

# ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA: REVISIÓN Y ENFOQUE CLÍNICO

## THYROID SUBCLINICAL DISEASE: REVIEW AND CLINICAL APPROACH

DR. CLAUDIO LIBERMAN G. (1), (2)

1. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.
2. Profesor Asociado, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Email: [cliberma@gmail.com](mailto:cliberma@gmail.com)

### RESUMEN

La enfermedad tiroidea subclínica (ETS) es una condición asintomática de alta prevalencia que incluye el hipertiroidismo subclínico (HiperSC) y el hipotiroidismo subclínico (HipoSC). Ambas formas no tienen síntomas ni signos específicos y solamente pueden ser detectados mediante exámenes hormonales. Las causas más frecuentes de HiperSC son la enfermedad de Graves y el bocio multinodular. De HipoSC la causa más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune (enfermedad de Hashimoto). El criterio diagnóstico para HiperSC es TSH sérica de  $\leq 0.4$  mU/L y valores normales de T4 total o libre. El criterio diagnóstico para HipoSC es TSH sérica de 4.5-10 mU/L junto con valores normales de T4 total o libre. Ambas se consideran más severas cuando los valores de TSH se alejan del valor normal:  $< 0.1$  mU/L HiperSC y  $> 10$  mU/L en HipoSC. En la ETS las alteraciones cardiovasculares son frecuentes, pero de distinta índole, así en el HiperSC hay mayor riesgo de arritmias supraventriculares mientras en el HipoSC hay un riesgo aumentado de dislipidemia y aterosclerosis. En este artículo se analizan los aspectos diagnósticos de la ETS, sus complicaciones y se propone un plan de manejo desde una perspectiva clínica.

*Palabras clave:* Enfermedad tiroidea subclínica, hipertiroidismo subclínico, hipotiroidismo subclínico, nivel TSH, complicaciones cardiovasculares, terapia clínica.

### SUMMARY

*Subclinical thyroid disease is a highly prevalent asymptomatic entity that includes subclinical hyperthyroidism and*

*subclinical hypothyroidism. Both forms lack of specific signs and symptoms and only can be detected by hormonal tests. The most frequent etiologies for subclinical hyperthyroidism are Graves' disease and multinodular goiter, and for subclinical hypothyroidism is Chronic autoimmune thyroiditis. Accepted diagnostic criteria for subclinical hyper and hypothyroidism are a TSH  $\leq 0.4$  mU/L with normal T3, T4 or FT4 and a TSH  $\geq 4.5$  mU/L with a normal T4 or FT4 respectively. Both conditions have frequent cardiovascular and metabolic complications such as supraventricular arrhythmia (subclinical hyperthyroidism) and hyperlipidemia with atherogenesis (subclinical hypothyroidism). Diagnostic criteria and abnormalities associated with this conditions are reviewed. In addition, a clinical treatment approach is proposed.*

*Key words:* Subclinical thyroid disease, subclinical hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, TSH levels, cardiovascular complications, clinical approach.

### ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA (ETS)

#### Introducción

La ETS es un trastorno funcional de la glándula tiroidea de alta prevalencia, asintomática y solo detectable mediante exámenes hormonales de laboratorio. Puede corresponder a una enfermedad tiroidea en su etapa inicial, manifestándose por concentraciones levemente alteradas de TSH y normales de T3 y T4 o T4 libre.

El rango normal de TSH está situado entre 0.5-4.5 mU/L. Estos valores corresponden a los encontrados en el 95% de la población general,

sin que ello signifique que el 5% restante tenga un trastorno o anormalidad tiroidea.

Aún hay muchas controversias en el diagnóstico y manejo de estas condiciones. Sin embargo, se han planteado algunas recomendaciones diagnósticas y terapéuticas válidas para ciertos grupos poblacionales. Los pacientes con **hipertiroidismo subclínico** (HiperSC) tienen niveles de TSH menores de 0.5 mU/L. En el **hipotiroidismo subclínico** (HipoSC) los niveles de TSH están entre 4.5-10 mU/L. A diferencia de las enfermedades clínicas o definitivas, en la ETS los niveles de hormonas tiroideas (T3, T4, T4 libre) son normales (1).

Lo anterior surge del hecho que los niveles séricos de TSH son más sensibles que los niveles de hormonas tiroideas para evaluar el grado de función de la glándula tiroidea.

Ambas formas subclínicas pueden acompañarse de diversas complicaciones cardiovasculares, esqueléticas y cognitivas, y/o pueden evolucionar en un período variable (meses o años) y llegar a constituirse en una enfermedad tiroidea definitiva.

### Prevalencia

La prevalencia de la enfermedad tiroidea subclínica en nuestro país no ha sido estudiada.

En el laboratorio del Hospital Clínico de la Universidad se analizaron 7.627 muestras de exámenes de personas sin antecedentes previos de enfermedad tiroidea, encontrándose 1.6% de TSH  $\leq$  0.5 mU/L y 3.4% entre 5-10 mU/L. Estas cifras son comparables a las reportadas en estudios internacionales. En el Estudio de Salud Nacional y Encuesta de Salud Nutricional de Estados Unidos (NHANES III) (2) se reportó una TSH  $<$  0.4 mU/L en el 1.8 % de los casos. De este grupo solo el 0.7% presentaba niveles  $<$  0.1 mU/L (TSH suprimida); esto permite concluir que aproximadamente el 75% de los HiperSC tienen niveles de TSH entre 0.1-0.4 mU/L (2, 3).

El HipoSC tiene mayor prevalencia en países con ingesta elevada de yodo alcanzando a afectar al 4-9.5% de la población adulta (4). Esta cifra aumenta en la población de adultos mayores ( $>$  65 años) reportándose cifras de 8.2% en hombres y 16.9% en mujeres (5).

### HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO (HIPERSC)

Habitualmente estos pacientes no presentan síntomas ni signos de hipertiroidismo, aunque en algunos pueden detectarse aumentos de frecuencia cardíaca promedio en mediciones de 24 horas.

Según la causa se distinguen dos tipos:

- **Exógeno:** causado por administración excesiva de levotiroxina sódica (L-T4) en casos de tratamiento para bocio, supresión de TSH en el post operado de cáncer tiroideo o dosis de sustitución mayores a las requeridas en casos de hipotiroidismo.

- **Endógeno:** causado por las mismas condiciones que originan el hipertiroidismo clínico, es decir: la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico.

El HiperSC puede causar arritmias y/o insuficiencia cardíaca. En mayores de 60 años con TSH  $<$  0.1 mU/L (suprimida) se reporta 28% de incidencia de fibrilación auricular en comparación con 11% en pacientes con TSH entre 0.1-0.4 mU/L. Estos resultados demuestran que a menores concentraciones TSH mayores son los riesgos de arritmia (5).

### Diagnóstico

El HiperSC debe sospecharse cuando TSH está bajo el rango inferior de normalidad ( $<$  0.4 mU/L) junto con niveles normales de hormonas tiroideas. Cuando los niveles de TSH están entre 0.1-0.4 mU/L se considera leve, si está bajo 0.1 mU/L se considera severo.

Sin embargo, no todos los casos de TSH bajo el límite normal corresponden a HiperSC. Existen otras condiciones (no tiroideas) que pueden causar disminución de los niveles de TSH. En Tabla 1 se muestran algunas de estas condiciones. Entre ellas, la enfermedad no tiroidea del paciente enfermo en que ocurre una disminución en el estímulo de TRH hipotalámico destinado a reducir los niveles de hormona tiroidea, y por ende del gasto energético, como forma de respuesta metabólica a la enfermedad grave sistémica. Una vez que el paciente supera la condición de gravedad, la TSH se normaliza e incluso puede sobrepasar el rango de normalidad dentro de las 2-4 semanas posteriores a la recuperación. Algunos fármacos como los corticoides y la dopamina pueden bajar los niveles de TSH y hacer sospechar erróneamente un hipertiroidismo.

**TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA**

#### TSH ELEVADO

- Fase posterior a enfermedad no - tiroidea severa
- Elevación nocturna de TSH
- Error de laboratorio
- Anticuerpos heterófilos
- Fármacos (metoclopropamida, domperidona)
- Resistencia a las hormonas tiroideas
- Obesidad severa

#### TSH SUBNORMAL

- Enfermedad no-tiroidea severa
- Hipotiroidismo central
- Fármacos (glucocorticoides, dopamina)
- Supresión post tratamiento de hipertiroidismo
- Interferencia de HCG en altas concentraciones
- Error de laboratorio
- Tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o dopamina

Como se ha mencionado, las causas de HiperSC son las mismas del hipertiroidismo clínico o definitivo. En jóvenes la etiología más frecuente es la enfermedad de Graves. En pacientes mayores de 65 años predomina como etiología el bocio multinodular. El HiperSC también puede ser inducido por fármacos. Entre estos, la amiodarona, fármaco muy usado en el tratamiento de arritmias supraventriculares que tiene un alto contenido de yodo (6 mg de yodo por comprimido de 200 mg). Considerando que la recomendación de ingesta diaria de yodo en el adulto normal es aproximadamente 150-300 ug/día, cada comprimido de amiodarona aporta unas 20-40 veces la dosis diaria total de yodo. La tirotoxicosis secundaria a este fármaco ocurre en 1-23% de los pacientes que la utilizan, siendo muy frecuente el HiperSC (6). En algunos casos se debe a mayor secreción de hormona tiroidea en áreas autónomas de la glándula que son gatilladas por el aporte de yodo. En otros casos el fármaco induce una tiroiditis destructiva en pacientes sin patología tiroidea previa (7).

### EFFECTOS SISTÉMICOS

Es importante considerar que tanto el HiperSC exógeno como endógeno, pueden provocar efectos cardiovasculares (8). Por otra parte, el riesgo de conversión a hipertiroidismo definitivo, aumenta significativamente cuando la TSH está suprimida ( $< 0.1$  mU/L). En la Tabla 2 se muestran los riesgos de estas complicaciones de acuerdo a la edad del paciente y el nivel de TSH basal.

### Sistema Cardiovascular

Se sabe que las hormonas tiroideas aumentan la frecuencia cardíaca, la fuerza de eyección y la relajación ventricular diastólica. Estos efectos suelen estar presentes en el HiperSC, aunque en menor grado que en el hipertiroidismo definitivo. También se ha reportado aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular (9). Los estudios demuestran mayor frecuencia de taquicardia, extrasístoles auriculares y ventriculares. En general las arritmias tienden a controlarse cuando se logra llevar al paciente al eutiroidismo (9).

En general los cambios observados son similares al hipertiroidismo definitivo, pero son más frecuentes en adultos mayores. Algunos trabajos han mostrado algunas alteraciones eco-cardiográficas en pacientes jó-

venes con HiperSC que tienden a ser más frecuentes en enfermedades de Graves de larga duración y con alto grado de supresión de TSH (10).

Tanto en el hipertiroidismo clínico como subclínico tienen mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica. En ambos se ha reportado hipercoagulabilidad, mayor tendencia a la trombosis y aumento del grosor de la capa íntima-media de la carótida (11, 12).

Un estudio reciente reportó aumento de la mortalidad en pacientes con HiperSC reportándose mayor riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa o por enfermedad cardiovascular en 1.3 (95% IC; 1.02-1.66) y 1.68 (1.02-2.76) respectivamente (13).

Los adultos mayores ( $>65$  años) además de mayor arritmia tienen mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular o de morir por esta causa. Es probable que la presencia de una cardiopatía asociada, aumente aún más el riesgo de morbilidad y mortalidad en esta población. Por tal motivo se recomienda en este grupo un tratamiento precoz y efectivo del HiperSC.

### Hueso y esqueleto

Las hormonas tiroideas aumentan la acción resorptiva del osteoclasto. En el hipertiroidismo definitivo el riesgo de osteoporosis y de fractura está aumentado. En mujeres postmenopáusicas con HiperSC endógeno se ha reportado una disminución de la densidad mineral ósea, especialmente a nivel del hueso cortical (región distal del radio). Sin embargo, esto no se ha objetivado en el hombre ni en mujeres premenopáusicas. Al parecer, el efecto resorptivo de las hormonas tiroideas se hace más evidente después de los 65 años. En una cohorte seguida por cuatro años, se observó un riesgo de fractura de cadera tres veces mayor y de fractura vertebral cuatro veces mayor cuando TSH estaba en rango  $<0.1$  mU/L (14).

### Tratamiento

El manejo del HiperSC debe ser indicado por un equipo multidisciplinario. Este debe incluir un endocrinólogo, un médico de medicina nuclear (si se va a usar yodo 131) y otros especialistas que correspondan a las complicaciones del paciente. En general se usa

**TABLA 2. ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA: EVOLUCIÓN A ENFERMEDAD DEFINITIVA**

ENFERMEDAD TIROIDEA	RANGO DE TSH (mIU/L)	ANORMALIDAD DE TSH	ENFERMEDAD TIROIDEA DEFINITIVA
HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO LEVE	0.4 - 0.1	Rango subnormal	4.1-7.4 casos x 100 pacientes año (1)
HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO SEVERO	0.09 - 0.01	Supresión	29.6 casos x 100 pacientes año (1)
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO LEVE	4.5 - 9.9	Elevación moderada	Con Anti TPO (-): 2.6% por año Con Anti TPO (+): 4.3% año (2,3)
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO SEVERO	10 - 20	Elevación severa	17.8-26.2% (4,5) (en mayores de 55 años)

(Ref. 34 - 38).

el yodo 131 para producir una ablación radioactiva de la glándula tiroidea. Los pacientes que tienen un bocio de gran tamaño (> 50 gr) o sospecha de neoplasia tiroidea deben ser tratados con cirugía. Las drogas antitiroideas pueden ser usadas, pero habitualmente sus efectos solo duran mientras se les utilice. Estas opciones deben ser evaluadas cuidadosamente de acuerdo a los riesgos y beneficios involucrados en cada caso.

### HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (HIPOSC)

Esta condición es considerada asintomática por la mayor parte de los autores, algunos estudios le han atribuido alteraciones clínicas como astenia, hipoacusia, dislipidemia y/o depresión. Sin embargo, no hay certeza de que estas asociaciones sean reales.

La historia natural del HipoSC en el adulto mayor ha sido recientemente analizada en el Estudio de Salud Cardiovascular de Estados Unidos (15). Los autores evaluaron 459 adultos mayores de 65 años con HipoSC, y los siguieron durante cuatro años (15). La función tiroidea fue evaluada a los 2 y 4 años, observándose que solo un 56% de los pacientes seguían con valores altos de TSH después de cuatro años de seguimiento. La normalización del examen ocurrió en el 46% de los pacientes con TSH basal entre 4.5 y 6.9 mU/L, en el 10% con valores entre 7 y 9.9 mU/L y 7% cuando éstos eran >10 mU/L (15).

### Efectos cardiovasculares

El hipotiroidismo definitivo afecta la función y el metabolismo cardiovascular. En la actualidad se considera que estos efectos son producidos por la falta de hormona tiroidea a nivel de la célula miocárdica y pared vascular. Sin embargo, todavía hay controversias respecto a los efectos cardiovasculares del HipoSC. En cuanto a los lípidos, se han reportado cambios en los niveles de LDL, los que tienden a ser mayores que en sujetos eutiroideos (16). Por otra parte, se ha destacado el rol de las hormonas tiroideas en la fase diastólica de la contracción miocárdica, es decir aquella relacionada con la activación de la ATPasa dependiente de calcio (17). Las hormonas tiroideas activan sitios específicos del DNA nuclear estimulando la síntesis de RNA particular y de proteínas específicas del músculo cardíaco. La disminución de las concentraciones de hormonas tiroideas puede alterar la función cardíaca normal (18). Las hormonas tiroideas también estimulan el sistema adrenérgico vascular a través de vías alternativas a las génicas (19, 20). Junto con lo anterior se han reportado efectos de estas hormonas en la adaptación a la isquemia cardíaca y en el proceso de remodelación post infarto. Esto puede explicar la mayor mortalidad que presentan los pacientes infartados cuando tienen niveles bajos de T3 (21).

El hipotiroidismo subclínico se asocia a trastornos cardíacos e incremento de la aterosclerosis. Una gran cantidad de estudios epidemiológicos muestran mayor riesgo de mortalidad cardiovascular tanto en hipotiroidismo clínico como subclínico (22, 23), pero no todos los estudios lo demuestran (25, 26).

### Efectos en los lípidos

Varios trabajos han reportado niveles consistentemente elevados de colesterol total, LDL-C, apolipoproteína B, lipoproteína (a) y triglicéridos en pacientes con hipotiroidismo definitivo (27). En general estos cambios tienden a revertirse con la corrección del hipotiroidismo. Algunos pacientes siguen teniendo valores alterados y en ellos se debe sospechar una dislipidemia primaria concomitante. Por otra parte, la influencia del HipoSC en los niveles séricos de lípidos es menos evidente, pero los niveles de apolipoproteína B suelen estar aumentados (27) y algunos estudios también han demostrado elevación de los niveles de LDL-C (28). En la actualidad se acepta que el evento determinante en la elevación de LDL es una disminución de la síntesis proteica intracelular lo que lleva a una menor expresión del receptor de LDL (29). Con el tratamiento del HipoSC (L-T4) se revierte este proceso y bajan los niveles del LDL sérico.

En estudios experimentales se ha demostrado que la administración de T3 aumenta la expresión de genes relacionados con los canales de calcio, eleva la captación de O<sub>2</sub> y disminuye la resistencia vascular (30).

Una revisión actualizada concluye que no hay suficientes evidencias para apoyar o negar el rol patogénico del HipoSC en la dislipidemia asociada a esta condición (16).

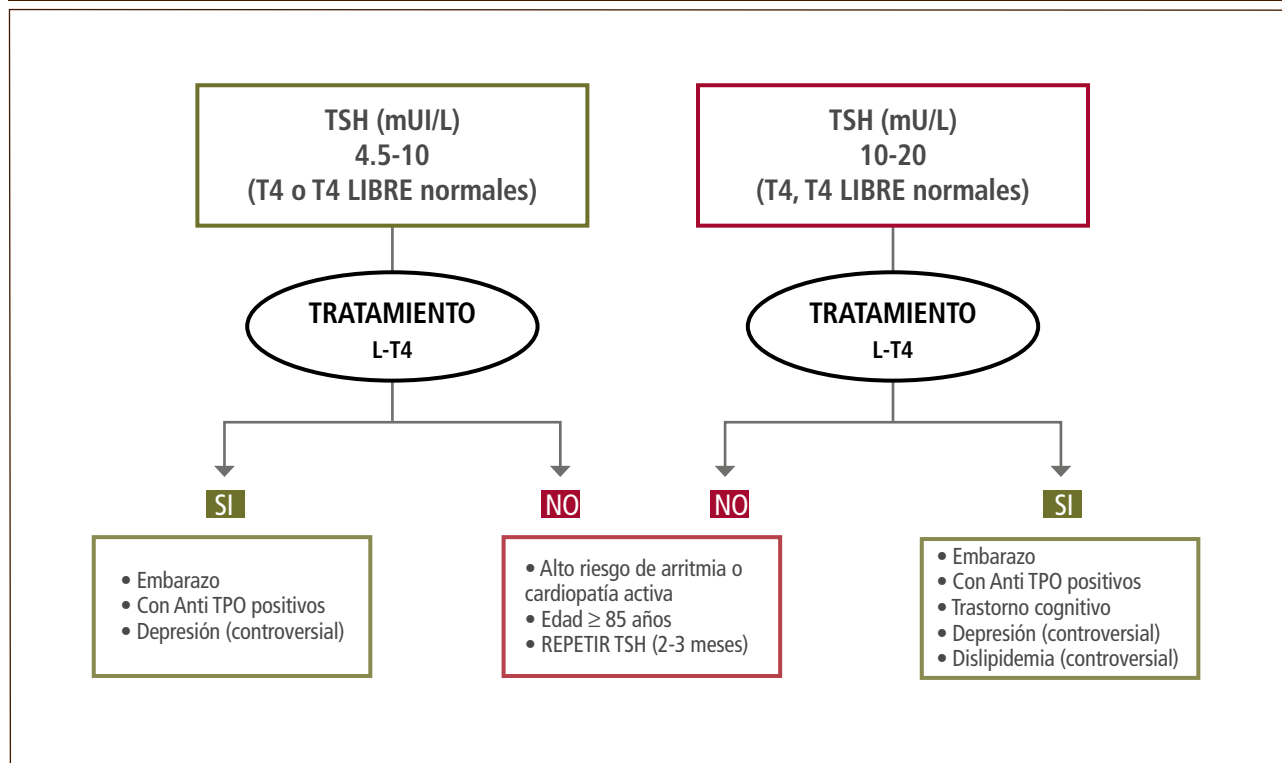
### Manejo del HipoSC

La decisión de indicar un tratamiento con L-T4 es difícil y se recomienda que sea efectuada por un endocrinólogo. Estudios recientes han demostrado normalización espontánea de la TSH a los 2 a 4 años de observación en aproximadamente un tercio de los casos de TSH elevada. Cuando los valores iniciales de TSH son >6.9 mU/L, la probabilidad de normalización baja del 32% al 10%; si el paciente tiene anticuerpos anti TPO(+) la normalización de TSH es mucho menos frecuente (15).

Aún no hay consenso respecto a la conducta terapéutica en pacientes con HipoSC. Considerando las últimas publicaciones se propone un esquema de manejo que considera el valor inicial de TSH (Figura 2). Si este valor está entre 4.5 y 10 mU/L se considera que el HipoSC es leve y más frecuentemente transitorio; si está entre 10 y 20 se considera más severo y debe ser corregido con mayor frecuencia. De acuerdo a las últimas evidencias se recomienda iniciar L-T4 en pacientes embarazadas (primer trimestre) y en pacientes con anticuerpos anti TPO positivos. Hay controversia respecto a indicar esta terapia en pacientes con depresión: Al respecto hay una extensa literatura que apoya el uso de hormonas tiroideas para potenciar o acelerar el efecto de los fármacos antidepresivos. En cuanto a síntomas neuropsicológicos inespecíficos que han sido asociados al HipoSC (Ej. alteraciones de memoria, concentración, ánimo) el tratamiento con levotiroxina no ha demostrado ser superior al placebo.

Se sugiere iniciar terapia con levotiroxina en dosis bajas (12.5-25 ug/día) para luego ajustarla.

FIGURA 2. INDICACIONES DE TRATAMIENTO EN EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO



### Screening

Las recomendaciones actuales en general son contrarias al *screening* universal para HipoSC (31). Sin embargo, se recomienda un *screening* selectivo para ciertos grupos específicos como por ejemplo mujeres en edad reproductiva, sujetos con antecedentes familiares de hipotiroidismo, portadores de enfermedades autoinmunes (DM tipo 1, vitiligo, enfermedad celíaca), pacientes con depresión y adultos mayores (32, 33). Recientemente se publicó un estudio de *screening* en población

adulta normal demostrándose que el 95% de las personas tenían valores normales de TSH (0.35-5.5 mU/L). El 3.0% tenía valores levemente elevados (5.5-10 mU/L), el 0.7% valores >10 mU/L y el 1.2% tenía valores < 0.35 mU/L). Posteriormente se hizo un segundo examen de TSH a los cinco años observándose que el 62% de los pacientes con TSH inicial elevada se normalizaban y el 2.9% mantenía los niveles elevados o la elevaban aún más. Por otra parte el 50% de las TSH disminuidas (<0.35 mU/L) también normalizaban los niveles (34).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142-1154.
2. Hollowell JG; Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroidantibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 87: 489-99.
3. Vadeloo T, Donnan PT, Cochrane L, Lee GP. The thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol* 2011; 96: 59-61.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
5. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-1041.
6. Panatone KM et al; Approach to a low TSH level: patience is a virtue. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77: 803-811.
7. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F and Braverman LE et al; The effects of amiodarona on the thyroid; *Endocrine Reviews* 2001; 22(2): 240-254.
8. Flynn RW, Bonelle SR, Jung RT, Mac Donald TM, Morris AD, Leese

- GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 186-93.
9. Sgarbi JA, Villaca F, Garbelini B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 1672-77.
  10. Bondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and mid-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701-4705.
  11. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2145-49.
  12. Dörr M, Empen K, Robinson DM, Wallaschofski H, Felix SB, Völzke H. The association of thyroid function with carotid plaque burden and strokes in a population-based sample from a previous iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 145-52.
  13. Tseng FY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, Huang KC; Subclinical hypothyroidism is associated with increased risks for all-cause and cardiovascular mortality in adults; *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (8) 730-737.
  14. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-68.
  15. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly : the cardiovascular health study. *JCEM* 2012; 97(6): 1962-9.
  16. Pearce EN; Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Metab* 2012; 97 (2) 326-333.
  17. Kiss EG, Jakab EG and Edes IL. Thyroid hormone induced alteration in phospholamban protein expression: Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. *Circ. Res.* 1994; 75: 245-251.
  18. Mansourian AR. Metabolic pathways of tetraiodothyronine (T4) and triiodothyronine (T3) production by thyroid gland: A review of articles. *Pak. J. Biol. Sci.* 2010; 14:1-12.
  19. Ojamaa K, Klein I, Sabet A, and Steinberg SF. *Metabolism* 2000; 49: 275-279) on el sistema vascular (Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I and Sellke FW. *Anesthesia Analgesia* 1997; 85: 734-738.
  20. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I and Sellke FW. *Anesthesia Analgesia* 1997; 85: 734-738.
  21. Lervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M and Ripoli A. Low-T3 syndrome: A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107: 708-713.
  22. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A and 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: 270-278.
  23. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E and Hida A. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-3370.
  24. Kventny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM and Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a lowgrade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 232-238.
  25. Volzke HC, Schwahn C, Wallaschfski H and Dorr M. The association of thyroid dysfunction with all cause and circulatory mortality: Is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2421-2429.
  26. Dorr M, Voolzke H. Minerva Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 199-216.
  27. Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: Focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid* 2007; 17: 1075-1084.
  28. Biondi B and Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
  29. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 1003-1007.
  30. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SL and Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1822-1827.
  31. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291 (2): 228-238. Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfunction. Washington, DC: Institute of Medicine. National Academies Press; April 14, 2003. <http://www.iom.edu/CMS/3809/4669/5921.aspx>. Accessed February 1, 2007.
  32. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction (published correction appears in *Arch Intern Med* 2001; 161 (2): 284. *Arch Intern Med* 2000; 160 (11): 1573-1575.
  33. Helfand M; US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140 (2): 128-141.
  34. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y and Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167 (14): 1533-1538.
  35. Diez JJ et al; Analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2009; 337: 225-32.
  36. Vanderpump MP et al; The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43 (1): 55-68.
  37. Diez JJ et al; Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4890-97.
  38. Parle JV et al; Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrin (Oxf)* 1991; 34: 77-83.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.