45-4,2)	1,35 (0,46-4,07)
20-29	1,28 (0,38-4,07)	1,26 (0,4-3,56)
30-39	1,35 (0,34-4,85)	1,29 (0,42-3,69)
40-49	1,50 (0,37-6,56)	1,40 (0,5-3,82)
50-59	1,60 (0,31-7,58)	1,50 (0,52-4,03)
60-69	1,78 (0,13-9,87)	1,67 (0,49-4,33)
70-79	1,91 (0,04-9,86)	1,76 (0,45-5,9)
80 o más	1,99 (0,04-12,26)	1,90 (0,33-7,5)
Todos	1,49 (0,33-5,8)	1,39 (0,45-4,12)

Población total con cuantificación de tirotropina (TSH), tiroxina y anticuerpos antiperóxidasa (incluyendo personas con enfermedad tiroidea, bocio, medicaciones y factores de riesgo).

Población de referencia: se excluyen las personas con enfermedad tiroidea, bocio y en tratamiento con medicación tiroidea, embarazo, en tratamiento con estrógenos, andrógenos o litio, anticuerpos antiperóxidasa positivos o diagnóstico de laboratorio de hipotiroidismo o hipertiroidismo.

forma de definir los intervalos de referencia es mediante la mediana y los percentiles. Si definimos como valores normales los que presentan el 95% de los sujetos sin enfermedad tiroidea, deberían utilizarse los percentiles 2,5 y 97,5 de la población de referencia estudiada como límites bajo y alto, respectivamente, del intervalo de normalidad. Esta definición de normalidad implica que el 2,5% de los sujetos de la población tendrá necesariamente valores de TSH por encima del percentil 97,5, aunque muchos de ellos podrán ser personas eutiroideas y no auténticos casos de hipofunción tiroidea subclínica progresiva, lo que algunos autores han denominado eutiroideos *outliers*<sup>6</sup>. El estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey)<sup>8</sup> se ocupó precisamente de examinar los valores normales de TSH en una población total de 17.353 personas de todas las edades y razas, de las que 13.344 carecían de historia de enfermedad tiroidea, bocio, anticuerpos antitiroideos y factores de riesgo de enfermedad tiroidea. Los resultados de esta evaluación se recogen en la tabla 1. Según estos datos, el límite superior de la normalidad de la concentración de TSH para la población de referencia se sitúa en 4,12 mU/l, aunque generalmente para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en la práctica se considera este umbral entre 4,5 y 5 mU/l.

Algunas sociedades científicas y expertos de reconocido prestigio internacional discrepan de esta opinión y han propuesto rebajar este límite a 2,5 mU/l<sup>9,10</sup>. Este criterio ha recibido diversas críticas<sup>7,11</sup>, ya que tiene el inconveniente de que puede incluir a un gran número de pacientes que, siendo eutiroideos, tengan sus cifras de TSH cercanas al límite alto de la normalidad, es decir, en la cola derecha de la distribución sesgada que presenta la concentración de esta hormona. La consecuencia de adoptar este criterio sería un incremento notable del número de diagnósticos de hi-

potiroidismo subclínico y el consiguiente aumento en el número de pruebas diagnósticas, seguimientos médicos y tratamientos en pacientes en los que no se ha demostrado un beneficio terapéutico claro.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es elevada en la población general. Un buen número de estudios epidemiológicos de muestras con suficiente número de sujetos analizados han situado la prevalencia de este trastorno entre un 4 y un 10% en la población general<sup>8,12-14</sup> y en valores que duplican estas cifras en población anciana<sup>15-20</sup>. En el estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea realizado recientemente en Colorado, que incluyó a más de 25.000 sujetos y es el más extenso de los realizados hasta la fecha, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población total estudiada fue del 9%<sup>13</sup>. Del análisis de este estudio resulta claro que existen 3 factores que influyen en la prevalencia del hipotiroidismo subclínico de forma muy marcada: la presencia de enfermedad tiroidea previa, el sexo y la edad.

En efecto, en el estudio de Colorado, la prevalencia de hipofunción tiroidea subclínica fue del 8,5% en los sujetos que no tomaban medicación para el tiroides, mientras que ascendió al 17,6% en los sujetos que se encontraban en tratamiento con algún fármaco para el tiroides. Los autores observaron que, para grupos homogéneos de edad, el porcentaje de sujetos con elevación de la TSH era siempre superior en las mujeres, incluso en edades jóvenes (el 4% para mujeres y el 3% para varones de edades comprendidas entre los 18 y los 24 años). De forma llamativa, el porcentaje de sujetos con elevación de TSH se incrementó a medida que aumentaba la edad, de modo que para sujetos de más de 74 años la prevalencia de elevación de TSH fue del 16% en las mujeres y del 21% en los varones. Otros factores que influyen en menor cuantía en la prevalencia del hipotiroidismo subclínico son la diabetes mellitus tipo 1, la historia familiar de enfermedad tiroidea y la historia de cáncer de cabeza y cuello tratado con radioterapia externa.

Hay que señalar, también, que los estudios epidemiológicos que han estratificado por concentraciones de TSH encuentran que la mayoría de los sujetos con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de TSH por debajo de 10 mU/l. En concreto, en el estudio de Colorado esto ocurrió en el 74% de los sujetos. En un análisis conjunto de 14 estudios epidemiológicos, con un total de 52.544 sujetos estudiados, el porcentaje de pacientes con hipotiroidismo subclínico con valores de TSH inferiores a 10 mU/l fue del 72%<sup>6</sup>. Ello sugiere que la mayoría de los pacientes con este trastorno sólo presenta elevaciones moderadas de TSH. El 51% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico en este análisis presentó títulos positivos de anticuerpos antitiroideos.

## HISTORIA NATURAL

En unos casos el hipotiroidismo subclínico representa una fase temprana de enfermedad tiroidea con progresión hacia la hipofunción tiroidea completa, mientras que en otros sólo puede constituir una fase transitoria de elevación de TSH o bien un reajuste del tirostato con elevación mantenida, pero no progresiva, de la concentración de TSH sérica. La diferenciación de estas 2 situaciones no es fácil. El problema ha sido abordado por los investigadores de dos formas diferentes: mediante estudios epidemiológicos de seguimiento de grandes cohortes de población y mediante estudios más limitados, pero prospectivos y destinados a analizar la evolución de las cifras de TSH en pacientes seleccionados.

En el estudio de seguimiento de Whickham<sup>21</sup>, el más prolongado de los realizados hasta la fecha, el riesgo de desarrollo de hipotiroidismo a los 20 años de seguimiento fue de un 4,3% por año en mujeres que inicialmente presentaban elevación de TSH (mayor de 6 mU/l) y anticuerpos antitiroideos positivos, de un 2,6% por año si sólo tenían elevación de TSH, y de un 2,1% por año si presentaban anticuerpos positivos con normalidad de TSH. Las tasas acumuladas de hipotiroidismo en este estudio fueron del 55, el 33 y el 27%, respectivamente, para los 3 grupos mencionados de pacientes<sup>21</sup>. Es decir, estos datos indican que una proporción significativa de pacientes con hipotiroidismo subclínico nunca desarrollará hipofunción tiroidea franca.

Recientemente se han dado a conocer 2 estudios prospectivos dirigidos a evaluar el peso relativo de los diferentes factores de riesgo para la progresión de la hipofunción subclínica a hipotiroidismo definitivo<sup>22,23</sup>.

El estudio de Hubber et al<sup>22</sup> mostró que el 28% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico sin intervención terapéutica evolucionan con el tiempo a una hipofunción manifiesta, mientras que el 68% permanece en situación de hipofunción subclínica sin grandes variaciones en sus valores de TSH y el 4% normaliza estas concentraciones a lo largo del seguimiento. En el estudio de Díez e Iglesias<sup>23</sup>, el porcentaje de sujetos que evolucionan a hipotiroidismo franco fue similar, del 26,2%. Sin embargo, un 37,4% de los pacientes normalizó sus concentraciones de TSH y un 36,4% permaneció en situación de hipotiroidismo subclínico. Las diferencias en los resultados de estos estudios se deben a las características demográficas de los pacientes y la inclusión o no de pacientes con enfermedad tiroidea previa o tratamientos anteriores con radioyodo o con cirugía. En el hipotiroidismo espontáneo, la mayoría de los autores están de acuerdo en que los principales predictores de la progresión de hipotiroidismo subclínico a hipofunción definitiva son la concentración de TSH y la presencia de anticuerpos antitiroideos<sup>21-23</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del hipotiroidismo subclínico basta la comprobación de la elevación de TSH en presencia de normalidad de la concentración de tiroxina libre<sup>4,7</sup>. Es necesario, sin embargo, diferenciar el hipotiroidismo subclínico de otras situaciones que cursan con elevación de la concentración de TSH. Esto es frecuente en los pacientes con hipotiroidismo primario con un ajuste reciente en la dosis de tiroxina o en los que no toman correctamente la medicación sustitutiva prescrita. También son frecuentes las elevaciones transitorias de TSH en la fase de recuperación de una enfermedad grave no tiroidea, o después de una tiroiditis de cualquier tipo. Es necesario tener presente también otras situaciones, como la insuficiencia suprarrenal primaria no tratada, las inyecciones de TSH recombinante y la presencia de anticuerpos heterófilos que causan falsas elevaciones de la concentración de TSH. El hipotiroidismo central puede cursar con ligeras elevaciones de TSH bioinactiva, pero generalmente es fácil de distinguir del hipotiroidismo subclínico por el contexto clínico y la reducción de la concentración de tiroxina libre.

## SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

La sintomatología del hipotiroidismo subclínico no está claramente definida. Algunos autores han utilizado sistemas de puntuación de síntomas de hipotiroidismo con resultados poco consistentes. El ya mencionado estudio de Colorado<sup>13</sup> mostró que algunos síntomas aparecen con mayor frecuencia en sujetos con elevación de TSH que en sujetos eutiroideos. De este modo, los pacientes con elevación de TSH (incluyendo tanto hipotiroidismo subclínico como franco) presentaron piel seca en el 28% de los casos, pérdida de memoria en el 24%, lentitud mental en el 22% y debilidad muscular en el 22%. Otros síntomas referidos en este estudio con su respectivo porcentaje de presentación fueron: astenia (18%), calambres musculares (17%), intolerancia al frío (15%), ojos hinchados (12%), estreñimiento (8%) y ronquera (7%). En un estudio realizado en España, con pacientes mayores de 55 años con hipotiroidismo subclínico, sólo 47 de 107 (44%) presentaron alguno de los síntomas comúnmente asociados a la hipofunción tiroidea<sup>23</sup>. La astenia fue el síntoma más frecuente (el 36% del total de pacientes), seguido del estreñimiento (17%), la intolerancia al frío (9%), la sequedad de piel (9%), la depresión (8%), la somnolencia (8%) y la debilidad (8%).

No obstante, parece claro que unos pacientes mostrarán síntomas con mínimas elevaciones de TSH, mientras que otros se encontrarán asintomáticos con incrementos llamativos de la concentración de TSH, por lo que, en general, la presencia o el tipo de síntomas que aquejan los pacientes con datos bioquímicos de hipotiroidismo subclínico son de escasa utilidad

**TABLA 2. Calidad de la evidencia de la fuerza de asociación y los riesgos-beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico según una evaluación de 13 expertos**

Condición clínica	Fuerza de la asociación		Beneficios del tratamiento	
	TSH sérica 4,5-10 mU/l	TSH sérica > 10 mU/l	TSH sérica 4,5-10 mU/l	TSH sérica > 10 mU/l
Progresión a hipotiroidismo franco	Buena	Buena	*	*
Efectos adversos cardíacos	Insuficiente	Insuficiente	No hay evidencia	No hay evidencia
Elevación de colesterol total y LDL	Insuficiente	Regular	Insuficiente	Insuficiente
Disfunción cardíaca	**	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Síntomas sistémicos de hipotiroidismo	Ninguna	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Síntomas neuropsiquiátricos	Ninguna	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente

\*El tratamiento con hormona tiroidea normaliza la TSH sérica a cualquier concentración de TSH. El hipotiroidismo franco tiene lugar más temprano en pacientes no tratados con TSH sérica superior a 10 mU/l que en los que tienen TSH sérica entre 4,5 y 10 mU/l.

\*\*Los datos no diferían entre concentraciones de TSH sérica entre 4,5 y 10 mU/l y más de 10 mU/l.

Adaptada de Surks et al<sup>7</sup>.

práctica, aunque deben tenerse en cuenta a la hora de tomar una decisión terapéutica como se comenta más adelante.

## REPERCUSIONES DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Diversos estudios han asociado la presencia de elevaciones de TSH con trastornos metabólicos o alteraciones en diferentes sistemas orgánicos. En general, la calidad de la evidencia de la fuerza de asociación que muestran estos estudios ha sido pobre (tabla 2).

### Metabolismo lipídico

Se ha sugerido una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la elevación de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y el descenso de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), pero la cuantía y la fuerza de esta asociación todavía no están suficientemente esclarecidas<sup>24-26</sup>. Algunos autores han sugerido que incluso valores de TSH dentro de la zona superior del intervalo de la normalidad pueden afectar de modo adverso a las concentraciones lipídicas<sup>27</sup>, pero otros estudios muestran que los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de colesterol más bajas que los sujetos eutiroideos<sup>20</sup>.

El estudio de Colorado mostró que las concentraciones medias de colesterol total y cLDL de los sujetos con valores de TSH entre 5,1 y 10 mU/l eran significativamente superiores a las de los sujetos eutiroideos<sup>13</sup>. Se ha estimado que el incremento en la concentración de TSH en 1 mU/l se asocia a un incremento en el colesterol total de 0,09 mmol/l (3,5 mg/dl) en mujeres y 0,16 mmol/l (6,2 mg/dl) en varones<sup>28</sup>. Un estudio reciente realizado por Hueston y Pearson<sup>29</sup>, basado en datos del NHANES III, ha confirmado que los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan concentraciones de colesterol total ligeramente más elevadas que los sujetos eutiroideos, pero sin diferen-

cias en las concentraciones de cLDL ni cHDL. Sin embargo, el ajuste de los datos para la edad, la raza, el sexo y el empleo de agentes hipolipemiantes mostró que la hipofunción tiroidea subclínica no se relaciona con la dislipemia. En resumen, la asociación entre hipotiroidismo subclínico y elevación de las concentraciones de colesterol parece insuficiente con los datos de que disponemos en el momento actual, tal y como ha confirmado recientemente un grupo de 13 expertos<sup>7</sup>.

### Cardiopatía isquémica

Se ha relacionado también la presencia del hipotiroidismo subclínico con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria. El estudio de Rotterdam<sup>20</sup>, un análisis transversal realizado en un grupo de mujeres ancianas de esta ciudad holandesa, mostró que la insuficiencia tiroidea ligera era un factor de riesgo independiente de aterosclerosis aórtica e infarto de miocardio. Sin embargo, el componente longitudinal de este mismo estudio no confirmó este riesgo elevado de infarto de miocardio. El estudio longitudinal de la cohorte de Whickham<sup>30</sup> demostró, tras 20 años de seguimiento, que no había asociación entre la presencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria (definida como hipotiroidismo tratado, anticuerpos antitiroideos positivos o elevación de TSH) documentada en la primera visita y la mortalidad o el desarrollo de cardiopatía isquémica. Un estudio japonés<sup>31</sup> sí encontró una asociación significativa entre el hipotiroidismo subclínico y la cardiopatía isquémica con independencia de la edad, la presión arterial sistólica, el índice de masa corporal, el colesterol, el hábito tabáquico, la velocidad de sedimentación o la presencia de diabetes mellitus.

### Disfunción cardíaca

Algunos investigadores han mostrado que se produce enlentecimiento en el tiempo de relajación del ventrículo izquierdo, aumento del tono vascular en reposo y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con el esfuerzo<sup>32</sup>. Un estudio sobre la capacidad de ejercicio

en pacientes con hipotiroidismo subclínico demostró que estos pacientes presentaban deterioro de volumen por latido, índice cardíaco y máxima velocidad de flujo aórtico<sup>33</sup>.

### Disfunción neuromuscular

Se han mostrado datos de disfunción neuromuscular en pacientes con hipotiroidismo subclínico en algunos estudios transversales<sup>34,35</sup>. Existen también datos que sugieren una asociación del hipotiroidismo subclínico con anomalías del metabolismo muscular y la conducción nerviosa<sup>36</sup>, aunque no pueden considerarse como definitivos. Se ha descrito también una elevación de las concentraciones de creatincinasa<sup>37</sup>, un aumento en las concentraciones de lactato durante el ejercicio<sup>34</sup> y alteraciones en el electromiograma<sup>35</sup>.

### Alteraciones psiquiátricas y cognitivas

Se ha sugerido que el hipotiroidismo subclínico está relacionado con el agravamiento de la depresión y el trastorno bipolar, y que tiene efectos deletéreos sobre la memoria y la función cognitiva<sup>38-40</sup>. Estos datos también necesitan confirmación<sup>5</sup>. Un estudio prospectivo reciente de base poblacional ha mostrado que no existen asociaciones consistentes entre la disfunción tiroidea y la incapacidad para las actividades de la vida diaria, los síntomas depresivos o las capacidades cognitivas<sup>41</sup>.

### Efectos adversos fetales

Algunos autores se han ocupado de estudiar la repercusión del hipotiroidismo subclínico materno sobre el desarrollo intelectual de los niños. Su principal conclusión es que los hijos de madres con hipotiroidismo subclínico no tratado durante el embarazo presentan un cociente intelectual a los 7-9 años de edad menor que el de los niños nacidos de madres eutiroideas o con hipotiroidismo subclínico tratado con tiroxina<sup>42,43</sup>.

### Mortalidad

Las controversias existentes en la relación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular ha llevado a algunos investigadores a ocuparse de estudiar la posible asociación entre elevación de TSH y mortalidad. Dos estudios de seguimiento a largo plazo han mostrado que los pacientes con concentraciones de TSH superiores a 5 mU/l presentan unas tasas de supervivencia a 10 y 20 años comparables con las de controles eutiroideos<sup>30,44</sup>. Un estudio reciente<sup>31</sup>, realizado en personas que sobrevivieron a la bomba atómica de Nagasaki y con una edad media de 58 años, detectó un incremento de la mortalidad por todas las causas en varones con hipotiroidismo subclínico seguidos durante un período de 12 años. El aumento de mortalidad se observó sólo en los años 3 a 6 del seguimiento, pero no se objetivó más allá del décimo año. Por el contrario, un estudio prospectivo de base popula-

cional, realizado en personas de 85 años residentes en Leiden, ha mostrado que los individuos con elevación de TSH, por hipotiroidismo subclínico o franco, presentan una menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas que los sujetos eutiroideos<sup>41</sup>. Esta mortalidad menor se observó tanto en varones como en mujeres, y era independiente de las concentraciones de colesterol. Las grandes diferencias entre el estudio japonés y el holandés probablemente indican que las consecuencias de la disfunción tiroidea son diferentes en la edad adulta y en la senectud.

## VENTAJAS DEL TRATAMIENTO CON TIROXINA

### Mejoría sintomática

Se han realizado pocos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para estudiar los efectos del tratamiento con tiroxina sobre los síntomas de hipotiroidismo subclínico<sup>24,45-48</sup>. El número de pacientes estudiados ha oscilado entre 20 y 63, y las edades, entre 45 y 73 años. Los períodos de seguimiento han sido de 6 a 12 meses. Dos de estos ensayos encontraron una mejoría significativa en los síntomas<sup>24,45</sup>, y otro sólo un beneficio escaso<sup>46</sup>. Dos estudios no encontraron beneficio en las puntuaciones de síntomas<sup>47,48</sup>. La concentración de TSH se relaciona claramente con el efecto del tratamiento. Los ensayos que encuentran efectos beneficiosos incluyen a pacientes con TSH superior a 10 mU/l<sup>24,45</sup>, mientras que los ensayos que muestran un beneficio escaso o nulo son los que incluyen a pacientes con elevaciones discretas en las concentraciones de TSH<sup>46-48</sup>.

### Efectos sobre el perfil lipídico

Algunos autores han realizado un reevaluación de los estudios de intervención<sup>49</sup> y una revisión cuantitativa de la bibliografía<sup>50</sup> sobre el efecto de la tiroxina sobre las concentraciones lipídicas en pacientes con hipotiroidismo subclínico. En términos generales se ha estimado que el tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico reduce las concentraciones de colesterol total en 0,2 mmol/l (7,9 mg/dl) y las de cLDL en 0,26 mmol/l (10 mg/dl). No obstante, es necesario precisar que estas reducciones han sido más marcadas en pacientes con valores basales elevados de colesterol y en pacientes con hipotiroidismo franco inadecuadamente sustituido (descenso medio de 0,44 mmol/l) que en pacientes con hipotiroidismo subclínico espontáneo (descenso medio de 0,14 mmol/l). El tratamiento con tiroxina no parece inducir cambios en las concentraciones del cHDL ni de los triglicéridos<sup>50</sup>.

Cuando en los estudios de intervención se estratifica los pacientes según la concentración de TSH, la magnitud del cambio inducido por la tiroxina en las concentraciones lipídicas depende claramente de la grave-

dad de la disfunción tiroidea. En pacientes con TSH inferior a 10 mU/l los efectos sobre las concentraciones lipídicas suelen ser no significativos<sup>24,48,51,52</sup>.

### Efectos sobre la función cardíaca

Se ha mostrado una mejoría en la función cardíaca en estudios controlados y no controlados. En líneas generales los estudios han mostrado que tras tratamiento con tiroxina se produce un incremento de la contractilidad miocárdica y una mejoría en la función sistólica y diastólica<sup>45,53,54</sup>. Los resultados han sido, en general, modestos y la mayoría de los estudios no se han categorizado para varias concentraciones de TSH, por lo que los datos son insuficientes, aunque sugestivos para valores de TSH por encima de 10 mU/l.

### Efectos sobre la aterosclerosis

No existen datos que demuestren que el tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico reduzca la incidencia de cardiopatía isquémica. Pero sí existen algunos datos indirectos que sugieren que la aterosclerosis temprana que se detecta en pacientes con hipofunción tiroidea subclínica es reversible con el tratamiento con tiroxina y el mantenimiento de la estabilidad de la función tiroidea<sup>26</sup>. Tampoco se dispone de resultados que valoren si el tratamiento con tiroxina modifica a largo plazo la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

### Otros efectos

La mejoría en la memoria se ha objetivado en un ensayo clínico controlado<sup>47</sup> y en estudios no controlados<sup>38,39</sup>. Un estudio no controlado mostró mejoría en los síntomas neuromusculares tras tratamiento con tiroxina<sup>35</sup>.

## INCONVENIENTES DEL TRATAMIENTO CON TIROXINA

### Medicación de por vida

La instauración de terapia sustitutiva con tiroxina es una decisión que implica la administración de un medicamento de por vida, con los inconvenientes que ello acarrea al paciente y la necesidad de revisiones médicas continuadas. Es también conocido que muchos pacientes en tratamiento con tiroxina presentan valores de TSH inadecuadamente elevados o bajos, debido a errores en la dosificación o a inadecuado cumplimiento del tratamiento. En el estudio de Colorado, de los 1.525 pacientes que tomaban medicación tiroidea, el 17,6% presentó hipotiroidismo subclínico y el 0,7%, hipotiroidismo franco, es decir, estaban insuficientemente tratados a pesar de que el 90% había visitado un médico en el año previo. Otros estudios han mostrado que hasta un tercio de los sujetos en tratamiento con tiroxina presentaban valores de TSH por

debajo de la normalidad, y que entre un tercio y la mitad de estos pacientes presentaban valores de TSH inferiores a 0,1 mU/l<sup>55,56</sup>.

### Ausencia de beneficio

Otro de los inconvenientes del tratamiento prolongado con tiroxina es la ausencia de beneficio, especialmente en los casos no infrecuentes de pacientes sin síntomas claros y con elevaciones moderadas de la concentración de TSH. La instauración inadecuada de tratamiento puede producir un enmascaramiento de la progresión espontánea de las cifras de TSH hacia la normalidad o hacia la estabilización, fenómenos ambos que tienen lugar en un porcentaje significativo de estos pacientes.

### Tirotoxicosis iatrogénica: masa ósea

El tratamiento excesivo con tiroxina produce una supresión de TSH a concentraciones bajas o indetectables, situación que se ha asociado a la pérdida de masa ósea y osteoporosis. Los metaanálisis publicados sobre los efectos de la tiroxina sobre la masa ósea son difíciles de interpretar, debido a la heterogeneidad de los pacientes estudiados<sup>57,58</sup>. Una revisión extensa de este problema, que incluyó estudios transversales y longitudinales, puso de manifiesto que 10 de ellos mostraban un efecto negativo significativo de la tiroxina sobre el esqueleto, mientras que otros 10 no mostraban ningún efecto<sup>57</sup>. Es posible que el mayor riesgo de desarrollo de osteoporosis tenga lugar en sujetos cuyo hipotiroidismo ha sido causado por el tratamiento definitivo de un hipertiroidismo previo, pero son necesarios ensayos clínicos controlados que demuestren con claridad los efectos de la terapia con tiroxina sobre la integridad del esqueleto.

### Efectos adversos cardíacos

El sobretratamiento con tiroxina también puede tener efectos adversos cardíacos importantes. En el estudio de seguimiento de Framingham, se analizó durante 10 años una cohorte de 2.007 personas de 60 años de edad o más, que no presentaban fibrilación auricular en situación basal. Se demostró que los sujetos con concentraciones de TSH menores o iguales a 0,1 U/ml presentaban un riesgo 3 veces superior de desarrollar fibrilación auricular en comparación con los sujetos con concentraciones normales de TSH<sup>59</sup>.

Un reciente estudio de cohorte realizado en 1.191 personas de 60 años o más mostró que la concentración baja de tirotropina (inferior a 0,5 mU/l) se asociaba a un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas y de la mortalidad cardiovascular<sup>44</sup>.

La calidad de la evidencia de los estudios realizados sobre los riesgos y beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, según una evaluación de 13 expertos, se recoge en la tabla 2.

## RECOMENDACIONES

El parámetro decisivo en la valoración de la necesidad de tratamiento con tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico es la concentración de TSH. No obstante, no existe un valor límite a partir del cual sea preciso tratar a todos los pacientes y por debajo del cual esté siempre justificado no tratar. La mayoría de los investigadores, guías terapéuticas y paneles de expertos justifican el tratamiento con tiroxina para pacientes con TSH por encima de 10 mU/l, aunque las evidencias que relacionan esta actitud con los beneficios del tratamiento en estos pacientes son todavía insuficientes<sup>7</sup>.

Esta actitud probablemente sea acertada en el sentido de que en un buen número de casos evite la progresión al hipotiroidismo franco, mejore los síntomas y quizás favorezca una mejoría en el perfil lipídico. Sin embargo, hay que señalar que no existen estudios a largo plazo que demuestren una disminución de la morbilidad o la mortalidad con este tratamiento. El riesgo de sobretratamiento está siempre presente en pacientes tratados con tiroxina, lo que obliga a revisiones médicas continuadas para evitar la inhibición de TSH y las consecuencias clínicas de la tirotoxicosis subclínica.

Por otro lado, tampoco existe evidencia suficiente que demuestre que las concentraciones de TSH inferiores a 10 mU/l acarreen consecuencias perjudiciales para la salud. Además, los pacientes con TSH inferior a 10 mU/l presentan riesgo de progresión a hipofunción definitiva ciertamente discreto. En estos casos, no se recomienda iniciar tratamiento con tiroxina pero sí realizar un seguimiento clínico y bioquímico a intervalos variables para valorar los cambios en las concentraciones de TSH (tabla 3). El riesgo de progresión a hipotiroidismo franco parece superior en presencia de anticuerpos antitiroideos, por lo que los pacientes con título positivo para estos anticuerpos requerirán una vigilancia más estrecha que los pacientes con autoinmunidad tiroidea negativa. Algunos pacientes con concentraciones de TSH inferiores a 10 mU/l pueden presentar síntomas de hipofunción tiroidea que justificarían un ensayo terapéutico con tiroxina que debe ser explicado al paciente.

En las mujeres embarazadas o que estén planificando un embarazo y presenten elevación de TSH es recomendable el tratamiento con tiroxina con el fin de evitar los efectos adversos del hipotiroidismo materno sobre el desarrollo fetal<sup>42,43</sup>.

El médico debe ser consciente de que otras situaciones clínicas pueden modificar estas recomendaciones generales. Por ejemplo, en los pacientes con elevación de TSH por hipotiroidismo franco insuficientemente tratado se debe ajustar la dosis sustitutiva. Los pacientes que hayan sido sometidos a tratamiento con cirugía tiroidea o radioyodo y presenten elevación de TSH son también subsidiarios de tratamiento. Se recomienda también una especial atención en sujetos con hipoti-

**TABLA 3. Recomendaciones terapéuticas en pacientes con hipotiroidismo subclínico**

Concentración de TSH (mU/l)	Circunstancia modificante	Decisión
> 10		Tratamiento con tiroxina
5*** a 10	aTPO positivos	Revisión anual
5 a 10	aTPO negativos	Revisión cada 3-5 años
> 5	Embarazo	Tratamiento con tiroxina
> 5	Síntomas de hipotiroidismo	Ensayo terapéutico con tiroxina
> 5	Otras circunstancias***	Tratamiento con tiroxina

\*Síntesis de recomendaciones sugeridas por el panel de los 13 expertos<sup>7</sup> y la American Association of Clinical Endocrinologists<sup>66</sup>.

\*\*4,5 para Surks et al<sup>7</sup>.

\*\*\*Algunos autores consideran también las siguientes circunstancias modificantes para recomendar tratamiento con tiroxina: presencia de bocio, preferencia del paciente, infancia o adolescencia, 2 determinaciones de tirotropina (TSH) por encima de 8 mU/l, depresión, trastorno bipolar, infertilidad, disfunción ovulatoria y aumento progresivo de TSH<sup>5,60</sup>.  
aTPO: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea.

tiroidismo subclínico que presenten también dislipemia, diabetes mellitus tipo 1 y otras enfermedades autoinmunitarias (tabla 3).

## CRIBADO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El análisis de coste-utilidad de Danese et al<sup>61</sup> utilizó un modelo de decisión por ordenador para valorar los costes y consecuencias de incluir el cribado de hipotiroidismo mediante análisis de TSH con el cribado de hipercolesterolemia. La conclusión fue que el cribado en mujeres de 35 años y más con determinaciones de TSH cada 5 años sería beneficioso. La relación coste-efectividad calculada para el cribado de hipotiroidismo fue comparable a la de otras prácticas de salud preventivas y terapéuticas realizadas habitualmente.

Algunos autores<sup>4</sup> y sociedades científicas<sup>62</sup> propagan el cribado de disfunción tiroidea en adultos de edad superior a 35 años, especialmente en mujeres. Otras sociedades, sin embargo, prefieren utilizar un criterio más conservador y recomiendan el cribado en mujeres de más de 50 años<sup>63,64</sup>, pacientes de más de 60 años<sup>65</sup>, o en pacientes ancianos sin especificar la edad<sup>66</sup>. Otras instituciones opinan que el cribado no está justificado en población adulta sana<sup>67</sup>. El panel de 13 expertos en el que participaron 3 sociedades profesionales de reconocido prestigio (American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists y Endocrine Society) se muestra contra el cribado de enfermedad tiroidea de base poblacional<sup>7</sup>, aunque sí recomienda la búsqueda de casos en ciertos grupos de población de alto riesgo.

Aunque el cribado de la disfunción tiroidea sigue siendo un tema que suscita controversia, parece justificada la cuantificación de TSH en las mujeres embarazadas sanas para evitar las consecuencias del hipotiroidismo no detectado durante la gestación. También parece justificada la búsqueda de casos en mujeres mayores de 50 años que acuden a su médico de aten-

ción primaria con síntomas inespecíficos<sup>63</sup>. Los pacientes que han sido tratados con cirugía o radioyodo por presentar un hipertiroidismo deben ser vigilados de por vida por el posible desarrollo de una hipofunción tiroidea. Otras situaciones en las que puede estar justificada la valoración de la función tiroidea para detección temprana del hipotiroidismo son la presencia de fibrilación auricular, hiperlipemias, diabetes mellitus, mujeres sanas en el posparto, mujeres que han tenido tiroiditis posparto previa, pacientes con síndrome de Down o de Turner, pacientes en tratamiento con amiodarona o litio y pacientes sometidos a radiación cervical externa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bastenie PA, Bonnyns M, Neve P, Vanhaelst L, Chailly M. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis: a condition of latent hypothyroidism. *Lancet*. 1967;1:915-8.
2. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *Br Med J*. 1973;1:657-62.
3. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:245-64.
4. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001; 345:260-5.
5. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4585-90.
6. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 4591-9.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228-38.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T<sub>4</sub>, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-99.
9. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Report of the National Academy of Clinical Biochemistry. *Thyroid*. 2003;13:33-7.
10. Stephens PA. Current issues in thyroid disease management: leading experts discuss new JAMA and JCE&M reports during endocrine society audioconference. *Endocrine News*. 2004;29:17-20. Disponible en: [http://www.endo-society.org/news/endocrine\\_news/2004/thyroid-april2004.cfm](http://www.endo-society.org/news/endocrine_news/2004/thyroid-april2004.cfm)
11. Fatourechi V, Klee GG, Grebe SK, Bahn RS, Brennan MD, Hay ID, et al. Effects of reducing the upper limit to normal TSH value. *JAMA*. 2003;290:3195-6.
12. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in the community: The Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7: 481-93.
13. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-34.
14. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22:693-7.
15. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid: increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA*. 1979;242:247-50.
16. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA*. 1987;258:209-13.
17. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med*. 1990;150:785-7.
18. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34:77-83.
19. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:703-9.
20. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:270-8.
21. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55-68.
22. Huber H, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3221-6.
23. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factor for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4890-7.
24. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4860-6.
25. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1533-8.
26. Monzani F, Caraccio N, Kozakowà M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2099-106.
27. Bakker SJL, Ter Matten JC, Popp-Snijders C, Slaets JPJ, Heine RJ, Gans ROB. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1206-11.
28. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:217-20.
29. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med*. 2004;2:351-5.
30. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates Clark F, Grimley Evans J, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid*. 1996;6:155-60.
31. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3365-70.
32. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*. 2002; 137:904-14.

33. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000;10:665-79.
34. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3315-8.
35. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolari A, Ferrannini E. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effects of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:237-42.
36. Misiunas A, Raveria HN, Faraj G, Faure E. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 1995;5:283-6.
37. Beyer IW, Karmali R, DeMesester-Mirkine N, Cogan E, Fuss MJ. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 1998;8:1029-31.
38. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest*. 1993;71:367-71.
39. Baldini IM, Vita A, Maura MC, Amodei V, Carrisi M, Bravini S, et al. Psychological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997;21:925-35.
40. Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry*. 1996;40:714-25.
41. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292:2591-9.
42. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-55.
43. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 3:U45-8.
44. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358:861-5.
45. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1984;101:18-24.
46. Nyström E, Caillard K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;29:63-75.
47. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med*. 1996;11:744-9.
48. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Freedman DB, Crook M, Doré CJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxin treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med*. 2002;112:348-54.
49. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a re-analysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:643-9.
50. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2993-3001.
51. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med*. 1995;155:1490-5.
52. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, Kitahama S, Fukasawa N, Kawakami Y, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxin therapy. *Intern Med*. 1994;33:413-7.
53. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2064-7.
54. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1110-5.
55. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid hormone stimulating level assay as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract*. 1993;43:107-9.
56. Watsky JG, Koeniger MA. Prevalence of iatrogenic hyperthyroidism in a community hospital. *J Am Board Fam Pract*. 1998;11:175-9.
57. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med*. 1999;130:750-8.
58. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4278-89.
59. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331:1249-52.
60. Fatourechi V, Lankarani M, Schryver PG, Vanness DJ, Long KH, Klee GG. Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5.1-10.0 mIU/L). *Mayo Clin Proc*. 2003;78:554-60.
61. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 1996;276:285-92.
62. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000;160:1573-5.
63. Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:929-43.
64. American College of Physicians. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med*. 1998;129:141-3.
65. Periodic Health Examination: summary of AAFP policy recommendations and age charts, revision 4.0. Kansas City, Mo.: American Academy of Family Physicians; 2000.
66. 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;8:457-9.
67. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ*. 1996;313:539-44.