

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

DETECCION DE DISFUNCION TIROIDEA SUBCLINICA
EN ADMISIONES HOSPITALARIAS CON LA MEDICION
DE HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO COMO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. DANIEL CUEVAS RAMOS

TUTOR:

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO



INCMNSZ

MEXICO, D. F., SEPTIEMBRE DE 2005

m347996



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



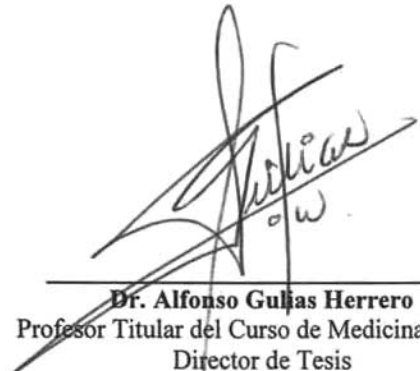
INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.




Dr. Luis Escanga Domínguez
Director de Enseñanza

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
CENTRO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.


Dr. Alfonso Gujás Herrero
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Director de Tesis

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: DANIEL CUEVAS RAMOS
FECHA: 21/09/05
FIRMA: [Handwritten Signature]

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al director de esta tesis, Dr. Alfonso Gullías Herrero, el haberme sugerido su idea de hacer esta estimulante revisión clínica, por poner a mi disposición todas las facilidades para llevarla a cabo y por su pedagógica supervisión durante el desarrollo de la misma.

Agradezco al Dr. Armando Flores Rebollar sus observaciones críticas y sugerencias.

Agradezco el amoroso respaldo de mis padres, de mis hermanas y de mi hermano, con inalterable cariño para todos.

A la Dra. Xeilý Zárate, por su amor, que significa una constante motivación para mí.

A la Dra. Mariana Chávez y a la Dra. Alethse de la Torre por su importante orientación durante el análisis estadístico incluido en este trabajo.

A la Dra. Martha Medina Lomelí, por su favorable respuesta, incondicional e inmediata.

Finalmente, pero con especial relevancia, agradezco a este prestigioso Instituto, que en su conjunto siempre se ha comportado como un gran maestro y amigo, por su incondicional apoyo brindado en situaciones difíciles y por permitirme concluir con este periodo de mi formación médica. En especial, deseo expresar mi gratitud, por la orientación y apoyo que de su parte he recibido, a su director, Dr. Fernando Gabilondo Navarro; al Dr. Juan A. Rull Rodrigo, director de medicina, al Dr. Luis F. Uscanga Domínguez, director de enseñanza, al Dr. Raúl Rivera Moscoso, jefe del departamento de educación médica continua, al Dr. Sergio Ponce de León Rosales, subdirector de servicios paramédicos, al Dr. Eduardo Carrillo Maravilla, médico adscrito de la dirección médica de medicina y, al Dr. Eucario León Rodríguez, jefe del departamento de oncología.

Daniel Cuevas.

La mística del Instituto

Entrega del pensamiento y la acción sin límite de tiempo.

Imprimir profundo sentido humano a la atención de los enfermos.

Mantener permanente apego a la más estricta ética profesional.

Luchar por el prestigio de la Institución antes del propio.

Sentir orgullo de pertenecer a la Institución.

Sentir a la Institución como el Alma Mater que alimenta nuestro espíritu con la

Ciencia y señala los caminos que nos hacen personas

más creativas y humanas.

Establecer lazos afectuosos de amistad con los compañeros de trabajo.

Contribuir intencionadamente a mantener el ambiente de amable convivencia y

respeto entre los que en ella laboran.

Favorecer la devoción, cariño y respeto de la Institución que nos formó.

Procurar que el esfuerzo que cada cual realiza en la Institución contribuya a la

solución de los problemas nacionales de salud.

Conservar a lo largo de la vida el apego a todos los principios enunciados.

Dr. Salvador Zubirán Anchondo.

ÍNDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	7
ESPECIFICIDAD DE LA TSH	8
SENSIBILIDAD DE LA TSH	8
INTERVALOS DE REFERENCIA DE LA TSH	8
DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA	9
DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA	10
USO CLÍNICO DE LA MEDICIÓN DE TSH SÉRICA	10
DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO	11
DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LOS ANCIANOS	12
DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN EL PACIENTE ENFERMO	14
COSTO-EFECTIVIDAD DE LA DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA CON TSH	15
TRATAMIENTO EN EL DISTIROIDISMO SUBCLÍNICO	15
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	18
FUNDAMENTOS EN CONTRA DE LA DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA CON TSH	18
FUNDAMENTOS A FAVOR DE LA DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA CON TSH	18
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVOS PARTICULARES	21
PACIENTES Y MÉTODOS	22
DISEÑO DEL ESTUDIO Y DEFINICIÓN DE CONCEPTOS	22
MÉTODO UTILIZADO PARA LA MEDICIÓN DE LA TSH	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
RESULTADOS	25
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	25
RESULTADOS OBTENIDOS CON LA TSH	27
DESCRIPCIÓN NUMÉRICA DE LOS VALORES DE TSH	28
RESULTADOS SEPARADOS POR GÉNERO	28
DESENLACES OBTENIDOS	30
RESULTADOS SEPARADOS POR EL ÁREA DE INGRESO	32
RESULTADOS OBTENIDOS CON DISTINTOS RANGOS DE NORMALIDAD	33
LA EDAD Y LOS RESULTADOS DE TSH	34
LAS COMORBILIDADES Y LOS RESULTADOS DE TSH	36
LOS MOTIVOS DE INGRESO, DIAGNÓSTICOS DE EGRESO Y LA TSH	37
RESUMEN DE LOS RESULTADOS	39

DISCUSIÓN	40
FUNDAMENTOS A FAVOR DE LA DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA CON TSH	40
FUNDAMENTOS EN CONTRA DE LA DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA CON TSH	41
OTROS ASPECTOS RELEVANTES	42
RANGO DE NORMALIDAD PARA LA TSH	42
LA IMPORTANCIA DEL CUADRO CLÍNICO	44
PACIENTES CON “ENFERMEDAD NO TIROIDEA”	44
LIMITACIONES DE ESTE TRABAJO	45
CONCLUSIONES	46
ANEXOS	48
TABLA 1. COMORBILIDADES REGISTRADAS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA	48
TABLA 2. RELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) CON DISFUNCIÓN TIROIDEA	49
TABLA 3. PRINCIPALES MEDICAMENTOS UTILIZADOS Y SU RELACIÓN CON DISFUNCIÓN TIROIDEA	49
TABLA 4. MOTIVOS DE INGRESO A LA CONSULTA EXTERNA	50
TABLA 5. MOTIVOS DE INGRESO A HOSPITALIZACIÓN	50
TABLA 6. DIAGNÓSTICOS DE EGRESO EN HOSPITALIZACIÓN	51
TABLA 7. DIAGNÓSTICOS REALIZADOS EN LA CONSULTA EXTERNA	51
TABLA 8. TOTAL DE MEDICAMENTOS REGISTRADOS	52
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	53
COINCIDENCIAS NUMÉRICAS EN EL ESTUDIO	53
REFERENCIAS	54

INTRODUCCIÓN

La hormona estimulante de tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) o tirotropina, es una glicoproteína con peso molecular de 28000, secretada por la hipófisis anterior para estimular la secreción de las hormonas tiroideas. Como ocurre con otras hormonas glicoprotéicas (hormona foliculo estimulante, hormona luteinizante o la gonadotropina coriónica humana), la TSH está conformada por dos subunidades diferentes, una cadena alfa y una cadena beta, unidas por enlaces no covalentes. La estructura primaria de la subunidad alfa de la tirotropina y de las gonadotropinas, es la misma, mientras que la subunidad beta es diferente. La subunidad beta es la responsable de la especificidad biológica e inmunológica de estas hormonas.

La síntesis y liberación de TSH esta controlada por los niveles circulantes de las hormonas tiroideas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3); así como por el factor liberador de tirotropina hipotalámico (TRH). A su vez, las hormonas tiroideas regulan la secreción hipofisiaria de TSH por un mecanismo de regulación negativa, lo cual quiere decir que pequeños cambios en la concentración de tiroxina y triyodotironina producirán cambios recíprocos importantes en la concentración sérica de TSH. Como resultado de este mecanismo neuroendocrino y asumiendo que no existe enfermedad hipofisiaria o hipotalámica, la función tiroidea es adecuadamente evaluada con la medición de TSH sérica. Por ejemplo, el incremento en la concentración sérica de TSH es el mejor y más temprano marcador de hipotiroidismo primario.

Por más de 25 años, los métodos de medición de hormona estimulante de tiroides, eran capaces de detectar elevaciones de TSH sólo relacionadas con el hipotiroidismo primario. Posteriormente, los ensayos de segunda y tercera generación fueron más sensibles y permitieron detectar niveles cada vez menores, típicos de hipertiroidismo. Los métodos actuales, de cuarta generación, utilizan ensayos inmunométricos capaces de detectar niveles de TSH hasta de 0.001 $\mu\text{UI/L}$, cuya sensibilidad además de detectar el rango de valores entre hipotiroidismo e hipertiroidismo, ha permitido identificar individuos con enfermedad subclínica. Además de la TSH, la función tiroidea se puede evaluar con una o más de las siguientes pruebas:

- Concentración total de tiroxina (TT4)
- Concentración total de triyodotironina (TT3)
- Concentración de tiroxina libre (FT₄)
- Concentración de triyodotironina libre (FT₃)

Prácticamente toda la concentración de T4 (99.97%) circula unida a tres proteínas sanguíneas, la globulina fijadora de tiroxina (*thyroxine binding globulin, TBG*), la pre-albúmina fijadora de tiroxina también llamada transtiretina (*thyroxine-binding prealbumin, TBPA*), y la albúmina. La tiroxina que no se encuentra unida a proteínas se le denomina fracción libre y es la fisiológicamente activa. En la actualidad, está demostrado que la medición de TSH es una prueba más sensible que la fracción libre de tiroxina (FT₄) para la detección de hipo e hipertiroidismo. En consecuencia, algunos países actualmente promueven la tirotropina como la primera estrategia para el diagnóstico de disfunción tiroidea en pacientes ambulatorios^[1,2,48], mientras que otros países aún prefieren solicitar tanto TSH como FT₄, ya que solicitar únicamente la TSH puede omitir a los pacientes con hipotiroidismo central o pacientes con tumores hipofisarios secretores de tirotropina.

Especificidad de la TSH

El ensayo de medición para TSH no es totalmente específico pues en ocasiones los anticuerpos utilizados se confunden y detectan epítopes¹ de isoformas anormales de TSH secretados por algunos individuos eutiroideos o en pacientes con enfermedades hipofisarias. Por ejemplo, existen anticuerpos heterófilos como las inmunoglobulinas anti-animal^[3] que se producen por antígenos bien definidos en personas con exposición laboral, antecedente de infecciones o ciertos tratamientos. También pueden existir problemas técnicos en el laboratorio donde se realiza la medición por el inadecuado procesamiento de la muestra, particularmente en el paso de lavado, donde puede existir contaminación de la superficie externa de los tubos lo que produce una sobrestimación de la concentración de tirotrópina.

Actualmente existen guías generales para la adecuada medición de tirotrópina en los laboratorios^[3] así como los ensayos inmunométricos utilizan anticuerpos monoclonales contra la TSH que prácticamente eliminan respuestas cruzadas contra otras hormonas con glicoproteínas similares, e incluso, utilizan anticuerpos que neutralizan el efecto de anticuerpos anti-animal que pudieran estar presentes en el individuo estudiado, por lo que la especificidad del método de medición de TSH alcanza hasta el 92% cuando el estudio se solicita para confirmar la sospecha de enfermedad tiroidea^[4].

Sensibilidad de la TSH

La sensibilidad funcional es el criterio que debe influir en la selección del método con el que se medirá la TSH y se basa en la capacidad para determinar el límite de detección de TSH más bajo posible en el ensayo^[5]. De ser posible, se recomienda seleccionar un método de tercera o cuarta generación, con una sensibilidad funcional $\leq 0.02 \mu\text{UI/L}$. En efecto, este método fue el que se utilizó para realizar las mediciones, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), donde se llevó a cabo el presente estudio.

Intervalos de Referencia de la TSH

Aunque recientemente se describieron las diferencias en los niveles de TSH con respecto al género, la edad y distintos grupos étnicos^[6], en la práctica diaria son factores por los que no se considera necesario ajustar los intervalos de referencia. Los niveles de TSH tienen una variación diurna con un máximo que ocurre durante la noche y un nadir entre las 10:00 y 16:00 horas, el cual se aproxima al 50% del valor pico^[7]. Esta variación biológica no influye en la interpretación diagnóstica del resultado de la prueba ya que la mayoría de las mediciones de TSH se realizan entre las 08:00 y las 18:00 horas y los intervalos de referencia se establecieron en muestras colectadas durante estos periodos de tiempo. El valor promedio en la población abierta es de $\sim 1.5 \mu\text{UI/L}$, con un rango que varía de 0.4 a $4.0 \mu\text{UI/L}$ ^[5,6,8,9].

Límite superior de la TSH

En virtud de que en las pasadas dos décadas han mejorado tanto la sensibilidad como la especificidad de los ensayos inmunométricos, el límite superior de la TSH ha disminuido desde ~ 10 a ~ 4.0 - $4.5 \mu\text{UI/L}$ (hasta $3.5 \mu\text{UI/L}$ en el INCMNSZ). Desde hace varios años se ha sugerido disminuir el límite superior de TSH hasta $2.5 \mu\text{UI/L}$ ^[8,10] y, resulta interesante que, recientemente, se ha tratado de incorporar el ultrasonido tiroideo para correlacionar las características de la glándula con el resultado de tirotrópina^[11,12]. Generalmente, la glándula no muestra alteración mientras el límite superior de TSH se encuentre con un valor máximo entre 3.35 a $3.77 \mu\text{UI/L}$.

¹ Los epítopes son las partes de un antígeno que entran en contacto con el anticuerpo o el receptor de células T.

Límite inferior de la TSH

Estudios actuales sugieren que el rango entre 0.1 a 0.4 $\mu\text{UI/L}$ puede representar un exceso de hormonas tiroideas y, en pacientes ancianos, predisponer para el desarrollo de fibrilación auricular y mayor mortalidad cardiovascular^[13,14,16,45,49]. Por ello, es importante determinar un corte no menor a 0.4 $\mu\text{UI/L}$ como anormal (en el INCMNSZ es de 0.3 mUI/L).

Tabla 1. Clasificación de Disfunción Tiroidea.

Tipo	Criterio Bioquímico	
	Nivel de TSH	Nivel de hormonas tiroideas
Hipertiroidismo manifiesto	Bajo o indetectable*	Elevación de FT ₄ o FT ₃
Hipertiroidismo subclínico	Bajo o indetectable*	Normales (FT ₄ o FT ₃)
Hipotiroidismo manifiesto	Elevada*	FT ₄ Baja
Hipotiroidismo subclínico	Elevada*	FT ₄ Normal

* El corte varía según la literatura revisada. FT₄ = fracción libre de tiroxina, FT₃ = fracción libre de triyodotironina; TSH = hormona estimulante de tiroidea. Adaptado de la referencia [4]

Disfunción tiroidea subclínica

La disfunción tiroidea subclínica es un diagnóstico bioquímico, el cual se refiere a los casos con niveles de hormonas tiroideas anormales en pacientes que no tienen signos o síntomas clínicos específicos de enfermedad tiroidea y, además, carecen de diagnóstico o tratamiento previo por distiroidismo. De acuerdo a los resultados de las pruebas de función tiroidea, se clasifica en hipotiroidismo o hipertiroidismo subclínicos. El grado más leve de disfunción tiroidea se ha denominado *hipotiroidismo subclínico*, el cual puede ser definido como una “elevación” de TSH con una concentración de FT₄ dentro del rango normal. Puede estar asociado, o no, a síntomas poco específicos o muy discretos de deficiencia de hormonas tiroideas, como fatiga o dificultad para perder peso. Más del 75% de estos pacientes tienen elevación moderada de TSH (5-10 $\mu\text{UI/L}$), y del 50% al 80% tienen anticuerpos antiperoxidasa positivos, dependiendo de la edad, sexo y niveles de tirotrópina^[15]. Por otro lado, el *hipertiroidismo subclínico* se refiere a la “supresión” de TSH con niveles circulantes de hormonas tiroideas dentro de rango normal^[4] (Tabla 1). En algunos pacientes existen complicaciones como arritmias^[49] u osteoporosis^[46], particularmente en ancianos, con incremento en la mortalidad general^[14]. Los cortes para definir “elevación” o “supresión” de TSH varían según la literatura revisada. En algunos casos, el rango normal es de 0.3 a 5.1 $\mu\text{UI/L}$ ^[15], en otros de 0.1 a 4.5 $\mu\text{UI/L}$ ^[6], e incluso, los servicios preventivos de Estados Unidos consideran un rango normal de 0.1 a 6.5 $\mu\text{UI/L}$ ^[4]. Cualquier variación por arriba o por abajo de los límites considerados como normales, en cada institución, permite hacer el diagnóstico de disfunción tiroidea subclínica en el paciente “asintomático”. El término –asintomático– se encierra entre comillas porque el clínico deberá de estar alerta para detectar signos de disfunción tiroidea inespecíficos^[17,18] (Tabla 2), como pueden ser fatiga, obesidad, alteraciones menstruales, dificultad para perder peso, o constipación, particularmente en la población de *alto riesgo* para enfermedad tiroidea como es el caso de personas mayores de 65 años, mujeres en el periodo post-parto, individuos con exposición a dosis altas de radiación (> 20 mGy), y en pacientes con síndrome de Down^[4]. Asimismo, se consideran de *alto riesgo* las personas con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, anemia perniciosa, diabetes mellitus e insuficiencia suprarrenal^[18]. También se han descrito estudios de laboratorio que pueden sugerir distiroidismo y que deben tenerse presentes. Por ejemplo, hipercolesterolemia, hiponatremia,

anemia, elevación de las enzimas creatininfosfokinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (DHL), así como la presencia de hiperprolactinemia, sugieren hipotiroidismo. Por otro lado, el hipertiroidismo conviene sospecharse en pacientes con hipercalcemia, elevación de fosfatasa alcalina o con elevación de transaminasas hepáticas. Cualquiera de estos hallazgos clínicos o de laboratorio, justifican las pruebas de función tiroidea, particularmente si ocurren en combinación, están presentes durante dos semanas o más, no existe una explicación evidente, o cuando ocurren en el paciente con los riesgos para distiroidismo mencionados anteriormente.

DetECCIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA

La detección de disfunción tiroidea se define como la búsqueda de enfermedad en la población asintomática, que no se conoce con alguna forma de distiroidismo. La disfunción tiroidea es común en los adultos^[8,18] (Tabla 3) y con frecuencia da lugar a sintomatología clínicamente evidente. Cuando el hipotiroidismo y el hipertiroidismo son clínicamente detectables, se diagnostica con certeza al solicitar pruebas de función tiroidea, sin embargo, en la mayoría de los casos el distiroidismo se manifiesta con síndromes que varían considerablemente de paciente a paciente, tanto en sus características como en su severidad. Esto es así por que la mayoría de los síntomas y signos son poco específicos y progresan lentamente. Si se diagnostican sólo los casos con síntomas claros, un gran porcentaje de la población afectada permanecerá sin detectarse.

Tabla 2. Síntomas y signos comunes de disfunción tiroidea.

Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Fatiga	Fatiga
Aumento de peso	Perdida de peso
Intolerancia al frío	Intolerancia al calor
Resequedad cutánea	Hiperhidrosis
Resequedad o caída de cabello	Cabello delgado
Depresión	Nerviosismo
Demencia	Insomnio
	Tembor
Calambres musculares y mialgias	Debilidad muscular
Edema	Disnea
Bradicardia	Palpitaciones
	Taquiarritmias auriculares o
	Taquicardia
Constipación	Hiperdefecación
Irregularidad menstrual	Irregularidad menstrual
(por ejemplo: menorragia)	(por ejemplo: hipomenorrea)
Infertilidad	

Adaptado de la referencia [18]

Uso clínico de la medición de TSH sérica

Es prioritario considerar varios aspectos para realizar un uso clínico adecuado de la medición de TSH sérica. El *primero* de ellos, es el objetivo para el cual se está solicitando la TSH. No es lo mismo un estudio para detección (o tamizaje) que para obtener un diagnóstico de enfermedad. La TSH puede ser anormal en situaciones que no necesariamente son debidas a hipo o hipertiroidismo, sino que se explican por algún otro aspecto biológico (Tabla 4)^[19] o alguna otra alteración asociada, como el uso de algunos medicamentos (Tabla 5)^[2,20,21]. El *segundo* punto se refiere al contexto donde se solicitó la TSH, ya que no se justifica dar la misma interpretación a una TSH anormal proveniente de un paciente ambulatorio, a la de un paciente hospitalizado, a la

de un paciente en estado crítico, o a la de una mujer embarazada. Como se describe más adelante, existen múltiples factores que pueden ocasionar una TSH anormal sin que necesariamente exista enfermedad tiroidea. Es por ello que, la mayoría de las sociedades médicas recomiendan que la TSH se utilice como un recurso confiable para la detección de disfunción tiroidea en los pacientes ambulatorios, considerando que el ensayo utilizado es de una sensibilidad funcional igual o menor a $0.02 \mu\text{UI/L}$ ^[18,22-24]. De lo contrario, aumentará el número de falsos negativos². En tercer lugar, hay que considerar que con la edad, los intervalos de normalidad son diferentes (Tabla 6)^[1] y los laboratorios que llevan a cabo la detección de TSH generalmente no consideran este aspecto, por lo que los resultados, actualmente, solo deberían ser relevantes en pacientes adultos sanos o en mujeres no embarazadas, sin embargo, esto no es posible en la práctica diaria.

Tabla 3. Prevalencia de Disfunción Tiroidea

Condición	Prevalencia reportada en población adulta
Hipotiroidismo	2 %
Hipotiroidismo sub clínico	5 a 17 %
Hipertiroidismo	0.2 %
Hipertiroidismo sub clínico	0.1 a 6.0 %

Adaptado de la referencia [18]

La TSH será útil como estudio de tamizaje siempre y cuando:

1. La función hipotálamo-hipófisis esté intacta, y,
2. El estado de función tiroidea sea estable, esto es, que el paciente, por ejemplo, no haya recibido tratamiento reciente con medicamentos que alteran los resultados de las pruebas, como son los que se muestran en la Tabla 5.

Si alguno de estos dos criterios no se cumple, el resultado de TSH no tendrá utilidad como método de detección^[25].

Detección de disfunción tiroidea en el embarazo

Las consecuencias adversas de la presencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas han obligado a establecer un consenso para determinar si es adecuado, o no, realizar el tamizaje de disfunción tiroidea en el periodo prenatal. Algunas asociaciones^[26,27] recomiendan la detección únicamente en mujeres consideradas de alto riesgo para enfermedad tiroidea, apoyando su criterio en la historia personal y familiar de distiroidismo, en los hallazgos de la exploración física, en la sintomatología, o en la presencia de otros trastornos inmunológicos. Sin embargo, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres en edad reproductiva puede ser tan alta como de un 5%^[6,15], y por el hecho de que en las primeras 12 semanas de desarrollo embrionario la tiroxina materna es el único aporte que recibe el feto para la óptima formación del sistema nervioso central y la sobrevivencia fetal^[28-31,69], detectar la disfunción tiroidea con la medición rutinaria de TSH como estudio prenatal, o bien, tan pronto como se haya diagnosticado el embarazo, es considerado indispensable para otras asociaciones, siempre con la finalidad de prevenir o tratar el hipotiroidismo subclínico en la madre, antes de que el feto se vea afectado^[26].

² El resultado falso negativo se refiere a una prueba normal en una persona que sí presenta la enfermedad.

Tabla 4. Aspectos que deben considerarse en la interpretación de las pruebas de función tiroidea.

<ol style="list-style-type: none">1. Unión anómala de tiroxina y triyodotironina a proteínas.<ol style="list-style-type: none">a. Genéticob. Inducido por medicamentosc. Inducido por enfermedadd. Embarazo2. Rango de referencia inadecuado para la TSH o las pruebas de función tiroidea.<ol style="list-style-type: none">a. Infanciab. Embarazoc. Edad adultad. Ancianos3. Alteraciones en la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.<ol style="list-style-type: none">a. Enfermedad no tiroideab. Medicamentos (tabla 5)c. Resistencia a hormonas tiroideasd. Enfermedad psiquiátrica aguda4. Factores que interfieren en la medición.<ol style="list-style-type: none">a. Anticuerpos heterófilosb. Inadecuada recolección, almacenaje y/o procesamiento de la muestra5. Por enfermedad.<ol style="list-style-type: none">a. Disfunción tiroideab. Insuficiencia renal o hepáticac. Enfermedad sistémicad. Medicamentos (Tabla 5)

Datos adaptados de las referencias [3,19].

Detección de disfunción tiroidea en los ancianos

La población mayor de 65 años de edad se considera de alto riesgo para padecer enfermedad tiroidea^[18]. La prevalencia, tanto de resultados de TSH altos o bajos, es mayor en este grupo de edad al compararlos con la población joven, y es por ello que, la mayoría de los estudios apoyan la evaluación de la función glandular en pacientes ancianos^[8,24,41]. Siempre que se encuentre un resultado de TSH elevado, es necesario solicitar anticuerpos antiperoxidasa tiroidea para descartar la presencia de tiroiditis de Hashimoto. Esta enfermedad es más frecuente mientras mayor edad tenga el paciente^[8]. Por otro lado, obtener un resultado por debajo del límite inferior de TSH, puede ser transitorio, pero también, puede ser un hallazgo persistente en aproximadamente el 2% de este grupo de población, sin que necesariamente exista algún otro tipo de evidencia que sugiera disfunción tiroidea^[13,41]. Pero, como es bien sabido, contribuye con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular^[14]. El motivo de la supresión de TSH siempre debe investigarse. La causa puede explicarse por la presencia de bocio multinodular, particularmente en áreas geográficas con deficiencia de yodo en la dieta o por algún tipo de medicamentos que el o la paciente esté tomando, poniendo particular atención en medicamentos preparados ya que suelen contener triyodotironina (T₃). Si no existe antecedente de bocio, ni tampoco se comenta el antecedente de ingesta de algún medicamento del que se sospecha que puede afectar la función tiroidea, conviene confirmarse la supresión de TSH con una nueva muestra y solicitar anticuerpos antiperoxidasa después de 4 a 6 semanas de la primera toma. Si la TSH persiste suprimida y los anticuerpos son positivos, debe considerarse la posible etiología autoinmune.

Tabla 5. Medicamentos que interfieren con el resultado de TSH y pruebas de función tiroidea [2,20,21].

Medicamentos que inhiben la absorción de levotiroxina

Hierro
Resinas fijadoras de ácidos biliares
 Colestiramina
 Colestipol
Sucralfato
Antiácidos con aluminio
Calcio
Raloxifeno

Medicamentos que alteran el metabolismo de las hormonas tiroideas

Fenitoína
Carbamazepina
Rifampicina
Fenobarbital
Sertralina
Estrógenos

Medicamentos que causan PFT's anormales sin disfunción tiroidea

Medicamentos que reducen la unión de hormonas tiroideas a la TBG

Corticosteroides
Bexaroteno
Dopamina
Salicilatos
Furosemida
Heparina
Algunos AINES

Medicamentos que disminuyen los niveles de TBG sérica

Andrógenos
Danzol
Glucocorticoides
Ácido nicotínico
L-asparaginasa

Medicamentos que incrementan los niveles de TBG sérica

Estrógenos
Tamoxifeno
Raloxifeno
Metadona
5-Fluorouracilo
Clofibrato
Heroína
Mitotano

Medicamentos que reducen la conversión de T4 a T3

Ácido Iopanoico
Amiodarona
Corticosteroides (altas dosis)
Propiltiouracilo (altas dosis)
Beta bloqueadores

Tabla 5. Medicamentos que interfieren con el resultado de TSH y pruebas de función tiroidea [2,20,21] (Continuación).

Medicamentos que alteran la función de la glándula tiroidea

Medicamentos que causan hipotiroidismo

Propiltiouracilo
 Metimazol
 Litio
 Perclorato
 Ioduro
 Interferon alfa
 Interleucina 2
 Aminoglutetimida
 Talidomida
 Yodo y medicamentos con yodo
 Amiodarona
 Medios de contraste radiográficos
 Expectorantes
 Soluciones con ioduro de potasio
 Antisépticos tópicos

Medicamentos que inhiben absorción de levotiroxina (*vide supra*)

Medicamentos que causan hipertiroidismo

Yodo
 Litio
 Amiodarona
 Interferon alfa
 Interleucina 2

Medicamentos que suprimen la secreción de TSH

Dopamina
 Dobutamina
 Glucocorticoides
 Otreotide
 Bexaroteno

TBG = Thyroxine binding globulin, PFT's = Pruebas de función tiroidea, ANES = Antiinflamatorios no esteroideos
 T4 = Tiroxina, T3 = Triyodotironina, TSH = Hormona estimulante de tiroides

Detección de disfunción tiroidea en el paciente enfermo

Las enfermedades críticas, agudas o crónicas, producen anomalías en los niveles de hormonas tiroideas, lo cual, usualmente no es debido a la coexistencia de disfunción tiroidea. Se han utilizado términos como “enfermedad no tiroidea”, “eutiroides enfermo”, o, “síndrome de T4 baja” para clasificar este grupo de pacientes. El espectro de cambios en los niveles circulantes de las hormonas tiroideas están en relación a: 1) la severidad de la enfermedad, 2) el estado agudo, crónico o de recuperación del padecimiento, 3) factores técnicos de interferencia en el método de medición (Tabla 4), y, 4) medicamentos que recibe el paciente (Tabla 5). Es por ello que en el paciente cuyo estado de salud no es óptimo, para la detección de disfunción tiroidea con TSH debe tomarse en cuenta: 1) utilizar métodos que cuenten con una sensibilidad funcional menor a 0.02 $\mu\text{UI/L}$, 2) que el paciente no esté críticamente enfermo, o bien, 3) que se encuentre sin medicamentos como dopamina o corticosteroides. Para el diagnóstico de enfermedad tiroidea en el paciente con enfermedad crítica, tanto la supresión ($< 0.02 \mu\text{UI/L}$) como la elevación ($> 20 \mu\text{UI/L}$) de TSH debe ser considerable, de lo contrario, no es posible discriminar entre verdadera enfermedad tiroidea y pacientes con estados de compensación fisiológica en la función glandular^[3].

Costo-efectividad de la detección de disfunción tiroidea con TSH

La detección de disfunción tiroidea con TSH en la o el paciente asintomático implica incremento en el costo por paciente estudiado. No obstante, en un análisis de costo-efectividad, en 1996^[32], se demostró que en los casos en que se encontró TSH elevada que recibieron levotiroxina: 1) al tratarse múltiples padecimientos con un solo medicamento, como fue la corrección de hipercolesterolemia sin utilizar medicamentos hipolipemiantes; 2) así como la corrección de la sintomatología asociada al hipotiroidismo con mejoría en la calidad de vida^[33] y con disminución en el gasto de estudios diagnósticos y otros tratamientos, como por ejemplo, antidepressivos^[32,34], se obtuvo un ahorro de aproximadamente 2900 pesos por paciente. En otro estudio realizado en un hospital general^[35], el costo de la hospitalización incrementó discretamente (aproximadamente 140 pesos) por cada paciente al que se realizó el tamizaje de rutina con TSH. Asimismo, si se toma en cuenta que: 1) la recuperación del estado de salud es más rápida y los gastos son más razonables cuando el diagnóstico y tratamiento son tempranos; 2) con el tratamiento oportuno se evitan complicaciones en el funcionamiento de otros sistemas del organismo, y, 3) las repercusiones que pueden surgir en el estado de salud general, y en la economía familiar, cuando las y los pacientes acuden a tratamiento tardío por un trastorno tiroideo no detectado oportunamente, entonces, el costo de practicar el análisis de TSH como estudio de tamizaje en la población general es comparable con otros tipos de intervenciones preventivas o terapéuticas ampliamente aceptadas, cada una dentro de su contexto médico, como el administrar terapia de reemplazo hormonal con estrógenos en mujeres post-menopáusicas con síntomas (por ejemplo, bochornos), como el realizar ejercicio para la prevención de enfermedad cardiovascular e, incluso, como la mastografía para el cáncer de mama. De hecho, realizar tamizaje mediante el estudio de TSH ha mostrado ser una estrategia tan favorable como realizar detección para hipertensión arterial tanto en mujeres como en hombres de edades similares^[32].

Tabla 6. Rangos de referencia durante la gestación, infancia y edad adulta.

Edad	TSH (mIU/L)	FT ₄ pmol/L(ng/dl)	TT ₄ nmol/L(μg/dl)	FT ₃ pmol/L(ng/dl)	TT ₃ nmol/L(ng/dl)	Tg μg/L
Feto mitad embarazo	0.7-1.1	2-4 (0.15-0.3)				
Infante a término	1.3-1.9	10-22 (0.8-1.9)				
10 semanas	0.6-1.0	9-21 (0.8-1.7)				
14 meses	0.4-7.0	8-17 (0.6-1.4)				
5 años	0.4-6.0	9-20 (0.8-1.7)				
14 años	0.4-5.0	8-17 (0.6-1.4)				
Embarazo	0.4-4.5	10-25 (1.1-2.2)				
Adulto	0.4-4.0	9-22 (0.8-1.8)	58-106 (4.5-12.6)	3.5-7.7 (0.2-0.5)	1.2-2.7 (80-180)	3.0-40

TSH= hormona estimulante de tiroides, F= fracción libre, T₄ = tiroxina, T₃ = triyodotironina, T = total, Tg = tiroglobulina.
Datos adaptados de la referencia [1].

Tratamiento en el distiroidismo subclínico

La finalidad de realizar el tamizaje de disfunción tiroidea subclínica con TSH radica en el beneficio de administrar tratamiento con levotiroxina. En la actualidad, este tratamiento es controvertido, debido a que los estudios prospectivos, aleatorios y controlados con placebo para tratamiento de *hipotiroidismo subclínico* publicados hasta el momento, reflejan resultados opuestos. Dos de ellos reportaron mejoría significativa en los síntomas^[36,37], mientras que un tercer trabajo^[38] no demostró beneficio alguno.

Hasta la fecha, tampoco existe un acuerdo claro acerca de cual sería el punto de corte anormal, en el que, deberá iniciarse la sustitución hormonal tiroidea exógena^[39,40]. El punto de corte sugerido para iniciar tratamiento sustitutivo, es un nivel de TSH igual o mayor a 10 $\mu\text{UI/L}$ ^[34], lo cual se basa en la información proporcionada por estudios controlados con placebo, en los cuales la administración de levotiroxina no se asoció con mejoría de los síntomas en pacientes con TSH basal entre 5 y 10 $\mu\text{UI/L}$ ^[42]; pero, sí existió mejoría en pacientes con una TSH basal igual o mayor a 12 $\mu\text{UI/L}$ ^[43]. Sin embargo, si el nivel es anormal pero menor a 10 $\mu\text{UI/L}$ y el o la paciente tienen síntomas, anticuerpos anti-tiroideos positivos, bocio, dislipidemia con predominio de elevación de colesterol LDL, dificultad para embarazarse, abortos, disfunción ovulatoria o infertilidad, el tratamiento también puede iniciarse^[34,39,44]. Si ninguna de las circunstancias anteriores está presente, se recomienda que el seguimiento sea anual^[34], o cada tres a cinco años^[45], con medición de TSH y FT₄. No obstante, cuando el resultado de TSH se encuentra persistentemente elevado o incrementa su nivel, puede considerarse la administración de tratamiento con levotiroxina^[34], siempre que se tenga la precaución de dar una dosis adecuada, no excesiva pues se ha demostrado que a largo plazo, los principales efectos secundarios de una sobredosis de levotiroxina, con supresión de los niveles de TSH ($<0.01 \mu\text{UI/L}$), son fibrilación auricular, osteopenia o, incluso, osteoporosis^[45,46]. Estas consecuencias se evitan cuando la dosis de levotiroxina se eleva paulatinamente hasta lograr mantener los niveles de TSH entre 0.5 a 2.0 $\mu\text{UI/L}$, rango que en la actualidad se considera la meta terapéutica en los pacientes que requieren sustitución hormonal^[1].

También se pueden producir complicaciones agudas al iniciar el manejo sustitutivo con hormonas tiroideas, por causar tirotoxicosis, ocasionándose varios efectos secundarios en las o los pacientes tratados, los cuales, pueden ser tan delicados como el exacerbar isquemia miocárdica en el paciente con predisposición. Sin embargo, el riesgo de que la dosis con levotiroxina desencadene un evento isquémico, en el paciente con hipotiroidismo primario manifiesto, es muy bajo, en el cual, la dosis administrada de hormonas tiroideas es generalmente más alta que en el paciente con enfermedad subclínica y, por lo tanto, el riesgo es aún menor en este último grupo de individuos^[47].

El tratamiento del *hipertiroidismo subclínico* depende de la causa que esta condicionando la supresión de TSH, por ejemplo, si es por dosis excesiva de levotiroxina, habrá que ajustar la administración del medicamento. Cuando el hipertiroidismo subclínico es endógeno y la tirotropina está persistentemente baja, el tratamiento deberá administrarse según el contexto de cada caso, considerando aspectos como, por ejemplo, el riesgo del paciente para presentar complicaciones óseas o cardiovasculares.

En la siguiente tabla se resumen los principales aspectos de la utilidad clínica de la medición de TSH con una sensibilidad funcional $< 0.02 \mu\text{UI/L}$ (Tabla 7)^[1].

Tabla 7. Utilidad clínica de la medición de TSH (sensibilidad funcional < 0.02 μ UI/L)

- La medición de TSH es el método de mayor sensibilidad diagnóstica para detectar enfermedad leve (subclínica), o manifiesta, de hipo o hipertiroidismo en el paciente ambulatorio.
- La mayoría (> 95%) de los individuos eutiroides tienen una concentración de TSH < 2.5 μ UI/L. Los pacientes ambulatorios con una TSH > 2.5 μ UI/L confirmada por una nueva medición después de 3-4 semanas, pueden estar en estados tempranos de insuficiencia tiroidea, especialmente si se detectan anticuerpos antiperoxidasa.
- La TSH no puede utilizarse como estudio aislado para diagnosticar hipotiroidismo central por que los ensayos actuales miden isoformas inertes (biológicamente inactivas) que dan resultados normales o elevados de tiotropina. Incluso, cuando la TSH está discretamente elevada (<10 μ UI/L) y la FT₄ es baja, debe de considerarse el diagnóstico de hipotiroidismo central.
- La medición de TSH es necesaria para confirmar que la elevación de hormonas tiroideas es debida a hipertiroidismo y no a anomalías en las proteínas de unión de las hormonas tiroideas.
- La medición de TSH parece ser útil en el periodo prenatal y en el primer trimestre de embarazo para detectar enfermedad subclínica o leve en la madre y que podría tener afección en la descendencia. Sin embargo, el costo-beneficio de ésta práctica clínica es aún punto de controversia.
- La población mayor de 65 años de edad se considera de alto riesgo para padecer enfermedad tiroidea, por lo que para la oportuna detección de distiroidismo subclínico es necesaria la medición de TSH.
- El tratamiento administrado con levotiroxina no debe suprimir la liberación de TSH por parte de la hipófisis.

Adaptado de la referencia [1].

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Cuando el o la paciente presenta signos o síntomas que hacen sospechar la presencia de enfermedad tiroidea, tenemos a nuestra disposición múltiples análisis que nos permiten estudiar la glándula. Cuando dichos análisis se utilizan y se interpretan apropiadamente, en la mayoría de los casos se identifica el tipo de anomalía y se llega a un diagnóstico, pero, a la vez, estos casos son los que presentan un cuadro clínico evidente, ya sea por bocio importante o una franca tirotoxicosis. Además, en la mayoría de estos casos se cuenta con un tratamiento que resuelve el problema. La dificultad la demuestran los pacientes con disfunción tiroidea que se presentan con signos y síntomas inespecíficos^[17,18] o, incluso, a pesar de tener alguna anomalía en el funcionamiento de la glándula, son asintomáticos, aunque a largo plazo pueden surgir efectos adversos en su salud^[48-52], incluso, en pacientes jóvenes^[53]. A pesar de ello, inicialmente la mayoría de los institutos de salud no recomendaban la búsqueda de enfermedad tiroidea oculta en la población abierta. Con el incremento de la evidencia clínica, estos criterios han cambiado en algunas asociaciones especializadas, sin embargo, otras instituciones persisten en la conclusión de que los reportes publicados no son suficientes como para indicar la detección de disfunción tiroidea.

Fundamentos en contra de la detección de disfunción tiroidea con TSH.

En la actualidad, algunas organizaciones consideran que no existe un acuerdo claro respecto de cuáles son las consecuencias clínicas de tener una TSH anormal de forma crónica, y si existe, o no, beneficio a largo plazo con la administración de tratamiento en personas jóvenes, asintomáticas, previamente sanas, a las que recientemente se les detectó hipo o hipertiroidismo subclínico^[39,40]. En el hipotiroidismo subclínico, el tratamiento no se recomienda del todo por tres razones principales: 1. Por el hecho de que algunos de los y las pacientes no obtienen beneficio^[38,42]; 2. Existe riesgo de producir sobredosis, que pudiera ocasionar hipertiroidismo iatrogénico, que con el uso crónico ocasionaría anomalías indeseables para el paciente (por ejemplo, osteopenia^[46] y fibrilación auricular^[16,45,49]) y las cuales no se presentarían si el hipotiroidismo no se hubiera tratado, y, 3. El costo que implica realizar el tamizaje.

Es por ello que en 1996^[54] y, recientemente en 2004^[4], los servicios preventivos de salud de Estados Unidos reiteraron su recomendación en contra de la detección de enfermedad tiroidea en población adulta asintomática por el aparente bajo riesgo de desarrollar enfermedad manifiesta y por falta de evidencia clínica que demuestre que el iniciar tratamiento sea benéfico para la población afectada, representando solamente un mayor costo para los sistemas de salud (Tabla 8).

Fundamentos a favor de la detección de disfunción tiroidea con TSH.

En contraste, paulatinamente ha ido surgiendo evidencia que parece favorecer la necesidad de detección de disfunción tiroidea con TSH en la población general. En la última década, la estrategia diagnóstica para utilizar mediciones de TSH ha cambiado como resultado de la mayor sensibilidad en estos ensayos^[1,48,55].

Como se comentó previamente, el grado más leve de disfunción tiroidea se ha denominado *hipotiroidismo subclínico*, el cual tiene una prevalencia mundial del 1% al 10%. Dado que esta discreta deficiencia de hormonas tiroideas es un padecimiento común que tiene repercusiones en el paciente adulto, es posible que la búsqueda intencionada de este trastorno beneficie a la población afectada. La justificación para la búsqueda está basada en cinco beneficios potenciales de salud al tratarse esta disfunción tiroidea leve:

1. En las o los pacientes con disfunción tiroidea leve, particularmente en los que existen anticuerpos antitiroideos circulantes, cada año desarrollan hipotiroidismo manifiesto el 5% al 26% de los casos^[8,32,34]. Esto quiere decir que, dependiendo de la edad y del nivel de TSH basal, se hubiera requerido tratar de 4 a 14 pacientes para que evitar que se presente un caso de hipotiroidismo clínicamente evidente^[34,48]. Aunque parece un margen amplio, este índice es similar al aceptado en otras estrategias médicas preventivas, como es el uso de estatinas para hipercolesterolemia y la prevención de cardiopatía isquémica^[56].
2. Un estudio reportó mayor mortalidad cardiovascular cuando los pacientes tenían dislipidemia asociada a niveles de TSH permanentemente altos^[14]. El beneficio de la disminución de los niveles de colesterol y del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoproteins*) se consigue con el tratamiento a base de levotiroxina^[32,52]. En un meta-análisis recientemente publicado^[57] acerca del efecto del tratamiento en hipotiroidismo subclínico, se demostró reducción estadísticamente significativa del colesterol total y del colesterol LDL, con un descenso promedio de 7.9 mg/dl y 10 mg/dl, respectivamente, con el tratamiento a base de levotiroxina únicamente, sin la administración de hipolipemiantes.
3. En algunos casos, la disfunción tiroidea leve produce sintomatología generalmente inespecífica, como fatiga, hasta sintomatología más evidente como deterioro cognoscitivo y demencia^[51] o presencia de síntomas psiquiátricos^[58]. En la mayoría de los casos afecta la calidad de vida del enfermo y ocasiona que solicite apoyo institucional con consumo de métodos diagnósticos y tratamientos que pudieran evitarse^[32,34,36].
4. Estudios recientes también sugieren que el hipotiroidismo subclínico está asociado con disfunción ovárica, infertilidad y en embarazos tempranos incrementa la mortalidad fetal^[59], afecta el desarrollo neuropsicológico de la descendencia^[28-31,69], y se asocia a hipertensión arterial y preeclampsia^[34], lo cual se previene o se corrige con el tratamiento. El distiroidismo en varones produce alteración en el metabolismo de las hormonas sexuales y en la espermatogénesis^[60].
5. El hipotiroidismo subclínico demostró ser un factor de riesgo importante para aterosclerosis e infarto miocárdico en mujeres postmenopáusicas^[50]. La contribución del hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo cardiovascular fue similar a la que proporcionan comorbilidades como la dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial o el tabaquismo.

Aunque se especifican los grupos de población en la que justifican el tamizaje, la mayoría de las sociedades o colegios especializados recomiendan la detección de disfunción tiroidea con la medición de TSH (Tabla 8)^[18,24,48,61-63]. Recientemente se realizó un consenso clínico entre la Asociación Americana de Tiroides, la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y la Sociedad de Endocrinología^[24], en el que concluyeron que sí existe beneficio en realizar detección de disfunción tiroidea en adultos sanos, en el embarazo o en mujeres que contemplan embarazarse, así como en los casos con signos y síntomas que sugieran disfunción tiroidea. Esto basado en que el beneficio obtenido supera el riesgo de ocasionar mayor daño con el tratamiento con dosis excesiva, lo cual es fácilmente detectable y corregible, sin repercusiones agudas graves en la gran mayoría de los casos.

Tabla 8. Recomendaciones a favor y en contra de diferentes organizaciones para la detección de disfunción tiroidea en adultos asintomáticos.

Organizaciones a Favor	Recomendaciones de detección
Asociación Americana de Tiroides (ATA) [18]	Mujeres y hombres > 35 años, cada 5 años.
Asociación Americana de Endocrinología clínica (AACE) [61]	Pacientes ancianos, particularmente mujeres.
Colegio Americano de Patólogos [62]	Mujeres ≥ 50 años si buscan atención médica, todos los pacientes geriátricos al ingresar a un hospital y después cada 5 años.
Academia Americana de Médicos Familiares [63]	Pacientes ≥ 60 años.
Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología [64]	Mujeres en grupos de "alto riesgo": - Con enfermedad autoinmune - Historia familiar de enfermedad tiroidea Empezar detección a los 19 años.
Colegio Americano de Médicos [48]	Mujeres >50 años con hallazgo incidental sugerente de enfermedad tiroidea sintomática.
Consenso AACE, ATA, y de la Sociedad de Endocrinología [24]	A favor de la detección en adultos, en el embarazo o mujeres que contemplan embarazarse, así como los casos que sugieren distiroidismo.
Organizaciones en Contra	
Servicios Preventivos de E.U.[54]	Sin evidencia suficiente para sugerir detección.
Colegio Real de Médicos [65]	Detección de población adulta sana no justificado.
Servicios Preventivos de E.U. [4] (actualización)	Sin evidencia suficiente para sugerir o contraindicar la detección.
Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología [66] (actualización)	Sin evidencia suficiente para sugerir detección de rutina en mujeres embarazadas asintomáticas.

Adaptado de la referencia [34]

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la utilidad de la medición de TSH para la detección de disfunción tiroidea subclínica en la población estudiada del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Describir las características de la población estudiada.
 - a. Características generales (edad, género, peso, talla, tabaquismo, índice de masa corporal)
 - b. Definir el área de donde proviene el ingreso (consulta externa u hospitalización).
 - c. Razón del internamiento (para diagnóstico, tratamiento, cirugía electiva o cirugía de urgencia).
 - d. En los pacientes hospitalizados definir el lugar de procedencia (admisión como externo, de urgencias, de estancia corta, de terapia intensiva, u otro sitio de hospitalización)
 - e. Clasificación de la condición socioeconómica del paciente por trabajo social⁴.
2. Definir la frecuencia de TSH anormal en pacientes que acuden al Instituto, separados por el área de ingreso, es decir, entre pacientes ingresados por hospitalización o por consulta externa.
3. Relacionar la frecuencia de TSH anormal con:
 - a. El género, edad, índice de masa corporal y tabaquismo.
 - b. Comorbilidades,
 - c. Medicamentos,
 - d. El motivo de ingreso a consulta externa u hospitalización, y,
 - e. El diagnóstico de ingreso de hospitalización.
4. Describir las medidas de tendencia central (mediana, promedio) para las variables categóricas y de dispersión (rango, desviación estándar) para las variables cuantitativas, con énfasis en los resultados tanto de TSH normal como anormal.
5. Describir el desenlace diagnóstico de los casos con TSH con resultado anormal.
6. Describir la proporción de casos con TSH por debajo o por arriba de los límites considerados como normales, y su relación con diferentes variables de la población estudiada.
7. Determinar la frecuencia en que el resultado de TSH está por debajo del límite inferior ($< 0.3 \mu\text{UI/L}$) ocasionado por el tratamiento con hormonas tiroideas.
8. Describir la frecuencia de casos con TSH anormal utilizando diferentes rangos descritos en la literatura (ver texto).

⁴ La clasificación de trabajo social consiste en 7 niveles de acuerdo con el nivel socioeconómico del paciente, la cual va de manera creciente, siendo la 7 la que se les proporciona a los pacientes con mayor número de ingresos económicos (la 9 es de tipo “cortesía”, por razones institucionales).

PACIENTES Y METODOS

Diseño del Estudio y definición de conceptos

1. Tipo de estudio: transversal.
2. Recolección de datos y selección de pacientes: durante un periodo de 5 meses (agosto a diciembre de 2004) se agregó, en el INCMNSZ, la medición de TSH como estudio de rutina a los pacientes que ingresaron tanto a hospitalización como a consulta externa. Inicialmente se revisaron para este trabajo 787 expedientes que tenían solicitada una medición de TSH por cualquier motivo, pero únicamente se incluyeron los 300 casos en donde la TSH se solicitó como estudio de tamizaje de disfunción tiroidea en el momento del ingreso del paciente. De este último grupo de casos, se recabaron los datos en una forma preestablecida (véase sección de "Anexos") para obtener una base de datos que se sometió al análisis estadístico. Los datos recolectados se clasificaron de la siguiente manera:
3. Datos demográficos: se recabó el nombre, edad, fecha de nacimiento, género, clasificación por trabajo social, índice tabáquico, peso, talla e índice de masa corporal.
4. Datos del internamiento a hospitalización:
 - a. Se determinó si el paciente ingresaba por primera vez al Instituto o era un ingreso subsecuente.
 - b. Se clasificó por área de procedencia (admisión como externo, de urgencias, de estancia corta, de terapia intensiva, u otro sitio de hospitalización).
 - c. Se determinó el motivo de ingreso, la fecha de ingreso y egreso, la razón del internamiento (para diagnóstico, para tratamiento, o para cirugía electiva o de urgencia).
5. Datos del ingreso por la consulta externa:
 - a. Se determinó el motivo de ingreso,
 - b. La fecha de ingreso, y,
 - c. La razón del ingreso (para diagnóstico, para tratamiento o para cirugía electiva).
6. Evaluación de comorbilidad: las comorbilidades se registraron en cada paciente, además se estableció, en cada caso, el diagnóstico de egreso hospitalario. Se clasificaron por grupos de enfermedades (por ejemplo, enfermedades hematológicas, urológicas, gastrointestinales, etc.) o por enfermedades específicas (por ejemplo, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, obesidad, etc.).
7. Tratamiento farmacológico al momento del ingreso: se describió cada medicamento que el paciente tomaba de manera regular antes del ingreso institucional. Los datos fueron corroborados únicamente en lo que estaba asentado en las historias clínicas o notas de evolución en el expediente clínico. Los medicamentos se clasificaron por grupos (por ejemplo, antihipertensivos, hipolipemiantes, hipoglucemiantes orales, etc.) y en cada grupo se colocaron cada subtipo de medicamento (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas, biguanidas, respectivamente). Se dejó "otros" como un grupo aparte para los medicamentos que no pudieron colocarse en la clasificación preestablecida.

8. Estudios solicitados al momento del ingreso: en este rubro se anotó el valor numérico de TSH, si era anormal o no, y si se le dio seguimiento con pruebas de función tiroidea (TT4 y TT3). A todos los resultados de TSH se les determinó lo siguiente:
- a. *Relevante clínicamente*: se consideró relevante clínicamente cualquier valor fuera del rango establecido como normal en el laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, los cuales son :
 - a. TSH: 0.3 a 3.5 μ UI/L.
 - b. Tiroxina total (TT4): 77.22 - 154.44 nmol/L.
 - b. *Explicado por diagnóstico*: en los casos con TSH anormal, se determinó si dicha anomalía estaba explicada por un diagnóstico de enfermedad tiroidea ya establecido en el paciente.
 - c. *Explicado por tratamiento*: en los casos con TSH anormal, se determinó si dicha anomalía estaba explicada por un tratamiento que el paciente estuviera recibiendo, tanto hormonas tiroideas como cualquier otro tipo de medicamento que pudiera alterar el resultado de TSH o de las pruebas de función tiroidea (ver Tabla 5, ^[2,20,21]).
 - d. *Explicado por el motivo de ingreso*: se estableció si el paciente ingresaba por cualquier tipo de síndrome que pudiera ser ocasionado por enfermedad tiroidea (por ejemplo, la presencia de bocio), y el cual pudiera ocasionar el resultado anormal de TSH. En estos casos, la medición de tirotrópina ya no se consideró como detección, pues en realidad la prueba se pudo haber solicitado para confirmar un diagnóstico.
 - e. *Se hizo algún diagnóstico*: en este rubro se estableció el desenlace del resultado de la TSH, si se hizo algún diagnóstico se estableció cuál, si se concluyó que el resultado anormal fue un error técnico de laboratorio o si no se le dio seguimiento al caso con pruebas de función tiroidea. Las definiciones de los diagnósticos fueron las siguientes:
 - a. **Eutiroides**: TSH dentro de rango normal (0.3 a 3.5 μ UI/L).
 - b. **Hipotiroidismo**: TSH mayor de 3.5 μ UI/L y TT4 menor de 77.22 nmol/L
 - c. **Hipotiroidismo subclínico**: TSH mayor de 3.5 μ UI/L y TT4 dentro de rango normal (77.22 - 154.44 nmol/L)
 - d. **Hipertiroidismo**: TSH menor a 0.3 μ UI/L y TT4 mayor de 154.44 nmol/L
 - e. **Hipertiroidismo subclínico**: TSH menor a 0.3 μ UI/L y TT4 dentro de rango normal (77.22 - 154.44 nmol/L)
 - f. **Sin seguimiento**: resultado de TSH anormal, al cual no se le dio seguimiento con pruebas de función tiroidea, o los casos en los que no se hizo ningún tipo de conclusión diagnóstica fundamentada debidamente en el expediente clínico con los criterios asentados previamente.

Método utilizado para la medición de TSH

La medición de tirotrópina se realizó en el laboratorio de medicina nuclear, departamento de Clínica de Tiroides, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. El método utilizado es con tecnología que utiliza dos anticuerpos monoclonales en ensayo de inmunoradiometría (IRMA, REF:RK-ICT5) con una sensibilidad analítica de 0.005 $\mu\text{UI/L}$ y una sensibilidad funcional de 0.02 $\mu\text{UI/L}$, al utilizar un volumen de muestra de 200 μL . El protocolo de medición considera las precauciones recomendadas para el adecuado proceso de la muestra, particularmente en el paso de lavado, evitándose la contaminación de la superficie externa de los tubos.

Como se utilizaron los niveles de tiroxina total (TT4) y no los de la fracción libre de tiroxina (FT₄), algunas concentraciones de TT4 pudieron estar ligeramente elevadas debido al incremento en las proteínas de unión de hormonas tiroideas en pacientes que hayan estado recibiendo algún tipo de medicamento concomitante con este efecto asociado, como por ejemplo, estrógenos. Sin embargo, cada TSH anormal se analizó con el tipo de medicamentos que el paciente tomaba y en casos donde se encontró algún medicamento que pudiera influir en el resultado, se clasificó dentro del rubro “explicado por tratamiento”.

Se excluyeron los casos en los que se encontró una causa evidente de la anomalía en el resultado de TSH, ya sea por algún motivo de ingreso, diagnóstico previo o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea. Estos casos no se consideraron para el análisis estadístico con la finalidad de evitar un sesgo que pudiera dar lugar a una mayor asociación entre la TSH anormal y las variables estudiadas.

Análisis Estadístico

Todas las variables se clasificaron como categóricas, a excepción de las variables cuantitativas discretas como la edad y las cuantitativas continuas como el peso, talla, índice de masa corporal, índice tabáquico y el valor específico de la TSH. Las mediciones de significancia estadística entre grupos se calcularon utilizando la prueba de χ^2 , en caso necesario, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se realizó análisis de regresión logística condicional para evaluar la asociación entre el resultado anormal de TSH con las distintas variables estudiadas, como son: la edad, el índice de masa corporal, los motivos de ingreso, los distintos diagnósticos de egreso, las comorbilidades y el uso de medicamentos. El modelo se ajustó para controlar potenciales confusores como fue la edad, el índice de masa corporal y medicamentos. Por el número limitado de casos y el hecho de que algunas variables independientes fueron medidas en escalas continuas, se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow para evaluar la presencia de estabilidad en el modelo. En los casos donde las variables cuantitativas continuas tenían una distribución semejante a la de la curva normal se reporta el promedio y la desviación estándar y, cuando no fue así, se especifica en los resultados con el reporte de la mediana. Se consideró como estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Todos los datos fueron analizados utilizando el software de estadística SPSS versión 12.0.

RESULTADOS

Las características demográficas de los casos se describen en la Tabla 1. De los 300 pacientes, se encontraron 118 hombres (39.3%) y 182 mujeres (60.7%). La edad promedio fue de 51 años (± 18.4), con un índice de masa corporal de 26.36 kg/m^2 . El 68.6%, 206 casos, eran fumadores, con una mediana de índice tabáquico de 7.25. Las mujeres tuvieron un antecedente de tabaquismo mucho más frecuente que los hombres (82% vs 48%). La clasificación 3 de trabajo social, fue la condición socioeconómica más frecuente pues fue asignada a casi la mitad de todos los pacientes, tanto los que ingresaban por consulta externa como por hospitalización.

Tabla 1. Características de la población separados por género y áreas de ingreso.

	Total (n = 300)	Hombres (n = 118)	Mujeres (n = 182)	Hospitalización (n = 206)	Consulta Externa (n = 94)
Hombres	118 (39.3%)			94 (45.6%)	24 (25.5%)
Mujeres	182 (60.7%)			112 (54.4%)	70 (74.5%)
Edad*	51.29 \pm 18.41	52.3 \pm 18.0	50.6 \pm 18.7	53.49 \pm 18.10	46.47 \pm 18.24
Peso*	67.53 \pm 17.02	71.4 \pm 15.2	64.9 \pm 20.4	66.76 \pm 16.33	69.21 \pm 18.41
Talla*	1.59 \pm 0.10	1.68 \pm 8.66	1.54 \pm 6.98	1.61 \pm 0.90	1.57 \pm 0.10
IMC*	26.36 \pm 6.34	25.08 \pm 4.7	27.2 \pm 7.10	25.74 \pm 5.94	27.68 \pm 6.98
Tabaquismo					
Sí	206 (68.6%)	57 (48%)	149 (82%)	77 (37.3%)	17 (18.0%)
No	94 (31.3%)	61 (51%)	33 (18%)	129 (62.6%)	77 (81.9%)
Índice Tabáquico**	7.25	12.0	5.0	8.0	3.5
Clasificación de trabajo social					
1	11 (4.0%)	8 (6.8%)	4 (2.2%)	10 (4.9%)	2 (2.1%)
2	43 (14.3%)	13 (11%)	30 (16%)	36 (17.5%)	7 (7.4%)
3	147 (49.0%)	52 (44%)	95 (52%)	83 (40.3%)	64 (68.1%)
4	53 (17.7%)	22 (18.6%)	31 (17%)	36 (17.5%)	17 (18.1%)
5	12 (4.0%)	8 (6.8%)	4 (2.2%)	9 (4.4%)	3 (3.2%)
6	24 (8.0%)	9 (7.6%)	15 (8.2%)	24 (11.7%)	0 (0.0%)
7	8 (2.7%)	5 (4.2%)	3 (1.6%)	7 (3.4%)	1 (1.1%)
8	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

* Promedio \pm desviación estándar ** Mediana

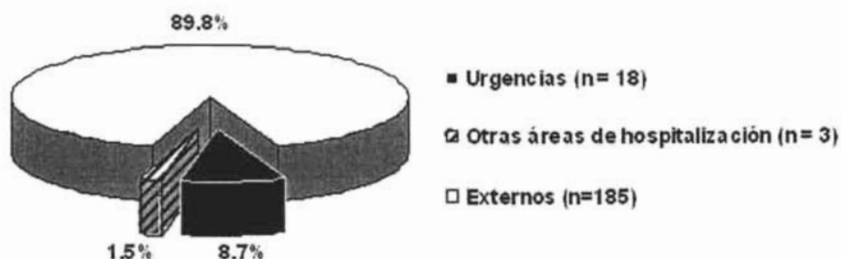
En total se solicitaron 206 pruebas de tamizaje con TSH, a pacientes ingresados por hospitalización, y a 94 casos que ingresaron por el departamento de consulta externa (Gráfica 1).

Gráfica 1. Distribución de los ingresos al Instituto (n = 300).



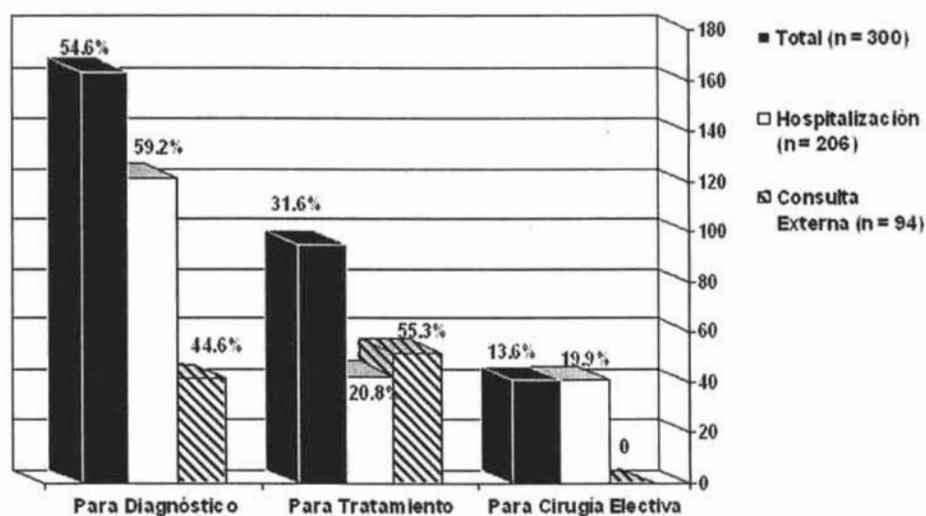
Aunque la mayoría de los 206 pacientes hospitalizados ingresaron por el departamento de admisión como externos (89.8%), un pequeño porcentaje ingresó a través del servicio de urgencias (8.7%), terapia intensiva o estancia corta (1.5%) solicitándose la prueba en estos departamentos (Gráfica 2).

Gráfica 2. Procedencia de los pacientes que ingresaron a hospitalización (n = 206).



La mayoría de los pacientes hospitalizados ingresaron para estudio de su padecimiento y obtener un diagnóstico (59.2%, 122 casos), una menor proporción para tratamiento médico (31.6%, 95 casos) o cirugía electiva (13.6%, 41 pacientes). Con respecto a los ingresos en el departamento de consulta externa, la proporción de casos para obtener un diagnóstico (42 casos, 44.6%) o para recibir algún tratamiento médico (52 casos, 55.3%) fue muy similar (Gráfica 3). En los meses que se llevo a cabo este estudio, no ingresó ningún paciente por cirugía de urgencia y al que se le haya solicitado el tamizaje de disfunción tiroidea con tirotopina.

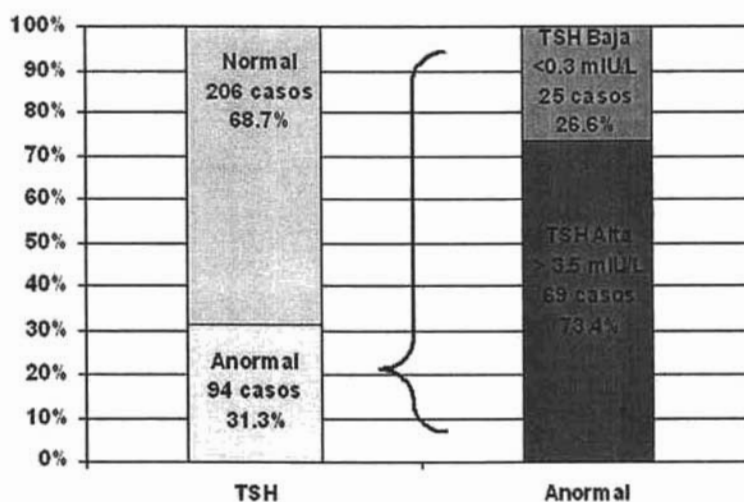
Gráfica 3. Razón de los ingresos a hospitalización y consulta externa.



RESULTADOS OBTENIDOS CON LA TSH

De los 300 pacientes a los que se realizó tamizaje, se encontraron 94 casos con un resultado de TSH anormal, lo cual corresponde al 31.3% de la población. De ellos, 69 (73.4%) valores estaban por arriba y 25 (26.5%) estaban por debajo de los límites considerados como normales (Gráfica 4).

Gráfica 4. Distribución de los resultados de TSH.



El análisis numérico de los valores obtenidos con la TSH se desglosa en la tabla 2, donde se especifica el promedio y la mediana tanto de valores normales como anormales, separados por género. Cabe resaltar que el valor promedio de la tirotropina, en los 300 resultados, fue de 2.9 ± 6.6 $\mu\text{UI/L}$ con una mediana de 1.7 $\mu\text{UI/L}$ (Gráfica 5). El valor mínimo registrado fue menor a 0.01 $\mu\text{UI/L}$ y un valor máximo de 95.00 $\mu\text{UI/L}$, ambos valores en pacientes ingresados por la consulta externa. En los restantes 206 casos (68.7%) con el valor de TSH dentro de límites normales (0.3 - 3.5 $\mu\text{UI/L}$) (Tabla 3), se obtuvo un resultado promedio de 1.7 ± 0.76 $\mu\text{UI/L}$ y una mediana de 1.5 $\mu\text{UI/L}$.

En la proporción de los resultados anormales no hubo diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres ($p = 0.52$) ya que como se puede apreciar en la gráfica 6, la distribución de resultados normales y anormales (altos o bajos) es muy similar.

Tabla 2. Análisis descriptivo de los valores de tirotropina (TSH) separados por género.

Resultados	Total n = 300	Hombres n = 118	Mujeres n = 182
Valor normal	206 (68.7%)	84 (71.2%)	122 (67.0%)
Valor anormal*	94 (31.3%)	34 (28.8%)	60 (32.9%)
Valor Elevado ($> 3.5 \mu\text{UI/L}$)**	68 (23%)	22 (18.6%)	47 (25.8%)
Valor Bajo ($< 0.3 \mu\text{UI/L}$)***	25 (8.3%)	12 (10.2%)	13 (7.1%)
Todos (normales y anormales)			
Promedio (\pm DE)	2.94 (\pm 6.80)	2.41 (\pm 2.21)	3.28 (\pm 8.28)
IC 95%	2.18 – 3.69	2.00 – 2.81	2.07 – 4.49
Mediana	1.76	1.68	1.99
Valor mínimo	0.01	0.04	0.01
Valor máximo	95.00	12.90	95.00
Resultados normales			
Promedio (\pm DE)	1.70 (\pm 0.76)	1.73 (\pm 0.75)	1.68 (\pm 0.76)
IC 95%	1.59 – 1.80	1.56 – 1.88	1.54-1.82
Mediana	1.56	1.81	1.50
Valor mínimo	0.52	0.52	0.52
Valor máximo	3.45	3.45	3.45
Resultados anormales			
Promedio (\pm DE)	5.8 (\pm 11.32)	4.08 (\pm 3.43)	6.53 (\pm 13.91)
IC 95%	3.33 – 7.87	2.89 – 5.28	2.94 – 10.12
Mediana	4.25	4.37	4.17
Valor mínimo	0.01	0.04	0.01
Valor máximo	95.00	12.90	95.00
Resultados $> 3.5 \mu\text{UI/L}$			
Promedio (\pm DE)	7.81 (\pm 12.88)	8.16 (\pm 2.40)	8.29 (\pm 15.20)
IC 95%	4.5 – 10.6	5.09 – 7.22	3.80 – 12.78
Mediana	4.82	5.25	4.70
Valor mínimo	3.51	3.57	3.51
Valor máximo	95.00	12.90	95.00
Resultados $< 0.3 \mu\text{UI/L}$			
Promedio (\pm DE)	0.22 (\pm 0.16)	0.27 (\pm 0.18)	0.17 (\pm 0.11)
IC 95%	0.16 – 0.29	0.24 – 0.29	0.10 – 0.24
Mediana	0.21	0.26	0.15
Valor mínimo	0.01	0.04	0.01
Valor máximo	0.29	0.29	0.28

* $p = 0.52$, ** $p = 0.16$, *** $p = 0.39$ (χ^2 de hombres vs mujeres). IC = intervalos de confianza. DE = Desviación estándar.

Gráfica 5. Distribución de los casos con respecto a los valores de TSH.

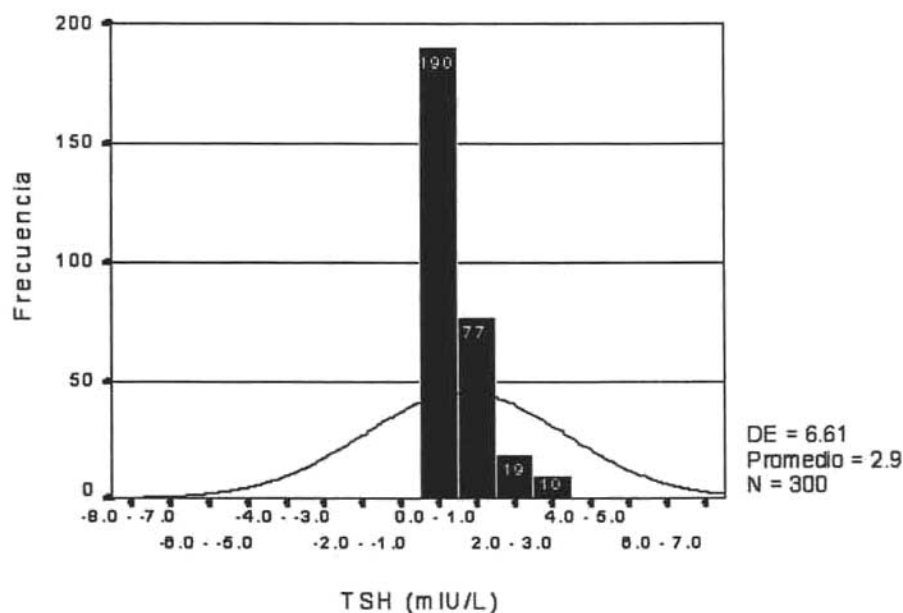
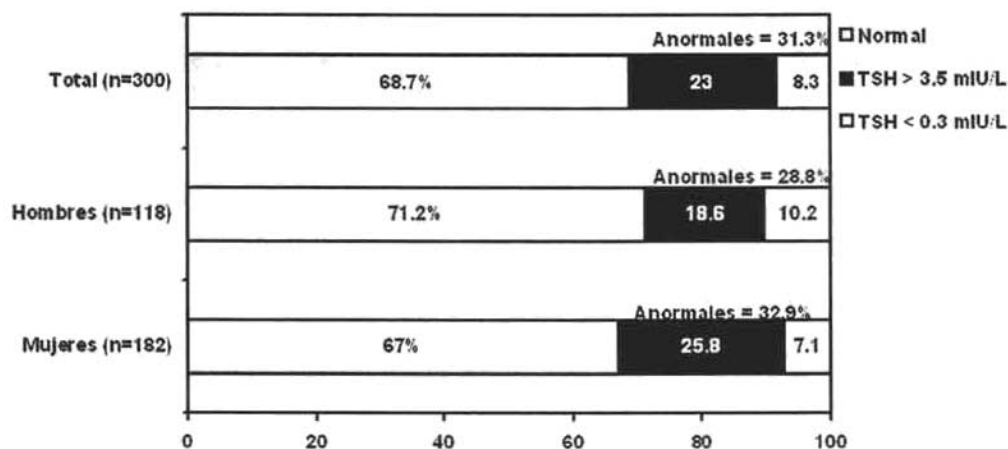


Tabla 3. Distribución de los valores de TSH en el total de pacientes.

TSH (μ UI/L)	Frecuencia	%	Edad (años)		Género	
			≤ 60	> 60	M	F
≤ 0.01	1	0.3	1	0	0	1
$0.02 < 0.3$	24	8.0	12	12	12	12
$0.3 < 3.5$	206	68.7	141	65	84	122
$3.5 < 5.5$	41	13.7	21	20	12	29
$5.5 < 10$	24	8.0	13	11	8	16
> 10	4	1.3	2	2	2	2
Total	300	100.0	190	110	118	182

Gráfica 6. Resultados de TSH normales, altos y bajos (anormales), separados por género.



En los pacientes donde se encontró un resultado anormal de TSH se obtuvieron tres desenlaces (Tabla 4). *Primero*, se confirmó la presencia de distiroidismo en 30 pacientes (10%), haciéndose los siguientes diagnósticos:

- Hipotiroidismo subclínico: en 13 casos (4.33%)
- Hipotiroidismo: en 12 casos (4.0%)
- Hipertiroidismo: en 4 casos (1.33%)
- Hipertiroidismo subclínico: en 1 caso (0.33%)

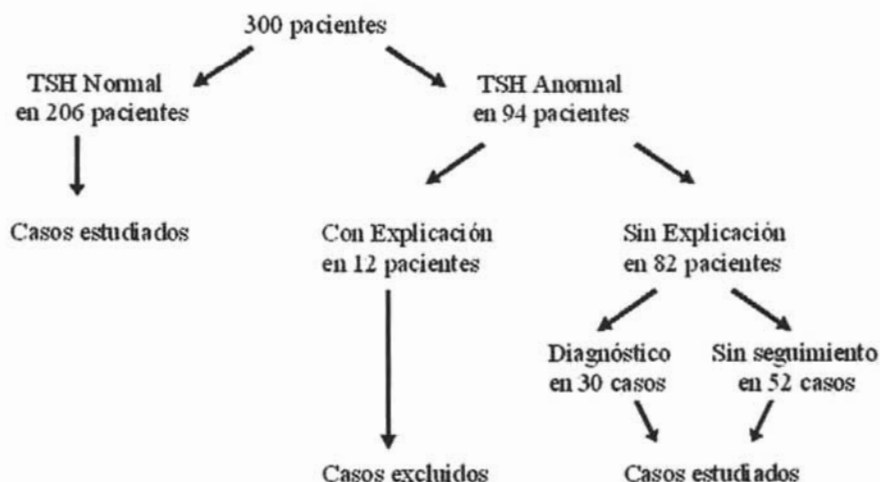
Segundo, al resultado anormal de TSH no se le dio seguimiento con pruebas de función tiroidea en 52 casos (17.3%) y, por lo tanto, no fue posible fundamentar un padecimiento. Estos casos representan el 55.3% del total de tirotropinas anormales, asimismo, nos permite concluir que solamente a 42 casos (14%) de los 94, se les completó el estudio con TT4 y TT3.

Finalmente, en 12 casos (4.0%) la anomalía de TSH era esperable o explicada por los siguientes factores:

- Por el motivo de ingreso en 3 pacientes; por enfermedad de Graves en un caso y por la presencia de bocio difuso en dos casos.
- Por algún diagnóstico: por el antecedente de hipotiroidismo primario en 2 pacientes.
- Por algún tratamiento en 3 casos, dos de ellos tomaban levotiroxina y uno recibía corticoesteroides.
- Por algún diagnóstico y además con tratamiento: dos casos padecían de hipotiroidismo primario y otros dos de hipotiroidismo asociado al antecedente de administración de Iodo¹³¹ radioactivo. Los 4 pacientes, además, ya recibían sustitución hormonal tiroidea con levotiroxina.

Como se puede apreciar, en 12 pacientes se encontró una causa evidente de la anomalía en el resultado de TSH. Como se comentó, estos casos se excluyeron del análisis estadístico con la finalidad de evitar un sesgo que pudiera dar lugar a una mayor asociación entre la TSH anormal y las variables estudiadas (como por ejemplo, la edad, el índice de masa corporal o las comorbilidades). Es por ello que, y como se especifica en cada tabla o gráfica en que así se realizó, el análisis se basa sobre 82 resultados anormales y no sobre 94, así como en ocasiones se especifica que el número de casos es de 288 y no de 300 (Esquema 1).

Esquema 1. Casos excluidos del análisis estadístico.



Casos Totales (300) – Casos excluidos (12) = 288
TSH anormales (94) – Casos excluidos (12) = 82

Los casos con explicación son en los que la TSH anormal era explicada por algún motivo de ingreso, diagnóstico o tratamiento asociados a enfermedad tiroidea.

Tabla 4. Desenlaces de la TSH, separados por área de ingreso y género.

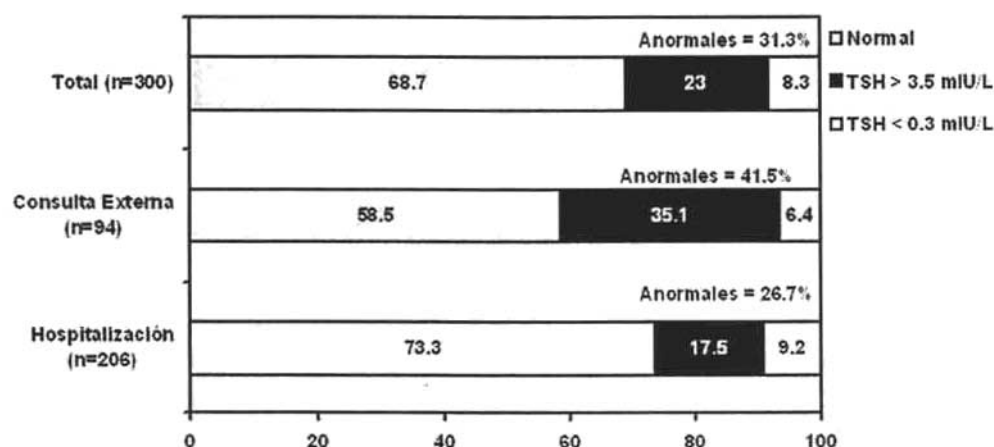
	Total (n=300)	C. Externa (n=94)	Hosp. (n=206)	Hombres (n=118)	Mujeres (n=182)
Diagnósticos	30 (10%)	18 (19.1%)	12 (5.82)	9 (7.62%)	21 (11.5%)
Hipotiroidismo subclínico	13 (4.33%)	8 (8.51%)	5 (2.42%)	2 (1.7%)*	11(6.0%)*
Hipotiroidismo	12 (4.0%)	7 (7.44%)	5 (2.42%)	4 (3.4%)	8 (4.3%)
Hipertiroidismo	4 (1.33%)	2 (2.12%)	2 (0.87%)	2 (1.7%)	2 (1.0%)
Hipertiroidismo subclínico	1 (0.33%)	1 (1.06%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Con explicación	12 (4.0%)	4 (4.25%)	8 (3.88%)	2 (1.6%)	10 (5.4%)
Por algún diagnóstico	2 (2.12%)	0 (0.00%)	2 (3.83%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
Por algún tratamiento	3 (3.18%)	1 (2.58%)	2 (3.83%)	1 (0.8%)	2 (1.0%)
Por ambos	4 (4.25%)	2 (5.12%)	2 (3.83%)	0 (0.0%)	4 (2.1%)
Por el motivo de ingreso	3 (3.1%)	1 (2.58%)	2 (3.83%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Sin seguimiento	52 (17.3%)	17 (43.5%)**	35 (63.6%)**	23 (19%)	29 (15%)
Valor normal	206 (68.7%)	55 (58.5%)	151 (73.3%)	84 (71%)	122 (67%)

* $p = 0.14$ (Valor de $p = \chi^2$ de hombres vs mujeres). ** $p = 0.98$ (Valor de $p = \chi^2$ de consulta externa vs hospitalización).
C. = Consulta; Hosp. = Hospitalización.

Con los datos anteriores, se puede apreciar que en siete casos la TSH anormal era consecuencia de algún tratamiento, seis de los cuales, se debían al uso de levotiroxina y, el caso restante se atribuyó a la administración de corticoesteroides. Sólo un caso tenía la TSH por arriba del límite superior y, seis casos, tenían el resultado de TSH menor a $0.3 \mu\text{UI/L}$. Aunque son pocos los casos analizados, la asociación entre la administración de medicamentos y un resultado de TSH por debajo del límite inferior fue claramente significativa ($p < 0.001$), hallazgo probablemente relacionado con una dosis excesiva de levotiroxina.

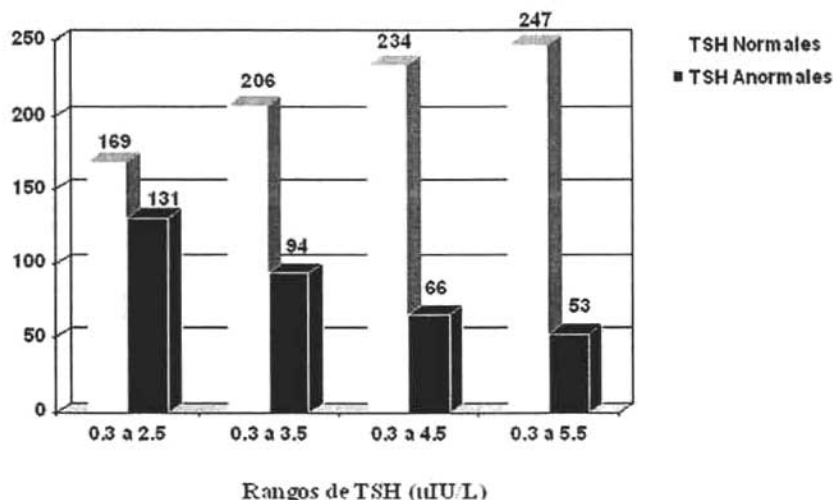
En los pacientes que ingresaron a través del departamento de consulta externa se encontró una mayor proporción de resultados anormales de TSH, en contraste con los ingresos en hospitalización (41.5% vs 26.7%) ($p = 0.01$). También, en consulta externa existió mayor frecuencia de resultados por arriba de $3.5 \mu\text{UI/L}$ que en hospitalización (35.1% vs 17.5%) ($p = 0.001$). (Gráfica 7).

Gráfica 7. Resultados de TSH normales, altos y bajos (anormales), separados por el área de ingreso.



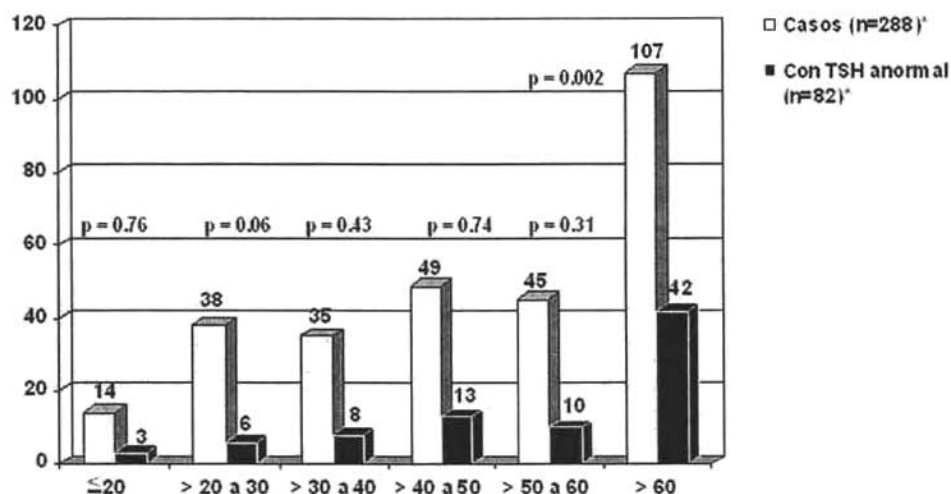
Como se comentó anteriormente, existen varios rangos de normalidad determinados en la literatura, incluso en algunas series consideran que el límite superior de TSH no debería rebasar $2.5 \mu\text{UI/L}$ ^[8]. Con esta sugerencia en mente, se buscaron la cantidad de tirotropinas anormales con diferentes límites superiores de normalidad. En todos los casos se mantuvo el mismo límite inferior ($0.3 \mu\text{UI/L}$). En la Gráfica 8 se muestran los resultados obtenidos con diferentes rangos de normalidad y, por ejemplo, con el rango más amplio de 0.3 a $5.5 \mu\text{UI/L}$ se obtuvo un total de 53 tirotropinas anormales lo cual equivale a una prevalencia del 17.6% en la población. Asimismo, si se excluyen los 12 casos con causa predecible o evidente del resultado anormal de TSH, se obtiene un total de 82 (27.3%) tirotropinas por fuera del rango normal.

Gráfica 8. Variación en las frecuencias de TSH normales y anormales al utilizar distintos rangos de normalidad.



En lo que se refiere a la edad, la mayor proporción de resultados anormales de TSH se encontró en pacientes mayores de 60 años de edad ($p = 0.002$) (Gráfica 9), tanto en hombres ($p=0.01$) como en mujeres ($p=0.04$) (Tabla 5). Sin embargo, la asociación estadísticamente significativa de casos con resultados de TSH anormal se encontró a partir del rango de 30 años de edad (Tabla 6). Además, dicha asociación se incrementa mientras mayor sea el rango de edad en la población estudiada. De hecho, los pacientes mayores de 60 años de edad tienen una probabilidad 1.79 veces mayor de obtener un resultado anormal de TSH (IC 95% 1.05 – 3.20, $p=0.03$) (Tabla 7).

Gráfica 9. Distribución de los casos con TSH anormal en diferentes grupos de edad.



* Se excluyeron los casos en donde la TSH anormal era explicada por algún motivo de ingreso, diagnóstico o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea (en total son 82 de 94 tirotropinas anormales y 288 de 300 casos).

Tabla 5. Relación entre la edad y los casos con TSH anormal separados por género*.

Edad	Mujeres (n = 175)	TSH anl (n = 53)	p	Hombres (n = 113)	TSH anl (n = 29)	p
≤ 20 años	10 (5.7%)	2 (3.8%)	0.72	4 (3.5%)	1 (3.4%)	1.00
> 20 a 30 años	24 (13.7%)	5 (9.4%)	0.34	14 (12.4%)	1 (3.4%)	1.11
> 30 a 40 años	25 (14.3%)	7 (13.2%)	0.78	10 (8.8%)	1 (3.4%)	0.44
> 40 a 50 años	26 (14.9%)	8 (15.1%)	0.95	23 (20.4%)	5 (17.2%)	0.78
> 50 a 60 años	27 (15.4%)	8 (11.3%)	0.37	18 (15.9%)	4 (13.8%)	1.00
> 60 años	63 (38%)	25 (47.2%)	0.04	44 (38.9%)	17 (58.6%)	0.01

* Se excluyeron los casos en donde la TSH anormal era explicada por algún motivo de ingreso, diagnóstico o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea (en total son 82 de 94 tirotropinas anormales). Anl = anormal.

Tabla 6. Frecuencia de TSH anormales en diferentes grupos de edad.

Edad	Casos*		p
	TSH normal	TSH anormal	
< 20 años	12	3	0.78
< 30 años	48	8	0.04
< 40 años	82	16	0.03
< 50 años	128	25	< 0.01
≤ 60 años	181	40	0.005
> 60 años	107	42	0.002
Total	288	82	< 0.001

* Se excluyeron los casos en donde la TSH anormal era explicada por algún motivo de ingreso, diagnóstico o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea (en total son 82 de 94 tirotropinas anormales y 288 de 300 casos).

Las comorbilidades se refieren a los padecimientos generalmente crónicos que el o la paciente padece y que, por lo general, se detectaron al momento del interrogatorio, al elaborar la historia clínica. Las principales enfermedades registradas en los pacientes ingresados fueron hipertensión arterial (30.7%), diabetes mellitus (25.7%), neoplasias sólidas -incluyendo linfomas- (21.3%), dislipidemia (20.7%) y enfermedades gastrointestinales (19.3%).

De todas las comorbilidades estudiadas (véase sección de "Anexos", Tabla 1), las asociadas con mayor frecuencia a disfunción tiroidea únicamente fueron la hipertensión arterial (OR=1.90, IC95% 1.03 – 3.48, p = 0.03) y la dislipidemia (OR=2.07, IC95% 1.09 – 3.93, p=0.02). Además, la interacción de variables demostró que cuando la o el paciente es mayor de 60 años de edad y padece de hipertensión arterial, dislipidemia, o ambas, la asociación con TSH anormal incrementa a 2.72 (IC95% 1.42 – 5.22, p=0.002), 3.65 (IC95% 1.57 – 8.5, p=0.002) o 3.29 veces (IC95% 1.48 – 7.32, p=0.003), respectivamente. Asimismo, se encontró que la coexistencia de diabetes mellitus u obesidad en los pacientes con dislipidemia, así como la diabetes mellitus junto con insuficiencia vascular periférica, incrementaron considerablemente esta asociación (Tabla 7).

Tabla 7. Comorbilidades que implican un mayor riesgo de disfunción tiroidea.

Enfermedad	Casos*			OR	IC 95%	p	H-L
	Total	TSH normal	TSH anormal				
Hipertensión (HAS)	89	52	37	1.90	1.03-3.48	0.03	0.94
Dislipidemia (Dis)	59	33	26	2.07	1.09-3.93	0.02	0.94
<i>Interacción</i>							
DM + Dis	26	12	14	3.21	1.34-7.68	< 0.01	0.74
HAS + Dis	31	14	17	3.29	1.48-7.32	< 0.01	0.70
Obesidad + Dis	17	5	12	7.55	2.50-22.7	< 0.01	0.97
DM + IVP	6	1	5	9.51	1.05-85.5	0.04	0.75
Edad > 60 años (Ed)	107	65	42	1.79	1.05-3.20	0.03	0.60
Ed + HAS	55	29	26	2.72	1.42-5.22	< 0.01	0.92
Ed + Dis	29	12	17	3.65	1.57-8.52	< 0.01	0.62

* Se excluyeron los casos en donde la TSH anormal era explicada por algún motivo de ingreso, diagnóstico o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea (en total son 82 de 94 tirotropinas anormales). IVP= Insuficiencia Vascular Periférica. DM = Diabetes Mellitus. OR = razón de momios (odds ratio). IC = intervalos de confianza. H-L= valor de p de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Modelo de regresión logística ajustado a potenciales confusores como la edad, índice de masa corporal y medicamentos. Se muestran sólo los resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

De todos los motivos de ingreso (véase sección de "Anexos", Tablas 4 y 5) y de todos los diagnósticos de egreso (véase sección de "Anexos", Tablas 6 y 7) registrados en este trabajo, los únicos relacionados con mayor proporción de resultados anormales de TSH fueron el lupus eritematoso generalizado (OR=8.22, IC95% 1.05-64.3, $p=0.04$) y el grupo de "enfermedades reumatológicas"⁵ (OR = 3.20, IC95% 1.21-8.47, $p=0.01$), respectivamente, lo cual se resume en las Tablas 8 y 9 de esta sección.

En los pacientes con enfermedades reumatológicas es importante mencionar que en sólo dos casos el resultado anormal de TSH coincidió con un valor elevado de factor reumatoide. Es poco probable que los resultados obtenidos hayan sido secundarios a interferencia por el método de medición. Aún así, los casos son pocos y lo cual se pone en evidencia por el amplio margen en los intervalos de confianza. Esta asociación deberá reevaluarse en futuros trabajos.

Ni el sobrepeso ni la obesidad, por sí mismos, aumentaron la proporción de resultados anormales de TSH en la población. Tampoco se encontró una asociación significativa con el uso de algún medicamento en particular, ni con la presencia o no de tabaquismo. Estos resultados se resumen en las tablas 2, 3 y 8 de la sección de "Anexos".

⁵ El grupo de "enfermedades reumatológicas" incluyó a 10 casos con artritis reumatoide, 5 casos con lupus eritematoso generalizado, 2 casos con polimiositis, 2 casos con enfermedad mixta de tejido conectivo, 1 caso de síndrome de CREST y 1 caso con espondilitis anquilosante.

Tabla 8. Principales motivos de ingreso y su relación con TSH anormal.*

Enfermedad	Casos*			p	OR	IC95%	H-L
	Total	TSH normal	TSH anormal				
Consulta Externa							
Hipertensión y/o DM	26	15	11	0.47	8.22	1.05-64	0.91
Artropatía en estudio	8	4	4	0.18			
Lupus eritematoso	6	2	4	0.04			
Obesidad	6	3	3	0.97			
Artritis reumatoide	5	3	2	0.54			
Hospitalización							
Tumoración EE	33	24	9	0.44			
Perdida de peso EE	18	15	3	0.50			
Cirugías del TGI	16	14	2	0.50			
Infecciones para Tx	10	6	4	0.51			
Disfagia en estudio	8	6	2	0.72			

* Se excluyeron los casos en donde la TSH anormal era explicada por algún diagnóstico o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea (en total son 82 de 94 tirotropinas anormales). DM = diabetes mellitus. TGI = Tracto gastrointestinal. EE= en estudio. Tx = Tratamiento. OR = razón de momios (odds ratio). IC = intervalos de confianza. H-L = valor de p de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. En el modelo de regresión logística se incluyeron todos los motivos de ingreso, se muestran sólo los más frecuentes, además se ajustó a potenciales confusores como la edad, el índice de masa corporal y medicamentos.

Tabla 9. Principales diagnósticos de egreso y su relación con TSH anormal.*

Enfermedad	Casos*			p	OR	IC95%	H-L
	Total	TSH normal	TSH anormal				
Neoplasia sólida	49	34	15	0.32			
Hipertensión y/o DM	31	19	12	0.74			
Enf. reumatológicas	20	11	9	0.01	3.60	1.34-9.6	0.87
Neop. hematológicas	16	10	6	0.45			
Infecciones	12	7	5	0.20			

* Se excluyeron los casos en donde la TSH anormal era explicada por algún diagnóstico o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea (en total son 82 de 94 tirotropinas anormales). DM = diabetes mellitus. Enf.= enfermedades. Neop.= neoplasias. OR = razón de momios (odds ratio). IC = intervalos de confianza. H-L = valor de p de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. En el modelo se incluyeron todos los diagnósticos de egreso, se muestran sólo los más frecuentes, además se ajustó a potenciales confusores como la edad, el índice de masa corporal y medicamentos.

En resumen, es recomendable prestar atención a los siguientes resultados:

1. Con un rango de normalidad de TSH entre 0.3 a 3.5 $\mu\text{UI/L}$, la prevalencia de casos con disfunción tiroidea fue del 31.3%, resultado alto al compararlo con otras revisiones. Al ampliar el rango de normalidad de TSH entre 0.3 a 5.5 $\mu\text{UI/L}$, el cual es un rango que se utiliza en la mayoría de los estudios, la prevalencia de TSH persiste considerablemente elevada (17.6%).
2. El valor promedio ($2.9 \pm 6.6 \mu\text{UI/L}$) y la mediana (1.7 $\mu\text{UI/L}$) de los trescientos resultados de TSH, así como el promedio ($1.7 \pm 0.76 \mu\text{UI/L}$) y la mediana (1.5 $\mu\text{UI/L}$) de los resultados con el valor de TSH dentro de límites normales, fueron valores muy semejantes a lo que se han reportado en otros estudios^[5,6].
3. En la proporción de resultados anormales no hubo diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres ($p=0.52$).
4. Se confirmó la presencia de distiroidismo en 30 casos (10%), obteniéndose los siguientes diagnósticos:
 - a. Hipotiroidismo subclínico: 13 casos (4.33%)
 - b. Hipotiroidismo: 12 casos (4.0%)
 - c. Hipertiroidismo: en 4 casos (1.33%)
 - d. Hipertiroidismo subclínico: en 1 caso (0.33%)
5. En 52 casos (17.3%) el seguimiento no fue suficiente para poder fundamentar un diagnóstico. Esto es reflejo de que en más de la mitad de las tirotropinas anormales (55%), no se continuó el estudio con pruebas de función tiroidea.
6. En pacientes con distiroidismo, se encontró una clara asociación entre la administración de tratamiento y un resultado de TSH por debajo del límite inferior ($p=0.0001$). Hallazgo probablemente relacionado con una dosis excesiva de levotiroxina.
7. La proporción de casos con disfunción tiroidea fue mayor en los ingresos por consulta externa, alcanzando una asociación estadísticamente significativa ($p=0.01$). La mayoría de estos casos, obtuvieron un resultado de TSH mayor a 3.5 $\mu\text{UI/L}$ ($p=0.001$).
8. La proporción de casos con disfunción tiroidea es estadísticamente significativa a partir de los 30 años de edad ($p=0.04$), la asociación incrementa paulatinamente con el mayor número de años en los enfermos (Tabla 6). Asimismo, los pacientes mayores de 60 años de edad tienen una probabilidad 1.79 veces mayor de obtener un resultado anormal de TSH ($p=0.03$, Tabla 7).
9. El 39% (42 de 107 casos) de los pacientes mayores de 60 años de edad, el 41% (37 de 89 casos) de los pacientes con hipertensión arterial, y el 44% (26 de 59 casos) de los pacientes con dislipidemia, tenían disfunción tiroidea no diagnosticada previamente (Tabla 7). Asimismo, la interacción de variables demostró que cuando el paciente es mayor de 60 años de edad y padece de hipertensión arterial, dislipidemia, o ambas, la asociación con un resultado anormal de TSH se incrementa aproximadamente tres veces más. También, existe mayor asociación con disfunción tiroidea en coexistencia con diabetes mellitus u obesidad en los pacientes con dislipidemia, así como diabetes mellitus junto con insuficiencia vascular periférica (Tabla 7).
10. Cuando el motivo de ingreso es lupus eritematoso generalizado o cuando los pacientes egresan con el diagnóstico de alguna enfermedad reumatológica, es probable que además tengan disfunción tiroidea coexistente.
11. El sobrepeso y la obesidad, por sí mismos, no influyeron en la prevalencia de distiroidismo.

DISCUSIÓN

En el momento actual, la detección de disfunción tiroidea con la medición de TSH es causa de controversia. Algunas asociaciones médicas la recomiendan ampliamente, mientras que otras concluyen que aún no existen los estudios suficientes como para indicar el tamizaje en la población abierta. De acuerdo con la literatura especializada que se revisó y con los resultados obtenidos en este trabajo, a continuación se discuten los puntos a favor y en contra de la detección de disfunción tiroidea subclínica con la medición de TSH.

Fundamentos a favor de la detección de disfunción tiroidea subclínica con TSH.

La decisión de realizar el tamizaje en la población general se ha basado en la alta prevalencia de disfunción tiroidea la cual es del 5% al 17%^[18], alcanzando hasta el 24% en pacientes mayores de 60 años de edad^[24,61,63]. En este trabajo, dependiendo del rango considerado como normal para la TSH, uno de cada tres (31.3%), a uno de cada seis (17.6%) pacientes estudiados tuvo algún tipo de disfunción tiroidea, lo cual representa una prevalencia más alta en relación a las reportadas previamente en la literatura y en las cuales se utilizaron rangos de normalidad iguales (0.3–5.1 $\mu\text{UI/L}$)^[15] o muy similares (0.1–4.5 $\mu\text{UI/L}$)^[6]. Asimismo, la frecuencia de hipotiroidismo subclínico fue muy parecida a lo reportado con anterioridad (4.3%) e, incluso, la frecuencia de hipotiroidismo primario fue más alta (4%) a la habitual (alrededor del 2%)^[6,18]. La mayor proporción de casos anormales en esta revisión se presentó en los pacientes mayores de 60 años de edad (39% vs 22% en menores de 60 años). En este grupo de población se ha descrito una especie de “envejecimiento” de la glándula tiroidea^[67,68], lo que da lugar a cierto grado de disfunción tiroidea y, en ocasiones, a complicaciones a largo plazo como son la hiperlipidemia y enfermedad aterosclerótica^[44,52]. Aún así, hay que subrayar que desde los 30 años de edad se encontró una proporción significativa de casos con resultado de TSH anormal, dato que, asociado a la evidencia en donde se demuestra que la población más joven también suele verse afectada con consecuencias adversas importantes, sugiere que no sería recomendable limitar la detección a las y los ancianos. Por ejemplo, existe desarrollo de insuficiencia cardiaca prematura, con disminución en la calidad de vida, en jóvenes con hipertiroidismo subclínico^[53], o bien, las repercusiones que tiene el hipotiroidismo subclínico en el embarazo, afectando el desarrollo neuropsicológico del feto e incrementando la mortalidad fetal^[28-31,69]. Asimismo, es frecuente la asociación entre distiroidismo y enfermedades con un componente autoinmune, sobre todo en pacientes jóvenes, generalmente mujeres. El hipotiroidismo subclínico es frecuente tanto en el lupus eritematoso generalizado como en la artritis reumatoide, con una prevalencia del 13% y 6%, respectivamente, y en donde la coexistencia de estas enfermedades ocurre en pacientes con edad promedio entre los 28 y 30 años de edad^[70,71]. También es importante mencionar la disminución en la calidad de vida en los adultos jóvenes con fatiga crónica o depresión, entre otros signos o síntomas inespecíficos^[33], así como mujeres con infertilidad asociada a la presencia de disfunción ovárica con irregularidad menstrual provocada por el hipotiroidismo subclínico, casos que mejoran al corregirse la disfunción tiroidea con el tratamiento^[34,59].

Además de la edad, también influyen otros aspectos en la disfunción tiroidea. Por ejemplo, se ha reportado que en la población de mexicanos residentes en Estados Unidos existe una frecuencia de resultados anormales de tirotrópina más alta en relación a los propios estadounidenses^[6], lo que sugiere que tanto aspectos genéticos y ambientales^[82], como la dieta baja en yodo, pudieran influir en la frecuencia de disfunción tiroidea y, por lo mismo, también sería recomendable el tamizaje en nuestra población. Igualmente, el género ha influido y algunas veces

los resultados favorecen el tamizaje sólo en pacientes de género femenino^[48,61,62,64], mientras que en este trabajo y en otras revisiones^[18,24], los resultados sugieren que la detección de disfunción tiroidea puede realizarse tanto en hombres como en mujeres.

Asimismo, parece recomendable llevar a cabo la detección con TSH en pacientes con hipertensión arterial. Desde hace varios años se ha utilizado el término de “*hipertensión hipotiroidea*” para referirse a los pacientes con hipotiroidismo y su mayor prevalencia de hipertensión^[72], la que se ha reportado hasta del 3.6% en pacientes con hipotiroidismo subclínico^[73]. El mecanismo no está claro pero se ha postulado que el incremento de factor hipotalámico liberador de tirotrópina (TRH, *thyrotropin releasing hormone*), así como de la misma TSH, en los pacientes hipotiroideos, ocasiona mayor liberación de epinefrina y norepinefrina y, de forma secundaria, incrementa la presión arterial, además de un probable efecto directo del TRH a nivel vascular en donde no intervienen las catecolaminas^[74,75]. El beneficio de la detección de disfunción tiroidea en pacientes con hipertensión se pone en evidencia al lograr el descenso en las cifras de presión arterial con la administración de levotiroxina^[72].

De igual forma parece adecuado realizar la detección de enfermedad tiroidea subclínica en pacientes con dislipidemia. El resultado elevado de TSH, aún discretamente elevado, es un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo manifiesto^[8]. Si evoluciona la enfermedad subclínica hacia hipotiroidismo clínicamente evidente, es posible que coexista hipercolesterolemia así como hipertensión arterial, las cuales proporcionan mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, al administrar tratamiento es posible prevenir esta progresión, se logra descenso en las cifras de colesterol total y colesterol LDL^[43,57] e, incluso, pueden disminuir otros factores de riesgo para aterosclerosis y eventos isquémicos presentes en el hipotiroidismo, como son la mayor viscosidad sanguínea^[76] y la mayor concentración plasmática de homocisteína^[77]. Es por ello que con la adecuada sustitución hormonal se pueda mejorar la respuesta global del paciente y reducir el riesgo de cardiopatía isquémica^[43]. Sin embargo, esta conclusión no está clínicamente corroborada, tal vez porque la entidad clínica de hipotiroidismo es un evento continuo desde enfermedad subclínica, pasando por la enfermedad clínicamente manifiesta, hasta el coma mixedematoso. Al separar los casos leves de hipotiroidismo (TSH entre 4.5 a 10 μ UI/L), es más difícil demostrar que la intervención terapéutica esté justificada, debido a que los eventos de mayor morbilidad y mortalidad se pueden llegar a presentar varios años después de que se haya concluido el estudio que se estaba llevando a cabo.

Fundamentos en contra de la detección de disfunción tiroidea subclínica con TSH.

Es necesario mencionar que aunque en este trabajo llama la atención la asociación encontrada entre disfunción tiroidea con la presencia de distintas comorbilidades, otros reportes en pacientes con enfermedad subclínica no han corroborado estos mismos resultados. Algunos estudios no demuestran la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los niveles de colesterol o triglicéridos cuando el análisis estadístico se controló para la edad, género y raza^[78]. En otros, el tratamiento hormonal tiroideo sustitutivo no modificó ni los niveles de colesterol ni la sintomatología en general del paciente^[38,40]. Asimismo, la asociación encontrada en este trabajo entre la presencia de hipertensión arterial y dislipidemia con enfermedad tiroidea no diagnosticada previamente, sólo podría ser reflejo de la elevada frecuencia de estas comorbilidades en la población del INCMNSZ.

Aunque la disfunción tiroidea subclínica parece ser común, la utilidad de realizar el tamizaje se fundamenta en el beneficio que podría obtenerse con la administración del tratamiento temprano y lo cual, hasta la fecha, es un tema que provoca controversia. Se han mencionado algunos estudios que demuestran beneficio, sin embargo, no todos los trabajos han demostrado que iniciar el tratamiento oportuno en las situaciones clínicas previamente mencionadas, disminuirá la frecuencia de complicaciones ocasionadas por disfunción tiroidea, incluso, en ocasiones sólo se produce mayor riesgo para el paciente. Por ello, el balance de riesgo-beneficio con el tratamiento de hipotiroidismo leve no está claro. A pesar del efecto benéfico de la levotiroxina en reducir los síntomas y niveles de colesterol en pacientes con TSH mayor a $10 \mu\text{UI/L}$ ^[57], son controvertidos los resultados en pacientes con elevaciones leves de TSH (entre 4.5 a $10 \mu\text{UI/L}$), y los cuales forman la mayoría de los casos detectados con el tamizaje. Por otro lado, existe el riesgo de producir supresión de los niveles de TSH ($<0.01 \mu\text{UI/L}$) con la administración de levotiroxina, lo cual, incrementa el riesgo de fibrilación auricular^[45,49], osteopenia o, incluso, osteoporosis^[45,46]. Y aunque este riesgo puede evitarse con la adecuada supervisión del tratamiento en cada paciente, corrigiendo la dosis en caso necesario, se han encontrado niveles suprimidos de TSH provocados por sobredosis con levotiroxina hasta en el 21% de los pacientes tratados con este medicamento^[15].

Otro aspecto pendiente consiste en aclarar el balance costo-efectividad del tamizaje con TSH. Excluyendo una simulación en computadora^[32], no se han realizado otros estudios que demuestren que el tamizaje con TSH es costo-efectivo en la población general, en mujeres embarazadas, o incluso en grupos de alto riesgo. Este es un punto que tiene que abordarse adecuadamente considerando, por ejemplo, el costo del tamizaje, el costo global del tratamiento, así como el costo de administrar tratamiento innecesario debido a que la especificidad de la TSH no es del 100% y, de ser posible, el costo tanto en el sector público como en el privado.

Otros aspectos relevantes.

Rango de normalidad para la TSH

Por la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población general, es probable que el límite superior de referencia esté influido por la inclusión de personas con esta disfunción tiroidea oculta. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes (80%) incluidos en esta revisión presentaron un valor de TSH menor o igual a $3.5 \mu\text{UI/L}$ (véase sección de "Resultados", Tabla 3), con una mediana de $1.56 \mu\text{UI/L}$ en los resultados dentro de rango normal. Desde la cohorte de Whickham^[8], y en el estudio HUNT (*Health Study of Nord-Trondelag*)^[9] se observó que el 95% de los voluntarios eutiroideos estudiados tenían niveles de TSH entre 0.4 a 2.5 y 0.48 a $3.6 \mu\text{UI/L}$, respectivamente. Por ello, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos (NACB, *National Academy of Clinical Biochemistry*) recomendó revisar y ajustar el rango considerado como normal para la tirotrópina^[79]. Considerando los resultados en este estudio, al igual que en otros reportes^[18,80], pareciera que un límite superior de normalidad para la tirotrópina establecido en 4.0 ^[18], 5.0 ^[15] ó $6.5 \mu\text{UI/L}$ ^[4,78], es demasiado alto. Es posible que se estén considerando como sanos a pacientes con disfunción tiroidea, especialmente hipotiroidismo subclínico, que pudieran obtener mejoría en la calidad de vida al tratarse sus síntomas inespecíficos, en ocasiones atribuidos a alteraciones en el estado de ánimo o como consecuencia de efectos secundarios de medicamentos o comorbilidades crónicas. Además, en pacientes con resultados de TSH dentro del rango considerado como "normal" o en el límite superior alto, se han documentado diferentes tipos de repercusiones a largo plazo (Tabla 10), como son el mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo, particularmente si los anticuerpos antitiroideos están elevados (4.3% por año) pero también, en quienes los anticuerpos están negativos (2.6% anual)^[8], así como otras

formas de enfermedad tiroidea^[44], cardiopatías^[49,50,53,83], dislipidemia^[44,52] o demencia^[51]. Es probable que aunque el resultado de TSH se encuentre "normal", el valor obtenido sea inadecuado para ese individuo pues los rangos de normalidad para TT3, TT4 y TSH son *demasiado amplios* y la variabilidad que existe en los resultados de estas hormonas en la población sana es muy poca^[81]. Por todo lo anterior, es probable que en el futuro los rangos de normalidad para las hormonas tiroideas sean más estrechos e, incluso, el límite superior de tirotrópina considerado como normal disminuya paulatinamente, tal vez hasta 2.5 $\mu\text{UI/L}$.

Tabla 10. Distintos eventos adversos dependiendo del nivel de hormonas tiroideas.

TSH ($\mu\text{UI/L}$) ^a	Evento Adverso	Referencia
"Normal" o Alta		
> 2.0	Mayor riesgo de hipotiroidismo en los siguientes 20 años.	8
> 2.0	Mayor frecuencia de anticuerpos antitiroideos	9, 44, 50
> 2.0	Mayor frecuencia de hipercolesterolemia	44
> 4.0	Mayor riesgo de enfermedad cardiaca	50
> 4.0	Mayor riesgo de demencia	51
> 5.8	Mayor frecuencia de dislipidemia	52
> 11	El tratamiento mejora sintomatología y niveles de colesterol LDL, con posible disminución en la mortalidad cardiovascular entre 9 a 31%	43
> 12	Importante disminución de LDL con levotiroxina	52, 57
Baja		
< 0.5	Incrementa la mortalidad general, particularmente por causas cardiovasculares.	14
< 0.15	Afecta función y morfología cardiaca, afecta calidad de vida	53
< 0.1	Tres veces mayor riesgo de fibrilación auricular	49
< 0.05	Enfermedad cardiaca progresiva si no se da tratamiento	83
< 0.01	Osteoporosis, particularmente en postmenopáusicas (Efecto mínimo con TSH en rango terapéutico)	46
FT4 (pmol/L)		
< 10.4	Afecta el desarrollo neuropsicológico de la descendencia.	28-31, 69

^aRangos utilizados con más frecuencia: TSH de 0.2 a 5.5 $\mu\text{UI/L}$ y FT4 de 9.8 a 25.0 pmol/L.

FT4 = tiroxina libre (*free thyroxine*). LDL = lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoproteins*)

La importancia del cuadro clínico.

En ocasiones, la negativa a realizar el tamizaje se ha basado en la falta y no en la presencia de evidencia que demuestre que no hay beneficio al realizar la detección. Es por ello, que más que mencionar que “no existe evidencia para recomendar el tamizaje” se sugiere mencionar que “no existe evidencia definitiva para recomendar o para contraindicar el tamizaje”^[24]. La primera recomendación es restrictiva, la segunda es flexible, lo cual es crítico en el papel que juega el médico como clínico y no sólo como revisor de la evidencia científica. El juicio clínico en esta clase de controversias puede resultar determinante para decidir si es conveniente, o no, llevar a cabo el tamizaje en el paciente. Debido a que los ensayos clínicos adecuados para determinar el beneficio del tratamiento aún no se han llevado a cabo, la postura recomendable no es contraindicar la administración de levotiroxina, sino más bien elegir correctamente (por pruebas de laboratorio y estudio clínico), cuándo sí está indicado el tratamiento con dicho medicamento. Por ejemplo, en decisiones terapéuticas de otras enfermedades, cuando no existe la evidencia científica contundente, el médico se tiene que apoyar en la evidencia clínica, de gabinete y de laboratorio, bien sustentada, o bien, en la opinión del experto que, de acuerdo con su experiencia clínica, da sus recomendaciones. En lo que se refiere al hipotiroidismo subclínico, aunque no se ha llegado a un consenso definitivo, existe información suficiente, así como un sinnúmero de opiniones de expertos en el campo, que en conjunto apoyan tanto la aplicación del tamizaje de TSH, como la de indicar el tratamiento oportuno^[24]. En situaciones médicas tan controvertidas como ésta, las guías de diagnóstico y/o tratamiento no deben desplazar el criterio clínico del médico según cada paciente, en cuyo caso, si considera que será en beneficio de dicho paciente, recomendará el tamizaje o la administración de tratamiento, tanto en hipotiroidismo leve (TSH entre 4.5 a 10 μ UI/L) como en hipertiroidismo con supresión discreta de TSH (entre 0.1 a 0.4 μ UI/L), siempre tomando en cuenta las preferencias de cada enfermo^[27].

Pacientes con “enfermedad no tiroidea”

Dado que las enfermedades críticas, sean agudas o crónicas, producen cambios tanto en los niveles de las hormonas tiroideas como en la TSH, los resultados anormales de tirotopina pudieron afectarse por esta circunstancia. Sin embargo, es importante considerar lo siguiente: 1) en la mayoría de los pacientes con “enfermedad no tiroidea” las concentraciones de TSH permanecen dentro de rango normal^[3]; 2) en algunos estudios, no existe diferencia significativa con los resultados de TSH entre pacientes hospitalizados y los pacientes ambulatorios^[84]; 3) en esta revisión, el método de medición utilizado fue de una sensibilidad funcional menor a 0.02 μ UI/L; 4) los medicamentos que recibe el paciente influyen en los niveles de hormonas circulantes, circunstancia que, en este trabajo, se tomó en cuenta; 5) generalmente la “enfermedad no tiroidea” ocurre en pacientes críticamente enfermos y, en esta revisión, el 1.5% (tres casos) de los pacientes estudiados provenían de áreas de hospitalización como terapia intensiva; 6) en este trabajo, la proporción de resultados anormales de TSH fue mayor en los ingresos por el área de consulta externa donde, en general, los pacientes se encuentran más estables, y, 7) en pacientes hospitalizados, el valor sérico de TT4 dentro de rango normal con un resultado elevado de TSH puede ser consecuencia de: a) etapas tempranas de enfermedad tiroidea antes de desarrollar signos clásicos de hipotiroidismo o, b) explicarse por la fase de recuperación de “enfermedad no tiroidea”. En ambos casos, la detección y el seguimiento son convenientes. Aunque algunos resultados anormales seguramente se deben a adaptación fisiológica de la función glandular, la detección con TSH permitió identificar al 30.3% de los casos que con el adecuado seguimiento de la función tiroidea, podría determinarse si es necesario, o no, la administración de tratamiento, y lo cual es clínicamente relevante. En un estudio previo, basado también en admisiones hospitalarias,

e incluso con una muestra similar de pacientes (364 casos), DeGroot et al^[35] encontró una prevalencia de “síndrome de eutiroides enfermo” del 7.4% (27 pacientes), de los cuales el 51% se encontraban en estado crítico y el 15% recibían dopamina o corticoesteroides. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue del 6% (4.3% en este trabajo) y en el 2% se detectó hipertiroidismo subclínico (0.3% en esta revisión). El 5.5% (20 pacientes) requirió terapia hormonal sustitutiva. Los autores concluyen que la medición de TSH y FT₄ es útil para la detección de distiroidismo y determinar qué pacientes requieren tratamiento, tanto en disfunción tiroidea leve, como en los casos con “enfermedad no tiroidea”. Además, recomiendan no limitar la detección por edad o género debido a que, por ejemplo, realizar la detección en sólo los pacientes mayores de 60 años de edad hubiera evitado que se detectara al 58% de los casos con resultados anormales de TSH y/o FT₄. En esta revisión, limitar la detección a este grupo de edad hubiera provocado omitir al 49% de los casos con resultado de TSH fuera del rango normal. Small et al^[85], también llegó a conclusiones similares.

Limitaciones de este trabajo.

Este estudio tiene varias limitaciones. *Primero*, como se comentó previamente se utilizaron los niveles de tiroxina total (TT4) y no los de la fracción libre de tiroxina (FT₄), por esta razón la función tiroidea es menos evaluable ya que algunas concentraciones de TT4 pudieran estar ligeramente elevadas o disminuidas por incremento o disminución en las proteínas de unión de hormonas tiroideas. *Segundo*, este trabajo se realizó en pacientes que ingresaron a consulta externa u hospitalización por padecer enfermedades que requerían estudio o tratamiento, circunstancia que pudo haber influido en la concentración de TSH y en los resultados obtenidos. *Tercero*, este estudio es transversal, por lo que no se evaluaron cambios durante el tiempo, sino sólo en un momento determinado. *Cuarto*, los resultados pueden variar en la población abierta ya que el estudio se llevó a cabo en una institución, como el INCMNSZ, altamente especializado, donde generalmente se ingresan pacientes con múltiples padecimientos, además de que se excluye al resto de pacientes que acuden a consulta, quienes pudieran presentar, no lo sabemos, tanto menor como mayor riesgo de enfermedad tiroidea. *Quinto*, por el tipo de pacientes que recibe esta Institución, en esta revisión no se llevó a cabo el tamizaje en mujeres embarazadas. *Sexto*, sólo se estudió población adulta, por lo que los resultados no son aplicables a otros grupos de edad.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio parece ser conveniente llevar a cabo la detección de disfunción tiroidea en población asintomática y, aunado a la alta sensibilidad de la prueba actual de TSH, cabe la posibilidad de que, en ciertos grupos de población, el análisis de tirotrópina pueda practicarse como estudio de tamizaje.
2. El presente trabajo no fue diseñado con la finalidad de determinar el mejor estudio de tamizaje para evaluar la función tiroidea. Sin embargo, llama la atención que el ensayo utilizado para la medición de TSH detectó una alta prevalencia de casos con resultado anormal. El seguimiento adecuado de estos casos podría definir en qué porcentaje es necesaria la administración de tratamiento y, con ello, la verdadera utilidad de realizar la detección.
3. En este trabajo, la proporción de resultados anormales de TSH fue mayor en los ingresos por el área de consulta externa que por admisión de enfermos a hospitalización. Aunque algunos resultados anormales seguramente son secundarios al proceso de adaptación fisiológica en la función glandular ("enfermedad no tiroidea"), la detección con TSH permite identificar a un número notable de casos que, con el adecuado seguimiento, se puede determinar si es necesario, o no, la administración de tratamiento y lo cual es clínicamente relevante.
4. El hecho de que no se haya dado seguimiento al 17.6% de los resultados anormales de TSH, así como el dato de que con frecuencia el tratamiento produjo supresión de los niveles de tirotrópina, es un argumento que debe abordarse y mejorarse sustancialmente con programas de información, en beneficio de la práctica médica diaria.
5. La mayor sensibilidad actual de la prueba de TSH, ha permitido detectar un grupo cada vez mayor de pacientes con disfunción tiroidea. De igual forma se esperaría que la sensibilidad cada vez mayor del análisis repercuta en la variación de los límites máximo y mínimo que se acepten como rango normal de la TSH circulante. En particular, tendería a disminuir el límite superior considerado como normal.
6. La edad y distintas comorbilidades influyeron en la proporción de resultados anormales de TSH. Llama la atención que la asociación estadísticamente significativa inició desde los 30 años de edad, la asociación aumenta paulatinamente a mayor edad de los enfermos, y es aún más relevante cuando se agregan enfermedades como hipertensión arterial, dislipidemia, o ambas. Además, existe mayor asociación con disfunción tiroidea en coexistencia con diabetes mellitus u obesidad en los pacientes con dislipidemia, así como diabetes mellitus junto con insuficiencia vascular periférica. En este trabajo, el sobrepeso y la obesidad, por sí mismos, no influyeron en la prevalencia de distiroidismo.
7. Aunque la detección produce incremento discreto en el costo de la hospitalización, considerando los resultados obtenidos y la morbilidad asociada a enfermedad tiroidea no tratada (véase sección de "Discusión", Tabla 10), podría pensarse en realizar un programa de tamizaje, idealmente con la medición de TSH y FT₄. Por ejemplo, en el INCMNSZ podría tomarse la prioridad de medir la tirotrópina en los enfermos, de ambos géneros, que ingresan por el departamento de consulta externa, considerando practicar el estudio a partir de los 30 años de edad, particularmente cuando están presentes hipertensión arterial sistémica y/o dislipidemia, así como pueden considerarse los casos con un componente de autoinmunidad en su padecimiento, como sucede en la mayoría de las y los pacientes con enfermedades reumatológicas.

8. Como el daño potencial del tratamiento oportuno para disfunción tiroidea parece ser menor y prevenible, se podría recomendar la administración de tratamiento en los casos en que el médico considere que el paciente obtendrá beneficio hasta que existan los estudios controlados suficientes que demuestren que iniciar el tratamiento temprano reduce, o no, los niveles de lípidos, la presión arterial, los síntomas, o el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con disfunción tiroidea leve detectada por tamizaje.
9. Aunque no fue objeto de análisis en este trabajo, los resultados revisados en otros reportes sugieren que el médico general y el especialista (no sólo el endocrinólogo, también el gineco-obstetra, cardiólogo, psiquiatra, nutriólogo, entre otros), tendrán que pensar en disfunción tiroidea con más frecuencia para explicar algunos síntomas poco específicos (fatiga crónica, constipación, dificultad para perder peso, etcétera). Asimismo, la importancia de reconocer el hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas, apoya el realizar la detección en la primera visita prenatal. Máxime si se recuerdan las repercusiones de la disfunción tiroidea durante el crecimiento embrionario (como el hecho de que incrementa la mortalidad fetal y afecta el desarrollo neuropsicológico del recién nacido), o en mujeres con intención de embarazarse (por incrementar la disfunción ovárica e infertilidad).
10. Este es un estudio transversal, basado en una muestra pequeña, por lo que se sugiere tomar los puntos previamente expuestos como sugerencias o recomendaciones más que como datos firmemente establecidos, con el principal objetivo de plantear nuevas hipótesis para futuros trabajos. En ninguno de los puntos anteriores es posible concluir un riesgo o una causalidad, sino únicamente es aconsejable evaluar la asociación de variables encontrada en esta revisión. Además, deberán aplicarse únicamente a pacientes con características parecidas a las que se analizaron en este trabajo. Es evidente que no es posible traspolar estos resultados a la población general. Por lo mismo, las recomendaciones anteriormente expuestas habrán de confirmarse o descartarse con más estudios, con un diseño estadístico de mayor peso, así como en muestras poblacionales más extensas, de preferencia en varios estados de la República Mexicana, idealmente prospectivo, con un seguimiento durante varios años. Y con todo ello, tratar de aclarar las consecuencias del resultado anormal de TSH en la población asintomática.

ANEXOS

Tabla 1. Comorbilidades registradas en la población estudiada.

	Total n = 300 (%)	Consulta Externa n = 94 (%)	Hospitalización n = 206 (%)
Hipertensión Arterial	92 (30.7)	31 (33.0)	61 (28.6)
Diabetes Mellitus	77 (25.7)	32 (34.0)	45 (21.8)
Neoplasias sólidas*	84 (21.3)	5 (5.3)	59 (28.6)
Dislipidemia	62 (20.7)	27 (28.7)	35 (17.0)
Enf. Gastrointestinales	58 (19.3)	8 (8.5)	50 (24.3)
Enf. Tejido Conectivo	48 (16.3)	26 (27.7)	23 (11.2)
Obesidad	48 (15.3)	21 (22.3)	25 (12.1)
Enf. Ácido Péptica	40 (13.3)	8 (8.4)	34 (16.5)
Enf. Neurológicas	30 (10.3)	7 (7.4)	23 (11.2)
Enf. Urológicas	27 (9.0)	8 (8.4)	21 (10.2)
Trastornos Psiquiátricos	28 (8.7)	5 (5.3)	21 (10.2)
Neumopatías	26 (8.7)	4 (4.3)	22 (10.7)
Infecciones	26 (8.7)	5 (5.3)	21 (10.2)
Hepatopatías	25 (8.3)	8 (8.5)	17 (8.3)
Endocrinopatías	19 (6.3)	7 (7.4)	12 (5.8)
Enfermedad Coronaria	17 (5.7)	2 (2.1)	15 (7.3)
Insuf. Vascular Periférica	16 (5.3)	6 (6.4)	10 (4.9)
Nefropatías	15 (5.0)	3 (3.2)	12 (5.8)
Anemia	13 (4.3)	1 (1.1)	12 (5.8)
Distiroidismo	12 (4.0)	3 (3.2)	9 (4.4)
Cardiopatías	11 (3.7)	3 (3.2)	8 (3.9)
Insuficiencia Cardíaca	9 (3.0)	0 (0.0)	9 (4.4)
Hematológicas	9 (3.0)	2 (2.1)	7 (3.4)
Hiperuricemia	8 (2.7)	3 (3.2)	5 (2.4)
IRCT	6 (2.0)	0 (0.0)	6 (2.9)
Enf. Ginecológicas	6 (2.0)	3 (3.2)	3 (1.5)
Evento Vascular Cerebral	4 (1.3)	2 (2.1)	2 (1.0)
Enf. Vasculares	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
SIDA	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.0)
Enf. Musculoesqueléticas	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.0)

* Incluye linfomas. IRCT = insuficiencia renal crónica terminal. Enf. = enfermedades.
SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Insuf. = insuficiencia.

Tabla 2. Relación del índice de masa corporal (IMC) con disfunción tiroidea.*

IMC	Total (n=276)	TSH anormal (n=79)	p
< 18.5	19	6	0.25
18.5 – 24.9	107	32	0.07
25 – 29.9	77	16	0.48
30 – 34.9	44	11	0.10
35 – 39.9	24	11	0.30
≥ 40	5	3	0.14

* Se excluyeron los casos en donde la TSH anormal era explicada por algún diagnóstico o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea (en total son 82 de 94 tirotropinas anormales). Sin embargo, de los 288 casos, en 12 no se logró recabar el IMC por lo que la n = 276. Asimismo, el número de tirotropinas anormales se redujo de 82 a 79.

Tabla 3. Principales medicamentos utilizados y su relación con disfunción tiroidea*.

Tipo	Total	TSH normal	TSH anormal	p
AINES	62	46	16	0.65
IBP	49	37	12	0.33
IECA	43	30	13	0.22
Beta bloqueadores	39	28	11	0.24
Diuréticos	35	25	10	0.18
Vitaminas	27	18	9	0.70
Sulfonilureas	27	19	8	0.59
Biguanidas	27	15	12	0.58
Calcio antagonistas	26	16	10	0.86
Estatinas	25	13	12	0.42
Corticosteroides	22	18	4	0.46

* Se excluyeron los casos en donde la TSH anormal era explicada por algún diagnóstico o tratamiento asociado a enfermedad tiroidea (en total son 82 de 94 tirotropinas anormales). AINES = antiinflamatorios no esteroideos, IBP = inhibidor de bomba de protones, IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En el modelo se incluyeron todos los medicamentos utilizados en la población estudiada (Tabla B de esta sección), se muestran únicamente los más frecuentes.

Tabla 4. Motivos de ingreso a la consulta externa.

Motivo de ingreso	Total n = 94	TSH anormal n = 39
Diabetes y/o Hipertensión arterial	26	11
Artropatía en estudio	8	4
Lupus eritematoso	6	4
Artritis reumatoide	6	3
Obesidad	6	3
Endocrinopatías	6	2
Nefropatías	6	1
Pérdida de peso en estudio	5	3
Enfermedades hematológicas	5	1
Otras enfermedades gastrointestinales*	5	1
Neurológicas	5	1
Diarrea crónica en estudio	4	2
Cirrosis hepática	2	1
Trastorno de la alimentación	2	0
Hepatopatía en estudio	1	1
Infección virus hepatitis C	1	1

* Disfagia en estudio 3 casos, dolor abdominal 1 caso, constipación en estudio 1 caso.
El análisis estadístico se puede consultar en la Tabla 8 de la sección de resultados.

Tabla 5. Motivos de ingreso a hospitalización.

Motivo de ingreso	Total n = 206	TSH anormal n = 55
Tumoración en estudio	34	10
Enfermedades gastrointestinales	20	4
Pérdida de peso en estudio	19	4
Hepatopatía en estudio	17	5
Cirugía tracto gastrointestinal	16	2
Enfermedades hematológicas	13	3
Enfermedades infecciosas	10	4
Cirugías electivas	10	2
Nefropatías en estudio	9	4
Enfermedades neurológicas	8	0
Sangrado de tubo digestivo	7	4
Dolor abdominal en estudio	7	1
Neumopatías en estudio	5	2
Hipertensión arterial en estudio	5	0
Enfermedades reumatológicas	4	1
Enfermedades vasculares	3	1
Adenomegalias en estudio	3	0
Enfermedades ginecológicas	2	2
Quimioterapia	2	2
Ascitis en estudio	2	2
Cardiopatías	2	1
Valoración integral	2	1
Dermopatía en estudio	2	0
Fiebre en estudio	2	0
Donador renal	1	0
Hipoglucemia en estudio	1	0

El análisis estadístico se puede consultar en la Tabla 8 de la sección de resultados.

Tabla 6. Diagnósticos de egreso en hospitalización.

Diagnóstico de egreso	Total n = 206	TSH anormal n = 55
Neoplasias sólidas	48	16
Postoperatorio de cirugías electivas	29	4
Enfermedades gastrointestinales	27	6
Neoplasias hematológicas	14	4
Trastornos psiquiátricos	12	0
Complicaciones crónicas de diabetes	7	3
Otras enfermedades hematológicas	7	0
Cirrosis hepática	6	2
Enfermedades reumatológicas	5	2
Enfermedades infecciosas	5	4
Neuropatías	4	1
Otras hepatopatías	4	2
Diabetes y/o hipertensión arterial	4	0
Enfermedades neurológicas	4	1
Enfermedades vasculares	3	1
Nefropatías	4	1
Enfermedades ginecológicas	2	2
Cardiopatías	2	1
Cáncer de piel	2	0
Endocrinopatías	1	1
Enfermedades urológicas	1	0
Sin Diagnóstico	8	2

El análisis estadístico se puede consultar en la Tabla 9 de la sección de resultados.

Tabla 7. Diagnósticos realizados en la consulta externa.

Diagnóstico	Total n = 94	TSH anormal n = 39
Diabetes y/o Hipertensión arterial	27	12
Enfermedades reumatológicas	17	8
Obesidad	6	2
Enfermedades gastrointestinales	6	0
Cirrosis hepática	3	2
Endocrinopatías	3	1
Neoplasias hematológicas	2	2
Enfermedades infecciosas	2	2
Enfermedades neurológicas	2	1
Neoplasias sólidas	2	0
Otras enfermedades hematológicas	2	0
Nefropatías	2	0
Enfermedades urológicas	2	0
Trastornos de la alimentación	2	0
Enfermedad tiroidea autoinmune	1	1
Trastornos psiquiátricos	1	1
Hepatopatía autoinmune	1	0
Sin diagnóstico	13	7

El análisis estadístico se puede consultar en la Tabla 9 de la sección de resultados.

Tabla 8. Total de medicamentos registrados y su relación con TSH anormal.

Medicamento	Frecuencia	Casos con TSH anormal
AINES	64	18
IBP	51	14
IECA	45	15
Beta bloqueadores	41	13
Diuréticos	38	13
Vitaminas	31	13
Calcio antagonistas	29	13
Sulfonilureas	29	10
Biguanidas	28	13
Estatinas	26	13
Corticosteroides	24	6
Antibióticos	23	5
Aspirina (antiagregante)	20	7
Procinéticos	18	6
ARBs	17	8
Metotrexate	17	7
Bloqueadores H2	17	7
Benzodiazepinas	13	5
Reguladores motilidad intestinal	13	3
Insulina	11	6
Hormonas tiroideas	10	6
Calcio	9	5
Digoxina	8	4
Broncodilatadores	8	1
Anticoagulantes orales	7	4
Laxantes	7	2
Alopurinol	7	2
Pentoxifilina	6	2
Opioides	6	2
Alfa bloqueadores	6	1
Clopidogrel	6	0
Terapia reemplazo hormonal	4	0
Nitratos	3	2
Sucralfato	3	0
Antiácidos	3	0
Tiazolidinedionas	3	0
Bisfosfonatos	2	2
Heparina no fraccionada	2	0
Enzimas pancreáticas	1	1
Esteroides inhalados	1	0
Metiglinidas	1	0
Quimioterapia (en < 21 días)	1	0

No se registro ningún caso con: hierro, anticonvulsivos, antiandrógenos, aminoglutetímida, interferón, acarbosa, antiestrogénos, antiúricos, contraste yodado (< 1 mes), resinas fijadoras de ácidos biliares, antihistamínicos, antidepresivos, inotrópicos (eminas), trombolíticos, amiodarona, eritropoyetina, análogos de otras hormonas (ej. octeótride)

AINES = antiinflamatorios no esteroideos, IBP = inhibidor de bomba de protones, IECA = inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina, ARBs = bloqueadores del receptor de angiotensina. El análisis estadístico se puede consultar en la Tabla 3 de esta sección.

Formato de Recolección de Datos

PROTOCOLO "ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE BIRNIA Y BIRNANTELA HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES DE PRIMERA INGRESO Y SUBSECUENTE A LOS SERVICIOS DE HOSPITALIZACIÓN O A LA CONSULTA EXTERNA"												
Instituto		Hospital		Fecha (dd/mm/aaaa)								
Nombres		Laboratorio		F. Ingreso			F. Baja			F. Retorno		
20. INSTITUCIÓN: Medicina I, II y III; F. Ingreso en I, II y III; F. Baja en I, II y III; F. Retorno en I, II y III; Unidad: U. Neumología, U. Medicina, U. Cardíaca, U. Urología, U. Oncología, U. Ginecología, U. Cirugía. 21. CONSULTA EXTERNA: Medicina I, II y III; F. Ingreso en I, II y III; F. Baja en I, II y III; F. Retorno en I, II y III; Unidad: U. Neumología, U. Medicina, U. Cardíaca, U. Urología, U. Oncología, U. Ginecología, U. Cirugía. 22. EVALUACIÓN DE COMORBIDAD: Si = 1; Si = 0												
EVALUACIÓN DE COMORBIDAD												
Enfermedad				Diagnóstico de la entrada				Enfermedad				Si = 1
23. Síndrome mielítico				44. Miocardiopatía				44. Miocardiopatía				
24. Insuficiencia coronaria				45. Insuficiencia				45. Insuficiencia				
25. Obesidad				46. Enfermedades renales				46. Enfermedades renales				
26. Hipertensión arterial				47. Enfermedades vasculares				47. Enfermedades vasculares				
27. Diabetes				48. Enfermedades respiratorias				48. Enfermedades respiratorias				
28. Enfermedad febril constrictiva, CAD				49. Enfermedades hematológicas				49. Enfermedades hematológicas				
29. Hipotiroidismo				50. SIDA				50. SIDA				
30. Insuficiencia cardíaca				51. Anemia				51. Anemia				
31. FVC				52. Enfermedades hematológicas				52. Enfermedades hematológicas				
32. Diferencial				53. Carditis				53. Carditis				
33. HCL				54. Enfermedades gastro-intestinales				54. Enfermedades gastro-intestinales				
34. Hipercalcemia				55. Infecciones				55. Infecciones				
35. Hipercalcemia				56. Carditis				56. Carditis				
36. Hipertensión vascular periférica				57. Endocarditis				57. Endocarditis				
37. Enfermedad dérmica crónica				58. Síndromes psiquiátricos				58. Síndromes psiquiátricos				
38. Neutrofilia (total - heterofilia)				59. Hepatitis				59. Hepatitis				
39. Hemograma				60. Enfermedades alérgicas				60. Enfermedades alérgicas				
40. Análisis				61. Embolismo				61. Embolismo				
TOTAL				TOTAL				TOTAL				
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO AL MOMENTO DE LA EVALUACIÓN												
Anti-infecciosos				Modificadores de la función				Medic. Simptomáticos				
44. EACA				68. Anestésicos				107. Anti-sedativos				
45. Anfotericina-B				69. AINES				108. Anti-epilépticos				
46. B-bloqueadores				70. Calcitoninas				111. Anti-dépresivos				
47. Calcio antagonistas				71. Opioides				113. Anti-convulsivos				
48. Quinolonas				72. Anti-hipertensivos				113. Insulina				
49. Antibióticos				73. Modificadores de f. Gastrointestinal				114. Acardiosos				
50. Otros				74. Bloqueadores-H ₂				116. Bloqueadores				
51. ASA				75. ASG				118. Substancias				
52. Otros antiagregantes				76. Anti-oxidantes				117. Inhaladores				
53. Anticoagulantes orales				77. Diuréticos				118. Termodiladores				
54. Heparinas				78. Laxantes								
55. Farmacología				79. Heparinas				119.				
56. Inmunológicos				80. Otros				120. Eno. modifcadas				
57. H. Inyección				81. Otros				121.				
58. Terapia de reemplazo hormonal				82. f. de Acción Cardiovascular				122.				
59. Bifosfonatos				100. Diuréticos				123.				
60. Otros				101. Inhibidores				124.				
61. Calcio				102. Inhibidores				125.				
62. Vitamínicos				103. Neurofármacos				126.				
63. Bifosfonatos				104. f. de Acción Pulmonar				127.				
64. Fosforos				105. Broncodilatadores				128.				
65. Insulina				106. Glicélicos				129.				
66. Sulfonas				107. Sulfonamidas				130.				
67. Otros				108. Otros				131.				
Costo de la hospitalización:				Costo de laboratorio				% Del costo para el Hospital				
				Costo de radiología				% Del costo para el Hospital				

Fecha	Resultado práctico de la prueba		Resultado de la prueba		Resultado de la prueba		Resultado de la prueba		Fecha de inicio del tratamiento de emergencia		Módulo de Insuficiencia		Código de clasificación
	Si = 1	Si = 0	Si = 1	Si = 0	Si = 1	Si = 0	Si = 1	Si = 0	Si = 1	Si = 0	Si = 1	Si = 0	

Los exámenes que no se hayan tomado en el primer día de hospitalización, marcados como "HE", no evolucionan. Si el examen o estudio no fue pertinente, marcar "NA", no aplicarlos. Si se aplicaron en Hospital.

EQO: En caso de presencia de vómito-regurgita o de manifiesta, consignados en la historia clínica, algunos de las citaciones del EQO serán explicadas por el motivo de ingreso, mientras que otras requirieron otro tipo de explicación.

Nombre de quien revisó el expediente:

Coincidencias numéricas en el estudio *

	n = 300	Hombres n=118 (%)	Mujeres n=182 (%)
1. Número de casos con resultado normal de TSH:	206	84 (40.7)	122 (59.2)
Número de casos con resultado anormal TSH:	94	34 (36.1)	60 (63.8)
2. Número de casos con tabaquismo positivo:	206	57 (27.6)	149 (72.3)
Número de casos sin tabaquismo:	94	61 (64.8)	33 (35.1)
3. Número de pacientes ingresados por hospitalización:	206	94 (45.6)	112 (53.3)
Número de pacientes ingresados por consulta externa:	94	24 (25.5)	70 (74.4)

*Si las hay, trataremos de encontrar explicación a estas coincidencias numéricas.

Referencias

- Adler R, de Carvalho GA, Amino N, Aranda C, Baskin JH, Beastall G, et al. Thyrotropin/Thyroid stimulating hormone (TSH) Measurement. *Thyroid* 2003;13 :33-44.
- Ross, DS. Laboratory assessment of thyroid function. *Up to Date* 2005;13:1-7.
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:6-18.
- Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140: 128-141.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clinical Chemistry* 1996;42:141-145.
- Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
- Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, von zur Muhlen A. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:145-50
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H, et al. The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty year follow up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
- Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large unselected population: the Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000;143:637-639.
- Dayan CM, Ponnusamy S, Graham B. Whose normal thyroid function is better- yours or mine?. Commentary in: *Lancet* 2002;360:353-354.
- Zophel K, Wunderlich G, Gruning T, Koch R, Doge H, Kotzerke J. Where does subclinical hypothyroidism start? Implications for the definition of the upper reference limit for thyroid stimulating hormone. *Nuclearmedizin* 2005;44:56-61 (abstract).
- Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry Criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005;51:in press.
- Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM et al. Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151:165-8.
- Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P and Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year study. *Lancet* 2001;358:861-5.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G and Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:19-27.
- Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27:37-49
- Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997;12:544-50
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG et al. American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160: 1573-1575.
- Kaplan, MM. Clinical perspectives in the diagnosis of thyroid disease. *Clin Chem* 1999;45:8(B):1377-83.
- Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med* 2000;172:102-6.
- Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med.* 1995;333:1688-94.
- Wartofsky L, Glinioer D, Solomon d, Nagasaki S, Lagasse R, Nagayama Y et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* 1990;1:129-35.

23. Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, Morris JC, Rallison ML, Spencer CA, Sugawara M, Middlesworth LV and Wartofsky L. Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function. *JAMA* 1993;269:2736.
24. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. CONSENSUS STATEMENT: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(1):581-585.
25. Wardle CA, Fraser WD and Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357:1013-4.
26. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Nananda FC, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
27. Nananda FC, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. Clinical applications. *JAMA* 2004;291:239-243.
28. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, K. G. Williams JR, Gagnon J, O'Heir CE et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
29. Morreale de Escobar, G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151:1-14.
30. Pop VJ, De Vries E, Van Baar AL, Waelkens JJ, De Rooy HA, Horsten M et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3561-6
31. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:147-8.
32. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for Mild Thyroid Failure at the Periodic Health Examination. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 276: 285-292.
33. Bunevicius Rm Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424-429.
34. Cooper, DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260-265
35. DeGroot LJ, Mayor G. Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *Am J Med* 1992;93:558-564.
36. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.
37. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg P-A, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with "subclinical" hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:63-75.
38. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996;11:744-9.
39. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4585-90.
40. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4591-9.
41. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34:77-83
42. Kong WM, Sheikh M, Lumb P, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in woman with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002;112:348-354
43. Meier C, Roth CB, Huber G, Guglielmetti M, Huber P, Staub JJ. TSH-Controlled L-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86;10:4860-4866
44. Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperigos G, et al. High serum cholesterol levels in persons with "high-normal" TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998;138:141-145.

45. Vanderpump, M. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003;14:262-266.
46. Greenspan S, Greenspan F. The effect of thyroid hormone in skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999;130:750-758.
47. Toft, AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994;331:174-180.
48. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 1998;129:144-58
49. 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. *N Engl J Med.* 1994;331:1249-52.
50. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A and Witteman JCM. Subclinical Hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
51. Kalmijn S, Mehta K, Pols H, Hofman A, Drexhage H, Breteler M. Subclinical hypothyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Clinical Endocrinology* 2000;53:733-737.
52. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas Ch, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* 1999;9:365-368.
53. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, et al. Endogenous Subclinical Hyperthyroidism Affects Quality of Life and Cardiac Morphology and Function in Young and Middle-Aged Patients *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85: 4701-4705
54. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:209-18.
55. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D *et al.* Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60.
56. Kumana CR, Cheung BMY, Lauder IJ. Gauging the impact of statins using number needed to treat. *JAMA* 1999;282:1899-901.
57. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2993-3001.
58. Arem R, Cusi K. Thyroid function testing in psychiatric illness. *Endocrinol Metab* 1997;8:282-287.
59. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:153-165.
60. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:183-195.
61. Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Jacksonville, Fla.: *American Association of Clinical Endocrinologists*, 1996. (Revisada en Mayo 2005, en <http://www.aace.com/clinguideindex.htm>.)
62. Glenn GC. Laboratory Testing Task Force of the College of American Pathologists. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:929-43.
63. Periodic health examination: summary of AAFP policy recommendations and age charts, revision 4.0. Kansas City, Mo.: *American Academy of Family Physicians*, 2000.
64. Precipitous: an update in obstetrics and gynecology: primary & preventive care. Washington, D.C.: American College of Obstetrics and Gynecology, 1998:3-15.
65. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ* 1996;313:539-44.
66. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37. *Obstet Gynecol* 2000; 100:387-396.
67. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145:1386-1388.
68. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over the age 55 years: a study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990;150:785-787.

69. Pop VJ, Vulsma T. Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *The Lancet* 2005;365:1604-1606.
70. Porkodi R., Ramesh S., Mahesh A., Kanakarani A., Rukmangathrajan S., Panchapakesa C, Rajendran. Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004;12:88-90
71. A.T.Y Chan, Z Al Saffar, RC. Bucknall. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:353-354.
72. Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology. Ed. W.B. Saunders Company. 8va. Edición. 725-726.
73. Streeten HP, Anderson GH Jr, Howland T, et al. Effects of thyroid function on blood pressure: recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension* 1988;11:78-83.
74. Rosenthal E, Najm Y, Maisey M, Curry Paul. Short Reports. Pressor effects of thyrotrophin releasing hormone during thyroid function testing. *BMJ* 1987;294:806-807.
75. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI, Levy AL. Blood pressure response to thyrotropin-releasing hormone in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:197.
76. Koltringer P, Eber O, Wakonig P, Klima G, Lind P. Hypothyroidism and the influence on human blood rheology. *J Endocrinol Invest* 1988;11:267-72.
77. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998;47:89-93.
78. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2:351-355.
79. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
80. Gordon DS, Seijeoung K, Nela K, Mary FW, Judylin B, Leon F, Robert AM. Missed Hypothyroidism Diagnosis Uncovered by Linking Laboratory and Pharmacy Data. *Arch Intern Med* 2005;165:574-577
81. Andersen S, Michael K, Henrik N, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068-1072
82. Samollow PB, Pérez G, Kammerer CM, Finegold D, et al. Genetic and Environmental Influences on Thyroid Hormone Variation in Mexican Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3276-3284
83. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini J. The Effects of Early Antithyroid Therapy for Endogenous Subclinical Hyperthyroidism in Clinical and Heart Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1672-1677
84. Davey R. Thyroxine, thyrotropin, and age in a euthyroid hospital patient population. *Clin Chem* 1997;43:2143-2148.
85. Small M, Buchanan L, Evans R. Value of screening thyroid function in acute medical admissions to hospital. *Clin Endocrinol* 1990;32:185-191.