

Tratamiento actual del hipotiroidismo: una revisión crítica

H.F. ESCOBAR-MORREALE

Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

El hipotiroidismo es una de las enfermedades endocrinológicas más frecuentes en la práctica clínica, y su prevalencia se estima en mujeres mayores de 60 años en torno al 10%^{1,2}.

Afortunadamente, el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo es sencillo, dada la excelente biodisponibilidad y farmacocinética de las diversas preparaciones de hormona tiroidea cuando se administran por vía oral. En cualquier libro de texto de endocrinología o medicina interna se puede obtener una buena visión de conjunto del tratamiento del hipotiroidismo, más que suficiente para el manejo clínico diario de la práctica totalidad de los pacientes hipotiroideos. Sirva como ejemplo el capítulo sobre el hipotiroidismo del *Textbook of Endocrinology* editado por L.J. DeGroot en 1995, en el cual R. Utiger establece que el tratamiento de elección del hipotiroidismo es la levotiroxina (T_4) sódica por vía oral, con el objetivo de restaurar el eutiroïdismo clínico y mantener la tirotropina (TSH) circulante en el rango de la normalidad. Básicamente, esto resume lo que la mayoría de los endocrinólogos, incluidos los españoles, hacemos en la actualidad.

Sin embargo, y a pesar del volumen de información científica que genera el tratamiento del hipotiroidismo, la base del mismo es empírica en gran medida, y no se ha apoyado realmente en datos experimentales. En esta revisión, intentando huir de un nuevo resumen, más o menos afortunado, de los últimos datos disponibles sobre diversos aspectos de esta área, voy a dirigir una mirada crítica a estos conceptos universalmente aceptados y en los cuales se fundamenta el tratamiento actualmente establecido del hipotiroidismo y que, en mi opinión, deberían ser objeto de estudios experimentales en un futuro, al no tener una base científica sólida.

¿Es el tratamiento de elección del hipotiroidismo la T_4 por vía oral? En España, desde luego, ya que no disponemos de otros preparados farmacológicos salvo a través de la Oficina de Medicamentos Extranjeros. El uso de T_4 sola se sustenta en la creencia, sin duda empírica y sin base científica demostrada, de que las 5'-desyodadas tisulares son capaces de transformar T_4 en triyodotironina (T_3) en la cantidad necesaria para remediar el eutiroïdismo tisular. Sin embargo, en EE.UU., Alemania y otros países siguen estando disponibles preparados a base de extractos obtenidos de tiroides animales, T_3 sola y combinaciones de T_4 y T_3 sintéticas, y se usan.

¿La T_4 es mejor que los demás preparados? Hay muchos estudios serios acerca de esta cuestión y los pocos que hay sugieren que puede no ser así.

A priori, sí parece preferible usar hormonas sintéticas frente a depender de extractos de origen animal, cuya fabricación y estandarización son siempre más difíciles. Además, la proporción de T_4 respecto a T_3 de estos extractos (que además de variar dependiendo de la especie animal usada son de aproximadamente 4-5 a 1) es diferente a la secretada por el tiroides humano (10-13 a 1)³, por lo cual pueden contener un exceso relativo de la última. Mi opinión particular es que estos extractos no deben ser usados.

La T_3 oral como tratamiento único del hipotiroidismo no ofrece ninguna ventaja frente a la administración de T_4 oral. La absorción intestinal rápida y casi completa de la T_3 y su farmacocinética son desfavorables,

Correspondencia: Dr. H.F. Escobar-Morreale.
Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid.

Manuscrito recibido el 28-9-2000; aceptado para su publicación el 18-12-2000.

requiriendo su administración repartida en tres dosis diarias para evitar picos postabsortivos excesivos, que pueden inducir efectos adversos cardiovasculares⁴. Su uso está limitado, por tanto, para sustituir a la T₄ en pacientes con cáncer de tiroides previamente a un rastreo con radioyodo.

El uso de combinaciones de T₄ y T₃ sintéticas merece capítulo aparte. Como ya he comentado, el tiroides humano secreta al torrente circulatorio tanto T₄ como T₃, en una proporción aproximada de 10-13 a 1³. No es descabellado pensar que esta pequeña proporción de T₃ vertida directamente al torrente circulatorio, y no proveniente de la conversión periférica a partir de T₄, tiene alguna función fisiológica.

Las combinaciones de T₄ y T₃ se han usado sin problemas durante años para tratar enfermos hipotiroides en todo el mundo, y sigue habiendo endocrinólogos que las usan rutinariamente. De hecho, hasta mediados de los años ochenta, la única preparación de hormona tiroidea sintética disponible en España era el Diotroxin®, fabricado por los laboratorios Glaxo, que contenía 90 µg de T₄ y 10 µg de T₃, constituyendo probablemente la combinación de ambas hormonas más adaptada a la secreción del tiroides humano nunca fabricada.

Las combinaciones de T₄ y T₃ comenzaron a usarse en la década de los sesenta, ante la observación de que los pacientes tratados con T₄, al alcanzar el eutiroidismo clínico, tenían el yodo ligado a proteínas (PBI) plasmático elevado respecto a los valores normales^{5,6}. Hay que reseñar que hasta los años setenta no se dispuso de radioinmunoensayos para medir las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas⁷, y el parámetro usado para la evaluación de la función tiroidea era el PBI. Cuando se administraban combinaciones de T₄ y T₃, reduciendo sensiblemente la dosis de T₄ administrada, se mantenía el eutiroidismo clínico y se normalizaba el PBI plasmático^{5,6}.

Los preparados combinados estadounidenses, denominados Liotrix®, contienen una proporción T₄ respecto a T₃ de 4 a 1, mientras que en el Novothyral®, disponible en Alemania, esta proporción es de 5 a 1. En el Reino Unido, Taylor et al⁵ y Smith et al⁶ realizaron una serie de interesantes trabajos, concluyendo que la combinación más adecuada para restaurar el eutiroidismo sin elevar el PBI plasmático eran los comprimidos con 50 µg de T₄ y 15 µg de T₃, frente a comprimidos con 90 y 10 µg y 80 y 20 µg, de T₄ y T₃, respectivamente. Hoy día, gracias al trabajo de Pilo et al³, empleando métodos de equilibración isotópica, sabemos que la proporción de T₄ respecto a T₃ secretada por el tiroides humano es de 10-13 a 1, correspondiendo a unos 100 µg de T₄ y unos 6 µg de T₃ por día para un individuo de 70 kg de peso. Por tanto, las combinaciones usadas hasta la fecha posiblemente han contenido un exceso relativo de T₃ respecto a la cantidad de T₄ administrada.

No existen estudios científicos que demuestren que la administración de T₄ sola es superior a la administración de combinaciones de T₄ y T₃, ya que en los dos estudios realizados, aleatorizados y correctamente controlados^{6,8}, los resultados han sido discordantes. En el primero de ellos⁶, realizado hace 30 años, se sustituyeron los comprimidos de 100 µg de T₄ que tomaban los pacientes por otros que contenían 80 µg de T₄ y 20 µg de T₃, en un diseño cruzado con 2 meses de duración de cada fase de tratamiento.

La dosis de sustitución habitualmente empleada en esa fecha era de 200 a 300 µg de T₄ diarios, de forma que los pacientes tomaron entre 40 y 60 µg al día de T₃ junto con 160-240 µg de T₄⁶. El PBI plasmático disminuyó manteniéndose igual la captación de T₃ en resina⁶. En este ensayo, los pacientes que tomaron la combinación refirieron efectos adversos, fundamentalmente palpitaciones, irritabilidad, temblor, y sudación, con mayor frecuencia que los que recibieron T₄⁶. Dado que probablemente todos estaban sobre-

sificados, estos efectos se explican por la mayor absorción intestinal y mayor rapidez de acción de la T₃ frente a T₄. Sin embargo, de los 87 pacientes estudiados, 42 no indicaron preferencia, 29 prefirieron tomar T₄ y 16 prefirieron tomar la combinación.

En el segundo estudio, mucho más reciente, Bunevicius et al⁸ sustituyeron 50 µg de la dosis total de T₄ tomada por los pacientes (100-300 µg diarios) por 12,5 µg de T₃. El diseño fue igualmente cruzado. El tratamiento con la combinación de ambas hormonas tiroideas resultó en valores similares de TSH circulante, pero disminuyeron los valores de T₄ libre y aumentaron los de T₃⁸. El tratamiento con la combinación redujo la T₄ libre circulante y aumento la T₃ libre sérica, manteniendo la concentración plasmática de TSH⁸. Los pacientes presentaron mejoría en diversos índices de rendimiento cognitivo, humor y bienestar, así como mayor frecuencia cardíaca y mayores concentraciones circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales⁸. No observaron más efectos secundarios con la combinación que con la T₄ sola y, de hecho, de los 33 pacientes 20, prefirieron la combinación, dos la T₄, y 11 no mostraron preferencia⁸. Sin embargo, este estudio está limitado por la gran variación en las proporciones de ambas hormonas administradas y por los escasos parámetros de acción biológica de las hormonas tiroideas evaluadas en los pacientes.

Observaciones clínicas no experimentales sugieren que los pacientes tiroidectomizados son los que notan mayor mejoría en tratamiento con combinaciones (R. Bunevicius, Kaunas, Lituania, C. Reiners, Würzburg, Alemania, comunicaciones personales), lo cual sugiere que en los pacientes con hipotiroidismo autoinmune existe cierta secreción tiroidea residual de T₃.

¿Existe base experimental sólida para seguir investigando en esta área? Sin duda alguna. Nuestra contribución ha consistido en establecer un modelo animal para estudiar esta cuestión. En una serie de experimentos independientes⁹⁻¹¹, utilizamos ratas hipotiroides (tras tiroidectomía y ablación con radioyodo) para comparar los efectos de una infusión subcutánea continua de T₄ sola, T₃ o de varias combinaciones de ambas hormonas, estudiando las concentraciones plasmáticas y tisulares de hormonas tiroideas, actividad desyodasa tisular, y TSH circulante. Ninguna de las dosis de T₄ administradas (entre 0,2 y 8,0 µg por 100 g de peso y día) normalizó simultáneamente las concentraciones plasmáticas de TSH, ni las concentraciones de T₄ y T₃ en plasma y los 13 tejidos estudiados¹⁰. En general, observamos un exceso relativo en las concentraciones de T₄ frente a las de T₃ en plasma y la mayoría de los tejidos con todas las dosis empleadas¹⁰, en concordancia con datos ya publicados en enfermos tratados con T₄ sola, en los cuales, a igualdad de TSH circulante, la T₄ sérica está elevada frente a sujetos control no hipotiroides¹².

Las excepciones a esta norma fueron los tejidos que expresan desyodasa tipo 2, y en especial la corteza cerebral. Esta mantuvo concentraciones tisulares de T₃ normales con prácticamente todas las dosis de T₄ infundidas, independientemente de los valores cerebrales de T₄, y de los circulantes de T₄ y T₃, que variaron desde el hipotiroidismo intenso hasta el hipertiroidismo marcado¹⁰. Esta homeostasis excepcional de la corteza cerebral en el mantenimiento de concentraciones normales de T₃, y que se pierde cuando se administra únicamente T₃¹³, contrasta con los resultados de Bunevicius et al⁸ en cuanto a que la mejoría observada en humanos con las combinaciones de T₄ y T₃ respecto a la T₄ sola es, sobre todo, en los parámetros dependientes de la corteza cerebral.

Cuando administramos una combinación de T₄ y T₃, en cantidades y proporciones similares a las secretadas por el

tiroideas de rata (0,9 µg de T₄ y 0,15 µg de T₃, por 100 g de peso y día), conseguimos normalizar simultáneamente las concentraciones de T₄ y T₃ en plasma y todos los tejidos, así como la TSH circulante y las actividades desyodadas de la mayoría de los tejidos estudiados¹¹. Esto nos ha permitido hipotetizar que la forma más adecuada de tratar el hipotiroidismo en humanos quizás sea combinar T₄ con formas de liberación retardada de T₃¹¹, aunque este tipo de preparados no está disponible en la actualidad.

Esta posibilidad deberá ser evaluada en estudios clínicos en un futuro, utilizando diversos parámetros dependientes de efectos biológicos de las hormonas tiroideas para sustituir las determinaciones de sus concentraciones tisulares. Sin embargo, aún es pronto para recomendar un cambio en el preparado para el tratamiento del hipotiroidismo.

¿El objetivo del tratamiento es restaurar el eutiroidismo clínico y mantener la TSH circulante en el rango normal? Evidentemente, estos objetivos son aplicables a la gran mayoría de los pacientes en la práctica clínica diaria, los cuales están generalmente satisfechos con el resultado.

Sin embargo, la concentración sérica de TSH tan solo refleja la retroalimentación de las hormonas tiroideas sobre la hipófisis, sin que necesariamente proporcione información acerca del estatus tiroideo del resto de los tejidos. Datos en animales y en humanos sugieren que la TSH puede no ser el marcador idóneo del eutiroidismo tisular. En nuestros estudios en la rata descritos anteriormente^{10,11,13,14}, el parámetro sérico que mejor correlacionó con la concentración tisular de T₃ fue, precisamente, la T₃ circulante. Datos en pacientes hipotiroides tratados con T₄ sola sugieren que la T₃ es la responsable fundamental de la frenación de la secreción de TSH¹², aunque sea la T₄ circulante la que mejor correlaciones muestre con diversos parámetros derivados de efectos biológicos de hormonas tiroideas¹⁵.

Dada las diferencias observadas entre los pacientes sustituidos con T₄ y los sujetos sanos no hipotiroides quizás fuese mejor medir además las concentraciones circulantes de T₄ y/o T₃, si no en todos los pacientes, sí en aquellos que refieren síntomas compatibles con defecto o exceso de las mismas.

Otro punto clave es la estandarización de los rangos de normalidad en las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas y TSH. Es sorprendente la amplitud de estos rangos que se emplean habitualmente, mucho mayores que los establecidos para otras hormonas. Por ejemplo, con una de las técnicas de inmunoquimioluminiscencia automatizada habituales, el rango de normalidad sugerido por fabricante es de 0,4 a 4,0 µU/ml, y en nuestro medio hemos establecido un intervalo central del 95% de 0,67 a 4,69 µU/ml. Este intervalo implica casi un orden de magnitud entre los valores de normalidad inferior y superior, lo cual hace pensar que la variación interindividual es muy importante. ¿Incluye este amplio rango de normalidad valores que, en un determinado sujeto, sean diferentes a los suyos habituales y clínicamente relevantes? Posiblemente. Apoyando esta afirmación, recientemente se ha descrito que, en pacientes con hiperlipidemia y TSH plasmática en rango normal, aquellos con arteriosclerosis carotídea tienen menores concentraciones circulantes de T₄ libre, y la relación inversa entre la gravedad de la ateromatosis carotídea y la T₄ libre circulante persiste tras corregir para otros factores de riesgo como la edad, hipertensión, sobrepeso, colesterol, fibrinógeno circulante, tabaquismo y diabetes mellitus¹⁶.

En mi práctica clínica diaria intento mantener las cifras de TSH circulante en torno a 2 µU/ml, única forma de que los valores de T₄ libre circulante así obtenidos se acerquen al límite superior de la normalidad¹⁷. En mi experiencia, no es infrecuente que individuos en los cuales se aumenta la

dosis de T₄ un 25% (de 100 a 125 µg/día), se mantenga la TSH sérica dentro del rango de normalidad con ambas dosis. En otros pacientes, aumentos de tan sólo 25 µg/día hacen descender la TSH sérica por debajo de la normalidad, estando previamente elevada. Este hecho sugiere que la cifra normal o idónea de TSH circulante puede ser muy diferente dependiendo del individuo estudiado.

El hecho de que en otros países como EE.UU. y Alemania se dispongan de comprimidos conteniendo dosis muy variadas de T₄ (el extremo está en EE.UU. donde se venden incluso comprimidos de 88 y 112 µg) podría indicar que en España estamos siendo muy poco precisos en individualizar la dosis de T₄ oral, arropados por unos rangos de normalidad muy amplios. Quizás la necesidad más imperiosa en nuestro país sea disponer de un mayor rango de dosis de T₄ que las contenidas por los comprimidos actuales, evitando que nuestros pacientes lleguen en ocasiones a partir los comprimidos en múltiples trozos, o tener que recurrir a dosis diferentes en días alternos si el paciente no es capaz de partir bien los comprimidos.

Por el contrario, muchos pacientes generalmente no presentan síntomas y signos claros de hipotiroidismo hasta que bajan las concentraciones plasmáticas de T₄ y T₃. Aunque en la actualidad se recomienda tratar el hipotiroidismo primario subclínico, definido como TSH elevada con T₄ circulante normal (la recomendación aceptada es administrar terapia sustitutiva cuando la TSH es mayor de 10 µU/ml, aunque cada vez más autores recomiendan bajar este umbral), la determinación de TSH es "demasiado" sensible, y posiblemente poco específica. El problema para abordar experimentalmente estas dudas en humanos es cómo definir y determinar el eutiroidismo. En nuestros trabajos en ratas inferimos que el eutiroidismo consistía en tener normales las concentraciones tisulares de hormonas tiroideas, aunque lo más correcto sería tener normal los efectos biológicos de las mismas. Valorar las concentraciones tisulares de hormonas tiroideas en pacientes no es aceptable desde un punto de vista ético, y los parámetros clínicos y analíticos dependientes de hormonas tiroideas mensurables son poco sensibles y específicos.

Sin embargo, basándose en alteraciones en algunos de estos parámetros, reversibles con la terapia sustitutiva tiroidea, en la actualidad se recomienda el tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Para aumentar la confusión, algunos de estos parámetros (p. ej., función del ventrículo izquierdo¹⁸) también mejoran cuando se administran hormonas tiroideas a sujetos con TSH circulante normal, lo cual ha llevado a probar la administración coadyuvante de hormonas tiroideas tras la cirugía extracorpórea con aparentes beneficios, al menos en niños¹⁹.

¿Quiere esto decir que no existe base científica para tratar el hipotiroidismo subclínico? Todo lo contrario, en este aspecto del tratamiento del hipotiroidismo es donde más estudios correctamente diseñados se han realizado. El resultado de los tres estudios aleatorios y controlados con placebo²⁰⁻²² es favorable al tratamiento²³, ya que hasta el 47% de los pacientes mejora de sus síntomas tomando T₄, frente a sólo 17% tomando placebo²⁰. Dado que el tratamiento con T₄ tiene pocos efectos secundarios y el hipotiroidismo subclínico parece ser un factor de riesgo cardiovascular evidente²⁴, parece razonable iniciar pronto la sustitución con T₄ en lugar de esperar a la progresión de la enfermedad a hipotiroidismo clínico¹⁷.

Como resumen final, cabe insistir en que afortunadamente la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo están satisfechos con el tratamiento, el cual es sencillo y les permite tener una expectativa de vida cualitativa y cuantitativamente normal. Por tanto, aún es pronto para recomendar la susti-

tución del tratamiento con T_4 sola por combinaciones de T_4 y T_3 . Algunos pacientes, sin embargo, refieren no acabar de encontrarse bien a pesar de alcanzar el eutiroidismo bioquímico. Dada la elevada prevalencia de hipotiroidismo primario, la optimización de su tratamiento debe ser un área prioritaria de investigación, sobre todo teniendo en cuenta que todavía existen aspectos del tratamiento del hipotiroidismo cuya base es, como mucho, empírica, y no basada en la evidencia científica.

AGRADECIMIENTO

Los estudios en la rata aquí citados fueron realizados en el Instituto de Investigaciones Biomédicas bajo la dirección de los Profesores Gabriela Morreale de Escobar, Francisco Escobar del Rey y María Jesús Obregón Perea, gracias a la ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria de la Seguridad Social (BAE 93/5168 y 94/5082, Proyecto 92/0888). Sin embargo, las opiniones aquí vertidas son sólo responsabilidad del autor, y no son necesariamente compartidas por los Profesores Morreale, Escobar y Obregón.

BIBLIOGRAFÍA

- Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1065-1068.
- Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189-218.
- Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroid and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. *Am J Physiol* 1990; 1990: E715-E726.
- Saberi M, Utiger RD. Serum thyroid hormone and thyrotropin concentrations during thyroxine and triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 923-927.
- Taylor S, Kapur M, Adie R. Combined thyroxine and triiodothyronine for thyroid replacement therapy. *Br Med J* 1970; 1: 270-271.
- Smith RN, Taylor SA, Massey JC. Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism. *Br Med J* 1970; 4: 145-148.
- Surks MI, Schadlow AR, Oppenheimer JH. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: measurement in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. *J Clin Invest* 1972; 51: 3104-3113.
- Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange A Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340: 424-429.
- Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Continuous infusion of different doses of T_4 or T_3 in thyroidectomized rats: circulating and tissue levels of T_4 and T_3 . Program of the 67th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Tampa, 1993; T49.
- Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995; 96: 2828-2838.
- Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Obregón MJ, Morreale de Escobar. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996; 137: 2490-2502.
- Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in human. *N Engl J Med* 1987; 316: 764-770.
- Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Tissue-specific patterns of changes in 3,5,3'-triido-L-thyronine concentrations in thyroidectomized rats infused with increasing dose of the hormone. Which are the regulatory mechanisms? *Biochimie* 1999; 81: 453-462.
- Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Hernández A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinology* 1997; 138: 2559-2568.
- Gow SM, Caldwell G, Toft AD, Seth J, Hussey AJ, Sweeting VM et al. Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 364-370.
- Bruckett E, Giralt P, Chadarevian R, Turpin G. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 327-331.
- Wiersinga WM. Hypothyroidism. En: DeGroot LJ, Hennemann G, editores. *Thyroid disease manager*. Chicago: The University of Chicago Pritzker School of Medicine-Endocrine Education, 2000; URL: www.thyroidmanager.org.
- Biodi 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: 2064-2067.
- Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 356: 529-534.
- 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.
- 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: 744-749.
- Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lidstedt 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.
- Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv Intern Med* 1996; 41: 213-250.
- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. 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.