



## REVISIÓN

# Posibles efectos adversos del tratamiento supresor de la TSH en el carcinoma diferenciado de tiroides

Jordi L. Reverter\* y Eulàlia Colomé

Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Departament de Medicina, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 23 de julio de 2010; aceptado el 21 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 17 de enero de 2011

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma diferenciado de tiroides;  
Tratamiento supresor levotiroxina

### KEYWORDS

Differentiated thyroid carcinoma;  
Levothyroxine suppression treatment

**Resumen** En pacientes afectados de cáncer diferenciado de tiroides, la inhibición a largo plazo, de la secreción de TSH mediante la administración de levotiroxina, es necesaria cuando hay evidencias de enfermedad persistente o recurrente. En estos casos las dosis de levotiroxina deben ser monitorizadas para conseguir los objetivos de inhibición de la TSH evitando el hipertiroidismo clínico. La posibilidad de que el tratamiento supresor de la TSH pueda producir efectos adversos es aún motivo de controversia, principalmente en pacientes ancianos. Existen multitud de estudios sobre los posibles efectos perjudiciales del tratamiento supresor sobre diversos órganos o sistemas con resultados discordantes aunque no existen evidencias científicas de que su impacto clínico sea significativo.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Potential risks of the adverse effects of thyrotropin suppression in differentiated thyroid carcinoma

**Abstract** In patients with differentiated thyroid carcinoma, long-term inhibition of thyrotropin (TSH) secretion through levothyroxine administration is required when there is evidence of persistent or recurrent disease. In these cases, levothyroxine doses should be monitored to achieve the objectives of inhibiting TSH and avoiding clinical hyperthyroidism. The possibility that suppressive therapy may produce deleterious effects is still controversial, mainly in elderly patients. There are many studies on the potential harmful effects of suppressive therapy on various organs and systems with discrepant results. However, there is no scientific evidence that the clinical impact of these effects is significant.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [reverter.germanstrias@gencat.cat](mailto:reverter.germanstrias@gencat.cat) (J.L. Reverter).

## Introducción

El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se apoya en tres pilares sucesivos. En primer lugar, la tiroidectomía, cuyo objetivo es la exéresis lo más completa posible del tumor primario ya sea uni o multifocal y de las adenopatías que eventualmente pudieran estar afectadas<sup>1-3</sup>. Un segundo paso, es la ablación posquirúrgica de los restos de tejido tiroideo y de neoplasia, mediante la administración de radioyodo ( $I^{131}$ ), indicada en la mayoría de los casos<sup>2-4</sup> y, por último, también en la mayoría de pacientes se indica el tratamiento con levotiroxina (LT4) a dosis supresoras, capaces de inhibir la secreción de TSH por la hipófisis, durante un período prolongado de tiempo<sup>2,3,5</sup>. En este sentido, el término tratamiento "supresor", no parece adecuado. Suprimir significa hacer cesar o hacer desaparecer, mientras que "inhibir" sería más correcto en su acepción médica de suspender transitoriamente una función o actividad del organismo mediante la acción de un estímulo adecuado (<http://www.rae.es/rae.html>).

Aún así, dada su amplia aceptación en la literatura, en esta revisión se utilizan indistintamente.

Son dos los objetivos del tratamiento supresor (TS) de la TSH con LT4. Por un lado, la sustitución hormonal, indispensable en un paciente que deviene atireoético tras la cirugía. Por otra parte, la inhibición de la secreción de la TSH estimuladora de las células tiroideas. Este segundo efecto ha sido aceptado de forma generalizada en la historia del tratamiento del CDT. Sin embargo, actualmente se halla en discusión en base al excelente pronóstico de curación de los CDT de bajo riesgo y a los eventuales efectos perjudiciales del estado de tirotoxicosis subclínica a la que el paciente se ve sometido durante un período de tiempo prolongado<sup>6</sup>.

## Bases para el tratamiento inhibidor de la TSH en el CDT

La utilización de la hormona tiroidea en pacientes con CDT tiene su fundamento en evidencias tanto clínicas como experimentales. Por lo que respecta a los estudios clínicos, las primeras referencias del efecto del TS sobre el crecimiento tumoral aparecen en los años 30, con la descripción de la regresión de los tumores en dos pacientes afectos de carcinoma papilar con la administración de extracto de tiroides<sup>7</sup>.

Posteriormente, se observó el efecto estimulador de la TSH sobre las células neoplásicas<sup>8,9</sup> y aparecieron descripciones de casos demostrando el efecto beneficioso de la administración de LT4 al limitar el crecimiento tumoral<sup>10</sup>. Las evidencias clínicas que apoyaron la utilización de la LT4 como parte del tratamiento del CDT se obtuvieron fundamentalmente de dos estudios retrospectivos<sup>11,12</sup> y de uno prospectivo<sup>13</sup>. En el primero de ellos<sup>11</sup>, tras 30 años de seguimiento, los pacientes que habían recibido LT4 presentaron un 25% menos de recurrencias y un 50% menos de fallecimientos por causas relacionadas con el cáncer que aquéllos que tenían la TSH en valores de hipotiroidismo. En el estudio de Pujol et al<sup>12</sup> se observó que el mantenimiento prolongado de la TSH en concentraciones inferiores a 0,1 mU/l mejoraba significativamente el período libre de enfermedad de forma independiente del resto de factores. Por

último, Cooper et al<sup>13</sup> pudieron comprobar que el grado de inhibición de la TSH era un factor independiente de progresión en pacientes de alto riesgo, aunque no en los de bajo riesgo.

Los estudios experimentales se basan en el efecto de la TSH sobre las células neoplásicas y se han realizado tanto *in vitro* como en animales de experimentación. Así, sobre el crecimiento celular se ha descrito la prevención de la aparición de tumores tiroideos inducidos por bociógenos en ratas a las que se les suprimía la secreción de TSH mediante LT4 oral o por hipofisectomía<sup>14</sup>. La detección de receptores funcionales para la TSH en células de CDT<sup>15</sup> y la observación de la activación de la cascada del AMPc por la TSH en células tiroideas en cultivo induciendo su crecimiento<sup>16</sup>, han aportado pruebas de las posibilidades del TS de la TSH en el tratamiento del CDT. Por otra parte, existen datos experimentales que apoyan un efecto de la TSH sobre la diferenciación celular. Así, las metástasis de CDT mantienen algunas funciones biológicas como la captación de yodo y la secreción de tiroglobulina<sup>17</sup> (aunque habitualmente no de hormonas), que son dependientes de la TSH, y asimismo pueden expresar el simportador Na<sup>+</sup>/I<sup>+</sup><sup>18</sup>. Esto, junto a la observación de que la concentración de tiroglobulina es dependiente de la TSH en pacientes con metástasis de CDT, sugiere que la tirotropina es capaz de estimular la capacidad funcional y, por tanto, el crecimiento de las células de CDT.

Sin embargo, recientemente se han abierto interrogantes en este aspecto. Existen funciones de las células tiroideas que no son dependientes de la TSH<sup>6</sup> y hay evidencias de la implicación de factores de crecimiento<sup>19</sup> y oncogenes activados como RET/PTC, BRAF y la familia RAS en el desarrollo tumoral<sup>20,21</sup>. El nódulo tiroideo tóxico o "caliente" es un modelo clínico de crecimiento de las células tiroideas de forma independiente de la TSH, que sugiere una activación permanente de una cascada mitogénica no controlada por la TSH<sup>6</sup>.

## Tratamiento inhibidor de la TSH: indicaciones, objetivos de concentración de TSH y dosis utilizadas

Con el mayor conocimiento de la evolución del CDT y la posibilidad de una curación precoz en los pacientes de bajo riesgo, la utilización universal del TS está actualmente en discusión. En la [tabla 1](#) se resumen los casos en los que las principales guías<sup>2,3</sup> actuales de tratamiento del CDT consideran que debe administrarse TS y los objetivos de concentración de TSH. Existe en este aspecto unanimidad en cuanto a que los pacientes con enfermedad persistente o recurrente deben permanecer con la TSH inhibida de forma indefinida, y aquellos de alto riesgo durante períodos comprendidos entre 3 y 10 años. Esto significa que, de forma aproximada, entre una quinta parte y un tercio de los pacientes con CDT pueden recibir TS durante un período prolongado de su vida. En este aspecto hay que resaltar, que mantener la TSH a concentraciones inferiores a 0,5 mU/l no disminuye aún más la tiroglobulina, ni limita el crecimiento del tumor<sup>22</sup>.

Por lo que respecta a la dosis diaria de LT4, ésta debe ser la mínima necesaria para obtener la concentración deseada

**Tabla 1** Recomendaciones de las guías europea y americana sobre la indicación del tratamiento supresor de la TSH en el carcinoma diferenciado de tiroides**European Thyroid Cancer Taskforce (2006)<sup>2</sup>**

- Es obligado en pacientes con evidencia de enfermedad persistente o recurrente (incluyendo la tiroglobulina detectable).
- En paciente de alto riesgo que ha conseguido remisión aparente se aconseja durante 3 a 5 años.
- En pacientes de bajo riesgo, al confirmar la curación, la dosis debe disminuirse hasta conseguir una concentración de TSH en los límites normales (entre 0,5 y 1,0 mU/l).
- Los pacientes considerados en remisión completa en cualquier momento del seguimiento deben pasar a dosis de sustitución.

**American Thyroid Association Taskforce (2009)<sup>3</sup>**

- En pacientes con enfermedad persistente, la TSH debe mantenerse en concentraciones inferiores a 0,1 mU/l, indefinidamente en ausencia de contraindicaciones específicas.
- En pacientes que están libres de enfermedad clínica y bioquímicamente, pero tienen alto riesgo, hay que valorar mantener el TS para conseguir una TSH entre 0,1 y 0,5 mU/l durante 5 a 10 años.
- En pacientes libres de enfermedad, especialmente si son de bajo riesgo, la TSH sérica debe mantenerse en valores en la parte baja de la normalidad (0,3-2 mU/l).
- En pacientes que no han recibido I<sup>131</sup> y están clínicamente libres de enfermedad y tienen la tiroglobulina indetectable bajo TS y ecografía normal, la TSH sérica debe mantenerse en concentraciones en la franja baja de la normalidad en (0,3-2 mU/l).

de TSH. Por lo general, la dosis en adultos será entre 2,2 y 2,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 24 h, pudiendo ser más elevada en niños (hasta 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ). Las personas de edad avanzada pueden requerir dosis hasta la mitad de las referidas<sup>23</sup>. Un punto de interés en este apartado es la consideración del TS como una situación de tirotoxicosis subclínica "real". La distinción entre hipertiroidismo subclínico y clínico puede ser arbitraria y depender de la situación del punto de ajuste de la persona en los valores de referencia del laboratorio<sup>24,25</sup>, por lo que la monitorización de las hormonas periféricas, en especial la T3 activa, permite asegurar la situación de eutiroidismo tisular.

### Potenciales efectos perjudiciales del tratamiento inhibidor de la TSH

La posibilidad de que el TS produzca efectos indeseables sobre diversos órganos o sistemas es motivo de debate científico no concluido<sup>6,27</sup>. Se han publicado gran número de estudios y metanálisis sobre el efecto potencial del tratamiento con LT4 a dosis supresoras en el sistema cardiovascular<sup>28,29</sup>, la densidad mineral ósea (DMO)<sup>30-33</sup>, el sistema nervioso central<sup>34-36</sup> y autónomo<sup>37</sup>, la inmunidad<sup>38</sup> o la homeostasia<sup>39</sup>, con resultados contradictorios<sup>40</sup>. Los motivos de estas discrepancias son múltiples y dependen en gran medida de diversos factores como son el tamaño y la heterogeneidad de la muestra seleccionada, la edad de los pacientes, la posibilidad de un estado de hipertiroidismo clínico o franco no detectado, la duración y la intensidad de la inhibición de la TSH, la consecución o no de una inhibición efectiva y persistente de la TSH, las concentraciones de T4L o T3 sanguíneas, la ausencia de factores asociados al propio efecto a estudiar y los métodos de medición de los efectos analizados. También es importante distinguir los estudios realizados en casos de hipertiroidismo subclínico endógeno, que no necesariamente son extrapolables a la situación de tirotoxicosis subclínica propia del TS<sup>41</sup>.

A continuación se describe la situación del conocimiento actual sobre los potenciales efectos del tratamiento TS sobre diferentes órganos o sistemas.

### Sistema cardiovascular

Las hormonas tiroideas tienen efectos fisiológicos fundamentales sobre el corazón y los vasos sanguíneos<sup>28,42</sup> y el sistema cardiovascular es muy sensible a la disfunción tiroidea, habiéndose descrito, a partir de la primera observación de Parry<sup>43</sup>, un amplio espectro de modificaciones cardíacas relacionadas con el hipertiroidismo clínico<sup>44</sup>. Estos efectos pueden ser de dos tipos: a corto plazo debido a las alteraciones electrofisiológicas de las hormonas tiroideas, como son la taquicardia sinusal, la extrasistolia supraventricular, la fibrilación auricular y las arritmias ventriculares, y a largo plazo por el aumento de la carga cardíaca y de la masa del ventrículo izquierdo, lo que conlleva disfunción diastólica, disfunción sistólica en reposo o durante el esfuerzo y alteraciones estructurales del miocardio<sup>26</sup>. Los estudios clínicos realizados para estudiar los posibles efectos nocivos del TS sobre el corazón no han dado resultados concluyentes. Por lo que respecta a la frecuencia cardíaca en reposo, de cuatro estudios en los que se comprobó la inhibición de la TSH por debajo de 0,05 mU/l, se utilizaron métodos de ECG-Holter<sup>45-47</sup> o monitorización ambulatoria del pulso<sup>48</sup> y se compararon con un grupo control, en dos de ellos<sup>45,46</sup> se observó un aumento de la frecuencia cardíaca y en los otros dos no se encontraron diferencias<sup>47,48</sup>. En el caso de las alteraciones estructurales del miocardio, existen evidencias de aumento de la masa del ventrículo izquierdo en la tirotoxicosis subclínica<sup>47-52</sup>, pero con algún resultado discrepante<sup>53</sup>. Dos estudios han encontrado alteraciones de la función ventricular con el ejercicio<sup>46,49</sup> y en cuatro<sup>26</sup> de cinco estudios que utilizaron ecocardiografía Doppler, la función diastólica estaba alterada. No existen evidencias en estudios clínicos de la aparición de arritmias ventriculares<sup>45-47</sup>, mientras que sí se ha observado una relación entre la tirotoxicosis subclínica exógena y las arritmias supraventriculares<sup>45,46</sup>. Sin embargo, la trascendencia de estas observaciones sobre la morbi-mortalidad de los pacientes bajo TS no es tan evidente tal y como se desprende de los datos obtenidos de estudios epidemiológicos y de seguimiento. Aunque en personas de más de 60 años de edad se ha observado la asociación entre el hipertiroidismo subclínico endógeno y la

arritmia cardiaca por fibrilación auricular<sup>54-56</sup> y está siendo controvertida la relación con la mortalidad. Solamente en un estudio, se detectó un riesgo relativo a los cinco años de 2,0 en personas con TSH inferior a 0,5 mU/l<sup>57</sup>, mientras que publicaciones más recientes<sup>56,58-60</sup> y metanálisis<sup>61</sup> no han confirmado esta asociación. En el caso de la tirotoxicosis subclínica por TS, se han aportado datos de mayor riesgo cardiovascular en pacientes con concentraciones de TSH inferiores a 0,03 mU/l<sup>62</sup>, aunque en este trabajo no se determinaron las hormonas periféricas, por lo que no se puede excluir un posible hipertiroidismo franco. Por el contrario, otros autores no han encontrado esta asociación<sup>63</sup>.

En las descripciones del seguimiento de series de pacientes con CDT, la morbimortalidad específica por causas cardiovasculares se sitúa en torno al 18-20%, porcentaje comparable al observado en la población general de características similares<sup>64,65</sup>.

Las evidencias científicas reflejadas en la guía de diagnóstico y manejo de la disfunción tiroidea subclínica publicada en 2004<sup>41</sup>, que incluye un apartado específico sobre el hipertiroidismo subclínico exógeno, solamente han encontrado una asociación entre la arritmia cardiaca por fibrilación auricular y las concentraciones de TSH por debajo de 0,4 mU/l, siendo insuficiente o débil en el resto de parámetros cardiacos. Por este motivo, y dado el aumento de la esperanza de vida en el mundo desarrollado, recientemente se ha sugerido que los pacientes ancianos deben considerarse en riesgo de desarrollar arritmias con el TS<sup>66</sup>.

En el apartado de los efectos del TS sobre el corazón se han abierto nuevos campos de investigación, como la valoración de marcadores bioquímicos de disfunción cardiaca<sup>67</sup>.

## Sistema esquelético

A partir de la descripción por von Recklinghausen de la grave afectación ósea en una paciente fallecida por hipertiroidismo grave<sup>68</sup>, se ha ampliado en gran medida el conocimiento de los efectos de las hormonas tiroideas en el hueso, desde los aspectos clínicos y analíticos<sup>30</sup>, hasta la descripción de las acciones moleculares de las hormonas tiroideas<sup>69</sup>. Tanto el cartilago de crecimiento como las células implicadas en el remodelado óseo (osteoclastos y osteoblastos) expresan receptores funcionales de las hormonas tiroideas (TR $\alpha$  y TR $\beta$ ), por lo que la T3 ejerce acciones directas o indirectas (por la producción de citocinas y factores de crecimiento o proangiogénicos), en el desarrollo de los huesos y en el mantenimiento de la masa ósea<sup>30</sup>. Por otra parte, se ha descrito un efecto directo de la TSH como regulador negativo del recambio óseo<sup>70</sup>.

En el hipertiroidismo se ha observado una reducción de la absorción intestinal de calcio y fosfato, un aumento de la excreción de calcio fecal y cutáneo<sup>71</sup>, el acortamiento de la duración del remodelado óseo y un balance negativo entre reabsorción y formación del hueso (10% por ciclo)<sup>72</sup>, lo que produce finalmente disminución de la densidad mineral ósea (DMO)<sup>73</sup> y un mayor riesgo de fracturas<sup>74,75</sup> que pueden ser reversibles con la normalización de la función tiroidea<sup>76</sup>. Estos efectos son más marcados en el hueso cortical que en el trabecular.

El potencial efecto de la inhibición crónica de la TSH con levotiroxina en casos de CDT, ha sido motivo de estu-

dios transversales<sup>31,32,76-83</sup> y longitudinales<sup>84-87</sup>, no siempre coincidentes y en ocasiones contradictorios. La existencia de otros factores con influencia en la DMO, la edad de los pacientes, las dosis de LT4 prescritas, la duración del tratamiento y las diferentes técnicas de cuantificación de la masa ósea o las fracturas asintomáticas introducen una gran heterogeneidad y factores de confusión, sobre los resultados obtenidos en la mayoría de los trabajos. Es de destacar, que excepto los estudios más recientes<sup>31,32</sup>, el número de pacientes incluidos es muy escaso (en algunos casos entre 2 y 9)<sup>78,79,82,84,87,88</sup>, no existe un grupo control<sup>76,80,86</sup> o no todos los pacientes presentaban la TSH inhibida<sup>76,78,82-85</sup>. En los escasos trabajos en los que sí se cumplen estas condiciones<sup>31,32,69,86</sup> y se excluyó un estado de hipertiroidismo franco durante el seguimiento mediante la determinación seriada de las hormonas tiroideas periféricas<sup>31,32</sup>, se observó una disminución del 12 al 18% de la DMO lumbar y femoral en mujeres posmenopáusicas en uno de ellos<sup>86</sup>, sin encontrar menor DMO ni en mujeres pre y posmenopáusicas ni en varones en los otros tres<sup>31,32,77</sup>. Se han publicado dos metanálisis<sup>89,90</sup> que sugieren un efecto sobre la DMO en mujeres, pero que por la antigüedad del año de su publicación no incluyen muchos de los estudios sobre el tema, y una revisión sistemática<sup>91</sup>, que concluye, que sólo en caso de mujeres posmenopáusicas podría existir un cierto grado de incertidumbre sobre la posibilidad de que el TS afecte la DMO. De nuevo, los estudios más recientes negativos no fueron incluidos en esta revisión.

Por lo que respecta al riesgo de fracturas, se ha descrito que mujeres posmenopáusicas tratadas con LT4 y concentraciones de TSH inferiores a 0,1 mU/l presentan un riesgo de dos a cuatro veces de fractura osteoporótica respecto a la población general<sup>62,92</sup>, aunque por el contrario, otros autores, entre los que nos incluimos, no encuentran esta asociación en mujeres<sup>93,94</sup> ni en varones<sup>32</sup>.

Según los datos publicados por el panel de expertos basado en evidencias científicas sobre el manejo de la disfunción tiroidea subclínica<sup>41</sup> concluye, que la evidencia de la asociación entre la tirotoxicosis subclínica y la disminución de la DMO o el riesgo de fracturas es negativa o insuficiente, considerándose únicamente como débil en mujeres posmenopáusicas o con historia de hipertiroidismo previo.

## Síntomas sistémicos, calidad de vida

Por definición, el hipertiroidismo subclínico no da manifestaciones sintomáticas. Sin embargo, el concepto actual de salud incluye además de la ausencia de enfermedad (es decir, de síntomas), el bienestar completo físico, mental y social. Por este motivo, con el avance de la medicina cada vez se da más importancia a aspectos difícilmente cuantificables como es la calidad de vida, un concepto que incluye principalmente la percepción subjetiva del paciente. Por otra parte, el importante aumento de la esperanza de vida en las poblaciones desarrolladas ha aumentado de forma significativa la proporción de pacientes de edad avanzada o muy avanzada. Este grupo de edad es particularmente vulnerable a las posibles comorbilidades de los diferentes tratamientos como el TS con LT4.

Por lo que respecta a la aparición de síntomas generales de hipertiroidismo (palpitaciones, temblor), se ha

descrito una mayor incidencia en pacientes con hipertiroidismo subclínico<sup>47</sup> aunque se ha sugerido una sensibilidad individual. En las puntuaciones de ansiedad los resultados son opuestos, con estudios que encuentran mayores puntuaciones en los pacientes con hipertiroidismo subclínico<sup>95</sup> o ninguna diferencia<sup>96</sup>. Los resultados de la posible disminución de la calidad de vida relacionada con la salud las discrepancias son igualmente marcadas. Mientras hay autores que encuentran una alteración de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud<sup>97,98</sup>, en otros estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes con CDT bajo TS, no se han encontrado tales diferencias<sup>36</sup>.

### Sistema nervioso central

La relación entre el TS y el deterioro cognitivo o la demencia por enfermedad de Alzheimer también ha sido motivo de estudio. Destacan dos publicaciones por el número de participantes<sup>34,35</sup> y de nuevo los resultados son opuestos. En el estudio Rotterdam<sup>35</sup> con 1.846 pacientes, se describe una incidencia de demencia y de enfermedad de Alzheimer de tres veces, cuando la TSH era inferior a 0,4 mU/l y en relación con la presencia de anticuerpos antitiroideos. Por el contrario, el segundo estudio<sup>34</sup>, realizado sobre 829 personas consecutivas, no se detectó ninguna asociación entre la enfermedad de Alzheimer y las concentraciones de TSH. Es difícil extraer conclusiones de la eventual relación entre el TS y el deterioro cognitivo. Existen factores de confusión como son la presencia de autoinmunidad o de depresión y por otra parte la disminución de la TSH podría ser causa o consecuencia de la demencia. De hecho, la guía basada en las evidencias científicas<sup>41</sup> considera que la potencia de la asociación entre los síntomas neuropsiquiátricos y el hipertiroidismo subclínico es negativa o insuficiente.

### Sistema hemostático

En la guía europea para el manejo del CDT<sup>2</sup> se hace referencia a la posibilidad de que el TS afecte a la coagulación estableciendo un estado protrombótico. Sin embargo, la referencia citada en este aspecto<sup>38</sup> se trata de un único estudio realizado sobre un número muy reducido de pacientes en los que la concentración mediana de T4L se situaba en límites de hipertiroidismo franco y no se hacía referencia a las concentraciones T3L o la T3 total, por lo que no puede afirmarse, que todos los pacientes se hallaran en situación de tirotoxicosis subclínica. De hecho, en una revisión sistemática posterior<sup>99</sup>, en seis estudios, todos ellos de calidad media, solamente se describe un aumento del fibrinógeno

y del factor von Willebrand coagulante, de dudoso efecto clínico.

### Otros órganos y sistemas

De forma puntual existen trabajos que han descrito potenciales efectos perjudiciales del TS sobre la respuesta inmunitaria<sup>100</sup> o el sistema nervioso vegetativo<sup>37</sup>.

### Discusión

Parece evidente, que se ha realizado una extensa investigación sobre la seguridad del TS. Y también es claro, que no existe una toma de posición común del riesgo sobre el organismo, aunque los estudios más recientes y de mayor calidad van en contra de que tengan una trascendencia clínica significativa<sup>31,32,64,65</sup>. Con todo, es interesante conocer cuál es la percepción que tienen los endocrinólogos clínicos responsables del seguimiento de los pacientes con CDT. En este sentido, realizamos una encuesta en el territorio nacional<sup>101</sup> en la que se interrogó a casi un centenar de profesionales sobre su opinión respecto a los potenciales efectos de TS en un conjunto de 14 órganos o sistemas y sobre su trascendencia clínica. Resultó muy significativa la amplia divergencia de opiniones sin que ningún ítem tuviera más del 80% de respuestas en una opción en particular. De los posibles efectos secundarios del TS, la mayoría de los encuestados consideró que la demencia y la enfermedad de Alzheimer, la disminución de la calidad de vida, disminución de la DMO en mujeres premenopáusicas y hombres, la enfermedad tromboembólica, los signos y síntomas de hipertiroidismo y el mayor riesgo de fracturas no estaban relacionados con el TS, mientras que la mayoría respondió positivamente a dos ítems, el aumento de la frecuencia cardíaca y la disminución de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, lo más destacable sin duda fue que el 80% de los encuestados consideraron que estos efectos no son clínicamente significativos. Se puede deducir de estos resultados, que los potenciales efectos indeseables del TS no condicionan su utilización en la práctica clínica habitual.

El concepto de TS ha cambiado en los últimos años debido al excelente pronóstico del CDT por la mayor prevalencia de carcinoma papilar<sup>102</sup> y al aumento de la sensibilidad de las determinaciones de la TSH, lo que permite un ajuste fino de las dosis de LT4<sup>103</sup>. Con todo, aproximadamente el 20% de pacientes con tumores de alto riesgo, recidivados, persistentes o en progresión se pueden beneficiar del efecto sobre el crecimiento tumoral del TS<sup>104</sup>. Uno de los

**Tabla 2** Propuesta de estratificación de los objetivos de TSH de acuerdo al riesgo de recidiva o progresión del cáncer de tiroides y el riesgo de eventuales complicaciones de la tirotoxicosis subclínica por el tratamiento inhibitor de la TSH

	Riesgo derivado del cáncer diferenciado de tiroides	
	Alto	Bajo
<i>Posible riesgo de la supresión de la TSH</i>		
Bajo	TSH 0,1-0,5 mU/l	TSH 0,5-2 mU/l
Alto	TSH < 0,1 mU/l (¿indetectable?)	TSH 0,5-2 mU/l

(Tomada de la cita 109).



puntos clave del TS es la intensidad de la inhibición de la TSH. Manteniendo unas concentraciones de T3 total T3L en límites normales no debe ser motivo de preocupación en pacientes jóvenes. La pauta más apropiada en pacientes de edad avanzada con CDT de alto riesgo, con tumor residual y comorbilidades graves (cardiovasculares, diabetes mellitus u osteoporosis) no está del todo definida. Estos pacientes tienen el mayor riesgo tanto de progresión del cáncer como de los eventuales efectos adversos del TS. En estos casos se debe valorar el riesgo/beneficio de la tirotoxicosis subclínica<sup>66</sup>. En este sentido, recientemente se han propuesto esquemas de estratificación de los pacientes en función del riesgo de la progresión del CDT en relación con los riesgos potenciales del TS en base principalmente a la edad del paciente y las comorbilidades asociadas<sup>105</sup> (tabla 2).

En el futuro, la inhibición de la TSH podría conseguirse con análogos de las hormonas tiroideas, con efecto sobre la hipófisis y mínimo sobre otros órganos o sistemas, de forma similar a los moduladores selectivos del receptor de estrógenos<sup>106</sup>, o bien con el desarrollo de retinoides u otros compuestos que disminuyan específicamente la secreción de TSH<sup>107</sup>. La investigación de marcadores genéticos, bioquímicos o morfológicos de los pacientes de alto riesgo podría también contribuir a la identificación de aquéllos pacientes que podrían beneficiarse del TS y de los que no lo requerirían.

## Conclusiones

El paciente con cáncer de tiroides debe recibir tratamiento con LT4 durante toda su vida y debe monitorizarse para evitar efectos adversos. En los pacientes con CDT la inhibición a largo plazo de la secreción de TSH es necesaria sólo cuando hay evidencias de enfermedad persistente o recurrente. En estos casos, debe evitarse la tirotoxicosis franca y las dosis de LT4 deben ser las mínimas capaces de conseguir los objetivos de inhibición de la TSH. La posibilidad de que el TS pueda producir efectos indeseables extratiroides es aún motivo de controversia, máxime en pacientes de edad avanzada. Sin duda, el avance científico contribuirá a la mayor comprensión de los eventuales efectos secundarios de la terapia supresora<sup>108</sup>. Aunque se han descrito modificaciones sobre diversos órganos y sistemas, su trascendencia clínica real no parece que deba ser motivo de preocupación si se mantiene la normalidad de la hormona activa circulante.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a la Dra. Anna Sanmarti por su inestimable ayuda y todas sus enseñanzas.

## Bibliografía

1. Sánchez Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:23–31.
2. Pacini F, Schlumberge M, Dralle H, Elisei R, Wiersinga W, the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787–803.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
4. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002;26:879–85.
5. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1993;119:492–502.
6. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1:32–40.
7. Dunhill TP. Surgery of the thyroid gland (The Lettsomian Lectures). *BMJ.* 1937;1:460–1.
8. Balme HW. Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine. *Lancet.* 1954;266:812–3.
9. Crile Jr G. Endocrine dependency of papillary carcinomas of the thyroid. *JAMA.* 1966;195:721–4.
10. Goldberg LD, Ditchek NT. Thyroid carcinoma with spinal cord compression. *JAMA.* 1981;245:953–4.
11. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418–28.
12. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4318–23.
13. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8:737–44.
14. Nadler NJ, Mandavia M, Goldberg M. The effect of hypophysectomy on the experimental production of rat thyroid neoplasms. *Cancer Res.* 1970;30:1909–11.
15. Ichikawa Y, Saito E, Abe Y, Homma M, Muraki T. Presence of TSH receptor in thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:395–8.
16. Clark OH, Gerend PL, Goretzki P, Nissenson RA. Characterization of the thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in neoplastic human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:140–7.
17. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahé C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3228–34.
18. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol.* 1999;14:443–57.
19. Westermark K, Karlsson FA, Westermark B. Epidermal growth factor modulates thyroid growth and function in culture. *Endocrinology.* 1983;112:1680–6.

20. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol.* 2004;183:249–56.
21. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Molecular biology of thyroid cancer initiation. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:686–93.
22. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:344–50.
23. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, Castelli W, Bacharach P. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA.* 1989;261:2653–5.
24. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1068–72.
25. Goichot B, Sapin R, Schlienger JL. Subclinical hyperthyroidism: Considerations in defining the lower limit of the thyrotropin reference interval. *Clin Chem.* 2009;55:420–4.
26. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76–131.
27. Reverter JL. Cáncer de tiroides, levotiroxina y masa ósea. La evidencia, la experiencia y tres preguntas. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:237–40.
28. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344:501–9.
29. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:31–50.
30. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:285–98.
31. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmartí A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:973–81.
32. Reverter JL, Colomé E, Holgado S, Aguilera E, Soldevila B, Mateo L, et al. Bone mineral density and bone fracture in male patients receiving long-term suppressive levothyroxine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2010;37:467–72.
33. Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2006;16:583–91.
34. van der Cammen TJ, Mattace-Raso F, van Harskamp F, de Jager MC. Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:884.
35. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:733–7.
36. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, Frölich M, Bax JJ, Romijn JA, et al. Quality of life in long-term exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:284–91.
37. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Heemstra KA, Smit JW, Schoemaker RC, Romijn JA, et al. Autonomic nervous system function in chronic exogenous subclinical thyrotoxicosis and the effect of restoring euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2835–41.
38. Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Effects of thyroid hormones on serum levels of adipokines as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma during thyroxine withdrawal. *Thyroid.* 2006;16:397–402.
39. Horne 3rd MK, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK, et al. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4469–7443.
40. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1167–9.
41. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228–38.
42. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone: targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res.* 2001;88:260–1.
43. Parry CH. Enlargement of thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. Collection from unpublished papers of the late Caleb Hillier Parry. London: Welcome Library for the History and Understanding of Medicine; 1825. p. 111–25.
44. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2005;187:1–15.
45. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:334–8.
46. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Tremalattera R, Angellotti G, Bonè F, et al. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiologia.* 1999;44:443–9.
47. Shapiro LE, Sievert R, Ong L, Ocampo EL, Chance RA, Lee M, et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2592–5.
48. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, Daykin J, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart.* 1996;75:363–8.
49. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:159–64.
50. Gullu S, Altuntas F, Dincer I, Erol C, Kamel N. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of betablockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:655–61.
51. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, Frölich M, Bleeker GB, et al. Reversible diastolic dysfunction alter long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6041–7.
52. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2006;16:381–6.
53. Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Barrios V, Caballero C, García-Robles R, Sancho J, et al. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:345–56.
54. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *Engl J Med.* 1994;331:1249–52.
55. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001;142:838–42.

56. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295:1033–41.
57. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358:861–5.
58. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292:2591–9.
59. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6403–9.
60. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:2467–72.
61. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2008;125:41–8.
62. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald 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.
63. Bauer DC, Rodondi N, Stone KL, Hillier TA, Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Universities of California (San Francisco), Pittsburgh, Minnesota (Minneapolis); Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland. Thyroid hormone use, hyperthyroidism and mortality in older women. *Am J Med*. 2007;120:343–9.
64. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:273–80.
65. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:313–9.
66. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20:135–46.
67. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Meier C, Müller C, Nussbaumer C, Bergmann A, et al. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:549–54.
68. Von Recklinhausen F. Die fibrose oder deformierende ostitis, die osteomalazie und die osteoplastische karzinose in ihren gegenseitigen beziehungen. In: *Festschrift Rudolf Virchow*. Berlin: George Reimer; 1 1891.
69. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:356–64.
70. Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*. 2003;115:151–62.
71. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19:35–63.
72. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone*. 1985;6:421–8.
73. Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:1531–4.
74. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid*. 2000;10:341–8.
75. Karga H, Papapetrou PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymeris A, Pampouras G. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:466–72.
76. Görres G, Kaim A, Otte A, Götze M, Müller-Brand J. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:690–2.
77. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Binotto P, Ciuffreda M, Gemo G, et al. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long-term L-thyroxine. *Clin Sci (Lond)*. 1994;87:593–7.
78. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet*. 1992;4:9–13.
79. Lehmknecht J, Bogner U, Felsenberg D, Peters H, Schleusener H. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36:511–7.
80. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33:143–53.
81. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:1184–8.
82. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA*. 1988;259:3137–1341.
83. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, López MB. Spinal bone mass after longterm treatment with L-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int*. 1994;54:16–9.
84. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L, et al. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2324–30.
85. Jódar E, Begoña López M, García L, Rigopoulou D, Martínez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporosis Int*. 1998;8:311–6.
86. Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1232–6.
87. Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E, Sianesi M, Del Frate R, Vescovi PP, et al. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992;126:238–42.
88. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer. *Calcif Tissue Int*. 1995;56:521–5.
89. Faber J, Galløe. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:350–6.
90. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4278–89.
91. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:455–70.



92. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroidstimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001;134:561–8.
93. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2931–6.
94. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37:500–3.
95. Grabe HJ, Völzke H, Lüdemann J, Wolff B, Schwahn C, John U, et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:286–93.
96. Larisch R, Kley K, Nikolaus S, Sitte W, Franz M, Hautzel H, et al. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm Metab Res.* 2004;36:650–3.
97. Botella-Carretero JI, Galán JM, Caballero C, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10:601–10.
98. Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Freudenberg L, Schöpfer N, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:755–63.
99. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2415–20.
100. Botella-Carretero JI, Prados A, Manzano L, Montero MT, Escribano L, Sancho J, et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cellmediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:223–30.
101. Reverter JL, Colomé E, Puig Domingo M, Julián T, Halperin I, Sanmartí A. Clinical endocrinologists' perception of the deleterious effects of TSH suppressive therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. [Article in Spanish]. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:350–6. PMID: 20594598.
102. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer.* 2002;9:227–47.
103. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U. S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer.* 2000;89:202–17.
104. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006;16:1229–42.
105. Cooper DS. TSH suppressive therapy: an overview of long-term clinical consequences. *Hormones (Athens).* 2010;9:57–9.
106. Lameloise N, Siegrist-Kaiser C, O'Connell M, Burger A. Differences between the effects of thyroxine and tetraiodothyroacetic acid on TSH suppression and cardiac hypertrophy. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:145–54.
107. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med.* 1999;340:1075–9.
108. Galofré JC. Manejo del cáncer de tiroides en España. *Endocrinol Nutr Endocrinol Nutr.* 2010;57:347–9.