

Valores de referencia de las hormonas tiroideas y TSH en individuos adultos de Maracaibo, Venezuela

Reference values of thyroid hormones and TSH in adult individuals from Maracaibo, Venezuela

Eneida Fonseca, MD^{1,2}, Milagros Rojas, BSc², Jessenia Morillo, BSc², Carmen Chávez, BSc², Edgar Miquilena, BSc², Robys González, BSc², Adriana David, BSc², Juan Salazar, MD², Luis Bello, MD², Maricarmen Chacín, MD², Paola Valero, MSc², Carem Prieto, MSc², Roberto José Añez, MD², Joselyn Rojas, MD, MSc^{2,3}, Adonias Lubo, MD, MgSc, PhD⁴, María Corina Gómez, MgSc, PhD⁵, Mayela Cabrera, MD, MgSc, MPH, PhD², Valmore Bermúdez, MD, MgSc, MPH, PhD^{2*}

¹ Cursante del Máster de Endocrinología Avanzada de la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid - España. Director: Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, PhD.
² Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela.
³ Instituto de Inmunología Clínica - Universidad de los Andes. Mérida - Venezuela.
⁴ Work's Medicine Institute. School of Medicine, University of Zulia, Maracaibo - Venezuela.
⁵ Nutrition School. University of Zulia, Maracaibo - Venezuela

Recibido: 16/04/2012

Aceptado: 20/06/2012

Resumen

Introducción: A nivel mundial, nacional o regional no existe un consenso ampliamente aceptado para los valores de referencia de hormonas tiroideas. Por ello, el objetivo de este estudio fue determinar los valores de referencia de TSH, FT₃ libre y FT₄ libre en individuos adultos del Municipio Maracaibo, Estado Zulia.

Materiales y Métodos: Se realizó historia clínica completa y se determinó la concentración plasmática de TSH, T₃L, T₄L y anticuerpos anti-tiroideos a 425 individuos seleccionados al azar del Estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico en la ciudad de Maracaibo, un estudio descriptivo, transversal, con muestreo aleatorio multietápico que cuenta con una muestra de 2.230 individuos mayores de 18 años de ambos sexos. Para obtener la población de referencia (n=266) y establecer los intervalos de referencia se excluyeron individuos con antecedentes personales y familiares de enfermedad tiroidea, anticuerpos anti-tiroideos positivos (anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa

tiroidea), antecedentes personales de enfermedades cardiovasculares o autoinmunes, diabetes mellitus y uso de medicamentos tales como betabloqueantes, esteroides, anticonceptivos orales, amiodarona y levotiroxina.

Resultados: Los valores de referencia de TSH, T₃L y T₄L fueron establecidos mediante los percentiles 2,5 y 97,5 para establecer el límite inferior y superior en la población de referencia. De esta manera se obtuvieron los siguientes resultados TSH 0,70-5,52 mIU/L, T₃L 1,80-4,40 pg/mL, T₄L 0,80-1,80 ng/dL.

Conclusiones: Los valores de referencia obtenidos en nuestra población difieren a los reportados en otros países, siendo necesario determinar valores de referencia en cada población con la finalidad de diagnosticar de forma adecuada las patologías relacionadas con hipo e hiperfunción tiroidea.

Palabras Claves: Valores de referencia, TSH, T₃L, T₄L, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo

Abstract

Introduction: Currently there is no consensus regarding reference values for thyroid hormone profile. The purpose of this study was to determine the reference values of TSH, Free T₃ and Free T₄ in adults from the Maracaibo Municipality, Zulia State.

Materials and Methods: the Maracaibo city Metabolic Syndrome Prevalence Study is a cross-sectional study which enrolled 2.230 individuals of both sexes over 18 years of age, out of which 425 were selected due to medical history and availability of thyroid function quantification. The reference population subsample was obtained (n=266) by excluding those with personal and family history of thyroid disease, positive anti-thyroid antibodies, cardiovascular or autoimmune diseases, diabetes mellitus and medication usage.

Results: the reference values for TSH, FT₃ and FT₄ are between 2.5th and 97.5th to establish an upper and lower limit respectively: TSH 0.70-5.52 mIU/L, FT₃ 1.80-4.40 pg/mL, FT₄ 0.80-1.80 ng/dL.

Conclusions: the reference values obtained for our population differ from previous reports from other countries, strengthening the notion that each populace needs their own threshold values, facilitating a proper and efficient diagnosis tool to detect thyroid abnormalities.

Key words: TSH, FT₃, FT₄, reference values, hypothyroidism, hyperthyroidism

Las enfermedades que afectan a la glándula tiroidea representan una de las alteraciones endocrinas más prevalentes, siendo las disfunciones tiroideas factores de riesgo para distintos procesos patológicos tales como enfermedades cardiovasculares¹, diabetes mellitus², obesidad³ y síndrome metabólico⁴. Los signos y síntomas de hipertiroidismo e hipotiroidismo son a menudo poco específicos, por lo que la medición de tirotropina (TSH), triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) es de importancia para el diagnóstico de la disfunción tiroidea manifiesta y subclínica⁵. Por este motivo, diversos comités^{6,7}, así como estudios clínico-epidemiológicos como el Third National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III)⁸ han establecido valores de referencia para hormonas tiroideas con el fin de mejorar los esquemas de detección e intervención en estos casos.

Para considerar a un individuo como normal - en relación al comportamiento de una variable específica - se debe encontrar dentro de un intervalo de "normalidad" llamado intervalo referencia o "valores de referencia", definidos a menudo por una distribución de probabilidad que incluya al 95% de los resultados de la prueba en individuos sanos de una población⁹. Los valores de referencia para la mayoría de las pruebas de evaluación diagnóstica presentan frecuentemente variaciones de un grupo poblacional a otro, y para el caso de hormonas tiroideas no existe un consenso mundial con respecto a ellos^{10,11}, aunque la medición de TSH por técnicas de alta sensibilidad ha sido uno de los grandes avances en la detección de patologías tiroideas, especialmente en aquellas situaciones en las que se presentan de forma sub-clínica dentro de su historia natural. En 1965 Utiger¹² describe la aplicación de la técnica de radio-inmunoensayo para la medición de TSH, que si bien con limitaciones en la misma, fue el inicio para el desarrollo de nuevas formas de evaluación, incluyendo técnicas de inmunoensayos las cuales incrementaron la sensibilidad de la prueba¹³.

Mientras que las técnicas de laboratorio aplicadas para la medición del perfil tiroideo (TSH, T₃L y T₄L) han ido evolucionando, los valores de referencia para estas pruebas también se han modificado, llegando a ser motivo de una acalorada polémica. Por ejemplo, en el año 2002, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos⁶ propuso utilizar el intervalo de 0,3 – 3,0 mUI/L para considerar un valor de TSH como normal, e incluso algunos autores han sugerido disminuir el límite superior a 2,5 mUI/L^{8,10}, sin embargo, esta reducción en el punto de corte superior de la TSH puede tener grandes implicaciones en el ámbito médico y no se deben considerar sin una extensiva discusión previa derivada de estudios correctamente diseñados

que lo sustenten^{8,10}. Por otro lado, aún se discute^{14,15} la recomendación extensamente aceptada del intervalo de 0,40 – 4,2 mUI/L para la TSH propuesta a partir de los resultados del NHANES-III también en el 2002¹⁶, que es utilizada por muchos laboratorios y en el ámbito del diagnóstico clínico endocrinológico. Esto se contrapone a la recomendación del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios clínicos (NACB) el cual recomienda el cálculo de valores de referencia locales obtenidos mediante el uso de los percentiles 2,5 y 97,5^{7,17,18}.

En este sentido, debido a la falta de estudios que evalúen el comportamiento de las hormonas tiroideas en nuestra localidad, el objetivo del presente trabajo fue determinar los valores de referencia para perfil tiroideo en la población adulta del Municipio Maracaibo.

Materiales y métodos

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas (CIEM), "Dr. Félix Gómez". Igualmente, todos los sujetos participantes firmaron un consentimiento informado previo a todo interrogatorio, examen físico y toma de muestra.

Selección de la muestra

El Estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico en la ciudad de Maracaibo¹⁹ es un estudio transversal el cual tuvo como propósito el identificar y evaluar el síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta del municipio Maracaibo. De un total de 2.230 individuos reclutados se seleccionaron 425 participantes que contaban con la realización de T₃L, T₄L, TSH, anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa. Para elegir a la población de referencia se procedió a excluir de este grupo a aquellos con antecedentes personales y familiares de enfermedad tiroidea, Diabetes Mellitus o Hipertensión Arterial (HTA), enfermedad arterial coronaria, enfermedades autoinmunes, presencia de bocio o cualquier anomalía palpable en tiroides, uso de betabloqueantes, amiodarona, esteroides, medicamentos antitiroideos o Levotiroxina así como anticuerpos anti-peroxidasa (anti-TPO) y/o anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-TGB) positivos, resultando finalmente una población de referencia de 266 individuos (Figura 1).

Evaluación de los individuos

Durante la anamnesis se interrogaron antecedentes personales de patologías tiroideas, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) y Síndrome Metabólico (SM), entre otros. Para la medición de la presión arterial (PA) se utilizó el método auscultatorio, empleándose esfigmomanómetros calibrados y adecuadamente validados; la clasificación de los individuos se realizó utilizando los criterios del Séptimo Reporte del Comité Nacional Conjunto para hipertensión

arterial (JNC-7): normotensos, pre-hipertensos, e hipertensos grado I y grado II²⁰.

Para establecer el diagnóstico o no de SM se emplearon los criterios establecidos en el consenso IDF/NHLBI/AHA-2009²¹. La valoración antropométrica incluyó el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) utilizando la fórmula [Peso/Talla²] clasificando ponderalmente a los individuos según las categorías y puntos de corte sugeridas por la OMS²², mientras que la circunferencia abdominal fue medida con una cinta métrica plástica graduada en centímetros tomando como referencia un punto equidistante entre el reborde costal y la cresta iliaca de acuerdo al protocolo de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos²³.

Análisis de laboratorio

Todas las muestras de sangre venosa fueron tomadas posteriormente a un ayuno de 8 a 12 horas. Se determinaron los niveles séricos de colesterol total, triacilglicéridos (TAG), HDL-C, glicemia en ayuno, insulina basal, utilizando el equipo automatizado (HUMAN Gesellschaft Biochemica and diagnosis MBH, Magdeburg, Germany). Las concentraciones de VLDL-C y LDL-C se calcularon mediante las fórmulas de Friedewald siempre y cuando los niveles de TAG fueran menores a 400 mg/dL, en caso contrario se cuantificaron mediante electroforesis de lipoproteínas. Para la valoración de la insulinoresistencia (IR) se aplicó el modelo HOMA2-IR propuesto por Levy y col.²⁴ utilizando como punto de corte para el HOMA-ir un valor ≥ 2 de acuerdo a las características exhibidas en nuestra población (Datos no publicados) utilizando el calculador del Centro para Diabetes, Endocrinología y Metabolismo de Oxford – Reino Unido, accesible en <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>.

Los niveles séricos de TSH, T₃L y T₄L se determinaron mediante el método ELISA (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH); para la determinación de los anticuerpos anti-tiroglobulina (Anti-TGB) y anti-peroxidasa (Anti-TPO) se utilizó de igual manera el método ELISA (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH), considerándose la presencia de Anticuerpos Anti-TGB positivos cuando los valores fueron >200 UI/mL y Anticuerpos Anti-TPO positivos >150 UI/mL (puntos de corte sugeridos por el fabricante). Con el fin de evaluar el comportamiento de los anticuerpos anti-tiroideos según los valores de hormonas tiroideas, se reclasificaron en terciles Anti-TGB (UI/mL): Tercil 1 (<4,20); Tercil 2 (5,90-9,09); Tercil 3 ($\geq 9,10$) y Anti-TPO (UI/mL): Tercil 1 (<7,50); Tercil 2 (7,50-26,39) y Tercil 3 ($\geq 26,40$).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas utilizando las pruebas de χ^2 y Z, para determinar asociación o no entre ellas y analizar las diferencias entre las proporciones respectivamente. La variable edad fue estratificada en tres categorías: a. Los individuos menores de 40 años, b. los individuos de 40

a 59 años y c. aquellos con 60 y más años. Para estudiar normalidad o no en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Las variables con distribución no normal fueron sometidas a transformación logarítmica para su normalización. Las variables cuantitativas fueron expresadas como medias y desviación estándar (DE), evaluando las diferencias entre las medias de dos grupos mediante la prueba t-Student. Las variables cuantitativas distribuidas de forma no normal se expresaron como Medianas acompañada de los percentiles 25 y 75. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las medianas entre 2 grupos y ANOVA de un factor con la corrección de Bonferroni para las comparaciones entre 3 o más grupos. Para la determinación de los valores de referencia de TSH, T₃L y T₄L se utilizaron los percentiles p2.5 y p97.5 recomendados por la NACB¹⁷ para fijar los límites inferior y superior respectivamente. Los datos fueron analizados mediante el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) v.19 (SPSS IBM Chicago, IL), considerándose los resultados estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0.05$.

Resultados

Características de la muestra

De los 425 individuos seleccionados el 49,7% (n=230) fueron del sexo masculino mientras que el 50,3% (n=233) fueron del sexo femenino. La media aritmética de la edad para el conjunto de individuos estudiados fue de 41 ± 16 años, con una edad media de 38 ± 14 años para los hombres y 44 ± 16 años para las mujeres. En la Tabla 1 se muestran las características generales de la muestra estudiada. Se encontró un predominio del grupo etario de los menores 40 años con 49,2% (n=228), seguido por el grupo de 40-59 años con 37,8% (n=175) y finalmente, el grupo de 60 años o más años con 13,0% (n=60). El grupo étnico predominante en nuestro estudio fue el de raza mezclada con 79,5% (n=368), seguido por los blancos hispanicos con 11,2% (n=52). Los grupos restantes correspondieron a los amerindios (6,3%; n=29), afro-venezolanos (2,4%; n=11), y otros (0,6%; n=3). La evaluación del índice de masa corporal mostró que la mayoría de los individuos fueron obesos (38,3%; n=177), seguido del grupo con sobrepeso (34,1%; n=158) y por último aquellos con normopeso (27,6%; n=128). En cuanto a enfermedades crónicas se evidenció que el 7,1% de la muestra presentó T2DM y el 20,5% presentó hipertensión arterial.

Comportamiento del perfil tiroideo en la muestra estudiada

La Tabla 2 muestra el comportamiento del perfil tiroideo (TSH, T₃L y T₄L) observándose que la concentración de TSH se incrementó en función de la edad, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre el grupo etario de 60 y más años [2,20 (1,30-4,05) mUI/L] con respecto al grupo de <40 años [1,80 (1,20-2,60) mUI/L] y el de 40-59 años [1,90 (1,40-2,85) mUI/L] ($p < 0,0001$ y

$p=0,015$; respectivamente). Un comportamiento inverso se observó al evaluar T_3L donde los individuos <40 años presentaron los valores más altos con 3,20 (2,20-3,60) pg/mL con respecto a 40-59 años con 2,80 (2,30-3,25) pg/mL y ≥ 60 años 2,60 (2,10-3,20) pg/mL con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$). No se encontraron diferencias estadísticas al evaluar T_4L con el grupo etario. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas al evaluar el perfil tiroideo según el sexo, grupo étnico y la clasificación del IMC. Al evaluar la presencia de T2DM y HTA se encontraron diferencias significativas únicamente en los valores de T_3L , entre los No Diabéticos 3,00 (2,40-3,40) pg/mL vs. T2DM 2,55 (2,10-2,90) pg/mL ($p=0,0001$), y entre los No hipertensos 3,00 (2,40-3,40) ng/dL vs. HTA 2,70 (2,25-3,30) ng/dL ($p=0,008$).

Anticuerpos anti-tiroideos y hormonas tiroideas en la muestra estudiada

En cuanto al comportamiento de las hormonas tiroideas según la presencia de anticuerpos anti-tiroideos positivos, los individuos con "Ambos Anticuerpos Positivos" (Anti-TPO y Anti-TGB) presentaron valores significativamente mayores de TSH [7,80 (5,60-15,20) mUI/L] en comparación con los valores de los individuos con ambos anticuerpos negativos [1,80 (1,30-2,70) mUI/L] ($p<0,00001$), y con aquellos que presentaron anticuerpos "Anti-TGB Positivos" [2,50 (1,00-3,70) mUI/L] ($p<0,00001$) y aquellos con solo anticuerpos "Anti-TPO Positivos" [2,55 (1,15-10,00) ($p=0,00005$)].

Al comparar los valores de TSH entre los individuos con "Ambos Anticuerpos Negativos" [1,80 (1,30-2,70) mUI/L] y los individuos con solo anticuerpos "Anti-TPO Positivos" [2,55 (1,15-10,00)] se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$), hallazgo no encontrado al compararse el valor de TSH en sujetos con "Ambos Anticuerpos Negativos" Vs los sujetos con solo "Anti-TGB positivo" ($p=0,102$). No se observaron diferencias significativas entre los valores de T_3L y T_4L según la presencia o ausencia de Anticuerpos Anti-tiroideos.

Comportamiento del Perfil Tiroideo en la Población de Referencia

Las características generales de la población de referencia se observan en la Tabla 3. Dicha población estuvo conformada por 266 individuos (Mujeres $n=126$, 47,4%; Hombres $n=140$, 52,6%) con una media aritmética para la edad de $36,92\pm 14,37$ años. Se construyeron los percentiles para cada una de las hormonas tomando $p_{2,5}$ y $p_{97,5}$ para establecer los valores inferiores y superiores de T_3L , T_4L y TSH respectivamente. En la Tabla 4 se muestra la distribución de los percentiles de las variables del perfil tiroideo para nuestra población, pudiéndose apreciar que no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Los valores de referencia para ambos sexos y todas las edades fueron los siguientes: TSH: 0.70-5.52 mUI/L; T_3L : 1.80-4.40 pg/mL; y T_4L : 0.80-1.80 ng/dL.

Evaluación de Valores de Referencia para Hormonas Tiroideas y Anticuerpos Anti-tiroideos

Se reclasificó a la población general en aquellos individuos que tuvieran valores bajos, normales o altos de TSH, T_3L y T_4L , definiéndose un valor bajo de estas hormonas cuando el individuo presentaba valores por debajo del $p_{2,5}$; valores normales cuando se encontraba entre el $p_{2,5}$ y $p_{97,5}$ y valor alto cuando éste fue mayor o igual al $p_{97,5}$; tal como se muestra en la Tabla 4. Se estudió el comportamiento de la presencia o ausencia de anticuerpos anti-tiroideos de acuerdo a la clasificación del perfil hormonal para TSH, T_3L y T_4L representado en la Tabla 5, donde se observa que la TSH tiene la mayor asociación con positividad para Anticuerpos Anti-tiroideos ($\chi^2=58,679$; $p=1,1\times 10^{-13}$). Por otro lado, se observa que la T_4L mostró asociación con la positividad de los anticuerpos anti-tiroideos, aunque menor que la TSH ($\chi^2=8,681$; $p=0,013$), y la T_3L no presentó asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=4,577$; $p=0,101$). Finalmente, la Figura 2 demuestra la asociación entre valores elevados de TSH ($\geq 5,52$ mUI/L) y presencia de anticuerpos anti-tiroideos positivos.

Tabla 1. Características de la sub-muestra seleccionada según sexo.

	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupos Etarios						
<40 Años	79	37,6	122	56,7	201	47,3
40-59 Años	92	43,8	76	35,3	168	39,5
≥ 60 Años	39	18,6	17	7,9	56	13,2
Raza Categorías						
Mezclado	162	77,1	173	80,5	335	78,8
Blanco Hispánico	22	10,5	26	12,1	48	11,3
Afro-venezolano	5	2,4	6	2,8	11	2,6
Indígena Americano	19	9,0	9	4,2	28	6,6
Otros	2	1,0	1	,5	3	,7
Clasificación IMC según OMS						
Delgados	65	31,0	52	24,2	117	27,5
Sobrepeso	62	29,5	79	36,7	141	33,2
Obesos	83	39,5	84	39,1	167	39,3
Diabetes						
Si	16	7,6	14	6,5	30	7,1
No	194	92,4	201	93,5	395	92,9
HTA						
Si	43	20,5	41	19,1	84	19,8
No	167	79,5	174	80,9	341	80,2
Anticuerpos Antitiroideos						
Anticuerpos Negativos	187	89,0	208	96,7	395	92,9
AntiTGB positivo	10	4,8	3	1,4	13	3,1
AntiTPO positivo	5	2,4	3	1,4	8	1,9
Ambos Positivos	8	3,8	1	0,5	9	2,1
Total	210	100,0	215	100,0	425	100,0

Tabla 2. Comportamiento del perfil tiroideo en la sub-muestra seleccionada

	TSH (mUI/L)			T ₃ L (pg/mL)			T ₄ L (ng/dL)		
	Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75
Grupos Etarios									
<40 Años	1,80	1,20	2,60	3,20	2,60	3,60	1,20	1,00	1,40
40-59 Años	1,90	1,40	2,85	2,80	2,30	3,25	1,20	1,00	1,40
≥60 Años	2,20	1,30	4,05	2,60	2,10	3,20	1,20	1,10	1,45
Raza Categorías									
Mezclado	1,90	1,30	2,80	2,90	2,40	3,40	1,20	1,00	1,50
Blanco Hispánico	2,10	1,20	2,90	3,10	2,35	3,40	1,10	1,00	1,40
Afro-venezolano	1,90	1,20	3,20	3,20	2,50	3,50	1,00	,90	1,10
Indígena Americano	1,75	1,25	2,90	3,10	2,45	3,55	1,20	1,10	1,35
Otros	1,00	1,00	1,20	3,50	1,50	4,00	1,40	1,10	1,60
Clasificación IMC (OMS)									
Normopeso	2,00	1,30	2,80	3,10	2,50	3,40	1,20	1,10	1,40
Sobrepeso	1,80	1,30	2,60	3,00	2,50	3,40	1,20	1,00	1,50
Obesos	1,80	1,30	3,00	2,90	2,40	3,40	1,20	1,00	1,40
Diabetes									
Si	2,05	1,70	4,20	2,55	2,10	2,90	1,20	1,10	1,40
No	1,80	1,30	2,80	3,00	2,40	3,40	1,20	1,00	1,40
HTA									
Si	1,80	1,30	2,80	2,70	2,25	3,30	1,30	1,00	1,40
No	1,90	1,30	2,80	3,00	2,40	3,40	1,20	1,00	1,40
Anticuerpos Antitiroideos									
Anticuerpos Negativos	1,80	1,30	2,70	3,00	2,40	3,40	1,20	1,00	1,40
AntiTGB positivo	2,50	1,00	3,70	3,00	2,70	3,10	1,10	1,00	1,30
AntiTPO positivo	2,55	1,15	10,00	2,80	2,35	3,35	1,25	,95	1,50
Ambos Positivos	7,80	5,60	15,20	2,40	2,00	3,00	1,20	,90	1,50
Total	1,90	1,30	2,80	3,00	2,40	3,40	1,20	1,00	1,40

Tabla 3. Perfil clínico y bioquímico de los individuos de la población de referencia

	Femenino (n=126)		Masculino (n=140)		Todos (n=266)		p*
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad (Años)	40,67	15,06	33,56	12,87	36,92	14,37	<0,001
IMC (kg/m ²)	27,63	5,90	28,02	5,29	27,84	5,58	0,570
Circunferencia Abdominal (cm)	90,46	12,95	95,19	15,23	92,95	14,36	0,007
Glicemia basal (mg/dL)	91,38	12,02	89,23	11,32	90,25	11,69	0,134
Insulina Basal (UI/L)	13,98	11,38	12,89	7,00	13,40	9,28	0,363
HOMA2-IR	2,04	1,53	1,88	1,00	1,95	1,27	0,366
Colesterol total (mg/dL)	189,59	39,59	179,17	45,45	184,10	43,01	0,048
Triacilglicéridos (mg/dL)	102,79	61,00	128,24	89,49	116,19	78,22	0,007
VLDL(mg/dL)	20,46	12,20	25,43	17,93	23,05	15,62	0,007
LDL-C(mg/dL)	122,27	34,71	112,30	39,90	117,11	37,75	0,033
HDL-C(mg/dL)	46,69	10,48	40,83	10,46	43,61	10,85	<0,001
PAS(mmHg)	114,88	13,51	119,55	14,00	117,34	13,94	0,006
PAD (mmHg)	74,50	9,41	77,15	11,74	75,89	10,76	0,045

* Prueba T de Student

IMC=Índice de Masa Corporal; VLDL= Lipoproteína de muy baja densidad; LDL=Lipoproteína de baja densidad; HDL=Lipoproteína de alta densidad; PAS=Presión arterial Sistólica; PAD=Presión arterial diastólica.

Tabla 4. Distribución de percentiles del Perfil Tiroideo (TSH, T₃L y T₄L) en la población de referencia del municipio Maracaibo, 2013

		Población de Referencia								
		p2,5	p05	p10	p25	p50	P75	p90	p95	p97,5
TSH	Femenino	0,51	0,80	0,90	1,20	1,90	2,70	3,83	4,83	5,28
	Masculino	0,70	0,80	1,00	1,30	1,80	2,67	3,40	5,07	6,14
	Total	0,70	0,80	0,90	1,27	1,80	2,70	3,63	4,830	5,52
T3	Femenino	1,80	1,83	2,00	2,40	3,00	3,30	3,63	3,90	4,18
	Masculino	1,85	2,00	2,30	2,60	3,10	3,60	4,00	4,10	4,50
	Total	1,80	1,93	2,10	2,50	3,05	3,40	3,90	4,10	4,40
T4	Femenino	0,81	0,90	1,00	1,00	1,20	1,40	1,50	1,60	1,70
	Masculino	0,80	0,90	0,90	1,00	1,20	1,50	1,60	1,79	1,94
	Total	0,80	0,90	0,90	1,00	1,20	1,400	1,60	1,66	1,80

Tabla 5. Asociación entre Anticuerpos Anti-tiroideos y clasificación de individuos según valores de referencia para TSH, T₃L y T₄L en la sub-muestra estudiada

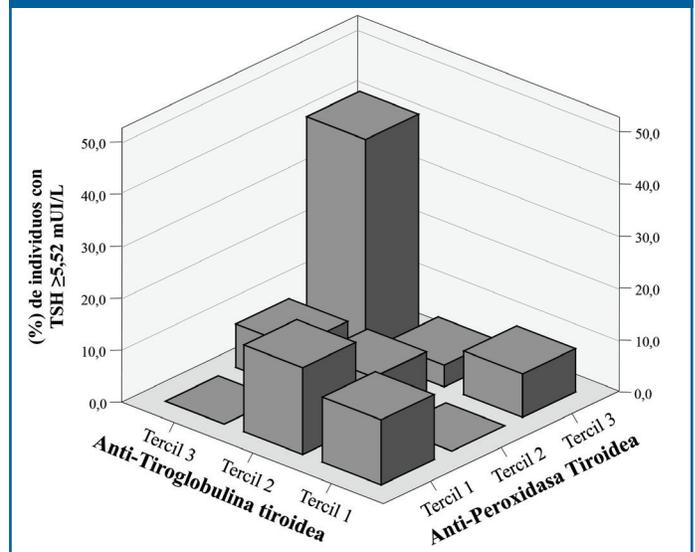
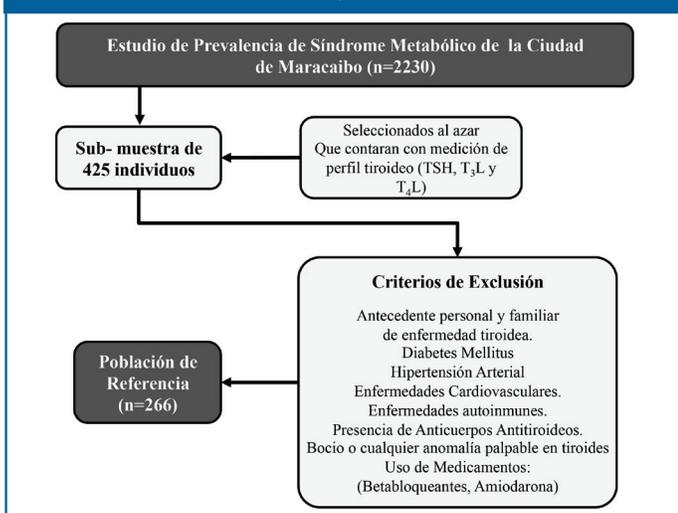
Anticuerpos Antitiroideos*							
	Negativos		Positivos		Total		χ^2 (p)
	n	%	N	%	n	%	
TSH^a							
Bajo	11	100,0	0	0	11	100,0	58,679 (1,1x10 ⁻¹³)
Normal	371	95,1	19	4,9	390	100,0	
Alto	13	54,2	11	45,8	24	100,0	
FT3^b							
Bajo	12	80,0	3	20,0	15	100,0	4,577 (0,101)
Normal	374	93,3	27	6,7	401	100,0	
Alto	9	100,0	0	0	9	100,0	
FT4^c							
Bajo	4	66,7	2	33,3	6	100,0	8,681 (0,013)
Normal	382	93,6	26	6,4	408	100,0	
Alto	9	81,8	2	18,2	11	100,0	
Total	395	92,9	30	7,1	425	100,0	

a. TSH (mIU/L): Bajo <0,70; Normal 0,70-5,52 y Alto $\geq 5,52$; b. T₃L (pg/mL): Bajo <1,80; Normal 1,80-4,40 y Alto $\geq 4,40$;

c. T₄L (ng/dL): Bajo <0,80; Normal 0,80-1,80 y Alto $\geq 1,80$.

*Anticuerpos Anti-TGB positivos >200 UI/mL; Anticuerpos Anti-TPO positivos >150 UI/mL.

Figura 2. Distribución de los terciles de Anti-Tiroglobulina y Anti-Peroxidasa Tiroidea en individuos con valores de TSH superior a 5,52 mUI/L

Figura 1. Diagrama de selección de individuos para determinar los valores de referencia del perfil tiroideo (TSH, T₃L y T₄L) en individuos adultos de Maracaibo, Venezuela

Para la determinación de la presencia de patologías tiroideas, si bien se han establecido valores de referencia tanto para la TSH como para T_3L y T_4L , la determinación de los valores de TSH ha tenido mayor importancia por parte de los laboratorios y en la práctica clínica^{5,10,14}. Múltiples factores han sido tomados en cuenta a la hora de determinar los intervalos de referencia para estas hormonas, especialmente para la TSH. En la metodología a utilizar para definir un valor de referencia diversos autores han propuesto la utilización de percentiles. Quizá el punto más debatido ha sido el de establecer el valor para el límite superior de la TSH, escogido a través de la selección del percentil 97,5; ya que si bien la recomendación actual es 4,2 mUI/L¹², varios estudios han sugerido disminuirlo a 2,5 mUI/L^{8,10}, basándose en que la presencia de anticuerpos anti-tiroideos positivos se incrementa de forma importante por encima de este valor (2,5 mUI/L) junto con un incremento en el riesgo de padecer hipotiroidismo cuando la TSH sobrepasa las 2,0 mUI/L^{8,25}.

Sin embargo, debido a las variaciones en la concentración de hormonas tiroideas entre las diferentes poblaciones ya sea por diferencias en el estilo de vida, condiciones ambientales, económicas, demográficas, culturales y factores genéticos, se ha recomendado que cada región establezca su intervalo de referencia para un mejor diagnóstico y tratamiento de las alteraciones tiroideas. Grupos de investigación en varios países han realizado estudios para establecer sus propios valores de referencia para diagnosticar de una forma más objetiva el punto a partir del cual se considera la presencia de una alteración tiroidea, tal es el estudio realizado por Rosario y cols.¹⁸ quienes establecieron valores de referencia para la población brasileña utilizando los percentiles recomendados por la NACB, obteniendo un rango de 0,43 – 3,24 mUI/L, proponiendo un rango superior de 3,5 mUI/L, el cual es un poco por debajo de lo sugerido actualmente por el NHANES-III¹⁶. Por otro lado, Mosso y col. realizaron un estudio en Chile donde reportaron valores más altos de TSH, con 7,46 mUI/L para el p97,5 de la población de referencia²⁶.

Los anticuerpos anti-tiroideos anti-TPO y anti-TGB son utilizados para la evaluación de la actividad auto-inmune contra la glándula tiroidea^{26,27}, siendo la presencia de anti-TPO un elemento clave para la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar hipotiroidismo de índole autoinmune²⁸, inclusive para el control durante tratamiento con levotiroxina²⁹. Los hallazgos reportados por Vanderpump y col.²⁵ son similares a los observados en nuestro estudio, donde los anticuerpos anti-tiroideos se mantienen negativos en un 95,1% en los individuos con TSH normal, y son 100% negativos cuando se evalúan los casos de TSH Baja (Tablas 2 y 5).

En vista de las necesidades actuales de puntos de corte población-específica, se decidió realizar este estudio -siendo de acuerdo a nuestro conocimiento- el primer ensayo para determinar intervalos de referencia tanto para TSH como para T_3L y T_4L utilizando las recomendaciones de la NACB¹³. Los valores de referencia que hemos establecido corresponden a una TSH de 0,70-5,52 mUI/L, una T_3L de 1,80-4,40 pg/mL y un valor de T_4L de 0,80-1,80 ng/dL. En comparación con los puntos de corte previamente discutidos en este manuscrito, los valores de TSH de este estudio podrían parecer elevados, sin embargo, en otros grupos poblacionales se han reportado resultados similares. Takeida y col.³⁰ reportaron intervalos de referencia para TSH en 1.007 japoneses con anticuerpos anti-tiroideos negativos utilizando p2,5 y p97,5 obteniendo un valor de 0,51-5,14 mUI/L e intervalos para FT4 de 1,03-1,66 ng/dL. En China, Li y cols.³¹ reportaron valores de referencia de 0,46-5,19 mUI/L en pacientes mayores de 20 años utilizando igualmente los criterios de NACB¹⁷.

Si bien existen otros estudios que promueven la determinación de intervalos de referencias locales, existe un número de ensayos que sugieren la necesidad de puntos de corte de acuerdo a grupos etarios debido a las modificaciones observadas mientras avanza la edad. En este sentido, Surks y Hollowell³² publicaron que los niveles de TSH se elevan en función de la edad, al igual que la asociación con anticuerpos anti-TPO. Estos investigadores³² igualmente reportan que apenas un 10,6% de los sujetos entre 20-29 años tienen valores de TSH por encima de 2,5 mUI/L, observando un incremento a 40% en aquellos de 80 años o más; de hecho en este último grupo etario un 14,5% de los individuos tenían valores de TSH mayores de 4.5 mUI/L. Este comportamiento se extiende a pacientes con longevidad extrema³³ lo cual hace más complicado el diagnóstico y manejo temprano de hipotiroidismo subclínico en pacientes de tercera edad³⁴.

Tomando en cuenta estos detalles, Yoshihara y col.³⁵ determinaron intervalos de referencia para TSH en una población japonesa compuesta por 135.417 individuos, reportando los siguientes intervalos: 20-29 años 0,39-4,29 mUI/L, 30-39 años 0,34-3,90 mUI/L, 40-49 años 0,56-5,02 mUI/L, 50-59 años 0,51-5,30 mUI/L, 60-69 años 0,60-4,85 mUI/L, y ≥ 70 años 0,62-6,15 mUI/L. En nuestro estudio, este patrón fue similar aunque la estratificación de los grupos etarios fue diferente, obteniendo los siguientes intervalos de TSH en base a p25 y p75 (Tabla 2): <40 años 1,20-2,60 mUI/L, 40-59 años 1,40-2,85 mUI/L, y ≥ 60 años 1,30-4,05 mUI/L, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los individuos <40 años y ≥ 60 años ($p < 0,0001$), y los individuos de 40-59 años y ≥ 60 años ($p = 0,015$); este hecho es de importancia puesto que soporta la necesidad de elaboración de intervalos de referencia de TSH estratificados por grupos etarios.

Si bien este estudio no tiene un número de sujetos comparables con los estudios Asiáticos, una de las fortalezas

observadas en este es la utilización de anticuerpos anti-tiroideos como parte de los criterios de exclusión, lo cual permite la selección de individuos sin riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune subaguda. En vista de los requerimientos actuales, es necesaria la extensión de esta investigación para incluir un mayor número de adultos del municipio Maracaibo y obtener un panorama más claro sobre los intervalos de referencia de acuerdo a grupos etarios. En conclusión, se proponen los siguientes intervalos de referencia para la evaluación de perfil tiroideo: TSH 0,70-5,52 mUI/L, T₃L 1,80-4,40 pg/mL, y T₄L 0,80-1,80 ng/dL. Los rangos obtenidos en nuestra población difieren a los reportados en otros países, pero demuestran que es necesaria la determinación de puntos de corte población-específica para poder diagnosticar con mayor precisión alteraciones en el eje tiroideo y poder planificar estrategias de control apropiadas.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico CONDES) bajo el N° CC-0437-10-21-09-10 y por Fundacite-Zulia bajo el N° FZ-0058-2007.

Conflicto de Interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

References

- Klein I, Danzi S. Cardiovascular involvement in the general medical conditions Circulation 2007;116:1725-1735.
- Kadivala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. Int J Clin Pract 2010;64:1130-1139.
- Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. J Clin Endocr Metab 2010;95:3614-3617.
- Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. Endocr J 2012;59:911-917.
- Guadalix Iglesias S, Bernal González C, Sánchez Windt R y Calatayud Gutiérrez M. Indicación de las pruebas funcionales de tiroides. Valoración e interpretación. Medicine 2008;10:948-51.
- AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocrine Practice 2002;8:457-67.
- Kratzsch J, Martin Fiedler G, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L, Sabri O, Matthes G, Thiery J. 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;51:1480-86.
- Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)-Thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4236-40.
- Thienpont LM, Van Uytendange K, Beasall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. Clin Chem 2010; 56:902-11.
- Stephens PA. The Endocrine Society: current issues in thyroid disease management. Endocr News 2004;29:23-26.
- Laurberg P, Andersen S, Carlé A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen IB. The TSH upper reference limit: where are we at? Nat Rev Endocrinol 2011;7:232-39.
- Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. JCI 1965;44:1277-86.
- Vieira JGH, Kunii IS, Nishida SK, Matsumura LK, Russo EMK, Maciel RMB. Desenvolvimento e aplicação de um método imunofluorométrico para a dosagem de tirotrófina humana (TSH) no soro e em sangue total colhido em papel de filtro. Arq Bras Endocrinol Metab 1992;36:7-12.
- Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5489-96.
- Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:496-502.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. 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 2002;87:489-99.
- Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Reference values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing committee on reference values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 5: statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:645-56.
- Rosario PW, Malard Xavier AC, Calsolari MR. TSH reference values for adult Brazilian population. Arq Bras Endocrinol Metab 2010;54:7:603-6.
- Bermúdez V, Marciano RP, Cano C, Arráiz N, amell A, Cabrera M, Rena N, Mengual E, Vega L, Finol F, Luti Y, Sánchez D, Sánchez VV, González J, Montes J, Rojas E, Cano J, Cano R, Velasco M, Miranda JL. The Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study: Design and Scope. Am J Therapeutics 2010;17:288-94.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003;289:2560-2571.
- Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640-45.
- World Health Organization. The World Health Report 2003. Available at: <http://www.who.int/whr/2003/en/>
- Health Statistics. NHANES III reference manuals and reports (CDROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NHCS/MANUALS/ANTHRO.pdf>
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). Diabetes Care 1998;21:2191-2192.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, 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.
- Engler H, Riesen WF, Keller B. Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in thyroid diseases, non-thyroidal illness and controls. Clinical validity of a new commercial method for detection of anti-TPO (thyroid microsomal) autoantibodies. Clin Chim Acta 1994;225:123-36.
- Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. Ann Clin Biochem 2006;43(Pt 3):173-83.
- Zelaya AS, Stotts A, Nader S, Moreno CA. Antithyroid peroxidase antibodies in patients with high normal range thyroid stimulating hormone. Fam Med 2010;42:111-5.
- Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, Schicha H. Long term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. Thyroid 2008;18:755-60.
- Takeda K, Mishiba M, Sugiura H, Nakajima A, Kohama M, Horamatsu S. Evaluated reference intervals for serum free thyroxine and thyrotropin using the conventional outlier rejection test without regard to presence of thyroid antibodies and prevalence of thyroid dysfunction in Japanese subjects. Endocr J 2009;56:1059-66.
- Li C, Guan H, Teng X, Lai Y, Chen Y, Yu J, Li N, Wang B, Jiang F, et al. An epidemiological study of the serum thyrotropin reference range and factors that influence serum thyrotropin levels in iodine sufficient areas of China. Endocr J 2011;58:995-1002.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4575-82.
- Atzmon G, Barzilay N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriel I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1251-54.
- Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. Clin Interv Aging 2012;7:97-111.
- Yoshihara A, Noh JY, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, et al. Reference limits for serum thyrotropin in a Japanese population. Endocr J 2011;58:585-8.