

## PATOLOGÍA TIROIDEA

# Pruebas de laboratorio en el estudio tiroideo: utilidad clínica, uso racional y desafíos en su interpretación

## Laboratory tests in the thyroid study: clinical utility, rational use and challenges in their interpretation

M. Chueca<sup>1</sup>, C Andrés<sup>1</sup>, M.D. García-San Martín<sup>2</sup>, S. Berrade<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra

<sup>2</sup> Análisis Clínico, laboratorio unificado de Navarra. Hospital Universitario de Navarra

### Resumen

En la práctica médica se solicitan pruebas de función tiroidea ante síntomas clínicos inespecíficos y, en ocasiones, se encuentran alteraciones hormonales. Aunque la interpretación de los test realizados generalmente es sencilla y están relacionadas con patología tiroidea (hipo- o hipertiroidismo), hay otras disfunciones, que requieren un minucioso análisis, ya que los niveles hormonales pueden estar influidos por múltiples factores ambientales o individuales, entre otros.

Cuando los resultados analíticos no coinciden con el cuadro clínico o tienen un patrón discordante, reevaluar el caso clínico puede aclarar algunas de las situaciones y, si no, habrá que pensar en interferencias de los métodos de laboratorio o en alteraciones genéticas del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo como causas más frecuentes. Estos desafíos en la interpretación de las pruebas tiroideas nos han de llevar a diagnosticar adecuadamente a los pacientes para tratar solo lo necesario. Expondremos casos en los que las pruebas tiroideas 'no tienen sentido', algunos donde se combinan hipertiroxinemia con tirotropina no suprimida, y otros con hipotiroxinemia y tirotropina normal o baja, en los que una investigación estructurada nos va a ayudar a su adecuada interpretación.

### Introducción

En ocasiones, los pediatras en la práctica clínica solicitamos la evaluación de la función tiroidea ante síntomas clínicos inespecíficos y en otras de forma indiscriminada, encontrando a veces discordancias entre los niveles de tirotropina (TSH) y de tiroxina libre (T4L) analizados. La interpretación de estas pruebas puede resultar difícil y llevar a diagnósticos erróneos o tratamientos innecesarios.

Así, surgen múltiples interrogantes en relación con la valoración de la función tiroidea de nuestros pacientes: ¿es preciso solicitar un cribado de función tiroidea a todos los pacientes?; ¿se solicitan más estudios de función tiroidea de los necesarios, sobre todo ante síntomas banales?; cuando necesitamos valorar la función tiroidea de un paciente, ¿qué hormona u hormonas son las más adecuadas?; ¿todas las disfunciones tiroideas precisan de tratamiento?; ¿qué hacer si los test de función tiroidea son discordantes?

Están bien definidas las situaciones en las que pedir sólo TSH<sup>1</sup>, pero, a pesar de estas recomendaciones, las pruebas analíticas tiroideas se realizan muy frecuentemente en nuestra consulta ordinaria. Hay que tener en cuenta que el nivel de TSH varía hasta un 40% dentro del mismo individuo según cuando se recoja la muestra, dadas las variaciones circadianas de TSH a lo largo del día.

Hay circunstancias en las que determinar solo la TSH no aclara el diagnóstico (Tabla I). En estos casos hay que solicitar además  $T_4L$ , que tiene poca variación interindividual. En casos que sospechemos hipertiroidismo y la  $T_4L$  sea normal, pediremos también triyodotironina libre ( $T_3L$ ) para diagnosticar el hipertiroidismo por triyodotironina ( $T_3$ ).

La mayoría de las veces, cuando solicitamos pruebas tiroideas, llegamos a un diagnóstico concreto en el que la confirmación del eutiroidismo, el hipotiroidismo o el hipertiroidismo bioquímico coincide con el cuadro clínico. En otras, esto no sucede y nos encontramos con resultados analíticos que no encajan con la clínica o que son inusuales y no responden al patrón fisiológico clásico. Esto nos lleva a cuestionarnos el interés de la prueba solicitada. Volver sobre el caso, valorarlo en toda su dimensión (enfermedades no tiroideas intercurrentes, medicamentos, etc.) y analizar las pruebas analíticas realizadas (interferencias en las técnicas de laboratorio para hormonas tiroideas y TSH) serán los pasos a seguir. Si no se ha esclarecido la situación, deberemos investigar qué otras pruebas de laboratorio, radiológicas o genéticas pueden ser de ayuda para el diagnóstico definitivo. En la figura 1 describimos tanto los patrones clásicos de hormonas tiroideas y TSH que aparecen en pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo, como los casos raros que nos podemos encontrar, con sus posibles causas.

La pregunta que nos hacemos y que queremos resolver en este artículo es qué debemos hacer cuando las pruebas tiroideas no tienen sentido. Existen en la bibliografía artículos de revisiones del tema<sup>2,3</sup> y de casos clínicos concretos que describen cómo proceder<sup>4</sup>.

En los casos que la analítica apoye el diagnóstico de hipo- o hipertiroidismo, iniciar el tratamiento preciso resuelve el caso. Sin embargo, en pacientes con niveles elevados de hormonas tiroideas y TSH no suprimida o con hormonas bajas y TSH que no aumenta debemos plantearnos cuál debe ser el proceso diagnóstico que nos lleve a conocer qué está sucediendo y si hay que instaurar un tratamiento o no es necesario.

Describiremos la fisiología del eje tiroideo, cuándo pedir pruebas de función tiroidea y cuáles son las más recomendadas. Analizaremos los mecanismos potenciales de interferencias de laboratorio en la medición correcta de las hormonas, cómo afectan determinados medicamentos y enfermedades intercurrentes no tiroideas en las hormonas tiroideas y en la TSH, y, por último, las causas raras de patología tiroidea que cursan con niveles elevados de hormonas tiroideas y TSH no suprimida, o con hormonas bajas y TSH normal o baja.

## Utilidad clínica y uso racional de pruebas tiroideas

### Fisiología del eje tiroideo

El correcto funcionamiento del eje tiroideo depende de un entramado complejo de producción y transporte hormonal, unión a receptores específicos y autorregulación de la secreción de hormonas tiroideas.

El factor liberador de tirotropina (TRH), hormona sintetizada en el hipotálamo, es capaz de estimular la producción de TSH generada en la glándula hipofisaria, y ésta, a su vez, provoca la producción de  $T_3$  y  $T_4$  y su posterior liberación a la sangre. Así, entre todos se consigue una autorregulación que mantiene los niveles de hormonas tiroideas en el rango de la normalidad.

Cuando la TRH estimula la producción de TSH, ésta se une a receptores propios estimulando a las células de la tiroides y favoreciendo la producción de hormonas tiroideas. En el proceso de producción, intervienen múltiples procesos enzimáticos. Con la unión de la TSH a su receptor, se produce tiroglobulina como consecuencia de la activación de la enzima adenilciclasa, la cual, mediante procesos de yodación en los que intervienen la peroxidasa y el sistema DUOX2, hacen que la tiroglobulina acabe yodada. La tiroglobulina yodada finalmente será descompuesta en moléculas que contengan una, dos, tres o cuatro moléculas de yodo, y de ellas la  $T_3$  y  $T_4$  son las principales.

Una vez producidas las hormonas tiroideas, son liberadas al torrente sanguíneo, de forma que se transportan a los tejidos unidas a proteínas. De estas proteínas transportadoras, la más importante es la globulina de unión a la tiroxina (TBG), en segundo lugar, la albúmina, y, por último, la transtiretina<sup>5</sup>.

Cuando las hormonas tiroideas han sido transportadas por la sangre y llegan a cada tejido, entran a las células a través de transportadores de membrana específicos y son metabolizadas por desyodasas específicas. Existen diversos transportadores de membrana, como los transportadores de monocarboxilato (MCT8 y MCT10), los transportadores de aminoácidos de tipo L (LAT1 y LAT2) y los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP). El MCT8 predomina en el cerebro, el corazón, el hígado, los riñones, las suprarrenales, el hipotálamo, la adenohipófisis y la tiroides, y es el encargado de transportar  $T_4$ ,  $T_3$  y  $T_3$  reversa; el MCT10 predomina en el intestino, el hígado, los riñones, el músculo y la placenta, y transporta principalmente  $T_3$ ; LAT1 y LAT2 transportan  $T_3$  y  $T_4$  con baja especificidad, y OATP,  $T_4$ ,  $T_3$  y  $T_3$  reversa.

Además, los tejidos poseen desyodasas específicas. Existen tres desyodasas diferentes (DIO1, DIO2 y DIO3) que tienen un papel de metabolización y de inactivación de hormonas tiroideas y, además, confi-

guran el último paso que transforma la  $T_4$  en  $T_3$ , que es la forma de la hormona activa sobre el receptor. De esta forma, las desyodasas configuran un sistema de regulación individualizado para cada tejido diana que responde y se adapta a las necesidades fisiológicas de estos. Cada una de las desyodasas se encuentra en tejidos diferentes: la DIO1 se localiza en el hígado, los riñones y la tiroides, y su principal papel es el de generar las concentraciones plasmáticas de  $T_3$  y recuperar los yoduros inactivos para su reutilización en la regeneración de hormonas tiroideas nuevas; la DIO2 se encuentra en el cerebro, la adenohipófisis, el tejido graso, la piel, la tiroides, el músculo esquelético, el corazón y la placenta, y es la encargada principal de producir  $T_3$  intracelular en los tejidos periféricos; y, finalmente, la DIO3, ubicada en el cerebro, la piel, el hígado, el intestino, el hígado fetal y la placenta, tiene la función de inactivar el paso de  $T_4$  a  $T_3$  en situaciones en las que es necesario proteger a los tejidos de las altas concentraciones de hormonas.

Una vez que las desyodasas provocan el paso de  $T_4$  a  $T_3$ , es esta última la que se introduce en las células buscando su receptor, que desencadenará la respuesta biológica correspondiente. Así, existen hasta tres tipos diferentes de receptores para  $T_3$ , que, además, tienen expresión en diferentes tejidos: TR $\alpha$ 1 está presente en el sistema nervioso central, el corazón y el músculo esquelético; TR $\beta$ 1 está situado en el riñón y el hígado; y TR $\beta$ 2 se localiza en la hipófisis y el hipotálamo.

Cualquier alteración en uno de estos pasos, puede provocar una disfunción tiroidea.

### Patología tiroidea más frecuente y sus patrones analíticos

Las causas de disfunción tiroidea pueden tener un origen en la propia tiroides (primario) o a nivel hipotalámico o hipofisario (central), pudiendo generar una producción excesiva de hormona tiroidea (hipertiroidismo) o deficiente (hipotiroidismo).

Dentro del hipotiroidismo primario (uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes), la etiología autoinmunitaria es la más común. También el hipotiroidismo congénito (por una glándula agenésica, hipoplásica o ectópica, o secundario a una dishomonogénesis), la tiroidectomía total o la lesión glandular secundaria a yodo radiactivo o radioterapia. En estos pacientes, el patrón hormonal consistirá en cifras elevadas de TSH con bajas de  $T_4$ L.

El hipertiroidismo primario puede tener una base autoinmunitaria como en la enfermedad de Graves-Basedow o en la tiroiditis autoinmunitaria en fase de tirotoxicosis; también un nódulo tiroideo autónomo puede generar una cantidad excesiva de hormonas tiroideas. En estos pacientes, se objetivarán unas cifras elevadas de  $T_4$ L con TSH suprimida.

Existen pacientes que, a pesar de presentar cifras de  $T_4$ L normales, pueden tener cifras ligeramente altas de TSH o ligeramente bajas de TSH sin llegar a ser hipo- o hipertiroidismos francos, denominándose formas subclínicas, y muchas veces pueden estar en relación con variantes de la normalidad.

Finalmente, el hipotiroidismo central, por alteraciones hipofisarias o hipotalámicas, presenta un patrón hormonal con cifras bajas de  $T_4$ L y niveles bajos o incluso normales de TSH, dificultando el diagnóstico<sup>6</sup>. Un análisis detallado se expone en la figura 1.

### Cuándo solicitar un test de función tiroidea

Los test que determinan la función tiroidea son necesarios para diagnosticar las disfunciones de la tiroides, así como para monitorizar el tratamiento sustitutivo con levotiroxina o antitiroideos. Sin embargo, los síntomas que provocan las disfunciones de la tiroides con frecuencia son síntomas vagos e inespecíficos, como palpitaciones, astenia, mareo, etc., que pueden estar presentes en otras patologías muy diversas y no son exclusivos de las situaciones de hipo- o hipertiroidismo.

Por este motivo, no es necesario realizar un cribado de la función tiroidea de forma rutinaria o indiscriminada ante síntomas inespecíficos, salvo que se sospeche fuertemente una patología tiroidea<sup>7</sup>. De lo contrario, podemos encontrarnos alteraciones analíticas leves, que incluso puedan estar englobadas en variantes de la normalidad o no ser relevantes clínicamente, lo que puede llevar al paciente (o a su familia) a estrés ante la posible enfermedad, pruebas adicionales prescindibles, derivaciones evitables, diagnósticos equivocados y/o tratamientos innecesarios.

A pesar de estas recomendaciones, existen diversos estudios que apuntan que las tasas de solicitud de pruebas de función tiroidea en muchos casos son elevadas y además no existe una indicación clara para realizarlas; se han ensayado estrategias de forma experimental para intentar reducir dichas solicitudes en el ámbito de la atención primaria<sup>8</sup>.

### ¿Qué pruebas de función tiroidea son necesarias y cómo solicitarlas?

La mayoría de las guías y protocolos recomiendan solicitar sólo niveles de TSH en la evaluación inicial de la función tiroidea y no recomiendan la solicitud de  $T_4$ L de forma inicial<sup>9-12</sup>. La forma ideal de medir las cifras de TSH es por la mañana a primera hora y preferiblemente antes de las 09:00 horas<sup>13</sup>. Algunos autores proponen una forma de actuación basada en dos pasos: un primer paso que determine las cifras de TSH y un segundo que determine la  $T_4$ L en las ocasiones en las que se detecten niveles de TSH fuera del rango normal del laboratorio o existan dudas de que las

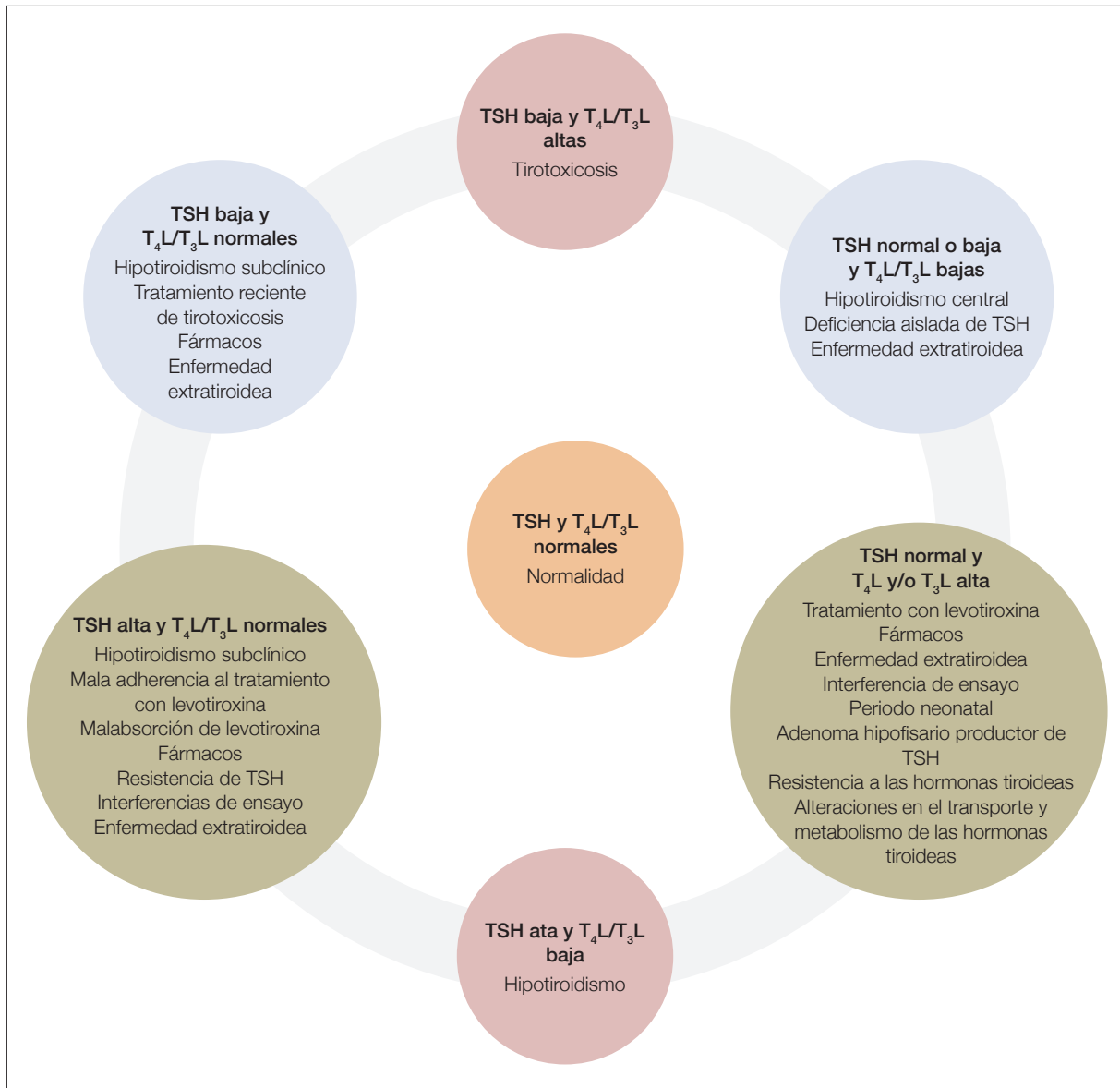


Figura 1. Relación entre los niveles de TSH y hormonas tiroideas libres en situaciones de normalidad y de patología<sup>2</sup>.  
 $T_3L$ : triyodotironina libre;  $T_4L$ : tiroxina libre; TSH: tiotropina.

cifras de TSH aparentemente normales, sean ciertas<sup>10</sup> (como ocurre en el hipotiroidismo central).

Muchas de las guías diagnósticas coinciden en la seguridad de determinar solamente la TSH, ya que ésta es una hormona muy sensible a la disfunción tiroidea y pequeños cambios en las cifras de  $T_4L$  generan grandes cambios en las de TSH<sup>10</sup>. No obstante, encontrar cifras de TSH fuera del rango habitual no siempre es indicativo de patología. Esto es así porque los niveles de normalidad de la TSH se calculan en relación con percentiles y la 'normalidad' se engloba entre el percentil 3 y el 97, pudiendo existir sujetos sanos que presenten cifras de TSH por debajo del percentil 3 o por encima del 97 sin tener patología tiroidea alguna.

Además, existen variaciones conocidas en las cifras de TSH. Algunas dependen de la raza o a la edad (a mayor edad, mayor cifra de TSH), del momento del día o incluso hay variaciones individuales a lo largo del año sin una causa aparente<sup>11</sup>.

Con todo, y a pesar de las limitaciones de la técnica, la mayoría de las guías recogen que la estrategia de determinar exclusivamente la TSH es médicamente más eficiente y más coste-efectiva, y existen estudios que confirman que esta práctica es eficaz en el 93% de los pacientes a la hora de descartar patología tiroidea, quedando al descubierto principalmente los casos de hipotiroidismo central, de baja incidencia por otra parte<sup>12</sup>. Sin embargo, a pesar de estas recomen-

daciones, múltiples estudios apuntan a que alrededor del 50% de los profesionales médicos continúan solicitando de forma simultánea niveles de TSH y  $T_4L$ <sup>9</sup>, lo que puede ocasionar, como sugerimos, dificultades en la interpretación.

La determinación de  $T_4L$ , sería la segunda prueba para evaluar la función tiroidea. La mayoría de los autores acotan la necesidad de evaluar la  $T_4L$  en los pacientes en los que solicitando sólo TSH sus valores no sean fiables o precisen información adicional. Estas indicaciones se exponen en la tabla 1<sup>11,14</sup>.

Respecto a la solicitud de  $T_3$  o de anticuerpos antitiroideos, tampoco se recomiendan de forma rutinaria. En el caso de los anticuerpos antitiroideos, su solicitud no debe ser rutinaria, ya que pueden ser positivos en pacientes eutiroideos. La mayoría de los autores indican solicitarlos en caso de sospecha de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, muchas veces orientada por la existencia de otras enfermedades autoinmunitarias<sup>11,13</sup>.

### Consideraciones a la interpretación de las pruebas tiroideas

#### 1. Mecanismos potenciales de interferencias de laboratorio en la medición correcta de las hormonas

Los inmunoensayos automatizados utilizados para evaluar la función tiroidea son vulnerables a diferentes tipos de interferencia que pueden afectar las decisiones clínicas. Se han descrito cinco tipos principales de interferencia que se sabe que afectan a las mediciones de la TSH,  $T_4L$  y  $T_3L$ <sup>15</sup>: macro-TSH, autoanticuerpos anti- $T_4$  y  $T_3$ , anticuerpos heterófilos, factor reumatoide IgM anti-IgG humana e interferencias del sistema de medida (como los anticuerpos antirruténio, biotina-estreptavidina, etc.). Se ha informado que la prevalencia de algunas de estas interferencias se

acerca al 1% y dado que la frecuencia de las pruebas solicitadas es importante, la escala del problema se magnifica.

Siempre se deben sospechar posibles interferencias en las pruebas cuando surjan discrepancias clínicas o bioquímicas. Su identificación y resolución generalmente se basan en pruebas de laboratorio adicionales: volver a medir las concentraciones hormonales con un inmunoanálisis diferente del utilizado en el laboratorio, proceder a detectar la interferencia, descartar el efecto *hook* realizando diluciones seriadas, y utilizar reactivos de bloqueo y la precipitación con polietilenglicol.

Una revisión de Favresse et al<sup>16</sup> evalúa el impacto clínico de la interferencia tiroidea en los inmunoensayos. Estudian datos de 150 pacientes y encuentran que más del 50% de las interferencias tiroideas documentadas condujeron a diagnósticos erróneos y/o manejo inapropiado, incluida la prescripción de un tratamiento innecesario (con efectos adversos en algunas situaciones), supresión o modificación inadecuada de un tratamiento en curso, o uso de pruebas complementarias innecesarias. Por tanto, concluyen que es necesaria una estrecha interacción entre el médico y el analista para evitar errores.

#### a. Medición de la tirotropina

La mayoría de los métodos para medir la TSH utilizan un formato no competitivo o de sándwich con dos anticuerpos (el de captura y el marcado) dirigidos contra diferentes epítomos de la TSH, con ésta haciendo de puente entre ellos<sup>17</sup>.

El anticuerpo de captura se inmoviliza para asegurar una buena separación entre la parte ligada de la que queda libre y así incrementar la sensibilidad del método. Diferentes anticuerpos se

Tabla I. Indicaciones en las que es necesario ampliar estudio de  $T_4L$ <sup>11,14</sup>.

Presencia de cifras de TSH suprimida para evaluar una situación de hipertiroidismo o tirotoxicosis
Pacientes sometidos de forma reciente a tratamiento con antitiroideos y/o yodo radiactivo por tirotoxicosis (los niveles de TSH pueden no ser fiables los primeros seis meses tras el tratamiento, dado que la TSH puede mantenerse suprimida incluso cuando los niveles de $T_4L$ ya se han normalizado)
Presencia de cifras de TSH ligeramente elevadas, pero sin sospecha de patología tiroidea (confirmar un hipotiroidismo subclínico)
Hipotiroidismo central por alteración hipotalámica y/o hipofisaria (incluyendo la monitorización del tratamiento con levotiroxina)
Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas
Adenoma hipofisario productor de TSH (tirotropinoma o TSH-oma)

pueden utilizar para incrementar la sensibilidad del método.

La presencia de anticuerpos humanos antianimales (HAA), o anticuerpos heterófilos (débiles y poliespecíficos) pueden interferir la medición de la TSH si van dirigidos directamente contra la misma especie que los anticuerpos del ensayo. Por tanto, un anticuerpo HAA que bloquee la unión de la TSH a su anticuerpo de captura o de detección producirá una interferencia negativa, causando un valor falsamente bajo de TSH. Por el contrario, un anticuerpo HAA que es capaz de hacer de puente entre el anticuerpo de captura y el de detección producirá una interferencia positiva, dando un valor falsamente elevado de TSH.

Muchos laboratorios incluyen paneles de sueros con antígenos o preantígenos de fuentes animales para limpiar estos HAA y, si todavía existieran dudas, el laboratorio recomienda utilizar métodos con anticuerpos diferentes.

Existen otros anticuerpos que pueden unirse directamente a la TSH y generar macro-TSH. Se trata de un complejo formado por la unión de la TSH a una inmunoglobulina contra la TSH, cuya presencia puede dar lugar a resultados falsamente elevados de TSH,, neutralizando su actividad biológica, pero con epítomos expuestos que se unen a los anticuerpos del ensayo. Se puede identificar esta interferencia mediante precipitación con polietilenglicol y posterior procesamiento de la TSH en el sobrenadante obtenido tras la centrifugación de la muestra. La prueba definitiva es la cromatografía con filtración de gel<sup>18</sup>. En este caso encontraríamos niveles de TSH muy altos, con hormonas tiroideas normales<sup>19</sup>.

## b. Medición de la triyodotironina libre/tiroxina libre

Resulta un desafío medir las hormonas tiroideas libres, ya que suponen una cantidad muy baja si las comparamos con los niveles de hormonas  $T_4$  y  $T_3$ , en las que más del 99,5% de ellas están unidas a las proteínas transportadoras. La  $T_4$  y la  $T_3$  tienen un tamaño pequeño, lo que invalida el uso de un formato de ensayo sándwich. Por ello, la  $T_4$  marcada compite con la  $T_4$  del paciente para unirse a un número fijo de receptores con anticuerpos anti- $T_4$ . El método para medir la fracción libre asume un equilibrio entre la  $T_4$  y sus proteínas transportadoras, y por ello la cantidad de trazador desplazado refleja la concentración de hormona libre más que la total. La presencia de factores en el suero que alteren este equilibrio puede distorsionar dichas mediciones, como puede ocurrir en:

- Autoanticuerpos anti- $T_4$  y  $T_3$ , que pueden dar lugar a resultados falsamente elevados de  $T_4L$  y  $T_3L$ , según el método utilizado. Los inmunoanálisis de dos pasos están menos afectados. Pueden determinarse por radioinmunoanálisis.
- Anticuerpos heterófilos humanos contra inmunoglobulinas de otras especies de animales utilizados para la obtención de reactivos para inmunoanálisis. Son especialmente importantes los anticuerpos antirratón (HAMA) debido al uso creciente de anticuerpos monoclonales de ratón con fines diagnósticos y terapéuticos. Pueden producir interferencias método específicas tanto en los no competitivos, originando valores falsamente elevados o disminuidos, como en los competitivos, ofreciendo resultados falsamente elevados. La adición de reactivos bloqueantes por parte del fabricante minimiza la interferencia.
- El factor reumatoide es un anticuerpo endógeno que puede imitar a los anticuerpos heterófilos e interferir con dichos inmunoensayos<sup>21</sup>. Pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias, así como sujetos sanos, pueden presentar concentraciones elevadas de factor reumatoide que se pueden unir a los anticuerpos del reactivo, dando lugar a resultados ligeramente elevados de hormonas tiroideas.
- Interferencias propias del sistema de medida, como los anticuerpos antirrutenio en ensayos de quimioluminiscencia, la biotina-estreptavidina y la heparina, que deben valorarse adecuadamente.

El tratamiento con altas dosis de biotina (100-300 mg/día de vitamina B7) podría provocar interferencias en todos los inmunoanálisis mediados por biotina. Lo que ocurre es que se saturan los sitios de unión del anticuerpo e inducen resultados falsamente elevados en los métodos competitivos para  $T_4L$  y  $T_3L$ . Si no hay correlación entre los síntomas clínicos y el resultado del laboratorio, la ingesta de biotina (voluntaria o involuntaria) debe descartarse.

Sin embargo, los métodos no competitivos 'sándwich' que utilizan anticuerpos biotina-estreptavidina para medir la TSH sufren interferencias cuando los pacientes consumen biotina, ya que la estreptavidina se une ávidamente a la biotina libre, y después del lavado la señal se mide por espectrometría. Los sitios a los que se debería unir la TSH, en su lugar se une la biotina, limitando la produc-

ción de señal, que se expresaría como unos niveles falsamente bajos de TSH<sup>22,23</sup>.

El tratamiento con heparina (tanto fraccionada como no fraccionada) puede artefactar la medición de  $T_4L$ , elevándola, al desplazar a la  $T_4$  y la  $T_3$  de su unión a las proteínas transportadoras. Podría deberse a que los ácidos grasos libres elevados (por activación de la lipoproteína lipasa, mediada por la heparina) desplazan la unión de la  $T_4$  y la albúmina. El patrón en dicho caso sería una TSH normal, una  $T_4$  total baja y una  $T_4L$  alta sin hipertiroidismo clínico. Una analítica previa de  $T_4L$  en el paciente aclararía el problema.

En todos estos casos de incongruencia de mediciones hormonales, se sugiere utilizar métodos de dos pasos: previo a añadir el radiotrazado, se aconseja un paso de lavado, que puede reducir las interferencias, aunque no las elimina del todo. Si el problema persiste, el método de referencia sería diálisis de equilibrio.

### c. Alteración en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (globulina de unión a la tiroxina, albúmina y prealbúmina)

#### Cualitativo

En la hipertiroidemia familiar disalbuminémica, por mutaciones en el gen de la albúmina, y en la hipertiroidemia asociada a la transtiretina se alteran la afinidad por las yodotironinas (en el caso de la hipertiroidemia familiar disalbuminémica, se incrementa la afinidad de la albúmina por la  $T_4$  aproximadamente 60 veces) y provocan un incremento de tiroxina total circulante con una función tiroidea normal. Estos síndromes no producen enfermedad tiroidea, porque la concentración de hormonas libres es normal; sin embargo, las personas afectas están en riesgo de ser erróneamente diagnosticadas de hipertiroidismo y tratadas inapropiadamente con cirugía o con antitiroideos. Se han descrito varios casos de tiroidectomía subtotal, tratamiento con iodo-131 radiactivo y/o con antitiroideos orales<sup>24</sup>.

Las personas con hipertiroidemia familiar disalbuminémica tienen niveles de  $T_4$  total elevados, con  $T_4L$  normal, así como niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales y la respuesta de la TSH al TRH<sup>25</sup> normales. Varios métodos de laboratorio, sin embargo, pueden detectar erróneamente sobreestimación de la  $T_4L$ , y menos frecuente de la  $T_3L$ , especialmente si las medimos por métodos de laboratorio que utilizan ensayos de un solo paso, aunque en los métodos que utilizan dos pasos también pueden ocurrir estas interferencias. Los métodos que se basan en la

competición del análogo de  $T_4$  con la  $T_4$  no unida en la muestra pueden dar un resultado alto, porque la unión de la albúmina al análogo de  $T_4$  se favorece por la mutación FDH. Los métodos de dos pasos, en los que el análogo de  $T_4$  nunca entra en contacto con la albúmina sérica debido a que se lava inmediatamente después de la captura, evitaría este problema, y se esperarían unos niveles de  $T_4L$  dentro del intervalo de referencia en pacientes con hipertiroidemia familiar disalbuminémica, pero esto también se ha cuestionado, sospechando que la composición del reactivo utilizado puede afectar al resultado de algunos ensayos, y, por ello, que los valores de  $T_4L$  también sean falsamente elevados.

Se recomienda, por todo ello, medir dichas hormonas libres por métodos más directos, como la diálisis de equilibrio o la ultrafiltración, el enfoque isoeléctrico o la inmunoprecipitación<sup>2</sup>, que se hacen en medios casi fisiológicos, que ofrezcan valores de  $T_4L$  dentro del rango de referencia, ya que estas técnicas alteran mínimamente el equilibrio entre la  $T_4$  y sus proteínas transportadoras<sup>26</sup>. El análisis genético de la proteína en cuestión hará posible el diagnóstico definitivo.

#### Cuantitativo

Tanto el aumento de la proteína transportadora TBG (que ocurre en el embarazo, el tratamiento con estrógenos, anticonceptivos o tamoxifeno, enfermedades hepáticas, alteraciones genéticas con exceso de TBG u otras) como su disminución (deficiencia congénita de TBG) provocan un aumento o disminución de la cantidad de  $T_4$  y  $T_3$  total, pero no varían la de  $T_4L$ , ni  $T_3L$ . Por lo tanto, no producen un hipertiroidismo ni un hipotiroidismo en el paciente, y no hay que tratar a estos pacientes<sup>27</sup>.

En Navarra hay nueve pacientes (cohorte de Navarra 2018-2023) detectados por el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito (TSH y  $T_4$ ), en los que el nivel de  $T_4$  fue bajo, con TSH normal. Al analizar la  $T_4L$  (método CMIA Abbott®), ésta también estaba baja y no normal, como se sugiere que ocurre en el déficit de TBG, lo que nos indujo a iniciar tratamiento con l-tiroxina en muchos de ellos, pues los niveles de  $T_4L$  en el período neonatal se encontraban entre 0,7 y 0,8 (valores normales: 0,8-1,8 ng/dL), con TSH bajas (rango de 1-2; valores normales: 1-5 mU/L) para ese nivel de  $T_4L$ .

Hemos seguido muy estrechamente a estos pacientes, y en ningún momento se les ha sobreatado, ya que ninguno ha tenido TSH < 0,01. No hemos podido hacer un test de TRH, lo que nos hubiera ayudado en el diagnóstico, ya que no

disponemos de dicha sustancia. Hemos comprobado los niveles de  $T_4L$  de los pacientes en otra plataforma (Siemens®) y encontramos que los valores de  $T_4$  libre están significativamente más altos y dentro del intervalo de normalidad, lo que confirma el diagnóstico del déficit de TBG y no de hipotiroidismo central como se barajó en un inicio. A estos pacientes se les han hecho estudios genéticos y de imagen del área hipotálamo-hipofisaria, dada la relevancia que tiene en este periodo de la vida, tratar o no tratar con l-tiroxina a estos pacientes.

A pesar de que no ha sido posible confirmar los valores de la  $T_4L$  por diálisis de equilibrio, pensamos que éste es un caso más de interferencia de laboratorio en la determinación de hormonas tiroideas.

## 2. Efecto de determinados medicamentos en las hormonas tiroideas y en la tirotrópina

La amiodarona tiene unos efectos pleiotróficos sobre la función tiroidea, que incluyen la inhibición de DIO1 y la conversión de  $T_4$  a  $T_3$ . Los pacientes que están con amiodarona sola o en combinación con l-tiroxina pueden tener valores de  $T_4L$  elevados con TSH normal y  $T_3L$  también normal<sup>28</sup>.

Otros fármacos (Tabla II), como los glucocorticoides, el propranolol, el propiltiouracilo, los contrastes yodados o suplementos que contengan yodo, pueden disminuir la conversión de  $T_4$  en  $T_3$  por la misma vía que la amiodarona<sup>29</sup>.

## 3. Repercusión de enfermedades intercurrentes no tiroideas en la función tiroidea

Nos podemos encontrar tanto un aumento como una disminución (más frecuente) de los niveles de hormonas tiroideas con TSH suprimida (en la fase crítica) o elevada (en la recuperación). Estas anomalías reflejan más un estado adaptativo a la enfermedad que una alteración propia del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, que revierte con la recuperación del paciente. Por ello no se recomienda solicitar pruebas de función tiroidea salvo que se sospeche dicha alteración<sup>30</sup>. Cuando sea posible, tener una determinación de hormonas tiroideas antes de la enfermedad puede confirmar una función tiroidea normal que apoye el diagnóstico.

### Resultados de hormonas tiroideas discordantes en pacientes en tratamiento con l-tiroxina

No tenemos que olvidar que hay situaciones que se detallan en la tabla III, y que reflejan las causas de análisis de hormonas tiroideas 'raras' en pacientes en tratamiento con l-tiroxina, y que en

algunos casos nos llevarán a modificar el tratamiento y en otros será suficiente sólo conocer qué está pasando.

En los casos que haya mal cumplimiento del tratamiento y una toma intermitente de l-tiroxina, debido a las diferentes vidas medias de TSH y hormonas tiroideas, nos podemos encontrar a pacientes con  $T_4L$  normal o elevada con TSH elevada, que no se ha normalizado.

También se han descrito casos de pacientes con hipotiroidismo congénito adecuadamente sustituidos que presentan niveles de  $T_4L$  normal con TSH cada vez más altas, lo que hace sospechar cierta resistencia hormonal, o una macro-TSH. En estos casos no hay que aumentar la dosis de l-tiroxina para normalizar la TSH<sup>31</sup>.

En pacientes con hipotiroidismo central confirmado, la TSH no es un marcador de la función tiroidea (valor suprimido o bajo no significa sobretratamiento, y tampoco un valor normal, eutiroidismo); por tanto, hay que determinar siempre  $T_4L \pm T_3L$  para ajustar el tratamiento con l-tiroxina.

### Patología tiroidea poco frecuente que se debe sospechar ante resultados discordantes

#### *Patología tiroidea con niveles elevados de hormonas tiroideas y tirotrópina no suprimida*

Una vez descartadas las interferencias del laboratorio, el uso de fármacos o enfermedades intercurrentes, ante un paciente con niveles de hormonas tiroideas elevadas<sup>32</sup> y TSH no suprimida hay que pensar en la resistencia a las hormonas tiroideas (RHT)<sup>33</sup> o más raramente en un tumor secretor de TSH (TSH-oma). El 75% de los casos de RHT son de herencia dominante, y el resto, mutaciones de novo. Por ello, conocer si existe el mismo patrón de hormonas tiroideas en los progenitores sugiere RHT.

Los estudios de imagen con resonancia magnética o tomografía axial computarizada son diagnósticos en el caso de macroadenomas. La presencia de microadenomas obliga a utilizar otras técnicas (resonancia magnética dinámica o gammagrafía con octreotida), ya que en ocasiones se solapan casos de RHT e incidentalomas. No debemos olvidar los casos reversibles de hiperplasia y agrandamiento hipofisario en pacientes con cifras de TSH elevadas por mal cumplimiento en el hipotiroidismo o tras tiroidectomía en la RHT.

El exceso en el suero de la subunidad  $\alpha$  de las glucoproteínas hipofisarias está asociado con la presencia de TSH-omas, pero puede aparecer también en pacientes con tumores productores



Tabla II. Posibles efectos de los diversos fármacos en la función tiroidea<sup>28</sup>.

Efecto	Fármacos responsables	Mecanismo que provocan
<b>Hipotiroidismo</b>	Tionamidas, litio, perclorato, aminoglutetimida, talidomida, yodo y productos yodados, y amiodarona	Inhiben la síntesis y/o la liberación de hormona tiroidea
	Colestiramina, colestipol, colesevelam, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, sucralfato, sulfato de hierro, raloxifeno, omeprazol, lansoprazol y sevelamer	Disminuyen la absorción de T <sub>4</sub>
	Interferón $\alpha$ , interleucina-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab y nivolumab	Disregulación inmunitaria
	Dopamina	Supresión de TSH
	Bexaroteno	Aumenta el aclaramiento de T <sub>4</sub> y suprime la TSH
	Sorafenib	Aumenta la desyodinación de tipo 3
	Sunitinib, sorafenib, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab	Tiroiditis destructiva
<b>Hipertiroidismo</b>	Yodo y amiodarona	Estimulan la síntesis y/o la liberación de hormona tiroidea
	Interferón $\alpha$ , interleucina-2, ipilimumab, alemtuzumab y pembrolizumab	Disregulación inmunitaria
<b>Función tiroidea alterada sin disfunción tiroidea</b>	Andrógenos, danazol, corticoides, ácido nicotínico y l-asparaginasa	Disminución sérica de TBG
	Estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, metadona, 5-fluoracilo, heroína, clofibrato y mitotano	Aumento sérico de TBG
	Salicilatos, furosemida, heparina y algún AINE	Disminuyen T <sub>4</sub> unida a TBG
	Fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital y ritonavir con antivirales	Incrementan el aclaramiento de T <sub>4</sub> (pacientes en tratamiento con levotiroxina pueden requerir aumento de la dosis)
	Dobutamina, octreotida y corticoides	Supresión de la secreción de TSH
	Amiodarona, corticoides, contrastes, propiltiouracilo, propanolol y nadolol	Dificultan el paso de T <sub>4</sub> a T <sub>3</sub>

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TBG: globulina de unión a la tiroxina.

Tabla III. Causas de análisis de hormonas tiroideas discordantes en pacientes bajo tratamiento con levotiroxina<sup>14</sup>.

Causa	Patrón de función tiroidea y dosis de levotiroxina	Observaciones
<b>Variante de la normalidad</b>	TSH normal y T <sub>4</sub> L ligeramente más elevada Requieren dosis más altas de lo esperado	En caso de síntomas y para normalizar la TSH, hay pacientes que precisan cifras de T <sub>4</sub> L ligeramente más altas, en relación con desyodación menos eficaz de T <sub>4</sub> a T <sub>3</sub>
<b>Administración inapropiada</b>	TSH alta y T <sub>4</sub> L baja o normal-baja Requieren altas dosis de levotiroxina para normalizar la TSH	La levotiroxina debe administrarse en ayunas, ya que hay alimentos y fármacos que pueden modificar su absorción
<b>Malabsorción</b>	TSH alta y T <sub>4</sub> L baja o normal-baja Requieren altas dosis de levotiroxina para normalizar la TSH	La malabsorción de levotiroxina ocurre en la aclorhidria, la enfermedad celíaca, la intolerancia a la lactosa y con la toma de algunos fármacos
<b>Incremento del metabolismo o excreción de hormona tiroidea</b>	TSH alta y T <sub>4</sub> L baja o normal-baja Requieren altas dosis de levotiroxina para normalizar la TSH	Algunos fármacos (fenitoína, carbamacepina, rifampicina y algún inhibidor de la tirosinasa) aumentan los requisitos de la levotiroxina
<b>Incremento de la capacidad de unión de la hormona tiroidea</b>	TSH alta y T <sub>4</sub> L baja o normal-baja Requieren altas dosis de levotiroxina para normalizar la TSH	Los estrógenos orales aumentan los niveles de TBG incrementando la capacidad de unión de la hormona tiroidea, requiriendo aumento de dosis de levotiroxina
<b>Cambio en la presentación de T4L</b>	Aumentar o disminuir levotiroxina para mantener el eutiroidismo clínico y bioquímico	No todas las presentaciones de levotiroxina tienen una potencia y biodisponibilidad comparables. Lo mejor es no cambiar, pero, si se necesita hacerlo, posteriormente hay que controlar la función tiroidea
<b>Interferencia de laboratorio en la TSH</b>	TSH alta y T <sub>4</sub> L normal	La interferencia de anticuerpos heterófilos puede provocar niveles falsamente elevados de TSH en un paciente asintomático, con niveles de T <sub>4</sub> L y T <sub>3</sub> L normales
<b>Mala adherencia</b>	TSH alta persistentemente con T <sub>4</sub> L normal, alta o baja a pesar de altas dosis de levotiroxina	La administración intermitente de levotiroxina, debido a las distintas vidas medias, puede provocar niveles normales o altos de T4L, pero sin llevar a normalizar la TSH
<b>Resistencia a hormonas tiroideas</b>	Requerimientos suprafisiológicos de levotiroxina para normalizar la TSH, pero consiguiendo cifras de T <sub>4</sub> L y T <sub>3</sub> L altas	Típico en pacientes con mutación en el gen del receptor β

de somatotropina. Microadenomas secretores de TSH pueden tener niveles normales de subunidad  $\alpha$ , pero una ratio  $\alpha$ -SU/TSH molar  $> 1$ .

Los marcadores de acción de las hormonas tiroideas pueden apoyarnos en el diagnóstico diferencial de ambas entidades, y entre ellos el más discriminatorio son los niveles de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que estarán elevados en los TSH-omas y normales en la RHT. Niveles falsamente elevados se podrían encontrar en pacientes tratados con estrógenos, y niveles bajos falsos en los que tienen tumores mixtos productores de somatotropina/TSH, ya que la somatotropina inhibe la producción de SHBG. Otros marcadores de acción de las hormonas tiroideas, como el colesterol total y la creatina fosfoquinasa, son menos útiles, aunque también se han utilizado<sup>34</sup>.

El test de TRH (aunque poco utilizado, al menos en nuestro país) podría diferenciar casos de TSH-omas (respuesta ausente o  $< 150\%$  de TSH) frente a respuesta exagerada o preservada en casos de RHT.

El test de supresión con  $T_3$  diferencia la RHT con inhibición de la producción de TSH frente a una secreción autónoma de TSH que ocurre en los casos de los TSH-omas.

El test de octreotida (100  $\mu$ g sc) reduce las hormonas tiroideas en ambas patologías, pero la administración crónica de análogos de somatostatina de larga duración disminuye los niveles de hormonas tiroideas en el TSH-oma, mientras que son refractarios los que tienen RHT.

Ante la sospecha de RHT, se debe analizar el gen *THRB*, y su secuenciación puede confirmar el diagnóstico.

#### *Patología tiroidea con hormonas tiroideas bajas y tirotropina normal o baja*

Podemos encontrarnos este patrón en casos de pacientes con enfermedades intercurrentes no tiroideas y en quienes tienen hipotiroidismo central o con deficiencia aislada de TSH, una vez descartadas las interferencias del laboratorio, como podría ocurrir en el déficit genético de TBG.

Se necesita un alto índice de sospecha, en los casos de hipotiroidismo central, en países donde sólo se mide la TSH como método de cribado neonatal. Las ventajas en la detección del hipotiroidismo central por cribado (midiendo la TSH y la  $T_4$ ) incluyen la prevención de la hipoglucemia, en los casos en los que además existe déficit de somatotropina y corticotropina, y la correcta resolución de las potenciales secuelas neurológicas

del hipotiroidismo central, discutido por algunos autores<sup>35,36</sup>.

Los pacientes con hipotiroidismo central grave son más sencillos de diagnosticar; en ellos, los niveles de  $T_3$  son, con frecuencia, normales por el incremento de la actividad de DIO2. En los casos con hipotiroidismos más moderados, en los que los niveles de  $T_4$ L no son muy bajos o donde aparece disfunción hipotalámica con TSH elevada, pero de baja bioactividad<sup>37</sup>, determinar el pico de TSH nocturna mostrará valores bajos en el hipotiroidismo central y apoyará el diagnóstico<sup>38</sup>.

El papel del test de TRH es controvertido, y en nuestro país ya no se utiliza.

En presencia de hipotiroidismo central, realizar la medición del resto de las hormonas hipofisarias es obligado, ya que el 78-89% de los pacientes puede tener déficits de otras hormonas<sup>39</sup>. Sustituir el hipocortisolismo cuando se detecte precederá al tratamiento con l-tiroxina. Haremos estudio de resonancia magnética en estos pacientes, y el genético será beneficioso en algunos dependiendo del fenotipo.

#### *Otras patologías con hormonas tiroideas discordantes y tirotropina normal*

- Las mutaciones en el gen *MCT8* que codifican un transportador de membrana producen una enfermedad ligada al X (varones afectados), de inicio en la infancia, en la que los pacientes presentan retraso psicomotor y cuadriplejía espástica. El patrón hormonal característico es un nivel normal de TSH, con  $T_3$ L elevada y  $T_4$ L baja<sup>40</sup>.
- Las enzimas desyodinasas son parte de una gran familia de proteínas humanas que contienen selenocisteína. Su déficit se ha descrito recientemente en una alteración multisistémica de las selenoproteínas (gen *SECISBP2*) que se manifiesta por retraso de crecimiento, infertilidad, miopatía, fotosensibilidad y pérdida auditiva, producidos por deficiencias funcionales de DIO, y que ocasionan un patrón de TSH normal, con elevación de la  $T_4$ L, y normal o baja  $T_3$ L<sup>41</sup>.

#### **En conclusión**

Los resultados de las pruebas tiroideas que solicitemos deberán interpretarse según la situación clínica del paciente: eutiroideo, hipo- o hipertiroideo. Conocer los diferentes problemas o patologías que se pueden asociar con los patrones de pruebas de función tiroidea guiará su manejo y las investigaciones futuras en los pacientes. Descartar que el paciente tome al-

guna medicación o tenga enfermedad intercurrente no tiroidea es obligado antes de seguir con nuevas exploraciones. Si los test de función tiroidea son discordantes, el análisis de función tiroidea en sus progenitores puede aportar datos interesantes; pero, si el problema persiste, hay que sospechar que puedan existir interferencias en las pruebas de laboratorio que habrá que intentar aclarar con un especialista en análisis clínicos. Una vez descartado todo lo anterior, determinadas pruebas analíticas, radiológicas o genéticas nos apoyarán para llegar al diagnóstico definitivo.

## Bibliografía

- Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, De La Peña-Arrieta EJ, Agamez-Gomez JE, Garcia-Rueda JE, Rodriguez-Arrieta A, et al. Common pitfalls in the interpretation of endocrine tests. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 727628
- Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 673-8.
- Levy MJ, Koulouri O, Gurnell M. How to interpret thyroid function tests. *Clin Med* 2013; 13: 282-6.
- Campi I, Covelli D, Moran C, Fugazzola L, Cacciatore C, Orlandi F, et al. The differential diagnosis of discrepant thyroid function tests: insistent pitfalls and updated flow-chart based on a long-standing experience. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 7: 11: 432.
- Guerrero Fernández J, González Casado I, Barreda Bonis AC, Itza Martín N, Mora Palma C, Salamanca Fresno L. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 1 ed. Madrid: Ergon España; 2018.
- Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children an adolescent a review. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 1008-19.
- Emerson CH. Circulating thyroid stimulating hormones: why, when and what to measure. *Thyroid* 2009; 19: 1-3.
- Wintemute K, Greiver M, Mclsaac W, Del Giudice ME, Sullivan F, Aliarzadeh B, et al. Choosing wisely Canada campaign associated with less overuse of thyroid testing. *Can Fam Physician* 2019; 65: e487-96.
- Gupta S, Verma M, Gupta AK, Kaur A, Kaur V, Singh K. Are we using thyroid function test appropriately? *Indian J Clin Biochem* 2011; 26: 178-81.
- Schneider C, Feller M, Bauer DC, Collet TH, Da Costa BR, Auer R, et al. Initial evaluation of thyroid dysfunction. Are simultaneous TSH and fT4 test necessary? *PLoS One* 2018; 13: e0196631.
- Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed. A review for primary care. *Clin Med Res* 2016; 14: 83-92.
- Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentrations as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001; 357: 1013-4.
- Gyuricsko E. The 'slightly' abnormal thyroid test: what is the pediatrician to do? *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2020; 50: 100770.
- Koulouri O, Gurnell M. How to interpret thyroid function test. *Clin Med (Lond)* 2013; 13: 282-6.
- Koulouri O, Carla Morán C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurements and interpretation of thyroid tests. *Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 745-62.
- Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. *Endocr Rev* 2018; 39: 830-50.
- Granada ML, Rodríguez Espinosa J. Interferencias por anticuerpos en la valoración bioquímica de la función tiroidea. *Endocrinología y Nutrición* 2000; 47: 71-2.
- Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML. Hormone immunoassay interference: a 2021 update. *Ann Lab Med* 2022; 42: 3-23.
- Estrada JM, Soldin D, Buckey TM, Burman KD, Soldin OP. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice. *Thyroid* 2014; 24: 411-23.
- Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 579-94.
- Mongolu S, Armston AE, Mozley E, Nasruddin A. Heterophilic antibody interference affecting multiple hormone assays: Is it due to rheumatoid factor? *Scand J Clin Lab Invest* 2016; 76: 240-2.
- Waghray A, Milas M, Nyalakonda K, Siperstein AE. Falsely low parathyroid hormone secondary to biotin interference: a case series. *Endocr Pract* 2013; 19: 451-5.
- Haddad RA, Giacherio D, Barkan AL. Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 24: 5: 12.
- Kragh-Hansen U, Galliano M, Minchiotti L. Clinical, genetic, and protein structural aspects of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia and hypertriio-

- dothyroninemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 297.
25. Schoenmakers N, Moran C, Campi I, Agostini M, Bacon O, Rajanayagam O, et al. A novel albumin gene mutation (R222I) in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1381-6.
26. Cartwright D, O'Shea P, Rajanayagam O, Agostini M, Barker P, Moran C, et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a persistent diagnostic challenge. *Clin Chem* 2009; 55: 1044-6.
27. Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid hormone transporters. *Endocr Rev* 2020; 41: 146-201.
28. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 34-41.
29. Surks MI. Drug interactions with thyroid hormones [Internet]. USA : UpToDate; 2022 [actualizada en enero de 2023]. URL : <https://www.uptodate.com/na-cdlib>.
30. Premawardhana LD. Thyroid testing in acutely ill patients may be an expensive distraction. *Biochem Med (Zagreb)* 2017; 27: 300-7.
31. Lacámara N, Lecumberri B, Barquiel B, Escribano A, González-Casado I, Álvarez-Escolá C. Identification of resistance to exogenous thyroxine in humans. *Thyroid* 2020; 30: 1732-44.
32. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357: 619-24.
33. Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR $\alpha$  and TR $\beta$  isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017; 15: 3: 8.
34. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 673-8.
35. Persani L. Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3068-78.
36. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E297-300.
37. Beck-Peccoz P. Treatment of central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 671-2.
38. Roelfsema F, Pijl H, Kok P, Endert E, Fliers E, Biermasz NR, et al. Thyrotropin secretion in healthy subjects is robust and independent of age and gender, and only weakly dependent on body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 570-8.
39. Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3350-9.
40. Frints SG, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, Van Esch H, des Portes V, et al. MCT8 mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of MCT8 expression. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 1029-37.
41. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest* 2010; 120: 4220-35.