

---

## ROL DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DE LA MUJER

*Dra. Gabriela Brenta*

*Email: brenta@cnea.gov.ar*

*Dirección postal: Virrey del Pino 3370 3ª  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1426*

*Médica especialista en Endocrinología perteneciente al Servicio de Endocrinología y  
Metabolismo del Hospital Francés de Buenos Aires. Sector Tiroides.*

*Docente de la Universidad Favaloro. Facultad de Medicina.*

*Miembro del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y  
Metabolismo*

*Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides*

### **Introducción**

El riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) de la mujer aumenta luego de la menopausia al desaparecer el efecto protector de los estrógenos (1-4). En esta etapa de la vida, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia y diabetes se hacen más prevalentes (5). Sin embargo, dichas condiciones de riesgo ateroesclerótico sólo predicen en forma parcial la ECV de la mujer (6-11), dejando abierta la posibilidad de que se sumen otros factores en la etiopatogenia de la ECV de la mujer.

Recientemente se ha postulado que nuevos marcadores de riesgo vinculados a inflamación crónica y a disfunción vascular, podrían jugar un rol adicional en la detección de enfermedad coronaria en la mujer (12-14). Justamente, la mujer, a diferencia del varón, es más propensa a padecer enfermedades autoinmunes, siendo las de origen tiroideo las más frecuentes (15). Dado que el déficit de hormonas tiroideas estaría asociado a aterogénesis y a un pobre funcionamiento cardíaco (16,17), el hipotiroidismo en una mujer con déficit estrogénico podría implicar un riesgo aún mayor de padecer ECV.

El motivo de ésta revisión es presentar la enfermedad coronaria de la mujer con sus rasgos distintivos respecto al varón, y analizar las posibles consecuencias de la disfunción tiroidea más prevalente, el hipotiroidismo subclínico, sobre el riesgo cardiovascular de la mujer.

### **Diferencias entre la mujer y el varón con respecto a patología cardiovascular.**

Es un hecho reconocido que la mujer sigue temiendo más al cáncer de mama que a cualquier problema cardiovascular. Sin embargo, tal como muestran las estadísticas provenientes de EEUU, la principal causa de muerte en la población femenina es la cardiopatía isquémica (2).

En comparación con la población masculina en dónde sí hubo una reducción significativa en la mortalidad de origen cardiovascular, en la mujer, a pesar de los recientes avances tecnológicos, ésta sigue siendo muy elevada. De hecho, aún cuando la probabilidad de presentar infarto de miocardio (IAM) es mayor en el varón, la mortalidad post-IAM en la mujer, sobretodo a edades más tempranas, es casi 2 veces más alta (18).

A partir del estudio Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) (5) se ha propuesto que existen diferencias entre el hombre y la mujer, tanto en las condiciones de riesgo que distinguen a las mujeres, como en la presentación de los síntomas y las estrategias diagnósticas.

Con respecto a los factores de riesgo tradicionales, en la mujer éstos son más prevalentes en post-menopausia. Es justamente en esta etapa de la vida en que desaparece el efecto protector de los estrógenos sobre la vasculatura, que habría mayor frecuencia de agrupamiento o "clustering" de factores. Además, cuando éstos están presentes, tendrían una mayor intensidad que en el varón.

Si bien ambos géneros comparten los mismos factores tradicionales de riesgo cardiovascular, existen condiciones únicas para la mujer relacionadas con el desarrollo de ECV. Un claro ejemplo de esto sería el período periparto asociado a hipertensión y diabetes gestacional, recién nacido de bajo peso y disección aórtica. Otras situaciones propias de la mujer como la poliquistosis de ovario, la hipoestrogenemia de origen hipotalámico y la terapia de reemplazo hormonal también estarían implicadas en una desprotección del sistema cardiovascular (19).

En cuanto a la diferente presentación de los síntomas en la mujer, en casi 60% de los casos la presentación inicial de enfermedad cardíaca isquémica, a diferencia del varón, es como IAM o muerte súbita. A esto le siguen los síntomas atípicos como astenia, disnea, y precordialgia atípica cuyo relato suele ser

desestimado. Por otro lado, los estudios que habitualmente son útiles en el varón, como por ejemplo el cateterismo coronario, suelen dar resultados negativos en la mujer a pesar de patología presente y, en caso de estudio ergométrico, los resultados suelen ser incompletos debido a esfuerzo submáximo (18).

El mecanismo etiopatogénico por el cuál se presentan los síntomas de isquemia de miocardio ante una situación de stress en la mujer, estarían basados en una reserva de flujo coronario alterada y una disfunción endotelial en vasos que de por sí tienen un diámetro relativamente pequeño. La estructura de las coronarias de la mujer ha sido estudiada y se han demostrado varias diferencias con respecto al varón. Entre los hallazgos estructurales, se ha observado que las mujeres presentan coronarias de menor tamaño, con rigidez aumentada (fibrosis, remodelamiento), la enfermedad es difusa, y se produce una erosión de placa más que una ruptura como suele ocurrir en el sexo masculino. A esto también se agrega el fenómeno de microembolia. Entre los hallazgos funcionales se han descrito mayor disfunción endotelial, disfunción de músculo liso (Raynaud, migraña, espasmo coronario), mayor presencia de inflamación y de marcadores plasmáticos así como de vasculitis (Takayasu, reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, del sistema nervioso central y a células Gigantes, etc.) (19).

De todo lo descrito se desprende que en las mujeres existiría una enfermedad vascular diferente a la del varón, caracterizada por disfunción endotelial de la microvasculatura que puede resultar en isquemia. Todo esto, a su vez, se vería exacerbado por la presencia frecuente en la mujer de insulinoresistencia, síndrome metabólico, disfunción diastólica por hipertensión, etc., así como por un estado inflamatorio crónico, avalado por los mayores niveles de proteína C reactiva (PCR) en la mujer que en el hombre, y por la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes entre las cuáles se encontraría la tiroiditis de Hashimoto.

### **Hipotiroidismo subclínico: definición, prevalencia, causas y significado clínico.**

El hipotiroidismo subclínico se define como una medición bioquímica anómala de hormonas tiroideas sin ningún, o muy pocos, signos o síntomas específicos de enfermedad tiroidea (20). Esta definición incluiría a individuos con TSH por encima del valor de 4,5 mUI/L y tiroxina libre (T<sub>4</sub> libre) normal (21). Actualmente se han propuesto otros valores de corte para definir una TSH anómala. De acuerdo a la National Academy of Clinical Biochemistry, 95% de la población normal tendría una TSH por debajo de 2,5 mUI/L (22) y pacientes con valores por encima de ésta cifra, sobretodo si además presentan anticuerpos

antitiroideos detectables en suero, tendrían algún grado de disfunción tiroidea. Sin embargo ésta propuesta no es compartida por todos los grupos líderes de opinión al respecto, y la definición de hipotiroidismo subclínico sigue siendo material de controversia. Igualmente debatido es el tema del screening. Las distintas sociedades médicas, incluyendo al "American College of Obstetrics and Gynecology" (ACOG), aún no están de acuerdo sobre cuáles serían los alcances del screening obligatorio (23).

Mientras que la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto es de alrededor de 1,5%, la forma subclínica de la enfermedad es casi 10 veces más frecuente y ronda, de acuerdo a las diferentes series, entre 1 y 8,5% (21). La amplia variación en la prevalencia de hipotiroidismo subclínico reportada se debería, en parte, a los diferentes niveles de corte de TSH empleados para su definición. Éstos irían desde >2,5 mUI/L hasta >7 mUI/L. Cabe mencionar que con la edad y en el sexo femenino, las probabilidades de padecer un hipotiroidismo subclínico aumentan, y una mujer de 60 años podría tener hasta 20% de posibilidades (24). Por otra parte, se debe tomar en cuenta que, a menudo, el hipotiroidismo subclínico es un resultante de un tratamiento con levotiroxina (L-T<sub>4</sub>) insuficiente.

La progresión de hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo manifiesto es de alrededor de 4,3% por año o sea, 38 veces superior a la de mujeres con TSH normal y anticuerpos negativos. Estos datos provienen del estudio de una población de mujeres con TSH >6 mUI/L y anticuerpos antitiroideos positivos, que fue seguida a lo largo de 20 años (25,26). El número a tratar para prevenir la progresión a hipotiroidismo clínico o manifiesto se hallaría entre 4,3 y 14,3 (27), razón por la cuál muchos autores proponen el tratamiento precoz con L-T<sub>4</sub>.

Entre los factores etiológicos más habituales de déficit de hormonas tiroideas se encuentran las tiroiditis autoinmunes, dentro de las cuáles está la tiroiditis de Hashimoto de curso crónico. Dicha patología se halla caracterizada por la presencia de bocio, infiltración linfocitaria, fibrosis e hiperplasia de células tiroideas así como de anticuerpos antitiroideos, anti tiroperoxidasa (ATPO) y anti tiroglobulina (ATG), en el suero (28). Aquellos pacientes con hipotiroidismo leve y anticuerpos antitiroideos positivos, como ya se ha comentado, tendrían una mayor posibilidad de desarrollar hipotiroidismo manifiesto. Entre las otras causas de hipotiroidismo subclínico, también originadas a partir de una lesión de la glándula tiroidea, se destacan las consecutivas al tratamiento del hipertiroidismo con Yodo131 o tiroidectomía, la ingesta excesiva de Yodo (kelp, contraste,

amiodarona), las tiroiditis subagudas, la deficiencia de yodo, los bociógenos (litio, tioamidas), las citoquinas y el hipotiroidismo congénito (29).

### **Rol del hipotiroidismo subclínico en el cuadro de cardiopatía isquémica de la mujer.**

#### **A) Mecanismos potenciales del desarrollo de ECV.**

El ejemplo más claro del dramático efecto que ejercen las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular se encuentra dado por el hipertiroidismo. En este cuadro, el exceso de hormonas tiroideas lleva a la insuficiencia cardíaca por exacerbación de las propiedades contráctiles y cronotrópicas del miocardio (30-31). En el caso contrario, el hipotiroidismo severo, la ausencia del efecto de las hormonas tiroideas se manifiesta con un cuadro de contractilidad cardíaca disminuida (32-34) y resistencia periférica aumentada (35-37), que también va en detrimento del funcionamiento cardíaco. A esto se sumaría un cuadro de aterosclerosis difusa tal como ha sido objetivado en las arterias de pacientes hipotiroideos sujetos a autopsia (16).

Por lo tanto, el déficit de acción de las hormonas tiroideas sobre el miocardio y la vasculatura produce modificaciones hemodinámicas y de la contractilidad miocárdica (17), que se traducen en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. A su vez, factores proaterogénicos, desde los más tradicionales como la hipertensión arterial (38) y la dislipidemia (39), hasta los que han sido descritos recientemente, como la disfunción endotelial (40), la elevación de la homocisteína (41), proteína C reactiva (42), modificaciones de la coagulabilidad (43), etc., también han sido vinculados al hipotiroidismo.

En el hipotiroidismo subclínico, si bien con una expresión más atenuada, también se han observado muchos de los hallagos reportados para hipotiroidismo severo. De esta forma, la presencia de disfunción diastólica en etapas tempranas de hipotiroidismo, tanto en reposo como frente al ejercicio y con recuperación luego del tratamiento con L-T<sub>4</sub> (44-46), representaría uno de los rasgos salientes del déficit moderado de hormonas tiroideas.

Por otro lado, también se ha demostrado que el hipotiroidismo subclínico se halla asociado a disfunción endotelial, factor considerado como un marcador temprano de aterosclerosis y reflejado por una menor vasodilatación endotelio dependiente (47). Dagre y col. (48), por medio de pletismografía, han medido la duración de la hiperemia reactiva en arterias de resistencia. En este estudio se confirmó disfunción endotelial en la microvasculatura de mujeres con hipotiroidismo subclínico (TSH 4-10 mUI/L). Un hallazgo curioso, fue que las pacientes con TSH entre

2 y 4 mUI/L, rango considerado como normal-alto, mostraban valores de hiperemia significativamente más cortos o "anormales" que las que tenían TSH <2 mUI/L. Otro componente de la función vascular afectado por el hipotiroidismo subclínico es la elasticidad. Se ha demostrado una mayor rigidez arterial, o pérdida de elasticidad, en mujeres con leve déficit de hormonas tiroideas (49), así como también se ha observado una disminución de la resistencia vascular periférica en respuesta a L-T<sub>4</sub> (50). Tanto la disfunción endotelial, la rigidez arterial como la resistencia vascular aumentada, son alteraciones de la mecánica vascular presentes en el hipotiroidismo subclínico, y podrían actuar como iniciadores del proceso aterosclerótico. También existe algún grado de evidencia de una asociación entre TSH elevada e hipertensión diastólica, tras un estudio en donde se comparó 57 mujeres con hipotiroidismo subclínico con 34 controles eutiroideas (51).

Con respecto a otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular, tales como dislipidemia, la asociación entre la forma subclínica de hipotiroidismo y las alteraciones lipídicas es aún controvertida. En un estudio poblacional realizado en Colorado, EEUU, en 25.862 personas, los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentaron niveles más elevados de colesterol total en comparación con sujetos eutiroideos (24). Sin embargo, en otro estudio realizado en Austria los resultados fueron opuestos (52). De 6.014 sujetos analizados de acuerdo a su grado de hipotiroidismo, se observó que los niveles de colesterol sólo eran superiores en el grupo con hipotiroidismo manifiesto. Por otro lado, un análisis transversal (53) de una muestra poblacional del "third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES III), evidenció que si bien los niveles de colesterol y triglicéridos eran más elevados en los pacientes con hipotiroidismo subclínico respecto de los sujetos eutiroideos, al ajustar para variables como sexo, raza, edad y si el paciente se hallaba bajo hipolipemiantes, el hipotiroidismo no estaba relacionado a un perfil lipídico anormal. En otro estudio en el cual se distribuyeron los pacientes en grupos de acuerdo a la severidad de la dislipidemia (54), se observó que la mayor proporción de pacientes con hipotiroidismo subclínico se hallaba justamente dentro del grupo con los niveles más elevados de colesterol sérico.

Una explicación plausible a todas estas discrepancias, podría yacer en los diferentes niveles de TSH considerados por los distintos autores para definir hipotiroidismo subclínico. Otros factores a tener en cuenta serían los distintos criterios para seleccionar la población de estudio en cuanto a la edad, el sexo, la raza, el grado de tabaquismo (55) o la insulinoresistencia (56).

Se ha demostrado que estos dos últimos parámetros se hallarían asociados a niveles más altos de colesterol en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Recientemente se dieron a conocer los resultados del 5<sup>to</sup> Estudio Tromsø realizado en una población de 5143 sujetos noruegos. Los hallazgos de dicho estudio avalarían una relación entre hipotiroidismo subclínico y alteración lipídica (57). El análisis epidemiológico de la población entera mostró una leve aunque significativa asociación entre los niveles de TSH y de colesterol total y LDL. La posterior comparación de un subgrupo de 84 pacientes con niveles de TSH entre 3.5 y 10 mUI/L y un grupo control, también reveló niveles significativamente más elevados de colesterol total y LDL en los pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Otro de los interrogantes que suelen plantearse al analizar la relación entre el hipotiroidismo subclínico y la alteración lipídica, es su posible respuesta al tratamiento con L-T<sub>4</sub>. Existen numerosos estudios de intervención en la literatura al respecto. En un meta-análisis realizado por Danese y col. (58), en donde se incluyeron 13 de los artículos mejor calificados sobre el tema, la conclusión general fue que existiría un beneficio terapéutico que, aunque leve, puede ser traducido en una clara disminución del riesgo cardiovascular. Los valores de TSH previos al inicio del tratamiento, así como los de colesterol sérico, actuarían como indicadores del posible éxito terapéutico. Se demostró que con valores de TSH superiores a 12 mUI/L, y frente a niveles basales elevados de colesterol, la respuesta hipolipemiente era más marcada (59,60).

Si bien existe controversia respecto a si los niveles cuantificables de lípidos séricos estarían afectados en el hipotiroidismo subclínico, algunos estudios sugieren que los pacientes con leve disminución de las hormonas tiroideas tendrían diversas modificaciones cualitativas lipídicas. Dos grupos diferentes de investigadores han demostrado que las partículas LDL de pacientes hipotiroideos francos serían pasibles de ser oxidadas (61,62). Dichas partículas, debido a una alteración conformacional, tendrían una menor captación por el receptor a LDL, siendo mayormente reconocidas por el receptor aberrante en el macrófago, fenómeno que ha sido vinculado al proceso de aterogénesis (63). Con respecto al hipotiroidismo subclínico, Duntas y col. (64) hallaron niveles de partículas LDL oxidadas circulantes significativamente más elevados en un grupo de pacientes con TSH entre 4 y 10 mUI/L con respecto a un grupo de pacientes eutiroideos.

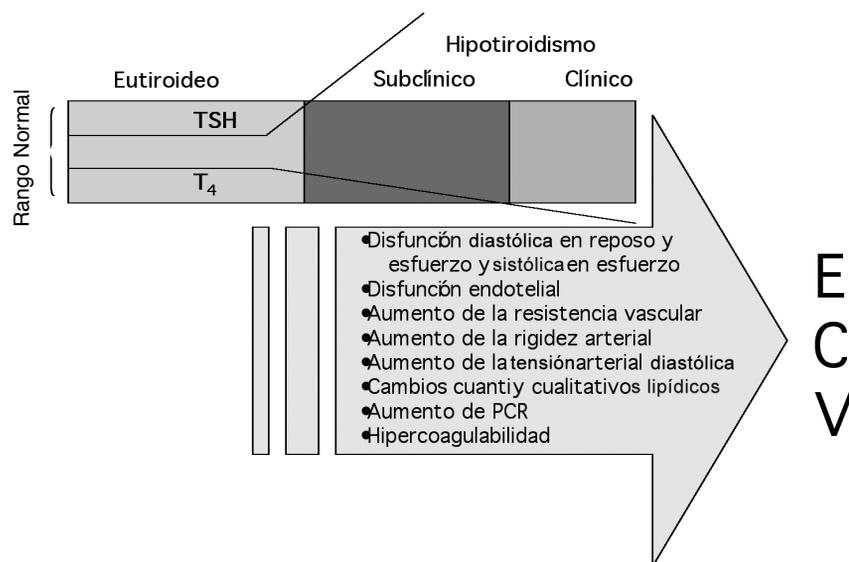
A diferencia de los autores arriba citados, en un estudio destinado a evaluar modificaciones lipo-

proteínas e insulinoresistencia en hipotiroidismo subclínico, nosotros (65) no observamos diferencias en cuanto a la oxidabilidad de la partícula LDL en un grupo de mujeres hipotiroideas con respecto al grupo control. Tampoco hubo cambios en cuanto al metabolismo glucídico que sugiriesen una mayor insulinoresistencia, sin embargo, observamos una menor actividad de la enzima lipasa hepática en las 21 mujeres con hipotiroidismo subclínico (TSH > 4.5 mUI/L, promedio  $\pm$  DS: 7.22  $\pm$  2 mUI/L, rango 4.6-12 mUI/L) comparado con 10 controles (TSH 1.72  $\pm$  0.94 mUI/L) ajustados para sexo, edad, índice de masa corporal (IMC) y tabaquismo. En relación con dicho hallazgo, el contenido de triglicéridos de la partícula LDL, medido por medio del índice colesterol/triglicérido de la LDL, resultó superior en el grupo de pacientes. También se demostró una correlación positiva significativa entre la actividad de la lipasa hepática y el índice colesterol/triglicérido de la LDL. Nuestros resultados ponen de

manifiesto que en el hipotiroidismo subclínico, aún con una leve elevación de TSH, existen modificaciones conformacionales de la lipoproteína LDL debido a un enriquecimiento con triglicéridos. Dicha alteración podría estar relacionada al proceso aterogénico, ya que como ha sido previamente descrito (66), una LDL rica en triglicéridos es captada ineficientemente por el receptor LDL. Por otro lado, el mayor nivel de lipoproteínas remanentes en el suero de pacientes con déficit parcial de hormonas tiroideas hallado por Ito y col. (67), estaría reafirmando nuestra data acerca de cambios conformacionales existentes en las lipoproteínas de los pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Otros marcadores subrogantes de enfermedad cardiovascular tales como la elevación de los niveles séricos de Lp(a) (68), PCR (69-71), IL-6 (70), alteraciones de la coagulación (72,73), etc., también han sido descritos por algunos autores en el déficit parcial de hormonas tiroideas.

#### Riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV) aumentado en Hipotiroidismo



#### B) Estudios clínicos

Hasta el momento, no contamos con ningún estudio controlado de gran escala que arroje evidencia sólida en cuanto a la asociación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular y que, a su vez, permita aseverar si el tratamiento disminuye la morbimortalidad asociada a riesgo cardiovascular. Por lo tanto, debemos basar nuestras decisiones sobre estudios de tipo observacional desarrollados a lo largo de los últimos 20 años que, a su vez, ofrecen resultados contradictorios.

Uno de los primeros estudios fue realizado en la comunidad inglesa de Whickham (74). En el

análisis transversal de dicho estudio no se halló ninguna asociación con historia de enfermedad coronaria, tan sólo mínimas alteraciones en el ECG en pacientes de sexo femenino con TSH > 6 mUI/L (9,3% de 2779 sujetos). A 20 años de seguimiento de dicha cohorte (75), tampoco se observó aumento en la incidencia de enfermedad coronaria ni mortalidad en el grupo denominado "enfermedad autoinmune tiroidea". Sin embargo, dicho grupo no sólo incluía pacientes con hipotiroidismo subclínico no tratado, sino también pacientes que se hallaban bajo tratamiento con L-T<sub>4</sub>, y otros que eran eutiroides y sólo tenían autoinmunidad tiroidea presente. Otro de los

estudios con resultados negativos, es el recientemente publicado Cardiovascular Health Study (76). Tampoco se hallaron diferencias en cuanto a la incidencia de angina, IAM, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica en los pacientes hipotiroideos subclínicos (9,5% del número total de pacientes) vs la población eutiroides (número total: 3410), luego de un seguimiento desde 1989-1990 al 2002. En el New Mexico Elderly Health Survey (77), en cambio, se demostró que los pacientes con TSH >10 mUI/L sí tenían una mayor prevalencia de enfermedad coronaria.

Por otro lado, los resultados del "Estudio de Róterdam" parecerían confirmar una relación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El análisis transversal de este estudio (78), incluyó una población de 1149 mujeres postmenopáusicas mayores de 55 años. Se investigó la presencia de calcificaciones aórticas en Rx de abdomen como parámetro de aterosclerosis, y también si las pacientes presentaban antecedentes de IAM o IAM en el momento de la encuesta. Se observó que en las mujeres con TSH >4 mUI/L (11% del n total), la prevalencia ajustada por edad, de aterosclerosis aórtica (odds ratio: 1,7 {IC95%:1,1-2,6}) y de IAM (odds ratio: 2,3 {IC95%:1,3-4}) era mayor comparada con la población general. La probabilidad crecía aún más si había anticuerpos antitiroideos presentes. También se observó que el riesgo atribuible al hipotiroidismo subclínico para IAM, estaba en el mismo rango de importancia que los tradicionales factores de riesgo que conocemos por el estudio de Framingham.

A continuación, se publicaron dos estudios en donde también se halló un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. En una población japonesa de 2856 sobrevivientes de la bomba atómica (79) que incluía 10,2% de pacientes con hipotiroidismo subclínico, se demostró una asociación con enfermedad cardíaca isquémica e hipotiroidismo subclínico, aún luego de ajustar para factores de riesgo como hipertensión arterial, tabaquismo, BMI, colesterol, diabetes. Seguidos a 10 años, hubo aumento de la mortalidad de origen cardiovascular en el período comprendido por los seis primeros años de seguimiento, aunque sólo en varones. En el otro estudio realizado en 1220 sujetos daneses con 19,7% de hipotiroidismo subclínico (definido por TSH >2,5 mUI/L), Kvetny y col. (71) reportaron que en los varones menores a 50 años con hipotiroidismo subclínico existiría un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular con respecto a población general.

Algunos de los estudios arriba mencionados han sido incluidos dentro de los 14 estudios observacionales seleccionados por Rodondi y col. (80) para

realizar el primer meta-análisis destinado a evaluar la asociación entre hipotiroidismo subclínico y ECV. Luego de una revisión sistemática, los autores llegaron a la conclusión de que entre ambas patologías existiría cierto grado de relación denotado por un odds ratio de 1,65; {IC 95%:1,28-2,12}.

Más recientemente se han comunicado los resultados de dos estudios longitudinales que abonan al mayor riesgo cardiovascular en hipotiroidismo subclínico. Uno de ellos fue realizado en una comunidad australiana de 2108 habitantes con 5,6% de pacientes con hipotiroidismo subclínico (81). Se demostró que una TSH por encima de 10 mUI/L implicaba mayor prevalencia de enfermedad coronaria comparado con los sujetos eutiroides. A 20 años de seguimiento se encontró que el riesgo persistía aún luego de ajustar para factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Curiosamente, al final del período de estudio, la probabilidad de presentar un evento coronario también era superior en los pacientes con niveles de TSH entre 4 y 10 mUI/L con respecto a la población general. En el otro estudio recientemente comunicado (82), se presenta un seguimiento a 4 años de una población norteamericana de 2730 personas cuya edad oscilaba entre 70 y 79 años. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico (12% del total de la población) habrían sido estratificados de acuerdo a los niveles de TSH en tres grupos: TSH 4,5-6,9, 7-9,9 y > o igual a 10 mUI/L. A partir del valor de 7 mUI/L ya existía un incremento de los eventos asociados a insuficiencia cardíaca comparado con los participantes eutiroides.

Con respecto a los efectos del hipotiroidismo subclínico en pacientes añosos, los datos son controvertidos. En una población de 558 octogenarios seguidos prospectivamente desde los 85 a los 89 años, Gusekloo y col. (83) paradójicamente demostraron una supervivencia más prolongada en los pacientes con hipotiroidismo subclínico comparado con la de aquellos sujetos con TSH normal o baja. La explicación a estos hallazgos no está clara, pero podría tratarse de un ahorro energético que quizás pueda ser de beneficio a una edad tan avanzada. De todas formas, las conclusiones de este trabajo serían aplicables sólo en este estrecho segmento etario de la población.

### Consideraciones terapéuticas

El hipotiroidismo subclínico se ha vinculado con mayor riesgo obstétrico y con alteraciones intelectuales posteriores del recién nacido. Por otro lado, también se le reconoce una posible asociación con enfermedad cardiovascular. También existiría una progresión desde hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo franco. Todos estos argumentos serían buen motivo para justificar el tratamiento precoz con L-T<sub>4</sub>.

Sin embargo, el debate continúa acerca de cuáles serían los valores de corte de la TSH sérica a partir del cual iniciar el tratamiento.

Aún cuando el tratamiento de la gestante con hipotiroidismo subclínico queda avalado por motivos éticos, no existirían en la actualidad estudios controlados de intervención a gran escala, que permitan arrojar una evidencia contundente acerca del beneficio de la sustitución con L-T<sub>4</sub> en la población general (21).

Sin embargo, algunos de los estudios observacionales realizados hasta el momento parecerían confirmar que el hipotiroidismo subclínico se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. Por otro lado, existen estudios de intervención que muestran una reversión a la normalidad de los subrogantes de riesgo cardiovasculares presentes en el hipotiroidismo subclínico, luego del tratamiento con L-T<sub>4</sub>. De tal forma, si bien en las guías de recomendación de la evaluación y tratamiento del hipotiroidismo subclínico basadas en la evidencia (21), se acepta el tratamiento sistemático del mismo sólo para los pacientes con niveles de TSH séricos por encima de 10 mUI/L; dicha práctica dejaría sin tratamiento a un gran número de pacientes con hipotiroidismo subclínico que quizás se beneficiarían del mismo. Precisamente por este motivo, representantes de las mismas tres sociedades (American Association of Clinical Endocrinologists, American Thyroid Association, The Endocrine Society) que patrocinaron al panel que configuró dichas guías, se expidieron *a posteriori* (84) en contra de las conclusiones de las mismas. El argumento final fue que la “falta de evidencia” no implica una “evidencia en contra”, y que en el rango entre 4,5-10 mUI/L existen suficientes datos como para que, de acuerdo al juicio individual del médico tratante, se inicie un tratamiento.

Por lo tanto, si bien una conducta terapéutica basada en la evidencia es poco factible al momento, cabe resaltar el rol fundamental que cumpliría el médico de cabecera de la mujer, el ginecólogo, en la detección de aquellas pacientes con hipotiroidismo subclínico que, a su vez, presentan otros factores de riesgo cardiovascular agregados.

### Bibliografía:

1. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90
2. Make Every Mother and Child Count. Available at: [www.cdc.gov/od/spotlight/nwhw/whlth05.htm](http://www.cdc.gov/od/spotlight/nwhw/whlth05.htm). Accessed November 23, 2005
3. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM,

Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577-9

4. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002;23:1738-52

5. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reir SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Wessel TR, Arant CB, Pohost GM, Lerman A, Ouyyumi AA, Sopko G, WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3 Suppl):S4-S20.Review

6. Wessel TR, Arant CB, McGorray SP, et al. Coronary vascular dysfunction is only partially predicted by traditional cardiovascular risk factors in women undergoing evaluation for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Suppl A:484A

7. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda conference: task force #1—identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-74

8. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, Levy D. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94:20-4

9. Chambless LE, Heiss G, Shahar E, Earp MJ, Toole J. Prediction of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Epidemiol* 2004;160:259-69

10. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among U.S. adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1791-6

11. Shaw LJ, Lewis JF, Hlatky MA, Hsueh WA, Kelsey SF, Klein R, Manolio TA, Sharrett AR, Tracy RP; National Heart, Lung and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions, report of the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) workshop, section 5: gender-related risk factors for ischemic heart disease, October 2-4, 2002.

- Circulation 2004;109:56e– 8e
12. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65
  13. Kuller LH, Tracy RP. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:901–6
  14. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse or both—revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1514–5
  15. American Autoimmune Related Diseases Association. Autoimmune Disease in Women: The Facts. Available at: <http://www.aarda.org/women.php>. Accessed November 23, 2005
  16. Cappola A, Ladenson P. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2438–44
  17. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–9
  18. Bairy Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad D, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Ouyyumi AA, Sopko G: WISE Investigators. Insights from the NHLBI sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis, macro-, and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol Suppl* 2006;47(3 Suppl) S21–9
  19. Pepine, CJ, Kerensky, RA, Lambert, RA, Smith, KM, von Mering, GO, Sopko, G, Bairey Merz, N. Some Thoughts on the Vasculopathy of Women With Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:30S–5S
  20. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260–5
  21. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228–38
  22. National Academy of Clinical Biochemistry Web site. NACB laboratory medicine practice guidelines. Disponible en: <http://www.nacb.org/Impg/main.stm>
  23. Wartofsky L, Van Nostrand D, Burman KD. Overt and “subclinical” hypothyroidism in women. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:535–42
  24. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526–34
  25. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F y col. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 Jul;43(1):55–68
  26. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481–93
  27. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2: screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998;129:144–58
  28. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. Werner & Ingbar's. *The Thyroid* by Lewis E Braverman and Robert D Uttinger. Lipicott-William & Wilkins, 1996: 738
  29. Greenspan FS, Rapaport B. Thyroid gland. In: *Basic and Clinical Endocrinology*. third edition. Edited by Francis Greenspan. Appleton and Lange Publishers, Norwalk, Connecticut/San Mateo, California. 1991;10:188–246
  30. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12:447–52
  31. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990;88:631–7
  32. Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, Henze E, Loos U, Hombach V, Pfeiffer EF. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;76:1007–10
  33. Vora J, O'Malley BP, Petersen S, McCullough A, Rosenthal FD, Barnett DB. Reversible abnormalities of myocardial relaxation in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:269–72
  34. Tielens ET, Pillay M, Storm C, Eerghout A. Cardiac function at rest in hypothyroidism evaluated by radionuclide angiography. *Clin Endocrinol* 1999;50:497–502
  35. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996;6:505–12
  36. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased Central Arterial Stiffness in Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4662–6
  37. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J* 2002;143:718–24
  38. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:379–86
  39. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001;155:195–200

40. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Pipingos G, Marafelia P. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997;7:411-4
41. Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faima C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Annals of Int Med* 1999;131:348-51
42. Christ-Crain M, Meier C, Gugliemetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Muller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: Cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003;166:379-89
43. Maller B, Tsakiris DA, Roth CB, Gugliemetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001;31:131-7
44. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bonè F, Lombardi G, Saccà L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2064-7
45. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110-5
46. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:1327-30
47. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3731-7
48. Dage AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ, Papamichael CM, Alevizaki M. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol.* 2007 Jan 18;114(3):332-8
49. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2126-32
50. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:319-24
51. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 May;12(5):421-5
52. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:981-4
53. Hueston WJ, Pearson W. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia. *Annals of Family Medicine* 2004;2:351-5
54. Bindels A, Westendorp R, Frolich M, Seidell J, Blokstra A, Smelt A. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 1999;50:217-20
55. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe J, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995;333:964-9
56. Bakker S, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets J, Heine R, Gans J. 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
57. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Int Med* 2006;260:53-61
58. 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
59. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Gugliemetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Muller B. 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
60. 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
61. Sundaram V, Hanna A, Koneru L, Newman H, Falko J. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3421-4
62. Diekman T, Demacker P, Kastelein J, Stalenhoef A, Wiersinga W. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1752-5
63. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T, Khoo J, Witztum J. Beyond Cholesterol: modifications of low

density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24

64. Duntas L, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:1003-7

65. Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, Sinay I, Schreier L. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism. Response to LT4 treatment. Aceptado para su publicación en *Thyroid*.

66. Berneis K, Krauss R. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-79

67. Ito M, Takamatsu J, Sasaki I, Hiraiwa T, Fukao A, Murakami Y, Isotani H, Miyauchi A, Kuma K, Hanafusa T. Disturbed metabolism of remnant lipoproteins in patients with subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2004 Nov 1;117(9):696-9

68. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, Bairaktari ET, Tsironis LD, Tsatsoulis A, Elisaf MS. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2003 Apr;13(4):365-9

69. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Muller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003 Feb;166(2):379-86

70. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):5076-82

71. 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

72. Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest.* 2001 Feb;31(2):131-7

73. Akinci B, Comlekci A, Ali Ozcan M, Demir T, Yener S, Demirkan F, Yuksel F, Yesil S. Elevated Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) Antigen Levels in Overt and Subclinical Hypothyroid Patients Were Reduced by Levothyroxine Replacement. *Endocr J.* 2006 Nov 8

74. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid fai-

lure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:495-508

75. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET. 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

76. Ladenson PW, Wilson MC, Gardin J, Kronmal R, Kuller L, Tracy R, Burke G, Fried LP. Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. *Thyroid* 1994;4:S18.

77. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003;13:595-600

78. 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

79. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokayama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Risk for ischemic disease heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3365-70

80. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff V, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Am J Med* 2006;119:541-51

81. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman P, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2467-72

82. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris T, Bauer D. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005;165:2460-6

83. Gussekloo J, van Exel E, de Craen A, Meinders A, Frölich M, Westendorp R. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. *JAMA* 2004;292:2591-9

84. Gharib H, Tuttle M, Baskin J, Fish L, Singer P, Mc Dermott MT. CONSENSUS STATEMENT: Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581-5