

# Hipotiroidismo refractario al tratamiento

## Treatment refractory hypothyroidism

María Elena Pantoja-Rosero <sup>1</sup>, Melissa Fernanda Lara-Viáfara <sup>1</sup>, Carlos Alfonso Builes-Barrera <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo Interinstitucional de Medicina Interna -GIMI1, Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Sección de Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

**Correspondencia:** Melissa Lara V. Correo: Melissaf-larav@unilibre.edu.co

**Palabras clave:** Hipotiroidismo, hipotiroidismo refractario, levotiroxina, refractario, malabsorción, LT4, hormona tiroidea

**Keywords:** Hypothyroidism, levothyroxine, refractory, malabsorption, LT4

**Citación:** Pantoja-Rosero ME, Lara-Viáfara MF, Builes-Barrera CA. Hipotiroidismo refractario al tratamiento. *ijEPH*. 2022; 5(2): e-9905. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.9905.

**Conflicto de interés**  
ninguno.

### Resumen

**Introducción:** El hipotiroidismo refractario es una entidad en la cual, los pacientes requieren dosis elevadas de hormona tiroidea, persistiendo con los síntomas de hipotiroidismo y con niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) alta, representando un desafío para el clínico. La comprensión de sus causas permite un mejor abordaje diagnóstico y así mismo evita la sobredosificación y efectos adversos de la misma.

**Objetivo:** Presentar los conceptos clave que ayuden a identificar las causas de la refractariedad al tratamiento, incluyendo adherencia, malabsorción o incremento en la demanda de la hormona tiroidea.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de los principales conceptos a cerca de las causas, el diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo refractario, de acuerdo con la revisión presentada en el congreso de la asociación colombiana de Medicina interna (ACMI) los días 13 y 14 de mayo de 2022.

**Resultados:** La elevación persistente de TSH, en pacientes que reciben suplementación de hormona tiroidea, puede estar presente hasta un 30% de los pacientes que padecen hipotiroidismo. La causa más frecuente es la mala adherencia al tratamiento, seguido de la malabsorción e incremento en la demanda del medicamento. El abordaje diagnóstico debe ser secuencial para encontrar la causa, en algunos realizando estudios especializados para descartar malabsorción.

**Conclusiones:** Identificar las causas de hipotiroidismo refractario al tratamiento son clave para tener un adecuado control sintomático y clínico de la patología, y del mismo modo evitar el empleo de dosis supraterapéuticas de levotiroxina, ya que está relacionado con efectos adversos mayores a nivel cardiovascular y óseo.

### Abstract

**Introduction:** Refractory hypothyroidism is an entity in which patients require high doses of thyroid hormone, persisting with symptoms of hypothyroidism and high thyroid stimulating hormone (TSH) levels, representing a challenge for the clinician. Understanding its causes allows a better diagnostic approach and avoids overdosage and adverse effects.

**Objective:** To present key concepts to help identify the causes of refractoriness to treatment, including adherence, malabsorption, or increased thyroid hormone demand.

**Methods:** A search of the main concepts about the causes, diagnosis and treatment of refractory hypothyroidism was performed, according to the review presented at the congress of the Colombian Association of Internal Medicine (ACMI) on May 13 and 14, 2022.

**Results:** Persistent TSH elevation in patients receiving thyroid hormone supplementation may be present in up to 30% of patients with hypothyroidism. The most frequent cause is poor adherence to treatment, followed by malabsorption and increased demand for the drug. The diagnostic approach should be sequential to find the cause, in some performing specialized studies to rule out malabsorption.

**Conclusions:** Identifying the causes of refractory hypothyroidism to treatment are key to have an adequate symptomatic and clinical control of the pathology, and likewise avoid the use of supraterapeutic doses of levothyroxine, since it is related to major adverse effects at cardiovascular and bone level.

## Introducción

El hipotiroidismo primario se caracteriza por una concentración alta de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y una concentración sérica baja de tiroxina libre (T4) (1). Afecta de 5-8 veces más a las mujeres que a los hombres, su prevalencia varía del 0.1-2% de la población (2). En la mayoría de los pacientes esta condición es permanente y requiere suplementación de por vida de la hormona tiroidea (LT4). El objetivo de la terapia es la restauración al estado eutiroideo, logrando la normalización de la secreción de TSH sérica dentro del rango de referencia normal entre 0.5-5.0 mU/L (2). Esto se puede lograr fácilmente mediante la administración oral de levotiroxina sintética, revirtiendo todas las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo (3). No obstante, frecuentemente se encuentran pacientes con refractariedad al tratamiento estándar con levotiroxina, quienes a pesar de recibir dosis por encima de 2.5 µg/kg/día, persisten con niveles elevados de TSH a las 6 semanas posterior al incremento en la dosis. Emplear macrodosis de levotiroxina no es lo más adecuado, ya que se ha relacionado con efectos adversos cardiovasculares, efectos en la integridad ósea con mayor riesgo de fracturas, insatisfacción del paciente con la terapia e un incremento en los costos de salud, por mayor requerimiento de atención médica (4). Por lo que se debe buscar de forma intencionada fallas en la adherencia al tratamiento, evaluar las causas de malabsorción intestinal o el aumento en la demanda de la tiroxina libre. Existe un vacío en el conocimiento a nivel nacional y local, no hay estudios que muestren datos epidemiológicos más allá de cifras sobre hipotiroidismo en general sin ser específicos sobre incidencia y prevalencia de pacientes con requerimientos de macrodosis con LT4. En el presente artículo se revisarán las causas de hipotiroidismo refractario y las recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento adecuado.

## Definición

Se considera hipotiroidismo refractario a la suplementación con LT4 oral cuando hay manifestaciones clínicas o evidencia bioquímica de hipotiroidismo (nivel de hormona estimulante de tiroides (TSH) por encima del límite superior de referencia para cada laboratorio, a pesar de un aumento de dosis mayor de 2.5 µg/kg/día (5) durante al menos 6 semanas, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes logran un control adecuado con dosis por debajo de 1.6 µg/kg/día.

Esta condición se reconoce cada vez más en el mundo. En un estudio multicéntrico realizado en Brasil, de 2,292 pacientes con hipotiroidismo, el 28% de ellos tenían refractariedad al tratamiento con levotiroxina (6). Aunque no hay cifras exactas sobre la prevalencia de hipotiroidismo refractario según diferentes estudios aproximadamente oscila entre el 30-50% de pacientes con hipotiroidismo (7,8). Sin embargo, el uso de dosis por encima de 2.5 µg/kg/día, es algo relativamente raro, como lo muestran Robertson et al. (9), donde la prevalencia para Escocia es menor del 1%. No hay datos exactos sobre la prevalencia de hipotiroidismo refractario en nuestra población.

## Factores asociados a hipotiroidismo refractario

Un enfoque global es esencial en el estudio de pacientes con requerimientos elevados de LT4 que persisten fuera de metas. Se debe sospechar y realizar una búsqueda exhaustiva de la presencia de uno o más factores que afecten la absorción y disponibilidad de LT4, como la dosis y la administración, la formulación y la potencia de las tabletas, el cumplimiento del tratamiento, el uso simultáneo de medicamentos y condiciones comórbidas. Es importante tener en cuenta que en hasta en el 52% de los pacientes no se encuentra una causa asociada (4). A continuación, se expondrán los conceptos sobre las principales causas de hipotiroidismo refractario.

## Causas no patológicas de hipotiroidismo refractario

### Adherencia a la medicación

No hay datos exactos sobre la tasa de incumplimiento de la ingesta de LT4 en pacientes con TSH persistentemente elevada, reportes de encuestas muestran porcentajes variables que van del 22 al 82% (7). Siempre se le debe explicar al paciente, el adecuado cumplimiento en el tratamiento, antes de aumentar la dosis, para evitar el sobretratamiento, explicando claramente los beneficios de una adecuada terapia y los riesgos que conlleva no hacerlo.

### Consideraciones dietéticas

A la hora de abordar las posibles causas de los altos requerimientos de un paciente de LT4, es importante tener claro su farmacocinética y los factores que intervienen en esta. Con la presentación oral, se absorbe en un 15% en el duodeno, un 29% en el yeyuno proximal y un 24% en el íleon. El ayuno aumenta su disponibilidad, ya que la mayoría de los alimentos y bebidas (incluidos leche, jugos de frutas, té, café, alcohol y productos de soya) disminuyen su absorción (10); por lo que las instrucciones para el paciente deben ser claras, indicando que se debe ingerir con el estómago vacío, con agua, al menos una hora antes de la siguiente comida, ya sea a primera hora en la mañana o 2 horas después de la cena, asegurando de esta manera una absorción cercana al 80%, en condiciones normales (11).

Comidas altas en grasas, o con gran porcentaje de fibra, deben separarse de la ingesta de la LT4 por al menos tres horas, debido a disminución en su absorción; como consecuencia de disminución en el vaciamiento gástrico para las comidas grasas y aumento en la adsorción por la fibra (11).

### Interacciones medicamentosas

El buen control tiroideo puede verse afectado por la ingesta concomitante con ciertos suplementos nutricionales, vitaminas y medicamentos; al afectar tanto la absorción como la disponibilidad de la LT4.

Los antiácidos entre ellos los inhibidores de la bomba de protones deben tomarse en un horario diferente o hacer ajuste de dosis de LT4, al estar relacionados con alteración tanto en su absorción como en su disponibilidad; el mecanismo causal puede estar

relacionado con el aumento de pH que limita la disolución de las tabletas de LT4, otra causa potencial es la reducción de vitamina B12 al reducir la producción y secreción de factor intrínseco (12).

Por otra parte, se sugiere separar la administración de sulfato ferroso al menos 4 horas de la LT4, ya que su ingesta conjunta ocasiona la formación de tiro-férrico, un compuesto insoluble que reduce la absorción de la hormona (13).

Se describen en la literatura otras asociaciones que pueden contribuir a limitar la absorción de LT4, tales como: estatinas, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, compuestos de estrógeno, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la tirosina quinasa, andrógenos, amiodarona, entre otros; y que no deben olvidarse en el momento de la búsqueda intencionada de las interacciones medicamentosas, cuando nos enfrentemos a un paciente que no logra un adecuado control de la función tiroidea a pesar de tener dosis elevadas de LT4 (7).

### **Diferencias en estabilidad y potencia de diferentes preparaciones de LT4**

A pesar de esfuerzos, avances científicos y de políticas reguladoras, siguen estando sobre la mesa las preocupaciones sobre la sustitución de moléculas de LT4 durante el tratamiento de un paciente; ya que a pesar que las diferencias sean menores en la bioequivalencia, estas pueden tener efectos clínicos relevantes cuando se cambia la preparación; esta preocupación se ve reflejada por la posición tanto de la asociación estadounidense de Endocrinólogos Clínicos, la Asociación Estadounidense de Tiroides y la Sociedad Endocrina, quienes en 2010 publicaron los resultados de una encuesta donde se informó que en la práctica clínica diaria la sustitución genérica de LT4 es el evento adverso más frecuente asociado con cambios en los valores de hormona estimulante de tiroides; sustitución de la cual con frecuencia el médico tratante no tenía conocimiento (14).

### **Causas patológicas de hipotiroidismo refractario**

Existen patologías que causan interferencia con la disponibilidad de LT4 al reducir su absorción o aumentar su eliminación.

La absorción de levotiroxina puede verse limitada por una serie de enfermedades del tracto gastrointestinal, causando confusión con la pseudomalabsorción, ejemplos relevantes y frecuentes incluyen gastritis/enfermedad por reflujo gastroesofágico, alergias alimentarias, intolerancia a la lactosa que según datos del estudio de McMillan et al., representan la mitad de las causas de pseudomalabsorción de LT4, causas más raras como enfermedad celíaca, gastritis autoinmune, infección por *Helicobacter pylori*, bypass gástrico, enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia, no sobrepasan el 10% en conjunto (14).

En cuanto a enfermedad celíaca, se ha demostrado un menor requerimiento de dosis de LT4, cuando se elimina el gluten de la dieta, pasando de requerimientos de dosis de 2.64 µg/kg/día a 1.89 µg/kg/día (15).

Otras patologías como la diabetes puede ejercer su afectación sobre la dosis de LT4 por mecanismos variables que incluyen la presencia de obesidad con mayor requerimiento de dosis, gastroparesia y

polifarmacia (16). La intolerancia a la lactosa, cifras estimadas muestran que aproximadamente del 10% de la población puede tener esta patología. Al ser común no se debe pasar por alto como causa de pseudomalabsorción de LT4 y requerimientos de dosis más altas.

En paciente con síndrome nefrótico, la pérdida de albúmina, también genera pérdida urinaria de las hormonas tiroideas y de esta manera se va a requerir incrementos de la dosis (17).

El embarazo es una condición fisiológica, en la cual los requerimientos de tiroxina libre se incrementan, como consecuencia se requiere incrementar la dosis de levotiroxina para suplir las demandas fetales. En el primer trimestre puede existir un aumento en la necesidad de levotiroxina hasta del 50%, incluso hasta la mitad del embarazo. Algunos recomiendan solicitar una prueba de embarazo en aquellas pacientes en edad reproductiva con hipotiroidismo refractario (4).

### **Causas menos frecuentes de hipotiroidismo refractario**

Otras causas resultan ser más difíciles de diagnosticar, entre ellas destacan el compromiso del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (resistencia a la hormona tiroidea) y enfermedad de Addison. En pacientes con fibrosis quística se reporta la malabsorción de LT4 (17).

Se han informado tasas en pacientes entre el 10-20% en los cuales no se identificó una causa para el uso de dosis de LT4 mayores a la estándar a pesar de una búsqueda exhaustiva (3).

#### **Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo refractario**

Como enfoque diagnóstico para los pacientes con hipotiroidismo con requerimientos mayores a 2.5 µg/kg/día, se propone en primer lugar, confirmar la persistencia de niveles séricos de TSH alta y T4L baja. Si esto se confirma, se procede a indagar sobre la adecuada adherencia y cumplimiento del régimen farmacológico indicado, así como los hábitos de consumo, pudiéndose aconsejar la ingesta de LT4 con mayor cantidad de agua, hacer énfasis en que el tiempo para el consumo de alimentos u otros medicamentos posterior a la ingesta de LT4 sea mayor para asegurar una mejor absorción o que la ingesta del medicamento sea en la noche para asegurar una mejor adherencia.

Evaluar las patologías concomitantes como la gastritis autoinmune y corregir la deficiencia de vitamina B12 si este fuera el caso. se podría adicionar al manejo la ingesta concomitante con Vitamina C, como se informó en trabajos como el de Jubiz et al. quienes sugieren que el uso concomitante de levotiroxina con ácido ascórbico (500 mg diluidos en 120 ml de agua) aumentan la absorción de esta en caso de pacientes con hipotiroidismo y gastritis, evidenciándose una disminución media de casi el 70% en los niveles de TSH sérica (18).

Si a pesar de todo lo anterior el paciente persiste con mal control tiroideo, se debería aplicar la prueba de absorción de LT4; no hay claros lineamientos y estandarización para esta prueba, y al no estar asociado con una etiología específica, no debe usarse de

manera rutinaria. En lo posible seguir un abordaje diagnóstico secuencial, así como se muestra en la Figura 1.

La prueba consiste en la administración de una única dosis de LT4, (600-1,000 µg), tomando previamente los niveles séricos basales de T4L y seguido de un control a las 2 y 4 horas posteriores. De acuerdo con la siguiente fórmula se establecerá el delta de la concentración en T4L y el porcentaje de absorción (25) (19).

$$\text{absorción de LT4} = \frac{[\text{Delta de LT4} \times 10 \times \text{volumen de distribución}]}{\text{Dosis administrada de LT4 en } \mu\text{g}} \times 100$$

En cuanto a la interpretación de los resultados es importante conocer que los valores por encima del 60% de absorción de LT4 y deltas mayores de 2.5, están relacionados con la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente (20). No obstante, un porcentaje por debajo del 60% sugiere causas corregibles de malabsorción (19).

Si la prueba evidencia una adecuada absorción de LT4, es decir un porcentaje de absorción por encima de 60, se debe cambiar el enfoque a un régimen de tratamiento supervisado, con cálculo de la dosis de 1.6 µg/kg/día, no con la dosis que el paciente venía manejado previamente, planteando como opción la administración de una única dosis semanal vigilada (por un familiar), esta opción se debe instaurar debido a que la vida media de eliminación de LT4 es de aproximadamente siete días. Esta práctica se debe evitar en pacientes con una enfermedad coronaria, por el mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares (21).

No se debe descartar una patología mental-emocional adicional, por lo que el paciente debería tener una valoración y concepto por parte de psiquiatría y/o psicología. Durante todo este proceso es de vital importancia que el paciente conozca las consecuencias de no lograr una meta en los niveles del control de las hormonas

tiroideas, así como los eventos adversos que conlleva el uso de dosis elevada de levotiroxina. Todo esto evitando hacer acusaciones, para no perder la buena relación médico-paciente y que este continúe en seguimiento y no abandone el tratamiento.

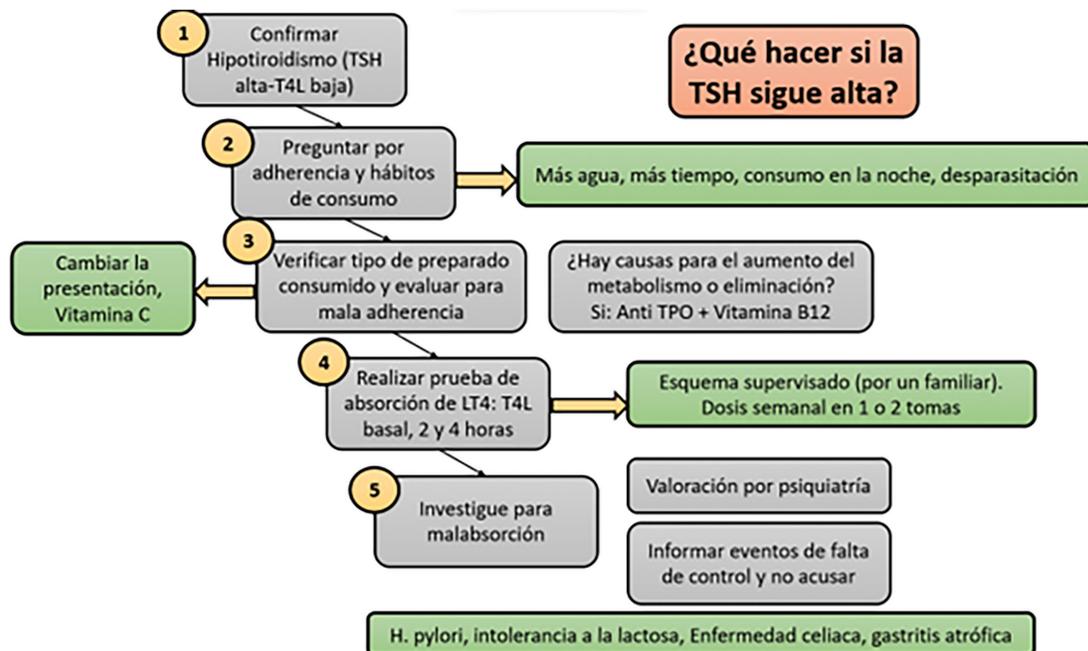
Aquellos pacientes en quienes no se identifique la causa de hipotiroidismo refractario, se debe utilizar con frecuencia la estrategia de administración parenteral de LT4, presentación que no está disponible en nuestro medio (22).

## Efectos del sobretratamiento con levotiroxina

Las dosis elevadas de LT4 tiene efectos adversos. Consecuencias a nivel cardiovascular con incremento de arritmias como fibrilación auricular (23); a nivel óseo aumenta el riesgo de osteoporosis que puede derivar en fracturas, Turner et al. demostraron una asociación significativa relacionada con la dosis de LT4 y el riesgo de fracturas (OR 1.88, IC 95 % 1.71, 2.05) (24).

## Referencias

1. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019; 365: l2006. Doi: 10.1136/bmj.l2006.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Internal Med*. 2000; 160(4): 526-534. Doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
3. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2007; 92(12): 4575-4582. Doi: 10.1210/jc.2007-1499.



**Figura 1.** Algoritmo propuesto para el enfoque diagnóstico y de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo refractario. Colaboración del Dr. Builes-Barrera

4. Centanni M, Benvenega S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest.* 2017; 40(12): 1289-301. Doi: 10.1007/s40618-017-0706-y
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1): 1-133. Doi: 10.1089/thy.2015.0020
6. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS, Graf H, Carvalho G, Montenegro R, et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. *J Endocrinol Investigat.* 2013; 36(7): 485-488. Doi: 10.3275/8810
7. Eligar V, Taylor P, Okosieme O, Leese G, Dayan C. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* 2016; 53(4): 421-33. Doi: 10.1177/0004563216642255
8. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenega S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev.* 2019; 40(1): 118-36. Doi: 10.1210/er.2018-00168
9. Robertson HMA, Narayanaswamy AKP, Pereira O, Copland SA, Herriot R, Mckinlay AW, et al. Factors contributing to high levothyroxine doses in primary hypothyroidism: An interventional audit of a large community database. *Thyroid.* 2014; 24(12): 1765-71. Doi: 10.1089/thy.2013.0661
10. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism.* 1977; 26(1): 1-8.
11. Ala S, Akha O, Kashi Z, Bahar A, Askari Rad H, Sasanpour N, et al. Changes in serum TSH and T4 levels after switching the levothyroxine administration time from before breakfast to before dinner. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 1-5. doi: 10.1155/2015/156375
12. Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Wasim S, Islam N, Haque NUI, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc.* 2008; 58(5): 258-61.
13. Benvenega S, Di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrin.* 2017; 56(1): 138-45. doi: 10.1007/s12020-017-1244-2
14. Hennessey J V, Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: Results of the Pharmacovigilance Task Force Survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and The Endocrine Society. *Endocr Pract.* 2010; 16(3): 357-70. doi: 10.4158/EP0362.OR
15. Zubarik R, Ganguly E, Nathan M, Vecchio J. Celiac disease detection in hypothyroid patients requiring elevated thyroid supplementation: A prospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(10): 825-9. Doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.011
16. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(8): 1130-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x.
17. Benvenega S, Vita R, Di Bari F, Fallahi P, Antonelli A. Do not forget nephrotic syndrome as a cause of increased requirement of Levothyroxine replacement therapy. *Eur Thyroid J.* 2015; 4(2): 138-42. Doi: 10.1159/000381310
18. Jubiz W, Ramirez M. Effect of vitamin C on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and gastritis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): E1031-4. doi: 10.1210/jc.2013-4360.
19. Gonzales KM, Stan MN, Morris JC, Bernet V, Castro MR. The Levothyroxine absorption test: a four-year experience (2015-2018) at the Mayo Clinic. *Thyroid.* 2019; 29(12): 1734-42. doi: 10.1089/thy.2019.0256.
20. Yildirim SI, Soyaltin UE, Ozgen AG. Levothyroxine absorption test results in patients with TSH elevation resistant to treatment. *Endocrine.* 2019; 64(1): 118-21.
21. Bornschein A, Paz-Filho G, Graf H, de Carvalho GA. Treating primary hypothyroidism with weekly doses of levothyroxine: a randomized, single-blind, crossover study. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56(4): 250-8. Doi: 10.1590/S0004-27302012000400006
22. Jauk B, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Molnar M, Gomez I, et al. Unusual Malabsorption of Levothyroxine. *Thyroid.* 2000; 10(1): 93-5. Doi: 10.1089/thy.2000.10.93
23. 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(1): 186-93. doi: 10.1210/jc.2009-1625.
24. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ.* 2011; 342(7805): d2238. doi: 10.1136/bmj.d2238.

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

