

Disfunción tiroidea subclínica en el anciano

C. Pedreira Copín^a y F. Robles Agudo^b

^aResidencia PPMM Colmenar Viejo. Madrid. ^bGeriatría. Hospital de Cantoblanco. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La disfunción tiroidea, tanto clínica como subclínica, se presenta frecuente en ancianos y el diagnóstico es difícil, ya que muchos de los síntomas pueden simular los efectos producidos por el envejecimiento u otras enfermedades. Por ello en bastantes ocasiones se recurre al cribado sistemático. Los resultados de las pruebas de función tiroidea son con frecuencia anormales, pero la trascendencia clínica y la necesidad de tratamiento son muy variables.

Los resultados anormales de las pruebas de función tiroidea pueden ser diagnósticos de un proceso tiroideo manifiesto o representar una alteración subclínica de la función del tiroides. Los hallazgos bioquímicos, aun siendo claramente anormales, a menudo son asintomáticos o se asocian con síntomas inespecíficos.

En los ancianos es muy frecuente que los signos y síntomas del hipotiroidismo e hipertiroidismo tengan carácter atípico y puedan ser atribuidos erróneamente al proceso "normal" del envejecimiento, sin embargo, es esencial realizar el diagnóstico y tratamiento de estos procesos.

Se han realizado múltiples estudios para determinar la prevalencia de disfunción tiroidea, tanto clínica como subclínica, sus repercusiones sanitarias, la conveniencia o no de realizar un cribado hormonal y de tratar los casos subclínicos. El hipotiroidismo e hipertiroidismo manifiestos siempre precisan tratamiento, pero no está claro lo que debe hacerse en casos de anomalías subclínicas de la función del tiroides.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Definición

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un hallazgo bioquímico caracterizado por una elevación aislada de la tirotrópina (TSH) en suero ($> 5 \text{ mU/l}$), con niveles normales de

tiroxina, y por tanto, en teoría ausencia de síntomas. Sin embargo, aunque la mayoría de enfermos con hipotiroidismo subclínico están asintomáticos, algunos individuos presentan bocio, síntomas inespecíficos como astenia, discretas elevaciones de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de la contractilidad miocárdica. Por ello, probablemente el término "hipotiroidismo latente o leve" sea más apropiado que el de "hipotiroidismo subclínico", ya que, por lo común, el paciente tiene síntomas aunque sean leves e inespecíficos.

El hipotiroidismo subclínico es habitualmente secundario a enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), al tratamiento previo del hipertiroidismo con I^{131} o cirugía y a deficiencia de yodo. Hay también riesgo en algunas enfermedades autoinmunes, especialmente la diabetes tipo 1 y en pacientes tratados con antitiroideos, amiodarona, litio o moduladores de la respuesta inmunitaria (interferón alfa).

En el diagnóstico diferencial hay que pensar en otras causas de elevación de la TSH con T3 y T4 normales: por ejemplo, mal cumplimiento de tratamiento con tiroxina, fase de recuperación de enfermedad grave no tiroidea, insuficiencia renal crónica o fármacos que aumentan la secreción de TSH: antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, haloperidol, clorpromacina, etc.)¹.

Prevalencia

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de alrededor del 3% en varios centros para la tercera edad y de un 2,5%, aproximadamente, en sujetos ambulatorios sanos, mayores de 60 años, participantes en el estudio Framingham².

En general, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico oscila del 1% al 10% de la población según las fuentes, la edad y el nivel de corte de TSH. La prevalencia es mayor en mujeres mayores de 60 años, si bien a partir de los 75 años tiende a igualarse en ambos sexos^{1,3,4}.

En España hay varios estudios de prevalencia: el primero, realizado en Barcelona, estudiaba la prevalencia de enfermedad tiroidea en ancianos demandantes de asisten-

Correspondencia:
C. Pedreira Copín.
C/ Perdices 11. Ciudadcampoo. 28707 Madrid.

Recibido el 15-11-2002; aceptado para su publicación el 25-03-2003.

cia sanitaria. En él se encontró un 4% de hipotiroidismo subclínico, considerándose no justificado el cribado sistemático.

En el segundo, en Gran Canaria⁵, se estudió a ancianos en el momento de ingreso en una residencia, encontrando casi un 8% de hipotiroidismo (clínico 2% y subclínico 5,9%), considerando que la determinación de TSH tiene buena relación coste-utilidad.

En un tercer estudio realizado en residencias de Andalucía en ancianos institucionalizados sin enfermedad aguda, discapacidad, enfermedades crónicas graves ni enfermedad tiroidea conocida, se encuentra una prevalencia de disfunción tiroidea del 6,1% (hipotiroidismo subclínico 3,71%; hipotiroidismo clínico 1,65%; hipertiroidismo subclínico 0,82%), siendo las alteraciones más frecuentes en mujeres. También fue mayor la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mayores de 80 años (5,22% frente a 1,1%)⁶.

Transcendencia clínica

La transcendencia clínica del hipotiroidismo subclínico se ha analizado evaluando su historia natural. La mayoría de los pacientes tiene valores de TSH poco aumentados (de 5 a 10 mU/l), y el 50%-80% presentan anticuerpos frente a peroxidasa, dependiendo de la edad, sexo y valores de TSH. El bocio es más frecuente en estos pacientes que en la población general. Aproximadamente el 20% de pacientes con TSH mayor de 6 mU/l desarrollarán hipotiroidismo clínico en los siguientes 5 años¹.

La progresión a hipotiroidismo manifiesto es más frecuente si el valor inicial de TSH es superior a 10 mU/l y existen títulos elevados de anticuerpos antitiroideos (5% de casos cada año), lo que sugiere que estos individuos pueden tener una alteración tiroidea previa de tipo autoinmune⁷.

Cribaje

La determinación de TSH es la prueba más sensible para la detección de enfermedad tiroidea precoz asintomática o subclínica y para la monitorización del tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo. En términos de eficiencia es la primera y única prueba a realizar para el despistaje de patología tiroidea.

La conveniencia de realizar un cribaje de la función tiroidea en ancianos asintomáticos es objeto de controversia⁸; así algunos autores abogan por determinaciones sistemáticas de TSH a todos los ancianos, y otros no lo creen justificado⁴. Los expertos de la Asociación Americana de Tiroides recomiendan el cribaje para disfunción tiroidea en adultos mayores de 35 años mediante la determinación de TSH cada 5 años⁹.

Entre los datos para apoyar el cribado podemos enumerar:

- La determinación de TSH es una prueba ampliamente disponible, segura y relativamente barata¹⁰.
- Elevada prevalencia de hipotiroidismo no conocido en ancianos, especialmente mujeres.

– El hipotiroidismo subclínico puede progresar a hipotiroidismo clínico, puede estar asociado con hipercolesterolemia y deterioro cognitivo.

– Los signos y síntomas de los trastornos tiroideos pueden ser sutiles o atípicos en los ancianos y confundirse con el envejecimiento “normal”.

– El estudio clínico, incluso realizado por endocrinólogos, deja sin diagnosticar algunas alteraciones clínicas y gran parte de las subclínicas.

– En la población anciana sana institucionalizada existe un alto índice de disfunción tiroidea no detectada que aconseja un cribado hormonal para su diagnóstico⁶. Como hemos referido Ayala et al encuentran un 3,71% de hipotiroidismo subclínico no diagnosticado y un 1,65% de hipotiroidismo clínico que pasa desapercibido sólo con la exploración clínica.

– Hay tratamiento efectivo.

– La relación coste-eficacia del cribaje es más favorable en mujeres y en ancianos. Según el grupo de trabajo *U.S. Preventive Services Task Force* el cribaje de la función tiroidea parece ser clínicamente adecuado en ancianos, especialmente en mujeres^{7,8}.

Todos estos datos aconsejan el cribaje en la población anciana¹¹, pero éste no ha sido aprobado unánimamente (tabla 1), porque los beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico no han sido establecidos en ensayos clínicos prospectivos¹.

Nosotros creemos justificado el cribado hormonal en ancianos mediante determinación de TSH. Si ésta estuviese alterada se determinarían T4 libre, anticuerpos antiperoxidasa y/o antitiroglobulina para descartar trastornos clínicos y filiar la etiología. También sería preciso el seguimiento de estos ancianos, sobre todo los que presenten

Tabla 1. Recomendaciones de 7 organizaciones en relación al screening de sujetos asintomáticos para disfunción tiroidea¹

Organización	Recomendaciones para el screening
<i>American Thyroid Association</i>	Mujeres y varones mayores de 35 años se recomienda que sean examinados cada 5 años
<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	Personas mayores, especialmente mujeres, se recomienda que sean investigadas
<i>College of American Pathologists</i>	Mujeres de 50 años o más de 50 serían investigadas “si solicitan asistencia médica”; todos los pacientes geriátricos se recomienda que sean evaluados al ingreso en el hospital y al menos cada 5 años
<i>American Academy of Family Physicians</i>	Pacientes de 60 años o más de 60 se recomienda que sean investigados
<i>American College of Physicians</i>	Mujeres de 50 años o más de 50 con hallazgo casual de manifestaciones sugestivas de enfermedad tiroidea se recomienda que sean evaluadas
<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>	Evidencia insuficiente a favor o en contra del screening
<i>Royal College of Physicians</i>	Screening en adultos sanos injustificado

valores elevados de autoanticuerpos, por la probabilidad de que desarrollen alteraciones clínicas.

Finalmente, hay numerosas condiciones clínicas que, de presentarse en un anciano, requieren de cribado tiroideo: dislipidemia, insuficiencia cardíaca, arritmia, derrame pericárdico, disnea de causa no aclarada, anemia, deterioro cognitivo, depresión, etc.

Decisiones terapéuticas

La necesidad de instaurar tratamiento sustitutivo en pacientes con HSC es controvertida. Las posibles opciones son iniciar el tratamiento de sustitución hormonal de forma inmediata o controlar las pruebas de función tiroidea e instaurar tratamiento si se produce progresión a hipotiroidismo manifiesto.

Debido a que todavía no está suficientemente claro cuál es la mejor opción el tratamiento debe ser individualizado en cada caso⁷. Las posibles ventajas del tratamiento del hipotiroidismo subclínico incluyen:

- Prevención de la progresión a hipotiroidismo clínico y de la morbilidad que éste conlleva. Cuando la concentración de TSH está elevada el riesgo de desarrollar hipotiroidismo franco es de un 3%-5% anual. El riesgo es mayor en mujeres con niveles elevados de TSH y anticuerpos antitiroideos.

- Mejoría del perfil lipídico reduciendo el riesgo cardiovascular. Algunos estudios han demostrado que los niveles de colesterol total y colesterol-LDL son más elevados en pacientes con hipotiroidismo subclínico que en controles eutiroideos. Un reciente metaanálisis sobre el efecto del tratamiento con tiroxina en sujetos con hipotiroidismo subclínico demostraba una reducción media de 7,9 mg/dl del colesterol total y de 10 mg/dl del colesterol-LDL en los pacientes tratados¹².

- Se ha comprobado que en estos individuos el tratamiento con levotiroxina puede hacer disminuir el tamaño del bocio.

- Mejoría de “síntomas”: astenia, intolerancia al frío, contractilidad miocárdica, estreñimiento¹³.

- Se ha detectado mayor incidencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con depresión o demencia y una mejoría clínica tras el tratamiento sustitutivo⁶.

- El estímulo prolongado con TSH es un factor en la génesis del carcinoma tiroideo.

- El tratamiento con levotiroxina es sencillo, efectivo y seguro.

Por otro lado, los autores que propugnan un seguimiento y vigilancia sin tratamiento inmediato se basan en:

- Esta anomalía puede tener carácter transitorio, puede no desarrollarse nunca un hipotiroidismo manifiesto, y por tanto, los efectos beneficiosos del tratamiento serían inciertos.

- Ausencia de clínica de hipotiroidismo franco.

- Posibilidad de instaurar tratamiento cuando ocurra la disminución de T4 libre.

- El tratamiento anticipado tiene el riesgo de ocasionar hipertiroidismo iatrogénico y mayores complicaciones a largo plazo (por ejemplo agravar una enfermedad coronaria subyacente, fibrilación auricular, osteoporosis, etc.), que las derivadas del hipotiroidismo subclínico no tratado¹.

Estos resultados han llevado a la conclusión de que la terapia con levotiroxina está indicada con valores de TSH > 10 mU/l o cuando se objetivan títulos elevados de anticuerpos antiperóxidasa, junto con bocio o síntomas y signos indicativos de hipofunción tiroidea. En el resto de los casos se realizaría medición de TSH y T4 libre cada 6-12 meses, tratando si la TSH supera las 10 mU/l o si disminuye la T4 libre.

Recomendaciones

Aunque el cribaje es controvertido parece razonable en mayores de 65 años dada su alta prevalencia, las potenciales consecuencias y la facilidad de su tratamiento. Debido a la frecuente conversión del hipotiroidismo subclínico en hipotiroidismo clínico es conveniente el tratamiento con tiroxina.

La recomendación más aceptada es administrar terapia sustitutiva, con dosis bajas de levotiroxina, cuando la TSH es mayor de 10 µU/ml, aunque cada vez más autores recomiendan bajar este umbral.

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico está más justificado en presencia de anticuerpos antitiroideos, síntomas o signos consistentes con hipotiroidismo leve, hipercolesterolemia o bocio.

En los ancianos la dosis inicial recomendada es de 25 mcg/día, que se aumentará 25 mcg/día cada 4 o 6 semanas hasta alcanzar el “estado eutiroideo” (TSH y T4 libre en rango normal)⁷.

Los pacientes con enfermedad coronaria deben recibir dosis iniciales menores (12,5 a 25 mcg/día).

Debe hacerse determinación de TSH en suero a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, después de cualquier cambio en la dosis y anualmente cuando los niveles son estables. Los requerimientos de tiroxina pueden aumentar en el caso de que progrese la enfermedad tiroidea. La dosis estimada es menor que la habitual (50-75 mcg/día)¹.

Hay que evitar el sobretratamiento, que ocasiona hipertiroidismo subclínico.

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Definición

El hipertiroidismo subclínico se caracteriza por niveles bajos de TSH (TSH < 0,1 mU/l) con concentraciones normales de T4 libre y T3 libre y la ausencia de disfunción hipotálamo-hipofisaria o de enfermedad no tiroidea^{14,15}. Antes la definición incluía la ausencia de síntomas, pero en la actualidad se admite que puede haber signos o síntomas sutiles de hipertiroidismo.

La causa más común es el exceso de tratamiento con hormona tiroidea. La autonomía tiroidea debida a adenoma autónomo o bocio nodular, enfermedad de Graves temprana o leve, tiroiditis silente, tiroiditis subaguda y la ingestión de cantidades farmacológicas de yodo son otras causas¹⁶. Otras posibles causas de una baja concentración sérica de TSH, como el tratamiento con dopamina, dobutamina o altas dosis de glucocorticoides, o fase de recuperación de hipertiroidismo, también serían excluidas¹⁶.

Prevalencia

La prevalencia de hipertiroidismo subclínico es alta, oscilando entre el 1% y el 6%¹⁵. En un trabajo realizado en el Reino Unido en mayores de 60 años que no estaban recibiendo tratamiento con tiroxina, Parle et al muestran que la concentración baja de TSH es frecuente en ancianos. Ellos encuentran que 1,7% tenían TSH inferior a 0,1 mU/l y 4,3% tenían concentraciones de TSH entre 0,1 y 0,5 mU/l¹⁷. En España, en un estudio realizado en residencias de ancianos, se obtiene una prevalencia de hipertiroidismo subclínico de 0,82%⁶.

Se estima que la incidencia de aparición de hipertiroidismo subclínico en los pacientes con bocio multinodular es de hasta el 5% al año, y puede ser superior si se ha administrado suplemento de yodo a pacientes que viven en zonas en las que el bocio es endémico o han sido tratados con amiodarona¹⁴.

Transcendencia clínica

Si bien el hipertiroidismo subclínico es frecuente, su importancia clínica es controvertida. La progresión de las formas subclínicas a hipertiroidismo clínico en pacientes con bocio multinodular es de 3%-5% por año y probablemente sea mayor con la administración de suplementos de yodo dietéticos o ligados a fármacos¹⁵. La progresión es menor en pacientes con enfermedad de Graves.

Sawin et al encontraron que sólo el 2% de los sujetos de 60 años o mayores con hipertiroidismo subclínico se convertían en hipertiroidos durante 4 años de seguimiento. Además, los que inicialmente tenían concentraciones bajas de TSH presentaban determinaciones normales en los 4 años siguientes, lo que sugiere que las concentraciones bajas de TSH pueden ser un fenómeno transitorio en muchos pacientes.

Una consideración importante en los casos de hipertiroidismo subclínico persistente es saber si este proceso conlleva algún riesgo a largo plazo. Aunque en general no existe progresión bioquímica o clínica a hipertiroidismo manifiesto, hay debate sobre los potenciales efectos adversos del hipertiroidismo subclínico sobre el sistema cardiovascular y sobre el metabolismo óseo¹⁷.

El hipertiroidismo subclínico aumenta el riesgo de fibrilación auricular. Resultados del seguimiento durante 10 años de sujetos mayores de 60 años, formando parte del estudio Framingham, muestran que los sujetos con TSH inferior a 0,1 mU/l tenían un riesgo relativo para desarrollar fibrilación auricular de 3,1, comparados con aquellos con concentración de TSH normal¹⁸. Además de la fibrila-

ción auricular se han descrito otros efectos adversos del hipertiroidismo subclínico sobre el sistema cardiovascular: aumento de la frecuencia cardíaca y del índice de masa del ventrículo izquierdo, agravamiento de la angina y/o de la insuficiencia cardíaca preexistentes¹³. En un reciente estudio, Parle et al encuentran en sujetos de 60 años y mayores de 60, una relación entre la concentración de TSH baja y un aumento de la mortalidad cardiovascular.

Otro posible riesgo a largo plazo es el incremento del reemplazo metabólico del hueso y el desarrollo de osteoporosis, aunque no se dispone de datos definitivos a favor de esta asociación. En dos estudios transversales se ha observado que el hipertiroidismo subclínico se relaciona con menor densidad ósea, pero no con un aumento de fracturas. Sin embargo, en un trabajo reciente, el riesgo de fractura de cadera fue tres veces mayor en mujeres con concentración de TSH < 0,1 mU/l que en mujeres con concentración normal; y el riesgo de fractura vertebral fue 2,8 veces mayor en aquellas con TSH: 0,1-0,5 mU/l¹⁹.

Podemos considerar que las principales consecuencias o complicaciones del hipertiroidismo subclínico son: fibrilación auricular, agravamiento de la angina y de la insuficiencia cardíaca preexistentes con mala respuesta al tratamiento habitual, osteopenia y osteoporosis y disminución del tiempo de sueño¹⁵. Estos hallazgos son favorables al tratamiento (típicamente con radioyodo) de las personas con concentración sérica de TSH persistentemente baja²⁰.

Cribaje

Como ya hemos comentado la Asociación Americana de Tiroides recomienda evaluar la función tiroidea en la población anciana mediante la determinación de TSH cada 5 años⁹. También en el caso del hipertiroidismo subclínico hay datos a favor del cribado:

- La determinación de TSH es una prueba de fácil acceso.
- Elevada prevalencia de hipertiroidismo no reconocido en esta población¹⁵.
- Prevenir el desarrollo de hipertiroidismo clínico.
- El hipertiroidismo subclínico se asocia con una elevada incidencia de fibrilación auricular en ancianos, disminución de la densidad mineral ósea y síntomas (por ejemplo palpitaciones) en algunos pacientes.
- Durante 5 años de seguimiento Parle et al observaron un aumento de la mortalidad cardiovascular en sujetos mayores de 60 años, con valores de TSH < 0,5 mU/l comparados con aquellos con concentración normal.
- Hay tratamiento efectivo.

Decisiones terapéuticas

El hipertiroidismo subclínico puede ser transitorio o estable la mayor parte del tiempo, aunque se ha asociado con el desarrollo de fibrilación auricular cuando persiste durante mucho tiempo, y hay autores que han observado un aumento de la mortalidad cardiovascular en sujetos con valores de TSH inferior a 0,5 mU/l, circunstancia clara-

mente favorable al tratamiento²⁰. No obstante, no conocemos bien la historia natural del hipertiroidismo subclínico, ni la relación riesgo-beneficio del tratamiento precoz. Es necesario llevar a cabo más estudios longitudinales sobre la historia natural de este trastorno y los efectos del tratamiento antes de establecer recomendaciones terapéuticas generales^{1,7,14}.

La naturaleza transitoria de las alteraciones y la baja incidencia de progresión a hipertiroidismo clínico sugieren que la observación clínica y la realización de estudios analíticos repetidos son un enfoque probablemente razonable cuando sólo existe una anomalía bioquímica.

Con los datos disponibles el tratamiento posiblemente sea necesario en ancianos con fibrilación auricular, enfermedades cardiovasculares u osteoporosis y en sujetos con bocio nodular¹⁴. Algunos autores aconsejan instaurar idéntico tratamiento que en el hipertiroidismo: antitiroideos o yodo¹³¹. Aunque la captación de yodo¹³¹ es menor en estos pacientes no existe evidencia de que el tratamiento sea menos efectivo.

Recomendaciones

Hipertiroidismo subclínico endógeno

En muchos ancianos con hipertiroidismo subclínico endógeno que no tienen bocio multinodular o complicaciones por exceso de hormona tiroidea, no es necesario el tratamiento, pero los exámenes de función tiroidea serían realizados cada 6 meses. En pacientes con síntomas dudosos, como cansancio, se puede realizar un ensayo durante 6 meses con antitiroideos a bajas dosis (metimazol 5-10 mg/día), y si esta aproximación es efectiva, considerar el tratamiento definitivo con ¹³¹I¹⁴.

En ancianos con fibrilación auricular u osteoporosis, que podrían haber sido causadas o exacerbadas por el exceso leve de hormona tiroidea, la terapia ablativa con yodo¹³¹ es la mejor opción inicial.

En pacientes con hipertiroidismo subclínico debido a adenoma tóxico o bocio multinodular cuya TSH es consistentemente menor de 0,1 mU/l es improbable que la función tiroidea retorne espontáneamente a normal, y el tratamiento con cirugía o radioyodo es recomendado, especialmente en ancianos, dada la esperada progresión a hipertiroidismo clínico. En los casos de bocio multinodular con compresión de mediastino se aconseja tiroidectomía parcial.

Hipertiroidismo subclínico exógeno

En los pacientes con hipertiroidismo subclínico exógeno la dosis de tiroxina debe ser ajustada para obtener una concentración normal de TSH, excluyendo aquellos con cáncer de tiroides previo, en los que la supresión de la TSH puede ser deseable¹⁴.

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo e hipertiroidismo manifiestos siempre precisan tratamiento, pero hay controversia sobre las me-

didas a tomar en casos de anomalías subclínicas de la función tiroidea.

El hipotiroidismo subclínico puede ser un signo de insuficiencia tiroidea precoz y justifica una estrecha vigilancia de la progresión a hipotiroidismo manifiesto o la instauración precoz de tratamiento, dependiendo de los datos analíticos y de las circunstancias clínicas. Es recomendable iniciar tratamiento con levotiroxina si TSH es superior a 10 mU/l, existen títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa, en presencia de síntomas o signos de hipotiroidismo aunque sean leves, hipercolesterolemia o bocio¹.

El hipertiroidismo subclínico puede ser transitorio o estable la mayor parte del tiempo. No obstante, debemos considerar el tratamiento siempre que existan condiciones como fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular, osteoporosis y bocio multinodular¹⁴; si bien es necesario llevar a cabo más estudios longitudinales sobre la historia natural de este trastorno y los efectos del tratamiento antes de establecer recomendaciones terapéuticas generales y definitivas^{1,7,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-5.
2. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid: Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985;145:1386-8.
3. Díez JJ. Hipotiroidismo en el anciano: importancia clínica y dificultades en el diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1998;111:742-50.
4. Attia J, Margetts P, Guyatt S. Diagnosis of thyroid disease in hospitalised patients: a systematic review. *Arch Intern Med* 1999;159:658-65.
5. Anía BJ, Suárez JL, Fernández-Burriel M, Guerra L, Betancort C. Función tiroidea en ancianos al ingreso en una residencia. *An Med Interna* 2000;17:5-8.
6. Ayala C, Cázquez MV, Rodríguez JR, Silva H, Pereira JL, García-Luna PP. Enfermedad tiroidea subclínica en la población anciana sana institucionalizada. *Med Clin (Barc)* 2001;117:534-5.
7. Wallace K, Hofmann MT. Thyroid dysfunction: How to manage overt and subclinical disease in older patients. *Geriatrics* 1998;53:32-41.
8. Goldberg TH, Chavkin SI. Preventive medicine and screening in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:344-54.
9. 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.
10. Escobar-Morreale HF. Tratamiento actual del hipotiroidismo: una revisión crítica. *Endocrinología y Nutrición* 2001;48:78-81.
11. 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.
12. 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.
13. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
14. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:512-6.
15. Real JT, Ascaso JF. Hipertiroidismo en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2002;118:784-7.
16. Fatourechi V. Adverse effects of subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2001;358:856-7.

17. Parle JV, Franklyn KW, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991; 34:77-83.
18. 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.
19. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
20. Parle JV, Misonneuve 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.