

**INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN ESPAÑA, COMORBILIDAD,
TRATAMIENTO Y ASOCIACION CON EFECTOS ADVERSOS DE SALUD**

INTRODUCCION

El hipotiroidismo figura entre las alteraciones endocrinológicas más frecuentes y la levotiroxina es uno de los fármacos más comúnmente utilizados en el mundo. Hay datos que sugieren que un porcentaje significativo de las personas que tienen prescrito tratamiento con levotiroxina por hipotiroidismo, presentan controles analíticos hormonales fuera de los rangos de normalidad. Por otra parte, también hay datos que sugieren que el tratamiento inadecuado, tanto por defecto como por exceso, podría asociarse a varios acontecimientos de salud adversos. Sin embargo, la escasez de estudios en este sentido, con resultados limitados y a veces controvertidos, plantea un vacío en el conocimiento.

Se ha demostrado que el sobretratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo provocando que los niveles de TSH se sitúen por debajo de lo normal se asocia a un aumento de la incidencia de fibrilación auricular (Auer et al., 2001; Kostopoulos & Effraimidis, 2024), lo cual conlleva mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y morbimortalidad cardiovascular (Gencer et al., 2020). Por otro lado el hipertiroidismo de cualquier causa provoca un aumento de la resorción ósea y de la incidencia de osteoporosis, (Einspieler et al., 2023; Ko et al., 2014; Schneider et al., 2012) sobre todo en mujeres postmenopáusicas que son el grupo de pacientes con mayor prevalencia de hipotiroidismo. Secundariamente se producen más fracturas (Heijckmann et al., 2005) Finalmente el exceso de hormonas tiroideas por su efecto neurológico está asociado a mayor susceptibilidad para la aparición de trastornos afectivos e insomnio (Hage & Azar, 2012; Shoib et al., 2021) y en algunos estudios se ha asociado también con una mayor incidencia de demencia (Yeap et al., 2012).

Con el objetivo de abordar esta incertidumbre, hemos planteado un estudio para evaluar el grado de control del tratamiento definido por los niveles de TSH y T4 libre que deberían ser normales y su asociación con eventos de salud en pacientes con hipotiroidismo, utilizando la base de datos BIFAP como herramienta clave para obtener una perspectiva más amplia y detallada.

Por ello, estudiaremos una cohorte de pacientes con hipotiroidismo en tratamiento, veremos su grado de control y dosis empleadas de levotiroxina y la compararemos con una cohorte no tratada y otra cohorte similar sin hipotiroidismo para evaluar la asociación del hipotiroidismo y de su tratamiento con el riesgo de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, osteoporosis, fracturas, trastornos afectivos, insomnio y deterioro cognitivo. Estudiaremos también otros factores analíticos como son los parámetros lipídicos (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos) y los glucémicos (HbA1c y glucemia) dada la relación entre el metabolismo lipídico y glucémico con la función tiroidea.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Estimar la prevalencia e incidencia de hipotiroidismo global así como el hipotiroidismo tratado y no tratado con levotiroxina en el periodo de estudio (2013-2023)

Objetivos secundarios

- 1 Descripción de las cohortes incidentes con hipotiroidismo tratado con levotiroxina y no tratado : datos demográficos, estilos de vida, comorbilidad, patrón de tratamiento con levotiroxina (duración, dosis etc..) y uso concomitante de otros fármacos (antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos e hipnóticos).
- 2 Estudiar el nivel de TSH en la cohorte incidente con hipotiroidismo tratado con levotiroxina antes del comienzo del tratamiento y después
- 3 Estudiar la incidencia y asociación de diversos eventos de interés en la cohorte incidente con hipotiroidismo tratado con levotiroxina y de hipotiroidismo no tratado y la cohorte control libre de hipotiroidismo: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, fracturas, osteoporosis y/o inicio de fármacos para la osteoporosis, trastornos afectivos, insomnio, deterioro cognitivo.”

METODOS

Diseño: Estudio de cohorte

Fuente de datos

El estudio se realizará en BIFAP (<http://www.bifap.org>), una base de datos poblacional longitudinal gestionada por la AEMPS que contiene datos de la historia clínica anonimizada de pacientes atendidos por médicos de atención primaria (MAP) pertenecientes al Sistema Nacional de Salud (SNS). Nueve comunidades autónomas colaboran aportando datos. Actualmente, BIFAP incluye registros sanitarios de alrededor de 12 millones de pacientes que cubren casi el 25% de la población española, con un seguimiento medio de 8,5 años. La población BIFAP es representativa de la población española en términos de edad y sexo. Los diagnósticos son codificados con CIAP y CIE 9, también se recogen parámetros de laboratorio, estilos de vida, vacunaciones, y datos sobre muerte. También están registradas las prescripciones de uso ambulatorio (Clasificación ATC) Las recetas emitidas únicamente en hospitales o entornos especializados no están disponibles. La información sobre hospitalizaciones y visitas a especialistas no se recoge de manera sistemática. No se incluye información de la asistencia médica en el ámbito privado.

Mayor detalle sobre de esta base de datos se pueden encontrar en diversas publicaciones (Salvador A et al, 2002; Maciá-Martínez MA et al 2020)

Población de estudio:

Se incluirán todos los individuos de ambos sexos, mayores de 18 años desde 2013 a 2023

- Para entrar en la población de estudio deben cumplir estos criterios:

- llevar al menos un año registrado con el médico.
- al menos un registro en los últimos tres años: esa será la fecha de entrada para la identificación de la cohorte incidente.

Cuando se cumplan estos criterios esa será la fecha de entrada para el seguimiento que permita la identificación de la cohorte incidente de hipotiroidismo.

- Se excluirán pacientes con cáncer de tiroides e hipertiroidismo anterior a esa fecha de entrada.
- Pacientes con un diagnóstico de hipotiroidismo y/o tratamiento de sustitución (levotiroxina) anterior a la fecha de entrada serán excluidos y considerados casos prevalentes de hipotiroidismo.

Identificación de la cohorte incidente de hipotiroidismo

Los individuos elegibles de la población de estudio serán seguidos desde la fecha de entrada para la identificación de la cohorte incidente hasta que ocurra el primero de los siguientes eventos:

- primer diagnóstico de hipotiroidismo o primera prescripción de levotiroxina,
- diagnóstico de exclusión (cáncer de tiroides o hipertiroidismo)
- muerte
- o final del período de estudio (2023)

La cohorte incidente de hipotiroidismo serán todos los pacientes identificados en el seguimiento de la población de estudio con un primer diagnóstico de hipotiroidismo o una primera prescripción de levotiroxina.

Posteriormente se crearán dos subcohortes que no son mutuamente exclusivas:

1.- Cohorte incidente de hipotiroidismo tratado: pacientes de la cohorte incidente de hipotiroidismo que reciban por primera vez un tratamiento de levotiroxina sin diagnóstico de hipotiroidismo anterior o con un diagnóstico de hipotiroidismo posterior. La fecha de primera prescripción de levotiroxina será la fecha de comienzo para los seguimientos a eventos de interés, y ese tiempo-persona será asignado a la cohorte incidente de hipotiroidismo tratado. Ver más abajo para pacientes que reciban primero un diagnóstico de hipotiroidismo y posteriormente tratamiento de levotiroxina.

2.- Cohorte incidente de hipotiroidismo no tratado: pacientes de la cohorte incidente de hipotiroidismo que reciban un primer diagnóstico de hipotiroidismo y sin ninguna dispensación de levotiroxina durante todo el período de seguimiento. La fecha de primer diagnóstico de hipotiroidismo será la fecha de comienzo para los seguimientos a eventos de interés, y ese tiempo-persona será asignado a la cohorte incidente de hipotiroidismo no tratado.

El tiempo-persona de pacientes que reciban primero un diagnóstico de hipotiroidismo y posteriormente una prescripción de levotiroxina será asignado a la cohorte incidente de hipotiroidismo no tratado hasta la fecha de la primera prescripción de levotiroxina, fecha a partir de la cual el tiempo-persona será asignado a la cohorte incidente de hipotiroidismo tratado.

Identificación de la cohorte de población control:

De la misma población de estudio donde identificamos la cohorte de hipotiroidismo, se seleccionará una muestra aleatoria de 4 individuos apareados por cada paciente de la cohorte de hipotiroidismo con el mismo año de nacimiento y sexo asignándoles la fecha de comienzo de su respectivo match (no tendrán historia de hipotiroidismo ni tratamiento de sustitución antes de la fecha de comienzo para los seguimientos a eventos de interés).

Seguimiento a eventos de estudio:

Con el fin de que los individuos de las cohortes de estudio tengan teóricamente un mínimo de un año de seguimiento, excluirémos aquellos con fecha de comienzo en el año 2023.

Las cohortes de estudio (hipotiroidismo tratado, no tratado y cohorte control sin HT) se seguirán desde su fecha de comienzo hasta que ocurra el primero de los siguientes hechos:

- eventos de interés (serán seguimientos independientes para cada evento):
 - fibrilación auricular
 - insuficiencia cardíaca
 - fractura vertebral o aplastamiento, fractura de fémur, pelvis y de muñeca
 - osteoporosis y/o inicio de fármacos para la osteoporosis
 - trastornos afectivos
 - insomnio
 - deterioro cognitivo

- eventos de exclusión
 - cáncer de tiroides
 - hipertiroidismo
 - hipotiroidismo y/o tratamiento de sustitución (solo en la cohorte de población control)
 - muerte
 - Fin de estudio (diciembre 2023)

Variables del estudio:

- Datos demográficos: sexo, edad, tabaquismo, peso, altura y consumo de alcohol.

- Uso de medicamentos seleccionados: Levotiroxina y tratamientos hormonales sustitutivos, antiresortivos (bifosfonatos y tratamientos para osteoporosis), calcio, vitamina D, antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, estatinas. Estas variables se medirán al comienzo del estudio (baseline), es decir cuando empieza el tratamiento (en la cohorte tratada) y en la fecha de entrada en estudio en las otras cohortes. Y el uso anterior de determinados medicamentos (ej. antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos e hipnóticos) se medirán también en un periodo anterior a la entrada en el estudio

- Determinaciones analíticas: Para estimar el grado de control del tratamiento posterior se obtendrán todos los valores de TSH durante el periodo de estudio seguimiento y en el año anterior. También se recogerán los valores de T4 libre, glucemia, HBA1C, lípidos que se

medirán tanto al comienzo del estudio (baseline) como al final del seguimiento (ej fecha de evento o censura)

- Comorbilidad: cardiovasculares (Fibrilación auricular, Insuficiencia), cáncer, endocrinas (diabetes, dislipemia, hipertiroidismo), osteoarticulares (OA, AR, osteoporosis), fracturas trastornos afectivos, insomnio, deterioro cognitivo. . Estas variables se medirán al comienzo del estudio (baseline), es decir cuando empieza el tratamiento (en la cohorte tratada) y en la fecha de entrada en estudio en las otras cohortes.

- Visitas de consulta previa, derivaciones y hospitalizaciones.

Las variables generales, y de comorbilidad se medirán en el historial hasta el comienzo del seguimiento a eventos (baseline). El uso de determinados medicamentos (ej. antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e hipnóticos) se medirá también en una ventana anterior al comienzo del seguimiento a eventos.

Control del hipotiroidismo:

Los valores de TSH son el marcador más sensible del control del estado tiroideo. Existen varias estrategias posibles para su análisis. Por un lado se pueden incluir todas las medidas de TSH encontradas y utilizarlas para calcular un valor ponderado anual como sugiere Flynn et al. . Otra posibilidad es tratar los valores de TSH como una covariable medida que varía en el tiempo (Thayakaran et al). No obstante, nuestra idea es intentar usar todas las medidas de TSH encontradas y una vez normalizadas y sometidas a una transformación logarítmica usar un modelo lineal mixto con intercepto y pendiente aleatoria para estudiar la evolución de estas medidas a lo largo del tiempo. Esto nos permitirá determinar la pendiente de la recta medida en unidades por año y su intervalo de confianza. El modelo mixto permite introducir simultáneamente en el modelo efectos fijos y aleatorios. En nuestro caso, cada individuo tendrá múltiples medidas a lo largo del tiempo, por lo que tanto el individuo como la variable tiempo se introducirían como efectos aleatorios. El resto de los factores, incluyendo la cohorte a la que pertenece o las covariables medidas al inicio del seguimiento se podrán introducir como efectos fijos, y el efecto de estas variables sobre la pendiente se analizará mediante la introducción de términos de interacción de estas variables con el tiempo (Taylor et al.). Hay que tener en cuenta que solamente aquellos individuos con al menos dos mediciones durante el periodo de estudio que disten más de seis meses entre ellas serán incluidos en este análisis, lo cual limitará la generalización de los resultados. Del mismo modo, la validez de los resultados del análisis dependerá de la validez de los valores registrados para estas determinaciones, lo cual, hasta donde llega nuestro conocimiento, no ha sido estudiado con profundidad en BIFAP.

ANALISIS

Medida de Incidencia-prevalencia:

La tasa de incidencia de hipotiroidismo total, así como el tratado y no tratado en cada año del periodo de estudio; se estimará dividiendo el número de casos incidentes identificados a lo largo de cada año por el número de años-persona de seguimiento

acumulados durante este mismo año. También calcularemos la prevalencia en cada año del periodo de estudio

Medida de evento de interés:

Estimaremos las tasas de incidencia para cada evento dividiendo el número de personas con eventos entre el número total de años-persona de seguimiento, estratificadas por edad, sexo y cohorte de estudio, asumiendo una distribución de Poisson para estimar los intervalos de confianza de estas incidencias.

Además, realizaremos un análisis de supervivencia de Kaplan y Meier para estudiar el riesgo acumulado de cada evento en las distintas cohortes a lo largo del periodo de estudio. Seguidamente, se utilizará un modelo de regresión multivariado de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la asociación de cada evento con hipotiroidismo tratado y no tratado ajustados por factores de riesgo específicos para cada evento.

Calculo del tamaño de la cohorte de estudio

Teniendo en cuenta el tamaño de BIFAP, entre 10-12 millones de pacientes y el tiempo de seguimiento de 5 años, en ese tiempo-persona del estudio, esperamos identificar una cohorte incidente de hipotiroidismo de al menos 100,000 pacientes, basándonos en las estimaciones publicadas. Un meta-análisis de varios estudios europeos presentan una incidencia media de **hipotiroidismo** 226.2 (222.26-230.17) por 100.000 año y una prevalencia media de 5.05% (3.01-3.09) (Garmendia et al 2014). En otro estudio se estima una prevalencia nacional de hipotiroidismo para 1999, de 4.33 casos por 1000 habitantes, en España (Morant-Ginestar et al 2001) .

En cuanto a los outcomes, se revisaron las estimaciones publicadas, entre ellas:

En estudios que utilizan una base de datos de atención primaria similar a BIFAF, pero en el Reino Unido reportan una incidencia de **fibrilación auricular** crónica(FA) de 1.7 per 1000 personas año en 1996 (Ruigómez et al,2002) , y otro posterior incluyendo todo tipo de FA en 2004-2018, estima la incidencia de FA en población general de 4.52 casos por 1000 personas-año (Mendonça SC et al 2020).

En una revisión sistemática de estudios sobre **fallo cardiaco** se reporta una incidencia media que varía desde 0.5 a 16 casos 1000 personas-año dependiendo si se incluyen pacientes de todas las edades o solo adultos mayores respectivamente(Emmons-Bell S et al 2022)

La prevalencia de **osteoporosis** en Taiwán fue de 1.63%, en hombres y 11,3% en mujeres en 2000, y la incidencia variaba de 7.8 a 3.9 por 1000 personas-año, según si tenían ansiedad o no. (Hong Jhe C et al 2016). En UK , usando la base de datos de CPRD, en 2018 la incidencia de osteoporosis vario de 5.3 a 3.2 por 1000 personas año para población con o sin asma respectivamente (Chalitsion CV, 2021)

La incidencia general de **fractura de cadera** por 1.000 personas-año en la población Gran Bretaña, fue de 1,31 (IC del 95%: 1,28 a 1,33). La incidencia aumentó con la edad (4,61 en mayores de 70 años) y fue mayor en mujeres (1,80; IC 95% 1,76-1,84) que en hombres (0,72; IC 95% 0,69-0,75) (Cea_Soriano et al 2014)

Las estimaciones de incidencia/prevalencia de **discapacidad cognitiva** son muy variables como presenta la revisión hecha Roberts R et al en 2013, según grado de discapacidad y rango de edad. Y pueden variar de 5.1 a 168 casos por 1000 personas-años.

El **insomnio** o problemas del sueño han ido en aumento en los últimos años. Datos de Medicare presentan un incremento de los diagnósticos médicos de insomnio de 3.9% en 2006 a 6.2% en 2013 (Dolheide JA, 2020)

Plan de extracción, gestión y análisis de los datos en etapas.:

Etapa 0: Obtención de los datos por el equipo BIFAP, basado en criterios de inclusión/exclusión para identificación de cohortes de estudio y plantillas con las características de las variables necesarias y ficheros de análisis

Etapa 1.- Generación del fichero de análisis, recodificación y manejo de variables. Análisis de datos, creación de un informe con tablas de resultados y estudio estadístico: 4-6 meses

Etapa 2.- Discusión y revisión del informe por equipo investigador. Elaboración de manuscritos con resultados y discusión: 3 meses

Etapa 3.- Envío a publicación: 1 mes

El equipo investigador dispone de los recursos necesarios y la experiencia para realizar adecuadamente los análisis de datos y elaboración de manuscritos.

Limitaciones :

- Falta de completitud de datos, en concreto de analíticas de la función tiroidea que precisan ser normalizadas
- No se explora la causa de hipotiroidismo
- Infra-registro de hipotiroidismos subclínico
- Se miden las variables de comorbilidad y uso de otros fármacos al comienzo del seguimiento pero muchas de estas pueden variar en el tiempo
- El seguimiento puede que no sea suficiente para detectar con precisión alguno de los outcomes

Implicación en la interpretación de los resultados:

El tener información mas actual sobre la incidencia y prevalencia de hipotiroidismo tratado y no tratado permitirá ampliar el conocimiento sobre esta enfermedad y evaluar necesidad de servicios necesarios.

También, el estudiar que factores se asocian con el buen control de tratamiento o no de esta patología puede permitir influir sobre ellos para su mejora.

Asimismo, la evaluación de riesgo de eventos asociados al perfil de tratamiento, puede permitir actuar sobre su prevención.

REFERENCIAS

Auer, J., Scheibner, P., Mische, T., Langsteger, W., Eber, O., & Eber, B. (2001). Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 142(5), 838–842.

<https://doi.org/10.1067/mhj.2001.119370>

BIFAP. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [Internet] [consultado 7 Febrero 2024]. Disponible en: <http://www.bifap.org/>

Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(20):2055-2065. doi:10.1001/jama.2015.5161

Cea Soriano L, Ruigómez A, Johansson S, and García Rodríguez LA. Study of the Association Between Hip Fracture and Acid-Suppressive Drug Use in a UK Primary Care Setting. *Pharmacotherapy* 2014;34(6):570–581) doi: 10.1002/phar.1410

Chalitsios CV, McKeever TM, Shaw DE. Incidence of osteoporosis and fragility fractures in asthma: a UK population-based matched cohort study. *Eur Respir J* 2021; 57: 2001251.

Díez JJ, Iglesias P. Control of Thyroid Dysfunction in Spanish Population Registered in the Primary Care Clinical Database: An Analysis of the Proportion of Patients with Thyrotropin Values Outside the Reference Range. *Horm Metab Res.* 2023;55(3):184-190. doi:10.1055/a-2014-4589

Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020 Mar;26(4 Suppl):S76-S84.

Einspieler, H., Walter, C., Hacker, M., Karanikas, G., & Tamandl, D. (2023). Effects of short- and long-term TSH suppression on lumbar bone mineral density in both genders using PET/CT. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50118-z>

Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart.* 2022 Aug 11;108(17):1351-1360. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320131. PMID: 35042750; PMCID: PMC9380485.

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. doi:10.1210/jc.2009-1625

Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24423323.

Gencer, B., Moutzouri, E., Blum, M. R., Feller, M., Collet, T. H., Delgiovane, C., da Costa, B. R., Buffle, E., Monney, P., Gabus, V., Müller, H., Sykiotis, G. P., Kearney, P., Gussekloo, J., Westendorp, R., Stott, D. J., Bauer, D. C., & Rodondi, N. (2020). The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Medicine*, 133(7), 848-856.e5. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2020.01.018>

Gong IY, Atzema CL, Lega IC, et al. Levothyroxine dose and risk of atrial fibrillation: A nested case-control study. *Am Heart J.* 2021;232:47-56. doi:10.1016/j.ahj.2020.09.016

Green ME, Bernet V, and Cheung J (2021) Thyroid Dysfunction and Sleep Disorders. *Front. Endocrinol.* 12:725829. doi: 10.3389/fendo.2021.725829

Hage, M. P., & Azar, S. T. (2012). The link between thyroid function and depression. *Journal of Thyroid Research*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/590648>

Heijckmann, A. C., Huijberts, M. S. P., Geusens, P., de Vries, J., Menheere, P. P. C. A., & Wolffenbuttel, B. H. R. (2005). Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology*, 153(1), 23–29. <https://doi.org/10.1530/EJE.1.01933>

Hong-Jhe C, Chin-Yuan K, Ming-Shium T, Fu-Wei W, Ru-Yih C, Kuang-Chieh H, Hsiang-Ju P, Ming-Yueh C, Pan-Ming C, Chih-Chuan P. The incidence and risk of osteoporosis in patients with anxiety disorder: A Population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(38):e4912

Ko, Y. J., Kim, J. Y., Lee, J., Song, H. J., Kim, J. Y., Choi, N. K., & Park, B. J. (2014). Levothyroxine dose and fracture risk according to the osteoporosis status in elderly women. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 47(1), 36–46. <https://doi.org/10.3961/JPMMPH.2014.47.1.36>

Kostopoulos, G., & Effraimidis, G. (2024). Epidemiology, prognosis, and challenges in the management of hyperthyroidism-related atrial fibrillation. *European Thyroid Journal*, 13(2). <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0254>

Maciá-Martínez MA, Gil M, Huerta C, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29: 1236-1245. <https://doi.org/10.1002/pds.5006>

Mendonça SC, Saunders CL, Lund J, Mant J, Edwards D. Temporal trends in incidence of atrial fibrillation in primary care records: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020 Dec 23;10(12):e042518.

Morant Ginestar C, Criado-Álvarez JJ, García-Pina R y Pérez Garrido B. Estimación de la prevalencia de Hipotiroidismo en España a partir del consumo de Hormonas Tiroideas (1996-1999) *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75: 337-344.

Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):753-72. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003. PMID: 24094295; PMCID: PMC3821397.

Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA.-Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002, 55:358-363.

Salvador A, et al. The BIFAP project: database for pharmaco-epidemiological research in primary care. *Atención Primaria* 2002; 30: 655–661.

Schneider, R., Schneider, M., Reiners, C., & Schneider, P. (2012). Effects of Levothyroxine on Bone Mineral Density, Muscle Force, and Bone Turnover Markers: A Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(11), 3926–3934. <https://doi.org/10.1210/JC.2012-2570>

Shin DW, Suh B, Lim H, Yun JM, Song SO, Park Y. J-Shaped Association Between Postoperative Levothyroxine Dosage and Fracture Risk in Thyroid Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(6):1037-1043. doi:10.1002/jbmr.3407

Shoib, S., Ahmad, J., Wani, M. A., Ullah, I., Tarfarosh, S. F. A., Masoodi, S. R., & Ramalho, R. (2021). Depression and anxiety among hyperthyroid female patients and impact of treatment. *Middle East Current Psychiatry*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/S43045-021-00107-7>

Taylor PN, Sayers A, Okosieme O, et al. Maturation in Serum Thyroid Function Parameters Over Childhood and Puberty: Results of a Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2508-2515. doi: 10.1210/jc.2016-3605. PMID: 28472343; PMCID: PMC5505201.

Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 2019;366:l4892. Published 2019 Sep 3. doi:10.1136/bmj.l4892

Turner MR, Camacho X, Fischer HD, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ*. 2011;342:d2238. Published 2011 Apr 28. doi:10.1136/bmj.d2238

Yan Z, Huang H, Li J, Wang J. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):115-125. doi:10.1007/s00198-015-3221-z

Yeap, B. B., Alfonso, H., Chubb, S. A. P., Puri, G., Hankey, G. J., Flicker, L., & Almeida, O. P. (2012). Higher free thyroxine levels predict increased incidence of dementia in older men: The health in men study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(12). <https://doi.org/10.1210/JC.2012-2108>.