

**ESTUDIO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA BIOQUÍMICA EN UNA POBLACIÓN
ADULTA AMBULATORIA DE CÓRDOBA**

Leiva Sebastián Emanuel, Lussana Mariana Soledad, Bergoglio Liliana María.
Laboratorio de Endocrinología. Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias
Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Correspondencia relativa al manuscrito: Leiva, Sebastián Emanuel. Dirección
electrónica: sebaslb@hotmail.com. Dirección Postal: Laboratorio de Endocrinología.
Hospital Nacional de Clínicas. Santa Rosa 1564. Córdoba 5000.

Resumen

La población de una campaña de concientización sobre enfermedad tiroidea, se utilizó para pesquisar disfunción tiroidea mediante: a) tests de función bioquímica, b) relación Índice de Masa Corporal (IMC) / Tirotrófina (TSH), y c) autoinmunidad asociada. Se realizó interrogatorio, palpación y ecografía de cuello, y exámenes de laboratorio a 58 individuos (41 ± 13 años), (mujer/varón: 5/1), de los cuales 48 se realizaron ecografía (US). La prevalencia de autoinmunidad se estableció comparando tres líneas de corte de Anticuerpos antitiroperoxidasa (aTPO) en un grupo extra de 541 individuos (39 ± 16 años), (mujer/varón: 6/1). Para evaluar función, se determinaron TSH y aTPO, y tiroxina total (T4T) cuando TSH estuviera fuera del rango de referencia. Las concentraciones se expresaron como mediana (TSH), y media (edad). Estadística: descriptiva, tests de Kruskal Wallis y Fisher, programa InStat 3.0, significación ($p < 0,05$). Resultaron 67,2% pacientes eutiroideos, 15,5% con tiroiditis eutiroidea (TE), 15,5% con hipotiroidismo subclínico (H-S) y 1,6% con hipertiroidismo subclínico (H+S); sin disfunción clínica; 32,7% tuvieron IMC normal, y 65,5% IMC elevado, sin relación con las concentraciones de TSH en ninguno de los dos grupos: 2,7 mU/L y 3,0 mU/L respectivamente. En el 68,7% de los que tuvieron US, los aTPO fueron negativos, aunque 36,4% de ellos no mostraron isoecogenicidad, pudiendo representar falsos negativos de aTPO. Conclusiones: La prevalencia de H-S (15,5%) fue superior a la literatura (4,3%), mientras que la de TE fue similar (15,5% vs. 12,3%). No se pudo demostrar asociación entre IMC y todas las concentraciones de TSH, pero cuando se consideraron exclusivamente las TSH normales, su proporción disminuyó a medida que aumentó el IMC. La línea de corte del fabricante fue la más coincidente con la literatura para prevalencia de autoinmunidad. Los pacientes con parénquimas inhomogéneos al US, aún con anticuerpos negativos por al menos dos métodos, deberían controlarse por posibles aumentos de TSH.

Palabras Clave: Disfunción tiroidea, Estrategia mínima optimizada, Población adulta de Córdoba.

Abreviaturas

aTg: Anticuerpos antitiroglobulina

aTPO: Anticuerpos antitiroperoxidasa

EG: Enfermedad de Graves

ETA: Enfermedad Tiroidea Autoinmune

H+S: Hipertiroidismo Subclínico

H-S: Hipotiroidismo Subclínico

IMC: Índice de masa corporal

SA: Sensibilidad analítica

SF: Sensibilidad funcional

TE: Tiroiditis Eutiroidea

TH: Tiroiditis de Hashimoto

TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

TRAb: Anticuerpos Anti Receptor de TSH

TSH: Tirotrófina

T4L: Tiroxina Libre

T4T: Tiroxina Total

US: Ultrasonido

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Introducción

La solicitud de tests de función tiroidea se ha incrementado considerablemente en los últimos años. La inconsistencia en algunos casos en estas solicitudes, incluyendo requerimientos inapropiados puede ser una causa importante para este incremento ^(1,2) que genera un aumento evitable en los costos globales. Una racionalización de recursos ya fue propuesta hace algunos años por Kende y col. ^(3, 4); por lo que en nuestro Laboratorio de Hospital Público, hemos adoptado una estrategia de requerimientos mínimos para el abordaje inicial del paciente que consulta por su estado tiroideo ^(5, 6).

Las enfermedades tiroideas de causa autoinmune (ETA) constituyen la disfunción tiroidea más frecuente. Las principales formas clínicas son la Tiroiditis de Hashimoto (TH) y la Enfermedad de Graves (EG). La expresión clínica final de la TH es la hipofunción debido a la infiltración linfocitaria severa del parénquima que causa destrucción de los folículos tiroideos. La EG en cambio, se expresa clínicamente como hiperfunción debido a la infiltración linfocitaria moderada que induce producción de anticuerpos que se unen al receptor de TSH (TRAb). Aunque muy diferentes clínicamente, han sido consideradas en la literatura como los lados opuestos de una misma enfermedad, ya que en su patogénesis tienen aspectos comunes, como la predisposición genética, demostrada por la ocurrencia en una misma familia y en un mismo individuo ⁽⁷⁾.

Hay reportes de evidencias de alteraciones clínicas y subclínicas de la función tiroidea en la obesidad, aunque la relación entre el estado tiroideo y la obesidad sigue siendo poco clara ⁽⁸⁾. Por otra parte, la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico (H-S) es alta en pacientes obesos, y remite espontáneamente en alrededor de un 90 % de pacientes luego de la cirugía de bypass gástrico ⁽⁹⁾.

El reconocimiento de que la autoinmunidad representa una de las principales causas de disfunción tiroidea ha llevado a la mejora continua de los ensayos para la detección de autoanticuerpos antitiroideos: anticuerpos antitiroperoxidasa (aTPO), antitiroglobulina (aTg) y TRAb ⁽¹⁰⁾.

El uso de métodos inmunométricos automatizados para la detección de aTPO, principal marcador serológico de las ETA, se ha expandido en los últimos años. Sin embargo, las plataformas automatizadas intentan mejorar continuamente el desempeño diagnóstico de esos ensayos, siendo aún imperfectos ⁽¹¹⁾. De manera similar a lo descrito para aTg ⁽¹²⁾, la detección confiable de aTPO es método y línea de corte dependiente, y si bien ninguna permite eliminar los falsos positivos ni los falsos negativos, sus diferencias se ven reflejadas en los estudios de prevalencia ⁽¹²⁾.

Además de los hallazgos clínicos y de laboratorio, el ultrasonido (US) es un método comúnmente utilizado en conjunción con éstos, para el diagnóstico de TH. La apariencia ecográfica muestra habitualmente una tiroides agrandada en forma difusa, con parénquima hipoecoico, e hipervascularizado en el US Doppler ⁽¹³⁾, con una relación estrecha entre heterogeneidad y aTPO positivos aún en pacientes eutiroideos, que permite predecir la destrucción tiroidea subsiguiente ⁽¹⁴⁾, a una velocidad estimada de 5% por año ⁽²⁴⁾.

Objetivo

Tomando como muestra una población de pacientes no evaluados previamente que concurrieron al Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, respondiendo a la campaña de concientización: Semana de la Tiroides 2013, y otro grupo de pacientes sin medicación tiroidea que consultaron por distintas condiciones médicas, nos propusimos analizar la presencia de disfunción (hipo o hiperfunción) tiroidea evidenciada: a) con los parámetros bioquímicos de estrategia mínima optimizada de tests de función tiroidea vigente en nuestro laboratorio ^(5, 6), b) con la relación entre TSH e Índice de masa corporal (IMC), c) con la prevalencia de aTPO positivos usando diferentes líneas de corte tomadas de la literatura u obtenida en el Laboratorio.

Sujetos y Métodos

El equipo médico del Servicio de Endocrinología realizó interrogatorio y palpación de cuello a 58 pacientes enrolados. El Servicio de Ecografía, efectuó los exámenes de US de cuello a 48 de ellos, y el Laboratorio de Endocrinología, los tests tiroideos al total de pacientes. Las edades estuvieron comprendidas entre 13 y 67 años (41 ± 13), con una relación mujer/varón 5/1. Las determinaciones de TSH, aTPO, y en el caso de TSH anormal T4T se realizaron por quimioluminiscencia (Immulate Siemens). Para el IMC se utilizaron los criterios WHO estándar ⁽¹⁵⁾: bajo peso ($<18,5 \text{ Kg/m}^2$), peso normal ($18,5\text{-}24,9 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($25,0\text{-}29,9 \text{ Kg/m}^2$), obesidad I ($30,0\text{-}34,9 \text{ Kg/m}^2$), obesidad II ($35,0\text{-}39,9 \text{ Kg/m}^2$) y obesidad mórbida ($>40 \text{ Kg/m}^2$). Para analizar prevalencia de positividad de aTPO se estudió un grupo extra de 541 individuos sin medicación tiroidea que consultaron por motivos diversos, de edades entre 10 y 87 años (39 ± 16), con una relación mujer/varón 6/1. Se aplicaron 3 líneas de corte para aTPO: la sensibilidad analítica (SA) $<10 \text{ KU/L}$, la sensibilidad funcional (SF) $<20 \text{ KU/L}$ y la línea de corte del fabricante $<35 \text{ KU/L}$.

Teniendo en cuenta que en la evolución de la enfermedad tiroidea autoinmune la ecogenicidad del parénquima es el primer parámetro que se vuelve anormal (Fig. I etapa 1), y que, siguiendo en el tiempo se positivizan los aTPO (Fig. I etapa 2), pero que los métodos para medir anticuerpos no siempre tienen la sensibilidad necesaria para detectarlos, se comparó la información sobre ecogenicidad obtenida a partir de los criterios ecográficos TIRADS ⁽¹⁶⁾, con la proporcionada por los aTPO.

Estadística: para determinar la presencia de hipo o hiperfunción se utilizó estadística descriptiva usando los valores de referencia del fabricante para T4, y de las Guías Latinoamericanas para el manejo del Hipotiroidismo para TSH ⁽²⁶⁾. Para la relación entre IMC y TSH se utilizó estadística descriptiva y test de ANOVA no paramétrico de Kruskal Wallis, y para las prevalencias de autoinmunidad, test de Fisher. Las concentraciones de TSH se expresaron como mediana (mínimo y máximo), y las edades como media \pm desviación estándar (ds). El programa estadístico fue GraphPad InStat (Inc., San Diego California USA) en versión 3.0 y el nivel de significación ($< 0,05$)

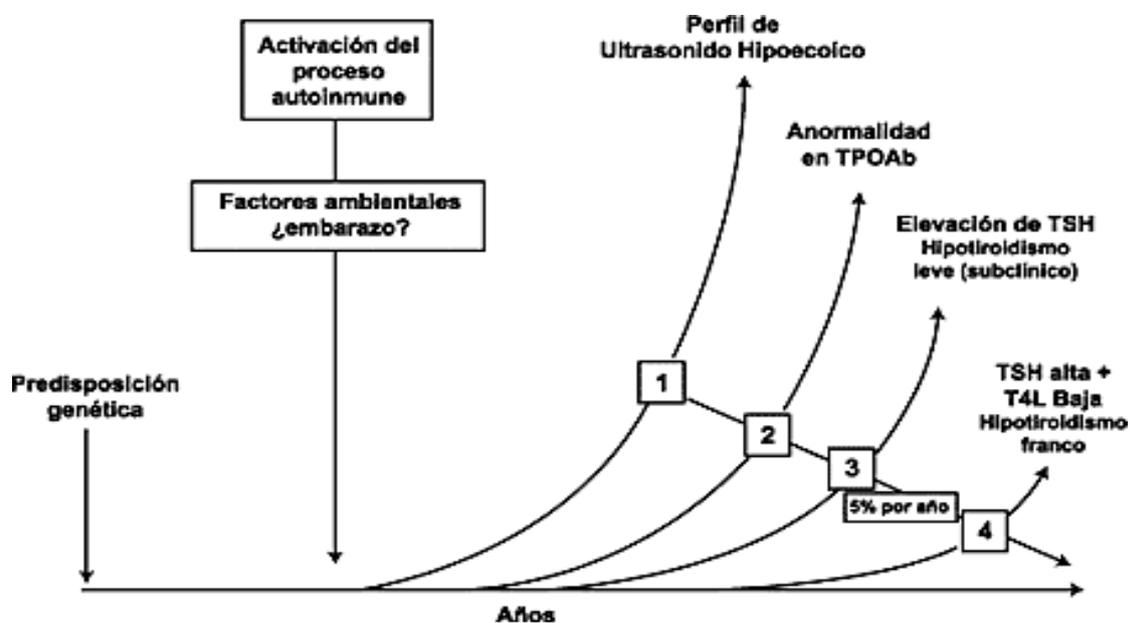


Figura I. Etapas del desarrollo de la disfunción tiroidea autoinmune. Tomada de Bergoglio LM, Mestman JH. Guía para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. Rev Arg Endocrinol Metab 42:1-134, 2005. (Fig. 5. Pág.52)

Resultados

La Tabla 1 muestra la prevalencia de disfunción tiroidea en los 58 pacientes estudiados: eutiroides [(TSH N y aTPO (-)], tiroiditis eutiroides (TE) [(TSH N y aTPO (+)], hipotiroides subclínicos (TSH ↑ y T4T N) e hipertiroideos subclínicos (TSH ↓ y T4T N), categorizados de acuerdo a los valores de referencia descritos en la tabla. Ninguno de ellos presentó disfunción tiroidea clínica.

Tabla 1. Prevalencia de disfunción tiroidea.

<u>Rangos de Referencia y Unidades Utilizados:</u> TSH: 0,45 - 4,5 mU/L; aTPO: < 35 KU/L; T4T: 4,5 - 12,5 µg/dL
<u>Eutiroides:</u> TSH N / aTPO -: 39/58 (67,2 %) TSH: 2,4 (0,98 – 4,3) mU/L
<u>Tiroiditis Eutiroides:</u> TSH N / aTPO +: 9/58 (15,5 %) TSH: 3,4 (2,2 – 4,4) mU/L
<u>Hipotiroides Subclínicos:</u> TSH ↑ / T4T N: 9/58 (15,5 %) TSH: 7,8 (5,4 – 35) mU/L
<u>Hipertiroides Subclínicos:</u> TSH ↓ / T4T N: 1/58 (1,6 %). TSH : 0,01 mU/L

N: normal; -: negativo; +: positivo; ↑: elevada; ↓: disminuida

La Tabla 2 muestra la prevalencia de TSH normal en cada categoría de IMC. Se observa que el porcentaje de TSH normal disminuye a medida que aumenta el IMC

Tabla 2. Prevalencia de TSH normal vs. IMC

IMC (Kg/m ²)	TSH Normal (mU/L) (0,45-4,5)
Normal 18,5-24,9	15/58 (25,9 %)
Sobrepeso 25-29,9	12/58 (20,7 %)
Obesidad I 30-34,9	8/58 (13,8 %)
Obesidad II 35-39,9	8/58 (13,8 %)
Obesidad mórbida ≥ 40	4/58 (6,9 %)

La Tabla 3 muestra la mediana de las concentraciones de TSH según las distintas categorías de IMC. No se observaron diferencias significativas entre ellas.

Tabla 3. Concentraciones de TSH (mediana) en las diferentes categorías de IMC

IMC (Kg/m ²)	TSH mU/L mediana (mínimo-máximo)
N (18,5 - 24,9) n=19	2,7 (0,01 - 19,0)*
Sobrepeso (25-29,9) n=14	3,0 (0,98 - 14,0)*
Obesidad I (30-34,9) n=9	2,7 (1,4 - 35,0)*
Obesidad II (35-39,9) n=9	3,1 (1,9 - 7,8)*
Obesidad Mórbida (≥ 40) n=4	2,9 (1,8 - 3,6)*

N: normal; *p: ns. Test de Kruskal Wallis (ANOVA no paramétrico)

La Tabla 4 muestra la frecuencia de positividad de aTPO según distintas líneas de corte. Se observa que la frecuencia varía significativamente con cada línea de corte.

Tabla 4. Frecuencia de positividad de aTPO según línea de corte en el grupo extra de pacientes

aTPO (KU/L)	Positivos	Negativos
Línea de corte 35 (fabricante)	49/541 (9,1%)*	492/541 (90,9%)
Línea de corte 20 (SF)	110/541 (20,3%)*	431/541 (79,7%)
Línea de corte 10 (SA)	252/541 (46,6%)*	289/541 (53,4%)

*p<0,0001. Test de Fisher

La tabla 5 muestra la información sobre autoinmunidad proporcionada por el US y por el Laboratorio. Se observa que en el 36,4% de los pacientes con aTPO negativos hubieron alteraciones ecográficas del parénquima distribuidas en distintas categorías TIRADS (2, 3 y 4 a). Para la comparación se usó la prevalencia obtenida con la línea de corte del fabricante (35 KU/L) que fue la más parecida a la de la literatura (12,3%)⁽¹⁷⁾.

Tabla 5. Presencia de autoinmunidad proporcionada por aTPO vs. criterios ecográficos TIRADS para ecogenicidad

aTPO (<35 KU/L) n: 33	Criterios Ecográficos
21/33 (63,6%)	TIRADS 1 o 2 (ecogenicidad normal)
9/33 (27,3%)	TIRADS 2 (ecogenicidad anormal)
2/33 (6,1%)	TIRADS 3 (ecogenicidad anormal)
1/33 (3,0%)	TIRADS 4 a (ecogenicidad anormal)

Discusión

La prevalencia de H_S (15,5%) encontrada en los pacientes que acudieron a la Campaña de Tiroides fue más alta que la de la literatura (4,3%)⁽¹⁷⁾, probablemente debido a la variación en el límite superior del rango de TSH para definir H_S en las distintas publicaciones, al escaso número de pacientes en nuestra serie, o al posible sesgo derivado de acudir a una campaña relacionada con una determinada patología por percibir signos o síntomas sospechosos. La prevalencia de TE (15,5% en la población que acudió a la Campaña y 9,1% en la serie extra de 541 sujetos eutiroideos), fue relativamente similar a la de algunas series de la literatura (12,3%)⁽¹⁷⁾, teniendo en cuenta también en este caso que los reportes de prevalencias provienen

de la utilización de distintas líneas de corte de positividad para aTPO^(17,18,19), de la etnicidad, área geográfica, y del tamaño de las poblaciones estudiadas. El tamaño de la muestra podría explicar la diferencia en la prevalencia de TE encontrada entre la población de la campaña y el grupo extra, ya que las otras variables, incluidas las edades, fueron similares.

Con respecto al IMC, se observó una tendencia hacia una mayor proporción de eutiroidismo en el grupo con IMC normal, que disminuyó, a medida que el IMC aumentaba (Tabla 2). Estos hallazgos son coincidentes con los de Muscogiuri 2013 y los de Bastemir 2007^(8, 20). En relación a las concentraciones de TSH, no hubo diferencia significativa entre los grupos con distintas categorías de IMC, aunque nuevamente la debilidad del estudio en cuanto al número de pacientes podría explicar este hallazgo diferente al de otros autores^(8, 20).

Sánchez y col.⁽²¹⁾ demostraron en un grupo de niños obesos una correlación directa entre niveles de TSH y exceso de peso corporal. La teoría adaptativa establece que las hormonas tiroideas aumentan para incrementar el gasto energético y de ese modo disminuir la obesidad. Se plantea que este proceso podría estar mediado por leptina, ya que se ha visto que los obesos tienen niveles más elevados de esta hormona, la cual podría estimular directamente la secreción de TSH⁽²¹⁾.

Es interesante notar que los niveles elevados de TSH podrían corregirse con un descenso de peso, lo que apoya la teoría de que la obesidad favorece las alteraciones hormonales descritas, y que se requieren más estudios para develar la relación entre adiposidad y función tiroidea, en especial, seguimientos de muestras poblacionales por tiempo prolongado, para conocer la evolución de estas alteraciones aparentemente reversibles⁽²¹⁾.

De manera similar a lo descrito para aTg^(12, 23), la detección confiable de aTPO es método y línea de corte dependiente, si bien ninguna elimina falsos positivos (que podrían impulsar estudios adicionales innecesarios) ni falsos negativos (con la pérdida de sensibilidad para el diagnóstico de autoinmunidad).

En el presente estudio, las prevalencias de tiroiditis obtenidas tanto con la SA como con la SF como líneas de corte (46,6% y 20,3% respectivamente) fueron mucho más altas con respecto a la literatura (12,3%)⁽¹⁷⁾, por lo cual, para la comparación de la robustez de la positividad de aTPO con respecto a los criterios ecográficos TIRADS para detección de ETA, se usó la línea de corte del fabricante (<35 KU/L), con la cual se obtuvo una prevalencia en el grupo extra de 541 sujetos de 9,1%, más acorde a la literatura para la misma etnicidad.

Si bien el significado clínico de los aTPO ligeramente elevados⁽²²⁾ aún debe ser definido en estudios prospectivos, en el presente trabajo se encontró que todos los pacientes con aTPO (+) tuvieron anomalías en la ecogenicidad, mientras que hubo pacientes aTPO (-), con ecogenicidad alterada del parénquima, que presuponen una etapa temprana en la evolución de la enfermedad tiroidea autoinmune (Figura 1 etapa 1) en la cual aún no se positivizaron los aTPO, o bien una sensibilidad subóptima del método bioquímico utilizado para detectar en forma temprana o actual la autoinmunidad tiroidea^(11, 12).

Conclusiones

La estrategia inicial usada en nuestro Laboratorio para confirmar eutiroidismo: TSH más aTPO, resultó útil para la población estudiada.

La mayor prevalencia de TSH normal en pacientes con IMC normal permitiría la sugerencia del descenso de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad para lograr el eutiroidismo, aún cuando las concentraciones de TSH en general versus el IMC no fueron significativamente diferentes entre normopesos y obesos, probablemente debido al escaso tamaño de la muestra.

Los pacientes con aTPO negativos y TSH N, deberían realizarse ecografía tiroidea cuando existan antecedentes de historia familiar o personal de enfermedad tiroidea autoinmune, y si el parénquima revela ecogenicidad alterada, sería recomendable valorar los anticuerpos por un método diferente. Aquellos con TE confirmada, deberían controlarse en el tiempo para observar posibles aumentos de TSH.

Bibliografía

1. Vaidya B, Ukoumunne OC, Shuttleworth J, Bromley A, Lewis A, Hyde C, Patterson A, Fleming S, Tomlinson J. Variability in thyroid function test requests across general practices in south-west England. *Qual Prim Care* 21:143-8, 2013.
2. Reiff T. How to Avoid Unnecessary Testing – A Real-World Success Story. En: <https://aacc.webex.com/aacc/onstage/g.php?MTID=e954c95e37d4058df760bfa956ecaae06>; consultado el 02/09/2015.
3. Kende M, Kandapu S. Evaluation of thyroid stimulating hormone (TSH) alone as a first-line thyroid function test (TFT) in Papua New Guinea. *P N G Med J* 45:197-9, 2002.
4. Jo Kochevar R, Miraglia Ch. Cómo incrementar el beneficio para el paciente, el médico y la identidad de pago a través de los tests utilizados. En: <https://www.aacc.org/store/thought-leadership/10200/increasing-patient-provider-and-payer-value-through-test>; consultado el 05/09/2015.
5. Mahler G, Lussana M, Leiva S, Muñoz L, Bergoglio L. Optimización de una Estrategia Bioquímica para el Diagnóstico de Hipotiroidismo Primario. En: <http://www.cobico.com.ar/categoria/actividadcientifica/publicaciones>; consultado el 31/10/2014
6. Bergoglio L, Lussana M, Mahler G, Leiva S, Muñoz, L. Optimization of Resources to rule out Primary Hypothyroidism in a Public Hospital. *Thyroid* 25 (S1): A-338-A355. doi:10.1089/thy.2015.29005.abstract.index, 2015.
7. Astarita G, Gauna A, Gurfinkiel M, Sequera A. Autoinmunidad tiroidea: Mecanismos patogénicos comunes y distintivos en tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. *RAEM* 49:138-44, 2012.
8. Muscogiuri G, Sorice G, Mezza T, Prioletta A, Lassandro A, Pirroni T, Della Casa S, Pontecorvi A, Giaccari A. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? *Obesity* 21:101-6, 2013.
9. Janssen I, Homan J, Schijns W, Betzel B, Aarts E, Berends F, de Boer H. Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* S1550-728900054-4 [Epub ahead of print], 2015.
10. Spencer C. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. [Updated 2013 Jan 1]. In: De Groot L, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279113/>; consultado el 10/12/2014.
11. D'Aurizio F, Tozzoli R, Villalta D, Pesce G, Bagnasco M. Immunoassay of thyroid peroxidase autoantibodies: diagnostic performance in automated third generation methods. A multicentre evaluation. *Clin Chem Lab Med* 53: 415-21, 2015.
12. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 4589-99, 2014.

13. Ceylan I, Yener S, Bayraktar F, Secil M. Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects. *Quant Imaging Med Surg* 4:232-8, 2014.
14. Wakita Y, Nagasaki T, Nagata Y, Imanishi Y, Yamada S, Yoda K, Emoto M, Ishimura E, Inaba M. Thyroid heterogeneity, as indicated by the CV of ultrasonographic intensities, correlates with anti-thyroid peroxidase antibodies in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid Res* 6:5, 2013.
15. World Health Organization: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html; consultado el 10/04/2015.
16. Kwak J, Han K, Yoon J, Moon H, Son E, Park S, Jung H, Choi J, Kim B, Kim E. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 260:892-9, 2011.
17. Hollowell J, Staehling N, Flanders W, Hannon W, Gunter E, Spencer C, Braverman L. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489-99, 2002.
18. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160: 526-34, 2000.
19. Cooper D. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 345: 260-5, 2001.
20. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with Increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly* 137:431-4, 2007.
21. Sánchez T, Godoy J, García H, Barja B. Niveles de hormonas tiroideas en niños obesos. *Rev Chil Pediatr* 85:288-97, 2014.
22. Zöphel K, Saller B, Wunderlich G, Grüning T, Koch R, Wilde J, Mann K, Franke WG. Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects: implications for the definition of TPOAb reference intervals. *Clin Lab* 49: 591-600, 2003.
23. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *JCEM* 96. 1283-91. 2011.
24. Bergoglio LM, Mestman JH. Guía para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Rev Arg Endocrinol Metab* 42:1-134, 2005.
25. [Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, Orlandi AM, Graf H 2013. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 57:265-91][Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43:55-68].