

Aproximación al patrón de normalidad de TSH para la población chilena según Encuesta Nacional de Salud 2009-2010

LORENA MOSSO¹, PAULA MARGOZZINI²,
PAMELA TREJO¹, ANGÉLICA DOMÍNGUEZ², SANDRA SOLARI³,
GONZALO VALDIVIA², EUGENIO ARTEAGA¹

Thyroid stimulating hormone reference values derived from the 2009-2010 Chilean National Health Survey

Background: The determination of thyroid stimulating hormone (TSH) reference values is critical for the diagnosis of thyroid diseases. **Aim:** To explore and discuss different definitions to establish TSH reference values using a Chilean national survey sample. **Material and Methods:** The 2009-2010 Chilean National Health Survey recruited 5,416 participants between the ages of 15 and 96 years, from all geographic regions of Chile, including urban and rural zones. TSH was measured in a random subsample of 2,785 adults. Median value, 2.5 and 97.5 percentiles were described in three different populations: total survey population, "disease-free population" and the "laboratory kit disease free population". **Results:** TSH values were higher among women, the elderly and the less educated population. The 97.5 percentile value in the disease-free population was 7.46 uIU/ml. Using this value as a cut-off, hypothyroidism prevalence would be 4.8% in Chile and estimated pharmacological treatment coverage would be 58%. When laboratory kit cut-offs are used, prevalence rises to 22% and treatment coverage drops to 12%. The 2.5 percentile value in the disease-free population was 0.83 uIU/ml, which yields an estimated hyperthyroidism prevalence of 3.89%. **Conclusions:** Median TSH concentration values in the Chilean "disease-free population" are higher than those proposed by laboratory kits and those of developed countries. TSH values in the general population of Chile are also higher in women, the elderly and the less educated population.

(Rev Med Chile 2013; 141: 95-103).

Key words: Hypothyroidism; Thyroid gland; Thyrotropin.

La determinación de los valores normales de distintos parámetros médicos es un tema de gran discusión a nivel mundial. El rango de referencia normal de TSH no escapa a lo anterior y es crítico a la hora de determinar el estado de salud tiroideo de los individuos¹.

La mayor parte de los laboratorios clínicos utiliza rangos de normalidad basados en los valores entregados por el fabricante de kit, al cual se le exige, de acuerdo a normativas internacionales como

la de la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB), incluir al menos 120 sujetos sanos para dicha estandarización². El punto en discusión es el criterio utilizado para definir un sujeto sano, en términos de selección de la población de referencia, y el número mínimo de sujetos a analizar para ser representativo de la población estudiada.

A nivel poblacional el tema es aún más controversial. Se ha recomendado que el mejor método para definir normalidad poblacional son las en-

Escuela de Medicina.
Pontificia Universidad
Católica de Chile.

¹Departamento de
Endocrinología.

²Departamento de Salud
Pública.

³Laboratorios Clínicos.

Financiamiento: La Encuesta Nacional de Salud fue financiada por el Ministerio de Salud de Chile; las determinaciones de TSH fueron financiadas por la Pontificia Universidad Católica de Chile, y por un aporte directo e irrestricto de Laboratorio Merck S.A.

Recibido el 25 de abril de 2012, aceptado el 8 de noviembre de 2012.

Correspondencia a:
Dra. Lorena Mosso G.
Departamento de
Endocrinología
Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad
Católica de Chile
Lira 85, 5º piso
Santiago-Chile
Teléfono: 56-02-354 3095.
Fax: 056-02-638 5675.
E-mail: mosso@med.puc.cl

cuestas nacionales de salud. Existe acuerdo de considerar normal hasta el percentil 97,5 de los sujetos sanos de referencia². La población de referencia de la encuesta nacional de salud norteamericana (NHANES), por ejemplo, se definió como aquella población libre de antecedentes de patología tiroidea, bocio, medicamentos que alteren la función tiroidea, anticuerpos anti tiroperoxidasa (AcTPO) e hipotiroidismo o hipertiroidismo bioquímico predefinido por laboratorio; este último punto es controversial dado que establece *a priori* un sesgo dado por el valor previo del *kit*^{3,4}.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) planteó la necesidad de utilizar un rango más estrecho de normalidad de TSH (0,3 a 3,0 $\mu\text{UI/mL}$) privilegiando valores más cercanos a la media de la población sana. A su vez, la NACB, planteó en el año 2002 la necesidad de bajar el rango superior de normalidad de TSH a 2,5 $\mu\text{UI/mL}$, correspondiente al percentil 95 de una población que consideran sana y que descarta aquellos con antecedentes personales y familiares de patología tiroidea, con AcTPO positivos y bocio palpable².

Recientemente se ha planteado que también debiera excluirse de esta población a los que presenten alteraciones en el patrón ecográfico tiroideo, situación que haría más dificultosa la determinación de la normalidad poblacional⁵⁻⁷.

La discusión actual requiere de más estudios poblacionales que determinen la distribución normal de TSH en población general representativa. Hasta ahora los países en desarrollo como el nuestro han utilizado los valores entregados por los kits de laboratorio para definir normalidad de distintos parámetros. Estos *kits* han sido producidos en países con otras realidades sociodemográficas y de salud, y pueden no representar la nuestra.

Recientemente, se ha demostrado que los rangos de referencia de TSH de los laboratorios no reflejan necesariamente las diferencias existentes en edad, etnia, genética, influencias del ambiente y alimentación. Se ha planteado la necesidad de establecer rangos de referencia específicos para cada población y así evitar una clasificación errónea de un sujeto como enfermo o sano⁸⁻¹⁰. Un pequeño descenso del valor de corte TSH para definir hipotiroidismo sube en forma exponencial el diagnóstico de la enfermedad, con el consecuente impacto en el costo de salud^{11,12}.

Durante los años 2009 y 2010 se desarrolló en Chile la segunda Encuesta Nacional de Salud

(ENS), cuya primera versión fue realizada el año 2003. La ENS 2009-2010, constituía una inmejorable oportunidad para determinar los rangos de referencia de TSH para nuestra población y poder así determinar la prevalencia de enfermedad funcional tiroidea¹³, por lo que a diferencia de lo ocurrido en 2003, se logró esta vez conseguir recursos para incluir la medición de TSH en dicho estudio.

Pacientes y Métodos

La ENS 2009-2010 es un estudio de prevalencia (transversal) nacional en hogares. La muestra de 5.412 personas adultas de 15 o más años es representativa de la población general chilena (no consultante, no institucionalizada), de ambos sexos, zonas urbanas y rurales y todas las regiones de nuestro país. El estudio excluye sólo a personas menores a 15 años y mujeres embarazadas.

La muestra de hogares es aleatoria, multietápica, por conglomerados y estratificada por zona y región. Se sobre representó adicionalmente a adultos mayores, regiones distintas a la metropolitana y zonas rurales del norte para homogeneizar la precisión de los estimadores en estos grupos, aumentando la eficiencia de la muestra. Los factores de expansión utilizados en el análisis devuelven sus características originales a la muestra haciéndola representativa de adultos chilenos según las proyecciones a enero de 2010 del último Censo Nacional. Así, los resultados de un sujeto con factor de expansión igual a 300, pesan 10 veces menos que los de uno con factor de expansión 3.000.

El estudio se desarrolló en los hogares mediante la visita de un encuestador donde se seleccionó un adulto al azar al interior del hogar y se preguntó por antecedentes de salud general, diagnósticos médicos auto reportados y se aplicaron algunos cuestionarios de síntomas. En una segunda visita, una enfermera realizó mediciones antropométricas, presión arterial, pulso y toma de muestras de sangre y orina junto con la aplicación de cuestionarios específicos adicionales. De los 7.200 hogares seleccionados, 12% rechazó participar, y 16% no logró ser contactado. Todos los restantes accedieron a la visita de la enfermera y 95% de ellos aceptaron entregar una muestra de sangre y orina.

La medición de TSH se realizó en una submuestra aleatoria de 2.795 sujetos, representativa del país y de cada una de sus regiones, y

cuyas características se describen en la Tabla 1; a esta población se le llamará en adelante “población total TSH”.

El cuestionario de tiroides está detallado en la Tabla 2. Se consideró que el sujeto no tenía antecedente de patología tiroidea si no reportaba un diagnóstico médico personal de patología tiroidea ni tratamiento farmacológico en las últimas dos semanas. A este grupo lo llamaremos en adelante “población sin antecedentes”.

Con el fin de comparar nuestros resultados con NHANESIII generamos un tercer grupo de análisis denominado “población de referencia de laboratorio”. Este grupo se genera considerando los sujetos de la población “sin antecedentes”, ex-

cluyendo todos los individuos cuya TSH estuviera por sobre o debajo del rango de referencia del *kit* de laboratorio utilizado (Figura 1).

Para la determinación de TSH se utilizó muestras de suero que fueron analizadas en forma centralizada por un único laboratorio (laboratorio central de la Pontificia Universidad Católica de Chile en Santiago) a través del ensayo electroquimioluminiscente de ROCHE cuya sensibilidad funcional es de 0,014 μ UI/mL, y cuyo margen de normalidad es de 0,3 a 4,2 μ UI/mL. El coeficiente de variación analítico interensayo es de 2,20% para concentraciones de 0,66 uUI/mL y de 1,99% para valores de 6,75 uUI/mL.

Según las normas internacionales, el hiperti-

Tabla 1. Características demográficas de la población ENS 2009-2010 y la submuestra con determinación de TSH. Chile 2009-2010

Variable	Total ENS 2009-2010			Total TSH		
	n	% o media	IC 95%	n	% o media	IC 95%
Sexo						
Femenino	3.168	51,3	49,0 - 53,6	1.617	51,5	48,2 - 54,8
Edad (años)						
15 a 24	803	21,8	19,9 - 23,7	405	21,9	19,3 - 24,7
25 a 44	1.738	37,6	35,3 - 40,0	906	38,5	35,3 - 41,9
45 a 64	1.757	28,6	26,6 - 30,6	892	27	24,3 - 30,0
65 y más	1.042	12,0	10,8 - 13,3	550	12,5	10,8 - 14,5
Zona						
Urbana	4.548	87,0	85,6 - 88,2	2.384	89,9	88,3 - 91,2
Rural	790	13,0	11,8 - 14,4	369	10,1	8,8 - 11,7
Región						
XV	311	1,2	1,0 - 1,4	164	1,3	1,1 - 1,6
I	317	1,3	1,1 - 1,6	171	1,5	1,2 - 2,0
II	305	3,0	2,6 - 3,4	157	3	2,5 - 3,6
III	315	1,8	1,6 - 2,1	169	1,8	1,5 - 2,2
IV	306	4,5	3,9 - 5,2	138	3,5	2,8 - 4,3
V	345	10,3	9,0 - 11,8	131	8,3	6,6 - 10,3
RM	916	40,5	38,1 - 43,0	449	40,4	37,0 - 43,9
VI	314	5,0	4,2 - 6,0	140	4,1	3,2 - 5,3
VII	355	6,1	5,4 - 7,0	227	7,8	6,6 - 9,2
VIII	293	11,9	10,3 - 13,8	166	13,5	11,1 - 16,4
IX	331	6,0	5,2 - 7,0	164	5,6	4,5 - 6,9
XIV	300	2,0	1,7 - 2,4	168	2,2	1,8 - 2,7
X	318	4,3	3,7 - 4,9	193	4,9	4,0 - 6,0
XI	299	0,7	0,6 - 0,8	140	0,6	0,5 - 0,8
XII	315	1,3	1,0 - 1,5	176	1,5	1,2 - 1,9

*La submuestra de TSH tiene un porcentaje significativamente mayor de población urbana que la ENS 2009-2010. IC 95% = intervalo de 95% de confianza.

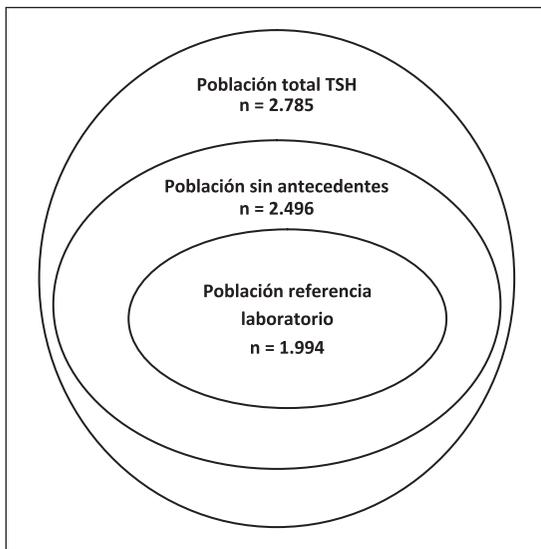


Figura 1. Relación entre población total TSH, población sin antecedentes y población de referencia laboratorio.

roidismo queda definido operacionalmente como aquellos sujetos con TSH bajo el percentil 2,5 de la población; y el hipotiroidismo, por aquellos sujetos con TSH superior al percentil 97,5. Dado que está en discusión la definición de "población sana" para establecer estos límites, en nuestro estudio se calcularon estos percentiles para las tres subpoblaciones detalladas anteriormente. Se presenta la mediana de TSH, y los percentiles 2,5 y 97,5 separados por sexo y grupos etarios.

Para el cálculo de percentiles, se excluyeron los sujetos con valores de TSH considerados como *outliers* matemáticos (3 veces la caja intercuartil, $TSH > 10,29$ uUI/mL). Sin embargo, los reportes de prevalencia de patología funcional tiroidea incluyen a todos los sujetos.

Al determinar los percentiles, cuando no se obtuvo exactamente el percentil buscado, se promediaron los dos valores más cercanos.

Los resultados se presentan con sus valores expandidos, representativos de la población general chilena.

Resultados

La población general chilena reporta 5,6% de antecedentes personales de patología tiroidea y 11,5% de antecedente familiar. En cuanto a cáncer tiroideo, 0,3% reporta antecedente personal y

2,7% antecedente familiar. El 2,7% de los adultos chilenos reportan estar recibiendo fármacos por patología tiroidea (Tabla 2). Este último dato es coincidente con el análisis del módulo de medicamentos en uso actual de ENS 2009 (dato no en tabla), ya que la enfermera pudo constatar que el 2,8% de los adultos chilenos se encontraban recibiendo levotiroxina de sodio.

Los sujetos de la submuestra de TSH son representativos de la muestra total ENS en cuanto a sus antecedentes de enfermedad tiroidea (Tabla 2) y en todos los factores poblacionales, a excepción de zona urbana/rural, dado que existe una mayor proporción de sujetos de zonas urbanas en la submuestra con TSH (Tabla 1).

En la muestra de población total con TSH medida ($n = 2785$), 299 sujetos reportaron enfermedad personal tiroidea, por lo que la población "sin antecedentes" personales de enfermedad tiroidea se reduce a 2.496 participantes. De éstos, 502 presentaban rangos de hipotiroidismo o hipertiroidismo según el valor proporcionado por el *kit* de laboratorio; al excluirlos la muestra se reduce a 1.994 pacientes que constituyen nuestra tercera población de estudio llamada "referencia de laboratorio" (Figura 1).

En la Tabla 3b, se observa que, para ambos sexos, el percentil 97,5 aumenta conforme aumenta la edad. Este fenómeno es menos claro en la población total ENS (Tabla 3a) y desaparece en la población de referencia de laboratorio (Tabla 3c).

La prevalencia de hipertiroidismo e hipotiroidismo para las tres poblaciones consideradas presenta valores mayores en mujeres y a mayor edad (Tabla 4 y 5, respectivamente). Estas tendencias son más puras en la población sin antecedentes tiroideos.

Discusión

Este es el primer estudio epidemiológico de patología tiroidea representativo de la población chilena. La población sin antecedentes de enfermedad tiroidea tiene un percentil 97,5 para TSH más alto que lo publicado para otras poblaciones como la norteamericana de NHANES³, diferencia que es más marcada en los estratos de población joven y desaparece en los mayores de 60 años (Figura 2). Sin embargo, la población "sin antecedentes" del estudio norteamericano excluía adicionalmente a personas con ActTPO positivos.

Tabla 2. Cuestionario sobre antecedentes de enfermedad tiroidea personal y familiar aplicado en la ENS 2009-2010. Resultados en la población total ENS 2009-10 y en la submuestra con determinación de TSH

	ENS 2009-10			Submuestra TSH		
	n	% o media	IC 95%	n	% o media	IC 95%
En su familia directa (hijos, padre, madre o hermanos), ¿alguien ha enfermado o muerto de cáncer de tiroides? (% Sí)	5.118	2,7	2,0 - 3,7	2.646	3,2	2,1 - 5,0
En su familia directa (hijos, padre, madre o hermanos), ¿alguien ha enfermado o muerto de bocio o enfermedad a la tiroides? (% Sí)	5.135	11,5	10,1 - 13,1	2.643	11,7	9,6 - 14,1
¿Alguna vez un doctor o médico le ha dicho que tiene o padece de bocio, enfermedad a la tiroides hipertiroidismo o hipotiroidismo? (% Sí)	4.958	5,6	4,7 - 6,7	2.746	5,0	3,9 - 6,5
¿A qué edad (años) se lo diagnosticaron?	315	37,45	34,1 - 40,8	155	37,65	33,1 - 42,2
¿Alguna vez ha sido tratado por esto? (% Sí)	4.974	4,6	3,8 - 5,6	2.753	4,3	3,3 - 5,7
¿Ha estado tomando algún medicamento o haciendo algún tratamiento para esto durante las últimas dos semanas? (% Sí)	4.977	2,7	2,2 - 3,4	2.754	2,7	1,9 - 3,8
¿Alguna vez un doctor o médico le ha dicho que tiene o padece de cáncer de tiroides? (% Sí)	4.930	0,3	0,1 - 0,7	2.737	0,3	0,1 - 1,1
¿A qué edad (años) se lo diagnosticaron?	11	44,3	35,3 - 53,4	5	41,9	35,3 - 48,6
¿Alguna vez ha sido tratado por esto? (% Sí)	4.979	0,7	0,4 - 1,2	2.755	0,6	0,3 - 1,4
¿Ha estado tomando algún medicamento o haciendo algún tratamiento para esto durante las últimas dos semanas? (% Sí)	4.954	0,4	0,2 - 0,8	2.754	0,4	0,1 - 1,1

Tabla 3. Medianas y percentiles 2,5 y 97,5 de TSH (μ UI/ml) en población total de TSH (a), sin antecedentes tiroideos (b) y de referencia de laboratorio (c). ENS 2009-2010, Chile

Tabla 3a

Edad	Población total de TSH								
	p 2,5	Masculino med	p 97,5	p 2,5	Femenino med	p 97,5	p 2,5	Ambos géneros med	p 97,5
15-19	0,71	2,66	7,32	0,76	2,24	5,43	0,81	2,47	6,26
20-29	0,96	2,43	6,71	0,69	2,31	7,18	0,96	2,37	7,01
30-39	1,02	2,45	8,64	0,17	3,05	7,40	0,37	2,74	8,26
40-49	0,67	2,16	7,41	0,28	2,39	10,62	0,54	2,25	10,71
50-59	0,91	2,97	18,71	0,34	2,81	10,78	0,74	2,92	10,78
60-69	0,46	2,13	9,05	0,55	3,04	14,56	0,52	2,44	12,97
70-79	0,83	2,35	6,61	0,20	3,02	9,69	0,20	2,99	9,37
80 y más	0,29	4,11	7,52	0,50	3,07	9,67	0,53	3,84	9,67
Total	0,72	2,43	8,34	0,52	2,61	10,2	0,59	2,52	9,71

Tabla 3b

Edad	Población sin antecedentes tiroideos								
	Masculino			Femenino			Ambos géneros		
	p 2,5	med	p 97,5	p 2,5	med	p 97,5	p 2,5	med	p 97,5
15-19	0,95	2,66	6,09	0,76	2,24	5,43	0,85	2,49	6,21
20-29	0,96	2,36	5,97	0,69	2,23	7,01	0,96	2,31	6,57
30-39	1,02	2,43	6,22	0,37	3,05	6,35	0,66	2,74	6,22
40-49	0,67	2,13	6,49	0,77	2,39	8,16	0,72	2,23	7,99
50-59	0,91	2,85	6,13	0,72	2,82	7,74	0,90	2,92	6,96
60-69	0,54	2,13	8,80	0,83	2,95	7,41	0,71	2,35	7,69
70-79	0,95	2,35	6,55	0,49	3,02	8,49	0,87	2,99	7,87
80 y más	0,29	4,08	7,52	0,92	3,78	9,67	0,52	4,04	9,67
Total	0,86	2,40	6,98	0,79	2,61	7,98	0,83	2,50	7,46

Tabla 3c

Edad	Población referencia de laboratorio								
	Masculino			Femenino			Ambos géneros		
	p 2,5	med	p 97,5	p 2,5	med	p 97,5	p 2,5	med	p 97,5
15-19	0,95	2,58	5,13	0,84	2,16	4,70	0,92	2,41	4,99
20-29	0,96	2,09	3,99	0,69	2,05	4,02	0,85	2,10	4,02
30-39	1,02	2,28	3,89	0,81	2,64	4,16	0,88	2,35	4,16
40-49	0,67	2,03	3,67	0,67	2,06	3,81	0,72	2,04	3,68
50-59	0,91	2,42	4,15	0,72	2,32	4,07	0,80	2,35	4,14
60-69	0,54	1,58	3,81	0,83	2,24	3,95	0,68	2,04	3,95
70-79	0,95	2,10	4,12	0,95	2,91	3,48	0,95	2,45	3,99
80 y más	0,54*	2,02	3,96	0,92	1,85	3,95	0,52	1,87	4,04
Total	0,765	2,135	4,07	0,84	2,20	4,16	0,82	2,17	4,13

Med = medianas; p 2,5 = percentil 2,5; p 97,5 = percentil 97,5.

Tabla 4. Prevalencias de hipertiroidismo (%) según género y grupo etario, calculado de acuerdo a percentil 2,5 en diferentes subpoblaciones, ENS 2009-10

Edad	Masculino			Femenino			Ambos sexos		
	PT	PSA	PRL	PT	PSA	PRL	PT	PSA	PRL
15-19	3,0	3,04	3,40	1,8	4,45	5,37	2,4	3,73	4,37
20-29	1,1	1,49	1,08	0,4	2,67	2,67	0,8	2,05	1,83
30-39	1,5	1,74	1,74	4,0	4,66	4,54	1,5	3,12	3,06
40-49	1,6	4,74	1,84	3,9	4,93	4,89	2,9	4,85	3,59
50-59	0,4	0,48	0,48	3,2	4,40	4,40	3,6	2,42	2,42
60-69	5,4	5,92	5,78	1,8	6,75	4,82	3,5	6,36	5,27
70-79	1,0	2,10	0,96	6,2	6,96	6,96	3,8	4,78	4,28
80 y más	7,7	7,70	7,70	2,8	12,72	12,72	4,9	10,59	10,59
Total	2,0	2,82	2,19	2,8	4,93	4,78	2,4	3,89	3,51

(1) PT: población total de TSH. (2) PSA: población sin antecedentes tiroideos. (3) PRL: población referencia de laboratorio.

Tabla 5. Prevalencias de hipotiroidismo según género y grupo etario según percentil 97,5 extraído de diferentes subpoblaciones, ENS 2009-10

Edad	PT	Masculino			PT	Femenino			Ambos sexos	
		PSA	PRL	PT		PSA	PRL	PT	PSA	PRL
15-19	2,8	5,23	9,10	2,2	2,23	4,79	2,5	3,76	6,98	
20-29	1,7	2,04	15,48	0,5	2,15	18,08	1,2	2,09	16,71	
30-39	1,9	3,55	22,00	1,0	2,52	30,03	1,5	3,07	25,78	
40-49	2,3	2,54	9,66	4,3	8,37	23,81	3,5	5,88	17,76	
50-59	3,2	4,19	32,98	4,0	5,84	32,34	3,6	5,00	32,66	
60-69	0,8	3,51	26,72	8,3	12,25	29,67	4,7	8,12	28,27	
70-79	0,9	1,73	17,96	1,8	11,58	31,63	1,4	7,18	25,52	
80 y más	-	18,61	65,05	1,3	9,07	35,57	0,7	13,11	48,06	
Total	2,01	3,61	19,77	3,1	5,98	24,24	2,5	4,82	22,05	

(1) PT: población total de TSH. (2) PSA: población sin antecedentes. (3) PRL: población referencia de laboratorio.

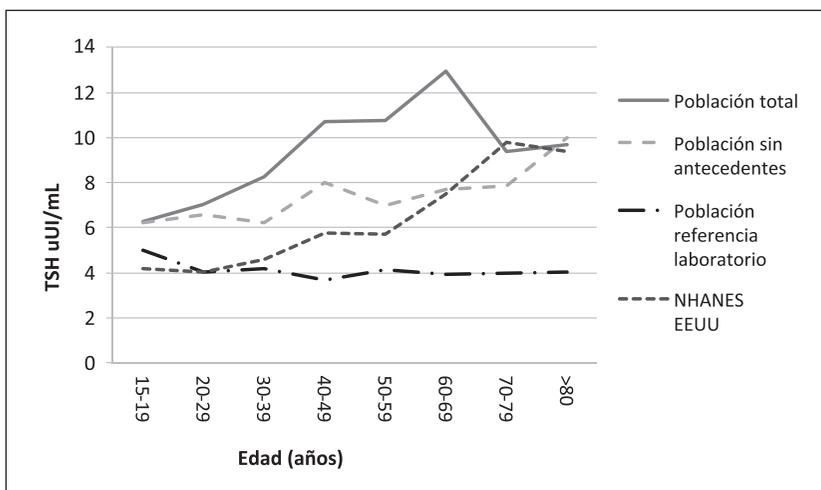


Figura 2. Percentil 97,5 TSH para los diferentes rangos de edad en las diferentes subpoblaciones de la ENS 2009-2010 Chile y en población libre de enfermedad en NHANES III, Estados Unidos de Norteamérica.

Este hallazgo obliga a analizar con más detalle si efectivamente tenemos más hipotiroidismo en Chile o si sólo nuestro punto de corte de TSH debiera ser superior al reportado por nuestro laboratorio.

Nuestra población y la norteamericana tampoco son estrictamente comparables en lo referente a otras variables que pueden afectar la distribución de TSH (nivel educacional, índice de masa corporal, presencia de dislipidemia, etc)¹³⁻¹⁶, por lo cual es razonable hacer esfuerzos por generar puntos de corte locales⁸.

Es especialmente notoria la gran diferencia que hemos encontrado en Chile entre el percentil

97,5 de la población sin antecedentes tiroideos en comparación con el valor máximo de normalidad en el kit de laboratorio, lo que nos hace suponer que el punto de corte chileno puede ser realmente superior al del *kit*. Por otra parte, el uso de los cortes del *kit* genera una homogeneización de las medianas por edad y sexo que no parece fisiológicamente razonable.

Al aplicar el percentil 97,5 de nuestra población sin antecedentes, sólo 4,82% de la población tendría hipotiroidismo, valor que es mucho más cercano a los reportes internacionales e implicaría aproximadamente una cobertura actual de tratamiento con levotiroxina de sodio de 58%. Por el

contrario, si aplicamos el valor máximo de referencia del *kit* de laboratorio deberíamos aceptar una prevalencia de hipotiroidismo de 22,05% en Chile, lo que es alarmante y tiene efectos complejos para las políticas de salud ya que implicaría que la cobertura de tratamiento actual del sistema, no superaría el 12%.

En el informe técnico de la ENS se reportó una mayor prevalencia de hipotiroidismo en la población con nivel educacional más bajo, lo que merece mayor estudio en Chile. Es posible que esto se encuentre explicado por la mayor prevalencia de obesidad, factores dietéticos o ambientales¹³.

Los métodos de laboratorio para determinar TSH más utilizados mundialmente son los de Nichols, Delfia y Roche. Cabe destacar que la NHANES utilizó el *kit* Nichols³, el estudio HUNT de Finlandia utilizó el *kit* Delfia⁴ y nuestro estudio el *kit* Roche¹³.

Los fabricantes de *kits* de laboratorio deben cumplir con las normas de la NACB, que exige determinar el valor normal en al menos 120 sujetos voluntarios sanos, eutiroideos, sin anticuerpos antitiroideos, sin historia familiar ni personal de disfunción tiroidea ni bocio y sin uso de fármacos que pudieran interferir con la tiroidea, con un intervalo de confianza de 95%². Esta población no es representativa de la población general.

Se ha planteado que para establecer una población de referencia adecuada en patología tiroidea funcional, se debiese excluir a aquellos sujetos con presencia de AcTPO. Este es un análisis pendiente a realizar en ENS 2009, junto a la exploración del comportamiento de las medianas de TSH al excluir adicionalmente a estos sujetos positivos de la población "sin antecedentes". Sin embargo, el incluir este requisito en la definición de una población "sana" puede ser debatible^{17,18}. La medición de AcTPO a nivel poblacional en estudios de cohorte ha demostrado ser un predictor significativo de riesgo individual de patología funcional tiroidea futura; sin embargo, su impacto poblacional es bajo ya que cerca del 60% de las personas con anticuerpos seguidas a 20 años no desarrollan hipotiroidismo^{3,4,8,19,20}.

La elección del método más válido para establecer valores normales de laboratorio en salud es hoy un tema de creciente debate. Las alternativas fundamentales son dos. En primer lugar se encuentra el criterio estadístico, basado en la distribución y percentiles observados en una población "sana",

sin embargo, este método tiene cada día más dificultades en el campo de las enfermedades crónicas ya que la multimorbilidad por estas patologías en la población general es tan alta, que la población "sana" es una minoría. Por otra parte, esta alternativa requiere de estudios locales, con puntos de corte diferenciales en distintas comunidades. En el presente estudio, se intenta avanzar en este esfuerzo, sin embargo, existe aun una segunda alternativa completamente diferente y ligada a la salud pública y los criterios de costo efectividad. Por ejemplo, se podría pensar en establecer aquel punto de corte de TSH que identifique el valor sobre el cual el tratamiento disponible le significa al paciente un beneficio en riesgo cardiovascular o calidad de vida. Es así como, por ejemplo, hay estudios que muestran que en población mayor a 85 años el hipotiroidismo subclínico puede tener un efecto protector²¹, u otros estudios que muestran que sobretratar a adultos mayores con hormona tiroidea no sería conveniente por el aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas²².

En conclusión, este es el primer estudio que analiza la normalidad de los valores de TSH en Chile. A la luz de nuestros resultados se abre la perspectiva de ampliar el rango de normalidad de TSH, evitando así el sobre diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. Aún no podemos definir con evidencia suficiente un punto de referencia para TSH que sea aplicable a nuestra población general, pero esperamos que en el futuro podremos aportar más evidencia en este sentido y poder establecer puntos de corte locales, por edad y sexo.

Agradecimientos: La ENS 2009-2010 fue financiada por el MINSAL y ejecutada por el Departamento de Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC). La PUC recibió un aporte irrestricto y directo de Laboratorio Merk S. A. para financiar la medición de TSH en la ENS.

Referencias

1. Ichihara K, Boyd JC. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. *Clin Chem Lab Med*: CCLM/FESCC. 2010; 48 (11): 1537-51.
2. Baloch Z, Conte-Devoix B, Demers L, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines - Laboratory support for the diagnosis and moni-

- toring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13 (1): 3-126.
3. Hollowell JG. 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 (2): 489-99.
 4. Bjoro T, Holmen J, Krüger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *European J Endocrinol* 2000; 143 (5): 639-47.
 5. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechoogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *European J Endocrinol* 2006; 155(4): 547-52.
 6. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L, 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 (8): 1480-6.
 7. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, Lüdemann J, Nauck M, John U, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005; 15 (3): 279-85.
 8. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21 (1): 5-11.
 9. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clin Endocrinol* 2009; 70 (5): 788-93.
 10. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (2): 496-502.
 11. Surks M, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Cobin RH, Franklyn JA, et al. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA*. 2004; 291 (2): 228-38.
 12. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5489-96.
 13. Encuesta nacional de salud Chile 2009-2010 [Internet]. 2010; Available from: http://www.encuestasalud.cl/ens/wp-content/uploads/2011/09/InformeENS_2009-2010_CAP5.pdf
 14. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 4019-24.
 15. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *European J Endocrinol* 2007; 156 (2): 181-6.
 16. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Inter Med* 2000; 160 (4): 526-34.
 17. Takeda K, Mishiba M, Sugiura H, Nakajima A, Kohama M, Hiramatsu 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. *Endocrine J* 2009; 56 (9): 1059-66.
 18. Kratzsch J, Schubert G, Pulzer F, Pfaeffle R, Koerner A, Dietz A, et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. *Clin biochem* 2008; 41 (13): 1091-8.
 19. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43 (1): 55-68.
 20. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010; 95 (3): 1095-104.
 21. Mariotti S, Cambuli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid* 2007; 17 (11): 1067-73.
 22. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342: d2238-d2238.