Localizador web
Artículo 96.603

Revisión

Historia natural del hipotiroidismo subclínico

J.J. DÍEZ[a] Y P. IGLESIAS[b]

[a]Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. [b]Servicio de Endocrinología. Hospital General. Segovia. España.

La elevación de la concentración de tirotropina (TSH), en presencia de concentraciones normales de hormonas tiroideas circulantes, define la situación de hipotiroidismo subclínico. La prevalencia de este trastorno hormonal es elevada en la población general, y es especialmente destacable en mujeres mayores. La historia natural del hipotiroidismo subclínico se ha evaluado en algunos estudios epidemiológicos y en estudios sistemáticos que han estudiado la tasa de incidencia y los factores de riesgo para la progresión a hipotiroidismo franco. La progresión a hipofunción manifiesta tiene lugar entre un 3,3 y un 11,4% de los pacientes por año. Esta tasa de incidencia es superior en mujeres, en pacientes de mayor edad y en los que presentan bocio, síntomas de hipotiroidismo o elevación de la cifra de anticuerpos antitiroideos. Sin embargo, la concentración inicial de TSH es el factor de riesgo más importante en la evaluación del riesgo de progresión a hipofunción tiroidea franca. El tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico evita la progresión a hipotiroidismo franco y puede producir mejoría sintomática, mejoría en el perfil lipídico y, en consecuencia, reducción del riesgo cardiovascular. Dado que el tratamiento es de por vida y tiene riesgos, debe evaluarse cuidadosamente y de forma individualizada a los pacientes antes de tomar la decisión de iniciar la terapia sustitutiva. Actualmente, se recomienda el tratamiento sustitutivo en los pacientes con concentraciones de TSH superiores a 10 mU/l. En los pacientes con concentraciones entre 5 y 10 mU/l, la observación periódica es un buen método para conocer la tendencia a la progresión o a la estabilidad de las cifras de TSH.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico. Historia natural. Disfunción tiroidea subclínica. Tirotropina. Levotiroxina.

NATURAL HISTORY OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Subclinical hypothyroidism is defined by elevated serum thyrotropin (TSH) levels in the presence of normal concentrations of circulating thyroid hormones. The prevalence of this hormonal alteration is high in the general population, especially in elderly women. The natural history of subclinical hypothyroidism has been assessed in several epidemiological surveys and, more recently, in systematic studies aimed at evaluating the incidence rate and risk factors for the development of definitive thyroid failure. In general, the mean annual rate of progression to overt hypothyroidism ranges from 3.3 to 11.4% per year. This incidence rate is higher in women, elderly patients, and those who have goiter, symptoms of hypothyroidism, or a positive thyroid autoantibody titer. However, the main factor in the evaluation of the risk of progression to overt thyroid failure is the initial TSH concentration. Treatment with levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism prevents the development of overt hypothyroidism and may improve symptoms and lipid profile, thus decreasing cardiovascular risk. Since this therapy is lifelong and is not problem free, careful and individualized evaluation of each patient should be performed before prescribing replacement therapy. Present recommendations include replacement therapy in patients with TSH levels greater than 10 mUI/L. In patients with serum TSH levels between 5 and 10 mUI/L periodic follow-up may be satisfactory to evaluate the tendency towards progression or stability of TSH levels.

Key words: Subclinical hypothyroidism. Natural history. Subclinical thyroid dysfunction. Thyrotropin. Levothyroxine.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico puede definirse como una situación de insuficiencia funcional, tiroidea, leve, caracterizada por la presencia de concentraciones séricas de tirotropina (TSH) por encima del límite superior del intervalo de la normalidad, junto con concentraciones normales de hormonas tiroideas[1,2]. Algunos autores añaden a esta definición la ausencia de síntomas de hipotiroidismo. Sin embargo, los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden presentar síntomas inespecíficos o algunos de los síntomas que habitualmente acompañan a la hipofunción tiroidea franca[3,4]. Por tanto, la consideración de estos síntomas, que difícilmente

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 22-10-2004; aceptado para su publicación el 7-2-2005.

TABLA 1. Situaciones que pueden cursar con elevación de la concentración de tirotropina y que deben considerarse en el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo subclínico

Fase de recuperación de una enfermedad no tiroidea
Fase de recuperación de tiroiditis (posparto, linfocítica, subaguda)
Insuficiencia suprarrenal primaria
Insuficiencia renal
Tratamiento insuficiente del hipotiroidismo franco
Sobretratamiento del hipertiroidismo
Presencia de anticuerpos heterófilos
Hipersecreción hipofisaria de tirotropina
Mutaciones inactivadoras del receptor de tirotropina
Pacientes que han recibido inyecciones de tirotropina
Tratamiento con amiodarona, fármacos que contienen yodo y litio
Agentes antidopaminérgicos

pueden atribuirse al hipotirodismo, no debe entrar en la definición. El concepto, por tanto, está basado en datos analíticos, por lo que es fundamental que cada laboratorio establezca sus intervalos de referencia en población normal para conocer el límite superior de la normalidad de la concentración de TSH. Conviene diferenciar el hipotiroidismo subclínico de la elevación de TSH que tiene lugar en otras situaciones clínicas (tabla 1). Por ello, es conveniente repetir las determinaciones hormonales en un plazo de 4 a 8 semanas antes de establecer el diagnóstico con seguridad.

La prevalencia de la hipofunción tiroidea en la población general es considerablemente elevada y oscila, según los autores, entre el 1 y el 7%[4-9]. Los estudios epidemiológicos coinciden en encontrar una prevalencia mayor de hipotiroidismo en la población femenina y en personas de edad avanzada[10-14]. Los valores de prevalencia se elevan aún más cuando se considera también el hipotiroidismo subclínico. En este caso la prevalencia llega a alcanzar valores hasta del 14[12] o incluso del 19,7%[15]. El estudio reciente de Colorado, un análisis descriptivo transversal de una cohorte de más de 25.000 sujetos mayores de 18 años mostró que el 9% de la población general presentaba elevación de las concentraciones de TSH. En el análisis por grupos de edad, la prevalencia de elevación de TSH alcanzó valores del 16% en varones y del 21% en mujeres de edad superior a 74 años[4].

La trascendencia clínica de la hipofunción tiroidea subclínica deriva no sólo de su prevalencia elevada en la población general, sino también de su posible asociación a un incremento en el riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, depresión, hipercolesterolemia y alteraciones en la hemostasia. La necesidad de tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico es una cuestión sobre la que todavía no hay un acuerdo general[16-19]. Dado que la mayoría de los pacientes con este síndrome presenta síntomas y signos escasos, el empleo de tratamiento farmacológico no se acompaña de una mejoría clínica evidente. Por otra parte, el tratamiento sustitutivo crónico en un gran número de pacientes de forma indiscriminada tampoco parece una medida prudente, ya que la terapia con levotiroxina no está exenta de inconvenientes.

El dilema que se plantea ante un paciente con este problema es decidir qué casos son merecedores de un tratamiento sustitutivo, porque es esperable un beneficio claro y qué pacientes, por el contrario, tienen una probabilidad escasa de presentar complicaciones y, por tanto, pueden ser vigilados sin medicación. Una decisión prudente sobre el empleo de tratamiento farmacológico o la mera observación periódica sin tratamiento activo implica una comprensión adecuada de la evolución natural de la enfermedad y de los factores de riesgo que presentan estos pacientes para el desarrollo de hipofunción tiroidea manifiesta, es decir, elevación de TSH junto con disminución de las concentraciones de tiroxina (T_4) libre por debajo del intervalo de referencia. Estos aspectos se comentan con más detalle en la presente revisión.

EVOLUCIÓN DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO SIN TRATAMIENTO

No ha habido muchos estudios que se hayan ocupado de analizar el curso natural del hipotiroidismo subclínico sin tratamiento farmacológico. Los datos disponibles proceden, por lo general, de grandes estudios epidemiológicos, algunos con seguimientos de hasta 20 años, en los que se han evaluado distintos parámetros de varias enfermedades tiroideas. Otros estudios, más restringidos en el número de pacientes y el período de seguimiento, se han ocupado de analizar la evolución natural de la hipofunción tiroidea subclínica.

En el estudio poblacional llevado a cabo en centros de atención primaria de Birmingham por Parle et al[14] se analizó la evolución durante 12 meses de 73 pacientes de edad igual o superior a 60 años con hipotiroidismo subclínico. Se observó que el 17,8% de los casos desarrolló un hipotiroidismo manifiesto. La mayoría de los pacientes (76,7%) continuó con valores elevados de TSH, pero sólo en el 5,5% los valores de TSH volvieron a la normalidad.

Kabadi[20] estudió a 30 pacientes con hipotiroidismo subclínico durante un tiempo medio de seguimiento de 8 años. El 53% de los pacientes, evolucionó hacia un hipotiroidismo definitivo, mientras que el 47% restante permaneció con elevación moderada de TSH. Este autor describió la existencia de 2 poblaciones claramente diferenciadas en cuanto a la evolución de las cifras de TSH. Un grupo de pacientes con hipotiroidismo "preclínico" caracterizado por una evolución con descenso claro de las cifras de T_4 y elevación de las de TSH y otro con estabilidad en las cifras hormonales. Los integrantes de este último podrían considerarse personas con reajuste del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y persistencia de concentraciones de TSH

por encima del límite alto de la normalidad sin progresión en el tiempo.

El estudio de Whickham evaluó la función tiroidea en una cohorte de 2.779 adultos procedentes de la población general urbana y rural, seleccionados de forma aleatoria entre 1972 y 1974[5]. Al cabo de 20 años del análisis inicial, Vanderpump et al[7] estudiaron, entre otros parámetros epidemiológicos, las tasas de incidencia de hipotiroidismo en esta cohorte. Sus datos demostraron que el riesgo anual de desarrollo de hipotiroidismo franco fue del 2,6% por año en las mujeres con concentraciones de TSH inicialmente elevada por encima de 6 mU/l y del 4,3% en las mujeres que presentaban tanto TSH elevada como un valor positivo de anticuerpos antitiroideos[7].

Ninguno de estos estudios epidemiológicos se diseñó para valorar la evolución espontánea de las concentraciones de TSH de una forma sistemática, mediante evaluaciones periódicas de los pacientes sin tratamiento sustitutivo, es decir, para analizar la historia natural del hipotiroidismo subclínico no tratado. El primer estudio de esta naturaleza fue realizado por Huber et al[21] en 2002. Estos autores estudiaron una cohorte de 82 pacientes con hipotiroidismo subclínico, definido por valores de TSH superiores a 4 mU/l, durante un tiempo medio de observación de 9,2 años. Sus datos muestran que el 28% de los casos desarrolló un hipotiroidismo franco, y sólo un 4% de los pacientes retornaron a la normofunción tiroidea. La mayoría de los pacientes de este estudio (68%) permaneció en la situación funcional de hipotiroidismo subclínico. Las tasas calculadas de progresión al hipotiroidismo franco fueron del 3,3% por año para pacientes con TSH de 6 a 12 mU/l y del 11,4% por año para pacientes con TSH mayor de 12 mU/l[21].

Nosotros hemos analizado la historia natural del hipotiroidismo subclínico espontáneo con evaluaciones semestrales durante un tiempo de seguimiento de 6 a 72 meses, en un grupo de 107 pacientes, mayores de 55 años, con concentraciones iniciales de TSH superiores a 5 mU/l[22]. Los datos obtenidos mostraron que el 26,2% de los pacientes estudiados desarrolló un hipotiroidismo franco durante su seguimiento, mientras que en un 37,4% se objetivó una normalización de las cifras de TSH. La tasa de incidencia de hipotiroidismo franco en este estudio fue de 9,91 casos por 100 pacientes al año.

Las diferencias encontradas en estos 2 últimos estudios prospectivos pueden deberse a diferencias en su diseño y en los criterios de selección de los pacientes. En primer lugar, el estudio de Huber et al[21] evalúa solamente mujeres con una edad media de 50,7 años. El estudio de Díez e Iglesias[22] incluyó a pacientes de ambos sexos, con una media de edad más avanzada, de 62 años. En el primero de estos estudios había 42 casos con antecedentes de enfermedad de Graves, de los que 32 habían recibido tratamiento con radioyodo. Además, a 23 pacientes se les aplicó cirugía tiroidea por el diagnóstico previo de bocio, hipertiroidismo o tiroiditis autoinmunitaria. En el segundo de los estudios se eligieron sólo pacientes con hipotiroidismo subclínico espontáneo, esto es, sin enfermedad tiroidea previamente conocida, con lo que parece razonable encontrar un mayor porcentaje de casos con normalización de TSH durante el seguimiento.

NORMALIZACIÓN ESPONTÁNEA DE LAS CONCENTRACIONES DE TSH

La normalización espontánea de las concentraciones de TSH no es un fenómeno raro en la historia natural del hipotiroidismo subclínico. En algunos ensayos clínicos, controlados con placebo, se ha observado también esta evolución espontánea de las cifras de TSH a la normalidad. En el estudio de Kong et al[23] se observó que el 24% de los pacientes en el grupo placebo mostró una evolución de sus cifras de TSH a valores inferiores a 5 mU/l. El 42% de los individuos tratados con placebo mostró también valores normales de TSH de forma intermitente en otro ensayo[24]. Otros estudios de intervención han mostrado la reversión a valores normales de TSH en aproximadamente un 15% de los individuos[25,26].

En conjunto, estos datos indican que no es infrecuente la elevación transitoria de las concentraciones séricas de TSH. Por lo general, los pacientes con mayor probabilidad de normalización de sus cifras de TSH son los que tienen inicialmente unas elevaciones más moderadas. Algunos autores han manifestado que la presencia de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH podría estar implicada en este fenómeno[27,28].

FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN A HIPOTIROIDISMO FRANCO

Se han estudiado también los posibles factores de riesgo implicados en la evolución del hipotiroidismo subclínico (tabla 2). En nuestro estudio, las mujeres con hipotiroidismo subclínico presentan una tasa mayor de incidencia de hipofunción franca que los varones y los pacientes de 65 años o más también muestran una tasa de incidencia superior a los pacientes más jóvenes (fig. 1). La presencia de síntomas habitualmente asociados a la hipofunción tiroidea y la presencia de bocio también se acompañan de tasas mayo-

TABLA 2. Factores de riesgo para la progresión del hipotiroidismo subclínico al hipotiroidismo franco

Edad avanzada
Sexo femenino
Presencia de bocio
Síntomas de hipofunción tiroidea
Positividad de anticuerpos antitiroideos
Concentraciones de tirotropina superiores a 10 mU/l
Antecedentes de hipertiroidismo tratado con cirugía o radioyodo
Fármacos que afectan al metabolismo del yodo u hormonas tiroideas

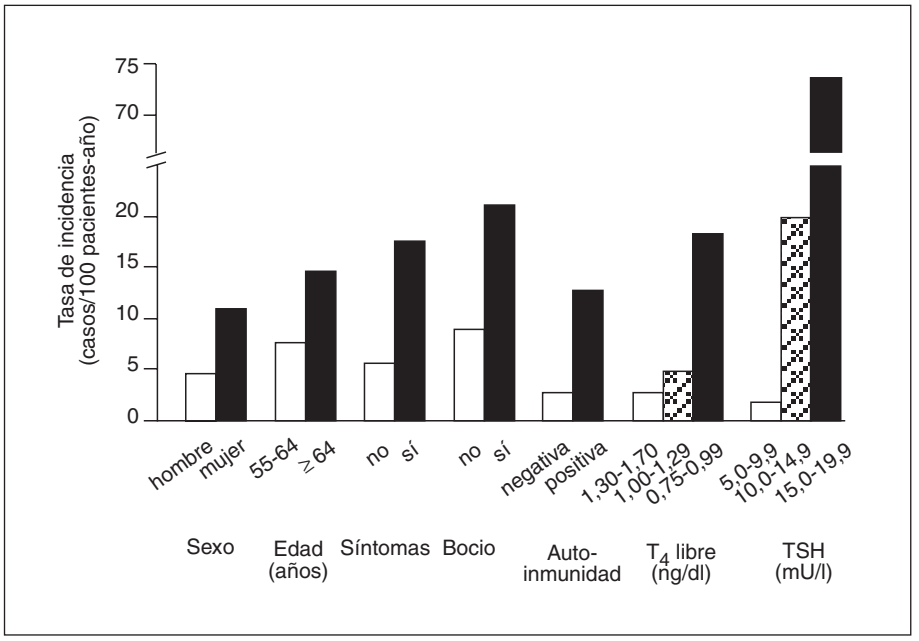

Fig. 1. Tasa de incidencia de hipotiroidismo manifiesto (casos por 100 pacientes-año, ordenadas) en pacientes con hipotiroidismo subclínico clasificados en función de los diferentes factores de riesgo de progresión (abscisas): sexo, edad, síntomas de hipotiroidismo, bocio palpable, situación autoinmuninaria, concentración de tiroxina (T_4) libre y concentración de tirotropina (TSH). Datos tomados de Díez et al[22].

res de incidencia de hipofunción franca en relación con la ausencia de estas características (fig. 1).

La presencia de anticuerpos antitiroideos ha sido considerada también por diversos autores como un factor de riesgo para la progresión a hipotiroidismo establecido[14,29-31]. El estudio de Whickham demostró una relación clara entre la enfermedad tiroidea autoinmunitaria y la elevación de las concentraciones de TSH. En el estudio original[5] la concentración media de TSH era significativamente mayor en varones y mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva y el 3% de la muestra presentó tanto anticuerpos positivos como valores de TSH superiores a 6 mU/l. El 50% de los pacientes con anticuerpos positivos presentó una TSH sérica superior a 6 mU/l. El 60% de los pacientes con TSH superior a 6 mU/l y el 80% de aquéllos con TSH superior a 10 mU/l tenían también positividad en el valor de anticuerpos.

En el estudio de Framingham, dos terceras partes de los pacientes con más de 60 años con TSH superior a 10 mU/l presentaba anticuerpos antimicrosomales positivos[32]. En el estudio de seguimiento de la cohorte de Whickham, el 55% de las mujeres con TSH elevada y anticuerpos antitiroideos positivos desarrolló un hipotiroidismo franco al cabo de 20 años, aunque sólo el 25% de estas mujeres tenían un valor inicial de TSH igual o superior a 10 mU/l[7]. Más de la mitad de los pacientes del estudio de Birmingham que evolucionaron de hipotiroidismo subclínico a manifiesto tenían un valor positivo de anticuerpos antimicrosomales[14].

El estudio prospectivo de Huber et al[21] también identificó la presencia de anticuerpos antimicrosomales como uno de los principales factores de riesgo para la progresión. Asimismo, nuestros datos mostraron que los pacientes con positividad para los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea tenían una tasa de incidencia de progresión a hipotiroidismo franco de 12,7 casos por 100 pacientes-año, mientras que en ausencia de estos anticuerpos la tasa de incidencia fue de sólo 2,6 casos por 100 pacientes-año (fig. 1).

Sin embargo, las diferencias más claras se encuentran cuando se evalúan los pacientes teniendo en cuenta sus valores iniciales de TSH. Los datos disponibles en la bibliografía indican que la concentración de TSH es el factor de riesgo más importante y, por tanto, el predictor más potente de la evolución del hipotiroidismo subclínico a manifiesto. En 2 estudios se ha analizado éste y otros parámetros empleando análisis de regresión univariante y multivariante de riesgos proporcionales. En el estudio de Huber et al[21] el riesgo de progresión para pacientes con TSH entre 4 y 6 mU/l fue de 1 a 5,3 (dependiendo del valor de anticuerpos antimicrosomales y de la reserva tiroidea, evaluada mediante una prueba de estímulo con hormona liberadora de tirotropina [TRH]). Este riesgo aumenta a valores de 5,1 a 10,5 para pacientes con TSH entre 6 y 12 mU/l, y llega a ser de 10,3 a 15,6 para pacientes con concentraciones de TSH superiores a 12 mU/l. Según nuestros datos, los pacientes con valores de TSH entre 10 y 15 mU/l presentan un riesgo de progresión a hipotiroidismo franco de 9,7 veces superior al de los pacientes con TSH entre 5 y 10 mU/l. Cuando las concentraciones de TSH se sitúan entre 15 y 20 mU/l, este riesgo relativo se eleva a 27,9 mU/l[22].

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO IATROGÉNICO

El hipotiroidismo subclínico es frecuente en el seno de la historia natural del hipertiroidismo tratado por procedimientos médicos o quirúrgicos y, probable-

TABLA 3. Argumentos a favor y en contra para el tratamiento sustitutivo con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo sublínico

A favor	En contra
Progresión a hipotiroidismo franco	Ausencia de beneficio
Mejoría sintomática	Tirotoxicosis iatrogénica Fibrilación auricular Osteopenia Cardiopatía isquémica Elevación de transaminasas
Efectos sobre el perfil lipídico	Medicación de por vida
Efectos sobre la función cardíaca	Revisiones médicas continuadas
Efectos sobre la aterosclerosis	Normalización espontánea de tirotropina

mente, sigue un curso natural diferente del que aparece de forma espontánea. Un estudio de seguimiento a largo plazo realizado en 1918, en pacientes con hipertiroidismo tratados mediante diferentes procedimientos, demostró que el tratamiento quirúrgico producía un 2% de hipotiroidismo a los 5 años y un 28% a los 20 años. Con tratamiento mediante radioyodo la proporción de hipotiroidismo era del 18 al 40%, según la dosis, a los 5 años[33]. Otro estudio de seguimiento de pacientes con enfermedad de Graves durante 9 años mostró una incidencia acumulada de hipotiroidismo del 32% tras cirugía y del 78% tras radioyodo[34].

De forma análoga, de los 16 pacientes que evolucionaron a hipotiroidismo franco en el estudio de Kabadi[20], 7 pacientes habían sido tratados con radioyodo o cirugía, 2 habían recibido cirugía o radioterapia externa en el cuello y 1 había sido tratado con litio.

BASES PARA EL TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

La utilización de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico se fundamenta en algunos beneficios potenciales, pero no está exenta de riesgos (tabla 3). La reversión de algunos de los síntomas asociados al hipotiroidismo ligero, la mejoría en el perfil lipídico y, en consecuencia, la disminución en el riesgo cardiovascular, y sobre todo la prevención de la progresión a hipotiroidismo franco, son los argumentos más importantes que han esgrimido los partidarios del tratamiento de este trastorno hormonal.

Síntomas clínicos

El tratamiento sustitutivo en pacientes con hipotiroidismo subclínico se ha acompañado de una mejoría sintomática significativa en algunos ensayos clínicos controlados[25,35]. Sin embargo, esto no es un hallazgo universal, ya que otros autores han observado sólo un beneficio escaso[26] o bien ningún efecto beneficioso sobre los síntomas clínicos[23,24]. Un ensayo detectó cierta mejoría en las pruebas psicométricas de memoria[24] y otros han encontrado mejorías discretas en funciones cognitivas[26,36].

En términos generales, los ensayos que encuentran efectos beneficiosos son los que incluyen pacientes con enfermedad tiroidea previa y con concentraciones de TSH superiores a 10 mU/l[25,35], mientras que los ensayos que muestran un beneficio nulo o marginal son los que incluyen pacientes con TSH moderadamente elevada[23,24,26]. Además, son precisamente los pacientes que presentan sólo elevación moderada de TSH los que constituyen el mayor porcentaje de pacientes con hipotiroidismo subclínico y, por tanto, aquéllos en los que el beneficio sintomático es poco probable. En el amplio estudio epidemiológico de Colorado[4], el 74% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentó concentraciones de TSH por debajo de 10 mU/l.

Función cardíaca y muscular

Según los datos recogidos por Biondi et al[37] el hipotiroidismo subclínico se asocia a una disminución tanto de la función diastólica, ventricular izquierda en reposo como de la función sistólica en ejercicio. Distintos autores han evaluado los efectos del tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo subclínico sobre la función cardíaca. En los estudios iniciales no controlados se apreciaron efectos beneficiosos, aunque por lo general moderados. En unos casos se observó que el tratamiento con levotiroxina se acompañaba de un aumento de la contractilidad miocárdica en reposo[25,26,38-40], mientras que en otros se objetivó un incremento de la función cardíaca tras el ejercicio[41-44] o una mejoría en la función diastólica[40]. Se han observado, también, mejorías con tratamiento en la capacidad vital pulmonar, en el umbral anaerobio y en la captación de oxígeno[43].

Monzani et al[45] desarrollaron un ensayo controlado con placebo de un año de duración y mostraron que los pacientes que recibieron levotiroxina presentaban una disminución significativa del cociente entre los tiempos de preeyección y eyección, así como del tiempo de relajación isovolumétrico, junto con una normalización del índice de variación cíclica, todo ello indicativo de una mejoría en la estructura y contractilidad miocárdicas. La mejoría en la función diastólica ha sido recientemente confirmada por otro estudio controlado con placebo[46].

Algunos estudios no controlados han descrito una disminución en síntomas neuromusculares y normalización de parámetros electromiográficos[47,48].

Perfil lipídico

No existe un consenso sobre la asociación entre hipotiroidismo subclínico y dislipemia. Algunos autores han descrito un aumento de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) indicativo de producir un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico[35,49,50]. Sin embargo, en el estudio inicial de Whickham se observó que las concentraciones de lípidos no se hallaban asociadas a la elevación de TSH tras ajustar para la edad[51]. Otros estudios epidemioló-

gicos han mostrado diferencias no significativas en las concentraciones de lípidos entre sujetos eutiroideos y pacientes con hipotiroidismo subclínico[31,52-59]. En el estudio de Rotterdam, un estudio transversal de base poblacional realizado en mujeres holandesas de más de 55 años, se apreciaron cifras de colesterol más bajas en pacientes con hipofunción tiroidea subclínica[60]. Finalmente, un estudio reciente ha analizado datos procedentes de más de 8.000 sujetos evaluados en el NHANES III (National Health and Nutritional Examination Survey). Los resultados mostraron que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían concentraciones de colesterol total ligeramente más elevadas que los pacientes eutiroideos, sin diferencias en las concentraciones de cLDL ni colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Cuando se realizó el ajuste de los datos para la edad, la raza, el sexo y el empleo de agentes hipolipemiantes, el hipotiroidismo subclínico no se relacionó con elevaciones del colesterol total, cLDL o triglicéridos, ni con descensos del cHDL[61]. Otros investigadores han encontrado también una relación entre las concentraciones de lipoproteína (a) e hipotiroidismo subclínico[62,63], pero este dato no se ha confirmado en otros estudios[49,64].

Algunos estudios de intervención han mostrado una disminución del colesterol total y de cLDL tras tratamiento con levotiroxina[35,49,50,65-67]. Estas reducciones han sido más marcadas en pacientes con valores basales elevados de colesterol y en pacientes con hipotiroidismo franco inadecuadamente sustituido que en pacientes con hipotiroidismo subclínico espontáneo. Un metaanálisis reciente de 13 estudios de intervención ha mostrado que el tratamiento con levotiroxina produjo una reducción significativa tanto del colesterol total como del cLDL[68]. Algunos investigadores han relacionado estos cambios lipídicos con una modificación del riesgo de enfermedad cardiovascular mediante el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Otros autores, sin embargo, han observado efectos no significativos sobre los lípidos en pacientes con TSH inferior a 10 mU/l[23,35,66,69]. Por ello, no parece claramente establecido el efecto beneficioso del tratamiento en pacientes con hipotiroidismo subclínico y elevaciones moderadas de colesterol sérico[66,68].

Aterosclerosis

Además de la dislipemia, la deficiencia funcional tiroidea puede asociarse a la enfermedad cardiovascular a través de otros mecanismos, tales como efectos sobre las fibras musculares lisas vasculares, la función endotelial, la reactividad vascular y los mediadores inflamatorios. Estos cambios pueden ser responsables de una disfunción endotelial reversible y de una disponibilidad reducida de óxido nítrico que actuaría como promotor de la aterosclerosis[70]. Sea por estos u otros mecanismos, diferentes autores han manifestado la asociación entre hipofunción tiroidea subclínica y enfermedad coronaria.

En el estudio de Rotterdam, las mujeres con hipotiroidismo subclínico tenían una probabilidad doble con respecto a las mujeres eutiroideas de tener aterosclerosis, definida como calcificación en la aorta en la radiografía de tórax, e historia de infarto de miocardio[60]. Un estudio reciente ha mostrado que el valor medio del grosor de la íntima-media carotídea era significativamente superior en los pacientes con hipotiroidismo subclínico con respecto a los sujetos sanos[50]. Otros autores han encontrado que el hipotiroidismo subclínico se asocia a un incremento de las concentraciones de proteína C reactiva, lo que indicaría un estado de inflamación moderada que podría asociarse al desarrollo de aterosclerosis[15]. Este hallazgo, sin embargo, no ha sido confirmado por otros investigadores que han mostrado que las concentraciones de proteína C reactiva y de homocisteína no se hallaban elevadas en pacientes con hipotiroidismo subclínico en comparación con sujetos control eutiroideos[59].

En la revisión a los 20 años del estudio de Whickham, el estudio de seguimiento más prolongado sobre enfermedad tiroidea de los efectuados hasta ahora[71], se registró una falta de efecto sobre el riesgo de dislipemia, cardiopatía isquémica y muerte por enfermedad cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico no tratado. Además, en las mujeres mayores con hipotiroidismo subclínico evaluadas en el estudio longitudinal de mujeres holandesas de Rotterdam[60], sólo pudo observarse un incremento no significativo en el riesgo de infarto de miocardio durante un período de seguimiento de 4,6 años. Por el contrario, el ensayo reciente controlado con placebo de Monzani et al[50] mostró que, en pacientes jóvenes con hipotiroidismo subclínico, el tratamiento sustitutivo daba lugar a una disminución significativa del grosor de la íntima-media carotídea. Es decir, los resultados de este ensayo indican que la aterosclerosis temprana que presentan estos pacientes es reversible si se utiliza hormona tiroidea y se consigue mantener una estabilidad de la función tiroidea.

El estudio reciente de Imaizumi et al[58] mostró que, en una cohorte de sobrevivientes a la bomba atómica de Nagasaki, había una asociación entre hipotiroidismo subclínico y la prevalencia de cardiopatía isquémica de forma independiente de otros factores de riesgo coronario como la presión arterial, el índice de masa corporal, la cifra de colesterol, el hábito tabáquico, la velocidad de sedimentación y la presencia de diabetes mellitus.

En resumen, aunque hay datos en un número relativamente reducido de pacientes que indican la asociación entre hipotiroidismo subclínico y cardiopatía isquémica, la cuestión de si esta hipofunción no tratada afecta de manera relevante al desarrollo de la cardiopatía isquémica y la mortalidad por enfermedad cardiovascular permanece todavía sin una respuesta clara. Tampoco se ha estudiado si la terapia con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico puede disminuir el riesgo a largo plazo de cardiopatía isquémica y si tiene algún efecto sobre la mortalidad.

Riesgos del tratamiento con levotiroxina

El tratamiento crónico con levotiroxina no está desprovisto de riesgos e inconvenientes en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Los problemas potenciales son los derivados, en primer lugar, de la ausencia de beneficio y, en segundo término, del riesgo de desarrollo de tirotoxicosis iatrogénica con sus complicaciones asociadas, principalmente la fibrilación auricular[72] y la osteopenia[73,74]. Debe tenerse en cuenta que la tirotoxicosis iatrogénica no es infrecuente. Los datos publicados indican que entre el 10 y el 33% de los individuos en tratamiento con levotiroxina presenta valores de TSH por debajo de la normalidad y que aproximadamente de un 33 a un 50% de estos pacientes con exceso de dosis de tiroxina presentan valores de TSH inferiores a 0,1 mU/l[75,76].

Otro inconveniente del tratamiento crónico con levotiroxina es la necesidad de un control médico continuado, algo que no siempre se lleva a cabo de forma adecuada, tal como demostró el estudio de Colorado en el que el 40% de los sujetos que se encontraban en tratamiento con levotiroxina presentaba cifras anormales de TSH, incluyendo un 22% con valores bajos de esta hormona[4].

Observación periódica

La observación periódica de las pruebas de función tiroidea y la sintomatología clínica puede ser una actitud adecuada en un gran porcentaje de pacientes con hipotiroidismo subclínico[77]. Hay datos que muestran que el control clínico y analítico proporciona una información muy valiosa en un período relativamente corto. En nuestro estudio[22], de forma análoga a lo indicado por otros autores[20], observamos que más del 80% de los pacientes que progresó de hipofunción subclínica a manifiesta lo hizo durante los primeros meses del seguimiento. Es decir, una observación durante 6-12 meses suele ser suficiente para determinar si la TSH del paciente se normaliza o tiende a seguir una evolución ascendente.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Dado que todavía existen muchos aspectos con incertidumbre en el tratamiento del hipotiroidismo subclínico se hace necesaria la valoración de los riesgos y los beneficios del tratamiento prolongado con tiroxina en cada paciente de forma individualizada. Desde el punto de vista de la clínica práctica, el principal criterio que hay que tener en cuenta en el momento de la toma de decisión sobre el tratamiento es el riesgo de progresión a hipotiroidismo franco. En pacientes con hipotiroidismo subclínico espontáneo, el parámetro más fiable para una estimación de este riesgo es, sin duda, la concentración sérica de TSH. Los pacientes con TSH superior a 15 mU/l presentan un riesgo elevado de progresión y deberían ser tratados con hormona tiroidea. Cuando la concentración de TSH es superior a 10, pero inferior a 15 mU/l, el riesgo de progresión es algo menor. Estos casos son también subsidiarios de tratamiento, especialmente en presencia de autoinmunidad tiroidea positiva. Sin embargo, en los pacientes que presentan concentraciones de TSH inferiores a 10 mU/l no están claros los efectos beneficiosos de la terapia sustitutiva y la probabilidad de normalización espontánea de los valores de TSH es notable, por lo que parece adecuado su seguimiento periódico sin intervención terapéutica.

Estas recomendaciones generales no deben entenderse como rígidas, ya que el contexto clínico es especialmente importante a la hora de tomar una decisión terapéutica. En los pacientes encuadrados en la definición de hipotiroidismo subclínico, cuya causa sea un hipotiroidismo franco insuficientemente tratado, debe ajustarse la dosis sustitutiva para conseguir normalizar la TSH. En las mujeres embarazadas o que estén planificando un embarazo debe emplearse la levotiroxina para mantener los valores de TSH dentro del intervalo de normalidad. También hay que considerar como pacientes subsidiarios de tratamiento a los que hayan tenido una enfermedad tiroidea previa, especialmente los expuestos a tratamiento con cirugía o radioyodo. Merecen también una vigilancia especial los sujetos con dislipemia, diabetes mellitus tipo 1 y otras enfermedades autoinmunitarias. En los pacientes con elevación mínima de TSH (menor de 10 mU/l) que presenten síntomas altamente indicativos de hipofunción tiroidea está justificado realizar un ensayo terapéutico con tiroxina durante unos meses con seguimiento clínico y bioquímico, aunque no haya evidencia suficiente como para demostrar un efecto beneficioso en estos casos. Siempre debe recordarse los riesgos potenciales del tratamiento farmacológico y que no existen estudios que demuestren una reducción de la morbilidad ni de la mortalidad con tratamiento con levotiroxina[2].

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med. 2001; 345:260-5.
2. 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.
3. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:771-6.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160:526-34.
5. 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.
6. Brochman H, Bjoro T, Gaarder PI, Hanson F, Frey HM. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects: a randomized study in a Norwegian rural community (Naeroy). Acta Endocrinol (Copenh). 1988;117:7-12.

7. 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.
8. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: The Pescopagano study. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:561-6.
9. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, 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.
10. 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.
11. Campbell AJ, Reinken J, Allan BC. Thyroid disease in the elderly in the community. Age Ageing. 1981;10:47-52.
12. Meyers B, Gionet M, Abreau C, Robuschi G, Pino S, Braverman L, et al. Iodine intake probably affects the incidence of hypothyroidism and Hashimoto thyroiditis in elderly women. J Nucl Med. 1986;27:909.
13. Díez JJ. Hipotiroidismo en el paciente anciano: importancia clínica y dificultades en el diagnóstico y tratamiento. Med Clin (Barc). 1998;111:742-50.
14. 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.
15. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61:232-8.
16. Drinka PJ, Nolten WE. Subclinical hypothyroidism in the elderly: to treat or not to treat? Am J Med Sci. 1988;295:125-8.
17. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4585-90.
18. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:4591-9.
19. Chu JW, Crapo LM. Should mild subclinical hypothyroidism be treated? Am J Med. 2002;112:422-3.
20. Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. Arch Intern Med. 1993;153:957-61.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Nystrom E, Caidahl 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.
27. Okamura K, Sato K, Yoshinara M, Ikenoue H, Kuroda T, Nakaga M, et al. Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. Acta Endocrinol (Copenh). 1990; 122:107-14.
28. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. N Engl J Med. 1992;326:513-8.
29. Hawkins BR, Dawkins RL, Burger HG, Mackay IR, Cheah PS, Whittingham S, et al. Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. Lancet. 1980;2:1057-9.
30. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. JAMA. 1987;258:209-13.
31. Geul KW, Van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, De Bruys AM, Hooykaas H, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;39:275-80.
32. 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.
33. Franklyn JA, Daykin J, Droic Z, Farmer M, Sheppard MC. Long term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. Clin Endocrinol (Oxf). 1991;34:71-6.
34. Berglund J, Christensen SB, Dymling JF, Hallenbren B. The incidence or recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmö during the period 1970-1974. J Intern Med. 1991;229:435-42.
35. 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.
36. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1997;21:925-35.
37. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. Ann Intern Med. 2002;137:904-14.
38. Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1981;53:1238-42.
39. Foldes J, Istvanfy M, Halmagyi M, Varadi A, Gara A, Partos O. Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. Acta Med Hung. 1987;44:337-47.
40. 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.
41. Bell GM, Todd WT, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, et al. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1985;22:83-9.
42. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. Q J Med. 1985;57:857-65.
43. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2000;10:665-79.

44. Arem R, Rockey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodríguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. Thyroid. 1996;6:397-402.
45. 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.
46. Yazici M, Gorgulu S, Sertbaas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular funcion. Int J Cardiol. 2004;95:135-43.
47. 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.
48. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro 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.
49. 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.
50. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà 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.
51. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. Clin Endocrinol (Oxf). 1977;7:495-508.
52. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;37:411-4.
53. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissue. Am J Med. 1992;92:631-42.
54. Johnston J, McLelland A, O'Reilly DS. The relationship between serum cholesterol and serum thyroid hormones in male patients with suspected hypothyroidism. Ann Clin Biochem. 1993;30:256-9.
55. 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.
56. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. J Clin Epidemiol. 2000;53:623-9.
57. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2002;12:421-5.
58. 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.
59. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. Neuro Endocrinol Lett. 2004;25:262-6.
60. 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.
61. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. Ann Fam Med. 2004;2:351-5.
62. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43:445-9.
63. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Klilinc C, Gundogan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentrations in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. Endocr J. 1996;43:731-6.
64. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid. 2000;10:803-8.
65. Arem R, Escalante DA, Arem N, Morrisett JD, Patsch W. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). Metabolism. 1995;44:1559-63.
66. 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.
67. Paoli M, Bellabarba G, Velázquez E, Mendoza S, Molina C, Wang Glueck CJ. Sex steroids, lipids, and lipoprotein cholesterols in women with subclinical and overt hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy. Clin Chim Acta. 1998;275:81-91.
68. 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.
69. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, Kitahama S, Fukasawa N, Kawakami Y, et al. Disturbed lipid metabolism in patierns with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxin therapy. Intern Med. 1994;33:413-7.
70. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3731-7.
71. 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.
72. 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.
73. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med. 1999;130:750-8.
74. 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.
75. 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 Prac. 1993;43:107-9.
76. Watsky JG, Koeniger MA. Prevalence of iatrogenic hyperthyroidism in a community hospital. J Am Board Fam Pract. 1998; 11:175-9.
77. Díez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. J Gerontol Med Sci. 2002;57A:M315-M20.