

# Hipotiroidismo primario en adultos

Dra. Beatriz Mendoza\*, Dra. Susana Scarone\*\*, Q.F., B.C. Laura Yametti\*\*\*

\*Profesora Agregada de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina

\*\*Especialista en Endocrinología y Metabolismo. Diabetóloga egresada de la Universidad Católica

\*\*\*Asistente de la Cátedra de Análisis Clínicos. Departamento de BIOCLIN. Facultad de Química. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

**RESUMEN:** *El hipotiroidismo primario posee una alta prevalencia, cuyo valor alcanza un 15% de la población general cuando se incluye al hipotiroidismo subclínico.*

*El médico de primer nivel de atención puede diagnosticar y tratar la mayoría de los casos de hipotiroidismo primario, aunque la consulta con endocrinólogo debe ser realizada en algún momento de la evolución.*

*La determinación de la Hormona Tiroideo Estimulante (TSH) es el primer examen para detectar tanto el hipotiroidismo clínico como el subclínico, siendo a su vez el estudio que permitirá luego monitorear el tratamiento.*

**Palabras clave:** Hipotiroidismo, TSH, T4L, tiroiditis autoinmune.

**ABSTRACT:** *Primary hypothyroidism has a high prevalence, the value reaches 15% of the general population when it includes subclinical hypothyroidism.*

*The primary level physician can diagnose and treat most cases of primary hypothyroidism, although consultation with an endocrinologist should be done at some time along the evolution.*

*Determining Thyroid Stimulating Hormone (TSH) is the first test to detect both clinical and the subclinical hypothyroidism, which is at the time the study that will allow monitoring the treatment.*

**Key words:** Hypothyroidism, TSH, FT4, autoimmune thyroiditis.

## Introducción

La glándula tiroidea forma parte del sistema endócrino y es responsable de la formación y el almacenamiento de las hormonas tiroideas. La función de la glándula es regulada por el eje hipotálamo-hipofisario, localizado en el sistema nervioso central.

Existen varios tipos de hipotiroidismo, según el nivel anatómico donde se produzca la disfunción:

- si se localiza en la glándula tiroidea, se denomina **hipotiroidismo primario** (HP).<sup>(1)</sup>
- si la alteración se sitúa en la región hipofisaria, se denomina **hipotiroidismo secundario**,
- si la disfunción es a nivel hipotalámico, se trata de un **hipotiroidismo terciario**.

Las dos últimas entidades se consideran hipotiroidismo **central**.<sup>(2)</sup>

En esta revisión nos referiremos al hipotiroidismo **primario** (que representa el 90% de las causas de hipotiroidismo) en la adultez, con exclusión de las mujeres embarazadas.

## Importancia del Hipotiroidismo

Un estudio realizado en la Clínica de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas (Universidad de la República), mostró que el primer motivo de consulta en policlínica durante el año 2010 fue la patología tiroidea (45%)<sup>(3)</sup>.

Entre tanto el hipotiroidismo primario del adulto tiene una prevalencia en la población general de 1 al 2%.<sup>(2)</sup>

La **tiroiditis crónica autoinmune** es responsable del 90% de las causas de hipotiroidismo primario.<sup>(9)</sup>

La búsqueda cada vez más exhaustiva de la disfunción tiroidea ha permitido una mejor detección de la misma en etapas precoces del déficit, condición que se denomina hipotiroidismo subclínico (HSC). En caso de incluir esta entidad la prevalencia de HP aumenta al 15%, y en caso de tratarse de mujeres mayores de 60 años la prevalencia se incrementa en un 20%.<sup>(4,5)</sup>

El médico del primer nivel de atención puede diagnosticar y tratar la mayoría de los casos de hipotiroidismo primario. Se debe considerar que la consulta con endocrinólogo debe ser realizada en algún momento de la evolución. En este trabajo repasaremos algunos aspectos sobre el manejo actual del hipotiroidismo y detallaremos las situaciones en que la consulta con endocrinólogo es relevante.

## ¿Cuáles son los síntomas y signos clínicos del Hipotiroidismo?

En general, se puede decir que el rasgo característico del hipotiroidismo primario es el **entlentecimiento** de la actividad física y mental de los pacientes y de las funciones

de sus órganos. Los síntomas y signos característicos se describen en el Tabla 1.

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo primario dependerán de:

- la **edad** del individuo al momento del diagnóstico,
- su **etiología**. (Ver Figura 1)
- el grado de **deficiencia hormonal** y
- el tiempo de **evolución**.

El inicio de los síntomas suele ser precedido por una situación de **estrés**, actuando como mecanismo disparador del proceso inmunológico.

La forma de presentación es habitualmente insidiosa en caso de tiroiditis crónica, con síntomas poco específicos que pueden pasar desapercibidos o ser confundidos con otras patologías.<sup>(9, 10)</sup> Puede variar entre el típico mixedema hasta el **hipotiroidismo subclínico**, en el que sólo se observa anomalía de las pruebas de laboratorio para función tiroidea.<sup>(6)</sup> En caso de tiroidectomía o tratamiento con yodo 131, los síntomas se presentan de **forma abrupta**.

En algunos individuos, previo al hipotiroidismo, ocurre una fase de **hipertiroidismo** como consecuencia brusca de la liberación de hormonas tiroideas secundarias al proceso destructivo, suele durar escasas semanas y en ocasiones puede llevar a errores en el diagnóstico.

### Laboratorio clínico en el Hipotiroidismo

Para realizar el diagnóstico de hipotiroidismo primario debemos contar con **dos valores consecutivos elevados de hormona tiroideo estimulante (TSH)**.

La TSH es la principal hormona reguladora del estado funcional de la glándula tiroides.<sup>(11)</sup> La determinación de TSH es el primer examen a solicitar para detectar HP tanto clínico como subclínico en ausencia de afección hipotálamo-hipofisaria. Esto se debe a que existe una relación inversa logarítmica-lineal entre las concentraciones séricas de TSH y las de T4 libre, tetraiodo-tironina libre (T4L) por lo que cambios sutiles en la concentración de T4L provocan grandes variaciones en la concentración de TSH. También es útil en la monitorización del tratamiento. Dada la importancia de la TSH, es fundamental establecer un correcto intervalo de sus valores de referencia.

La medida de los niveles de triyodotironina libre, T3L, no suele ser de utilidad en estos individuos.

#### Valores de referencia de TSH

Los valores de referencia de TSH en adultos no gestantes han ido cambiando según la metodología aplicada para su determinación.

Tabla 1

#### Síntomas y Signos del Hipotiroidismo Primario

Piel y Tegumentos	Psiconeuromuscular	Cardiovascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coloración pálido-amarillenta</li> <li>• Piel seca, fría y descamada</li> <li>• Cabello frágil, cae fácilmente</li> <li>• Uñas quebradizas, estriadas, crecimiento lento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia psico-física</li> <li>• Calambres musculares</li> <li>• Relajación muscular retrasada</li> <li>• Miopatía tiroidea</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Rigidez articular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradicardia</li> <li>• Reducción del volumen sistólico</li> <li>• Aumento de las resistencias periféricas</li> <li>• Cardiomegalia</li> <li>• Derrame pericárdico</li> <li>• Sensibilidad a la intoxicación digitalica</li> <li>• Angor y cardiopatía isquémica,</li> <li>• por exceso de tratamiento sustitutivo con T4</li> </ul>
EKG	Respiratorio	Sistema Nervioso
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo voltaje</li> <li>• Bradicardia</li> <li>• Espacio PR largo</li> <li>• Trastornos inespecíficos en espacio ST</li> <li>• T aplanada o invertida</li> <li>• ST plano</li> <li>• Anomalías en la conducción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema de cuerdas vocales y laringe</li> <li>• Macroglosia</li> <li>• Síndrome de apnea obstructivo del sueño</li> <li>• Derrame pleural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calambres</li> <li>• Espasmos musculares</li> <li>• Intolerancia al frío</li> <li>• Actividad motora lenta, torpe y escasa</li> <li>• Compromiso del nervio mediano</li> <li>• Síndrome del túnel carpiano</li> <li>• Hipoacusia</li> <li>• ROT lentos, sobretodo Aquiliano</li> <li>• Pérdida de memoria</li> <li>• Incapacidad para concentrarse</li> <li>• Bradipsiquia</li> <li>• Bradilalia (lentitud al hablar)</li> <li>• Ataxia cerebelosa</li> <li>• Nistagmus</li> <li>• Depresión</li> <li>• Psicopatía grave</li> </ul>
EEG	Gastrointestinal	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida del ritmo alfa</li> <li>• Disminución de la amplitud de las ondas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispepsia hipoesténica</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Ascitis</li> <li>• Vesícula hipotónica y dilatada</li> </ul>	

El límite **superior** ha disminuido debido a la mayor sensibilidad y especificidad de los ensayos.

El límite **inferior** también ha sufrido modificaciones gracias al uso de los inmunoensayos de 3ª generación (sensibilidad funcional 0,01 a 0,02 mUI/ L) dando valores entre 0,3 y 0,4 mUI/ L.<sup>(12-15)</sup>

Estos valores son orientadores y no comparables entre diferentes laboratorios. Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios intervalos de referencia según la población que asiste.

Aún el punto de corte superior de TSH continúa siendo uno de los aspectos controvertidos en las sociedades científicas.<sup>(18)</sup>

Un estudio realizado en el Laboratorio Central del Hospital Maciel de Montevideo realizó la determinación del intervalo de referencia de TSH y obtuvo un intervalo de **0,48 - 3,56 mUI/ L**.<sup>(16)</sup>

Estos valores están acordes con las tendencias de algunas sociedades científicas que sugieren disminuir el punto de corte superior, y son concordantes con un estudio recientemente publicado en una población brasileña.<sup>(17)</sup>

En aquellos países en los cuales no existen valores poblacionales, se aconseja utilizar el valor proporcionado por el fabricante de reactivos como valor de referencia. Este valor es algo variable de centro a centro, aunque suele estar entre 0,30 y 0,40 para el límite inferior y entre 3,00 y 4,50 para el límite superior.<sup>(19, 1, 22)</sup>

### Algoritmo de estudio de la función tiroidea

El primer examen a realizar es la medida de TSH:

- Si el resultado está dentro del intervalo de normalidad, **se descarta** disfunción tiroidea. Se repetirá la medida de TSH según los antecedentes del individuo.
- Si la TSH es mayor al límite superior, se debe **repetir** la medida de TSH y se asocia el dosaje de T4L y anticuerpos anti-peroxidasa (anti-TPO) en un plazo de 4 a 6 semanas.
- Si los valores de TSH se mantienen elevados y los resultados de T4L se encuentran en el intervalo de normalidad, hacemos diagnóstico de **hipotiroidismo subclínico**.
- Si la TSH se encuentra elevada y la T4L está baja, el diagnóstico es de **hipotiroidismo manifiesto**.

Un solo valor elevado de TSH no hace diagnóstico de hipotiroidismo primario.

#### Anticuerpos antitiroideos

El diagnóstico de **enfermedad tiroidea autoinmune** se realiza mediante la determinación de **anticuerpos** dirigidos contra antígenos tiroideos. Entre ellos se encuentran:

- los anticuerpos anti-TPO,
- los anticuerpos anti-Tiroglobulina y
- los anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH.

Figura 1

### Causas del Hipotiroidismo primario

#### Tiroiditis de Hashimoto

- Es el 90% de las causas de HP
- Más frecuente en mujeres > 60 años
- Causa: destrucción de células tiroideas por anticuerpos
- Variantes especiales (suelen ser transitorias)
  - Tiroiditis silente o indolora
  - Tiroiditis posparto
    - Aparece en el 10% de las mujeres (entre 3 a 6 meses)
    - Luego del parto 80% recuperan normal función en un año

#### Déficit de yodo en la dieta

#### Iatrogénico

- Terapia con yodo 131 utilizado para tratamiento de
  - Enfermedad de Graves Basedow
  - Bocio uni o multinodular
  - Cáncer de tiroides
- Irradiación de cabeza y cuello
- Cirugía de la glándula tiroides: total o parcial

#### Secundario al uso de fármacos

- Antitiroideos de síntesis usados en tratamiento de hipertiroidismo
  - Metidazol
  - Propiltiouracilo
- Amiodarona: un antiarrítmico con 37% de yodo en su molécula
  - La amiodarona puede producir tanto hipo como hipertiroidismo en el 14-18% de los pacientes tratados.
  - Se considera de buena práctica médica la valoración clínica y la medida de hormona estimuladora de la tiroides (TSH) y anticuerpos anti triperoxidasa (anti TPO) antes del inicio del tratamiento. También es importante un cuidadoso seguimiento,
- Carbonato de litio, Interferon alfa, etionamida, sunitinib y perclorato
- Otros fármacos que contengan yodo en su molécula: medios de contraste, antisépticos, antitúxicos y polivitamínicos entre otros.

#### Enfermedades infiltrativas

#### El tabaquismo aumenta el riesgo de HP

#### Disruptores endócrinos

## La determinación de TSH es el primer examen para detectar hipotiroidismo tanto clínico como subclínico.

Los anticuerpos anti-TPO se encuentran presentes en aproximadamente un 95% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

La aparición de anticuerpos antecede en tiempo variable a las alteraciones de TSH, por lo que son una herramienta importante para la detección temprana de disfunción tiroidea autoinmune en población susceptible. Por otra parte, se debe tener en cuenta que son positivos en población general (sana) en un 6 a 12%.

En el Laboratorio Central del Hospital Maciel se encontró que el 11% de la población de adultos sanos tienen anti-TPO positivos, dato que está acorde con las cifras internacionales.<sup>(20)</sup>

### Ecografía tiroidea

Es característico en la ecografía de la tiroiditis crónica el patrón de *parénquima heterogéneo e hipoeoico*. No obstante *no* se recomienda su realización para hacer diagnóstico.

### ¿A qué individuos se debe estudiar con TSH?

Los expertos *no recomiendan* el "screening" universal de TSH.

Situaciones donde se recomienda medir TSH:

- la existencia de síntomas o elementos sugestivos de hipotiroidismo,
- bocio difuso o nodular actual o en la adolescencia,
- mujeres en estudio por esterilidad primaria o secundaria,
- aborto espontáneo,
- dislipoproteinemia,
- pacientes en tratamiento por depresión, que no responden al tratamiento habitual,
- obesidad e insulina resistencia,
- enfermedades autoinmunes que suelen asociarse con hipotiroidismo primario (p.e. Diabetes Mellitus tipo 1, conectivopatías),
- pacientes con síndrome de Down y de Turner,
- antecedentes familiares de disfunción tiroidea o bocio.

### ¿Cuándo se debe tratar el hipotiroidismo primario?

Al prescribir un tratamiento se debe considerar sus ventajas intentando minimizar los efectos secundarios.

Cuando el hipotiroidismo primario se presenta con *TSH elevada y T4L baja*, el tratamiento *está indicado*.

En caso de *hipotiroidismo primario subclínico* la indicación de tratar es un tema de *controversia* en las diferentes sociedades científicas.

Con la intención de unificar criterios, los expertos han dividido los pacientes con hipotiroidismo primario *subclínico* en dos categorías según el valor de TSH:

- aquellos con niveles > de 10 mUI/L,
- individuos con moderado aumento, entre el límite superior normal y 10 mUI/L.

Cuando la *TSH es > 10 mUI/L* se recomienda instaurar tratamiento, se considera que este sería efectivo en mejorar la sensación de bienestar y la posibilidad de evolucionar a hipotiroidismo franco es mayor.

Cuando la *TSH está entre el límite superior normal y 10 mUI/L*, se discute la indicación de tratamiento con el argumento de que la TSH puede estar elevada de forma transitoria y que podría normalizarse espontáneamente.<sup>(21)</sup>

Por otro lado, no está claramente demostrado que el beneficio de tratar sea mayor que la posibilidad de aparición de efectos secundarios por el uso de T4, tales como tirotoxicosis facticia con riesgo de taquicardia y fibrilación auricular así como pérdida de capital óseo, especialmente en individuos de edad avanzada.<sup>(22)</sup>

Aquellos que están de acuerdo con tratar discretos aumentos de TSH, lo hacen en base a los estudios que muestran que el hipotiroidismo primario subclínico puede evolucionar al hipotiroidismo clínico. No obstante los porcentajes no superan un 3 a 4% al año.

Existen situaciones en que se recomienda tratar el hipotiroidismo subclínico aunque la TSH no sea mayor de 10 mUI/L:

- Antecedentes de radioterapia externa, radioyodo o tiroidectomía,
- mujeres en edad genital activa que tengan deseo de embarazo,
- trastornos de la fertilidad,
- individuos con anti-TPO positivos,

Es necesario medir la TSH en mujeres en estudio por esterilidad y en individuos portadores de depresión o dislipoproteinemia.

Lo ideal es mantener niveles de TSH entre el límite inferior y 2.5 mUI/L en jóvenes, mientras que se aconseja mantener la TSH entre 4 a 6 mUI/L en mayores de 70 años.

- individuos muy sintomáticos donde el uso de T4 podría mejorar la sensación de bienestar.

### Tratamiento del hipotiroidismo

El tratamiento *de elección* es la administración de *levotiroxina sódica (L-T4)*, en dosis única vía oral, en ayunas, lo que favorece su absorción en el intestino delgado.<sup>(24)</sup>

En menores de 60 años y en ausencia de cardiopatía isquémica, la dosis inicial se calcula por el peso a razón de 1,6 µg/kg/día. En individuos con peso promedio de 60 kg la dosis sería 100 µg/día.

Debemos destacar que la dosis por kg/día es empírica, existiendo sujetos que requieren dosis diferentes, por lo que debe ajustarse de forma individual.

En pacientes *mayores de 60 años, con cardiopatía isquémica o angina de pecho* que necesiten tratamiento con L-T4, la dosis inicial debe ser baja para evitar precipitar una descompensación aguda. Se recomienda suministrar 12,5 µg o 25 µg/día. El aumento debe ser paulatino de 25 µg/día cada 2 a 4 semanas con monitorización de síntomas clínicos.

Las mismas directivas deben ser consideradas para pacientes con *hipotiroidismo severo e insuficiencia cardíaca*.

Si la TSH continúa persistentemente elevada a pesar de una dosis adecuada de levotiroxina, puede indicar que existe:

- mal cumplimiento del tratamiento,
- interferencia de otros fármacos o,
- malabsorción (enfermedad celíaca no diagnosticada).

En individuos de *80 años* o más el uso de T4 no se recomienda cuando se trate de hipotiroidismo primario subclínico (TSH entre 4-10 mU/L). Se trataría solo aquellos con valores de TSH superiores a 10 mU/L.

### ¿Cómo se monitoriza el tratamiento?

El control del tratamiento se hace mediante la *medida de los niveles de TSH*.

Una vez iniciado el tratamiento con L-T4, a las 4 a 8 semanas se realiza la medida de TSH para ajustar la dosis.

Alcanzados los niveles deseados, bastará con un *control anual*.<sup>(21)</sup>

## La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

### Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)

## ¿Cuál es el nivel de TSH apropiado?

Una vez iniciada la L-T4, el nivel de TSH deseado es aquel **que mantiene al paciente en estado de bienestar**, que no siempre es el resultante de aquella dosis calculada por kg/peso corporal. Lo ideal es que la TSH se encuentre entre el límite inferior normal y 2,5 mUI/L, en individuos jóvenes y de mediana edad.

En pacientes de 70 años o más, los valores de TSH deben estar entre 4 a 6 mUI/L, debido a que descender a valores más bajos puede producir efectos secundarios.

## Aspectos de relevancia a considerar a la hora de prescribir la L-T4

Es importante tener en cuenta las **interacciones** medicamentosas.

Los fármacos que alteran la absorción de levotiroxina son, entre otros:

- sales de calcio,
- sulfato ferroso,
- hidróxido de aluminio.

Los que aumentan el clearance son:

- fenitoína y
- carbamazepina.

La administración de estos fármacos y L-T4 debe estar separada como mínimo por 4 horas. Debe indicarse al

paciente que utilice siempre la misma formulación gálica.

Las mujeres en edad reproductiva que tomen L-T4 deben ser informadas que al inicio del uso de anticonceptivos orales o al embarazarse pueden requerir **ajuste de la dosis**.

Se debe recordar que la vida media de la LT4 es de una semana y puede persistir en sangre hasta 4 semanas.

## Recomendaciones para médicos de primer nivel de atención

La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo primario pueden ser tratados en el primer nivel de atención.

No obstante, existen determinadas circunstancias en las que deben ser derivados al especialista:

- cuando se presenta un perfil tiroideo discordante,
- cuando no mejora la sintomatología a pesar del tratamiento,
- en caso de que la TSH continúe persistentemente elevada a pesar de la dosis completa de LT4,
- en presencia de otras patologías o complicaciones y
- ante el hallazgo de nódulos en la ecografía.

### Recepción y aprobación del Artículo

Fecha de recepción: 2 de febrero de 2012.

Fecha de aprobación: 13 de febrero de 2012.

## Bibliografía

1. www.endotext.org, búsqueda realizada el 10/04/2011.
2. Larsen P; Davies T; Schlumberger M; Hay I. Fisiología del tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos. En: Williams Tratado de Endocrinología. Elsevier, 11ª ed. 2009.
3. Close M; Arrestita D; Furtenbach P y col. Análisis de consultas en policlínica provenientes de la actividad asistencial de la Cátedra de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas en el último año. V Congreso de Endocrinología y Metabolismo 2-4 setiembre 2010. Montevideo - Uruguay.
4. Razi S, Weaver JU, Pearce SH. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. J Clin Pathol. 2010;63(5):379-86. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract. 202;8: 457-469.
5. Diez JJ, e Iglesias P Spontaneous Subclinical Hypothyroidism in Patients Older than 55 Years. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 4890-4897.
6. Gaitán E, Cooper D. Primary hypothyroidism. In: Bardin. Current therapy in endocrinology and metabolism. Sixth Ed. St Louis: Mosby, 1997:94-8.
7. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridway E. The Colorado Thyroid disease Prevalence Study. Arch Intern Med. 2000;160:526-534.
8. Ordenanza No. 837, Decreto del Poder Ejecutivo No. 10.563-Diario Oficial, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay, abril 1975.
9. Serra P. Tiroiditis. Tendencias en Medicina. Año XIX. Mayo 2011;(38): 12-21.
10. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. Minerva Endocrinol. 2007;32 (1):49-659. Serra P. Tiroiditis. Tendencias en Medicina. Año XIX. Mayo 2011;(38): 12-21.
11. Larsen P; Davies T; Schlumberger M; Hay I. Fisiología del tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos. En: Williams Tratado de Endocrinología. Elsevier, 11ª ed. 2009.
12. Demers LM, Spencer CA. NacB Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. 2002.
13. "Supporting the Cost-effectiveness of a Thyroid testing algorithm" López Achigar E, Colazzo C, Blanco R, Raymondo S. Clínica Química Acta. 2000; (296):213- 215.
14. Rodríguez Espinosa J. Is it necessary to modify the upper limit of the reference values of thyrotropin? Endocrinol Nutr. Endocrinol Nutr. 2008;55:155-8. 2008;55:155-8.
15. Juergen Kratzsch, Georg Martin Fiedler, Alexander Leichte, Matthias Brügel, Susanne Buchbinder, Lothar Otto, Osama Sabri, Gert Matthes, Joachim Thierly. New Reference Intervals for Thyrotropin and Thyroid Hormones Based on National Academy of Clinical Biochemistry Criteria and Regular Ultrasonography of the Thyroid. Clinical Chemistry. 2005; 51: 1480- 1486.
16. Determination of reference interval for thyroid stimulating hormone (TSH) in a population attending the Maciel Hospital, Montevideo, Uruguay, Yametti L, López Achigar E, Maiche M, Layzagoyen F, Velázquez S, Raymondo S, Goldner C. Clin Chem Lab Med. 2008; 46, Special Suppl, pp S616.
17. Pedro Wesley Rosario, Arthur Cezar Malard Xavier, Maria Regina Calsolari. TSH reference values for adult Brazilian population. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010; 54(7):603-6.
18. Vieira JGH. Definition reference value for TSH: nearing perfection in an imperfect world. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010; 54 (7): 589-90.
19. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. Endocrine Practice 2002; 8 (6): 457- 469.
20. "Determinación de Anticuerpos Antitiroperoxidasa en una población de adultos sanos y su vinculación al hipotiroidismo" Yametti L, López Achigar E, Maiche M, Velázquez S, Goldner C. VII Congreso Uruguayo de Bioquímica Clínica. Noviembre 2009.
21. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD 2005 Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 90:4124-4127.
22. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ 2004 Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291:228-238.
23. García Sáez J, Carvajal Martínez F, González fernández P, Navarro Despaigne D: Hipotiroidismo subclínico. Actualización. Rev Cubana Endocrinol 2005;16(3) 1561.