

UTILIDAD DE LA TSH COMO PRUEBA INICIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

José Agustín Arguedas Quesada *
Francisco Bermúdez Cordero
Ligia Pérez Arata.
Flor Quesada Kikut.

RESUMEN

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la utilidad de la determinación del nivel sanguíneo de tirotrópina (TSH), como prueba inicial de tamizaje de la función tiroidea.

Para ello se analizaron los resultados de 724 pacientes, sin patología hipofisiaria, en quienes se había medido por radioinmuno-ensayo los niveles de TSH sérico, en el laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital San Juan de Dios. El estado de la función tiroidea se estableció según el valor de T4T, FTI y T3T.

Los resultados indican que nuestra medición de TSH no es óptima para la detección de los casos de tirotoxicosis, lo que obliga con frecuencia a combinarla con otras pruebas de función tiroidea para poder establecer ese diagnóstico. Se discuten algunos aspectos que pueden haber influido en la baja especificidad y sensibilidad del TSH para el diagnóstico de hipertiroidismo.

Sin embargo, la determinación de TSH sérica como prueba única sí es

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the usefulness of the serum thyrotropin (TSH), as a screening test for thyroid function.

We analyzed the results of 724 patients, without pituitary pathology, in whom the levels of TSH had been measured by immuno-radiometric assays at the Laboratorio de Medicina Nuclear, Hospital San Juan de Dios. The thyroid status was assessed by the results of T4T, FTI and T3T.

The results show that our TSH is not an optimal test for the detection of patients with thyrotoxicosis, and it is usually necessary to perform other thyroid function tests (T3T, TRH test), in order to establish that diagnosis. We discuss several aspects that could have influenced in the poor specificity and sensitivity of our TSH for the diagnosis of hyperthyroidism.

However, the thyrotropin assay is very useful as a single test when the clinician wants to confirm that there is no alteration in the thyroid function, and also in the diagnosis of primary hypothyroidism.

* Servicio de Medicina Nuclear, Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios.

muy útil cuando se quiere confirmar que no existe alteración en la función tiroidea, y también en el diagnóstico del hipotiroidismo primario.

INTRODUCCIÓN

La tiotropina sérica (TSH) es la hormona intermediaria involucrada en la regulación y el funcionamiento normal del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Sus niveles se alteran en los trastornos primarios de la función tiroidea y varían en relación inversa a los de las hormonas tiroideas circulantes (T3 y T4); por lo tanto, se correlacionan con el estado de función de la glándula tiroides.

Los niveles altos de TSH se han usado desde hace varios años para el diagnóstico de hipotiroidismo primario. Más recientemente, la disponibilidad de técnicas llamadas "hipersensibles" ha permitido medir con exactitud las concentraciones bajas de dicha hormona (1,2), de manera que puedan separarse, con certeza, los valores de TSH que se encuentran por debajo del límite inferior normal y diferenciar así los pacientes hipertiroideos de los eutiroides.

Por todo lo anterior, en la literatura médica de los últimos años se propone que la determinación de la TSH sérica debe ser la prueba inicial que mida la función tiroidea (3,4,6,7).

OBJETIVO

Al disponer, desde febrero de 1988, de una técnica "hipersensible" para determinar los niveles de TSH, en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital San Juan de Dios, se decidió valorar su utilidad como prueba de tamizaje de la función tiroidea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron los resultados de TSH con la técnica "hipersensible", T4 total (T4T), índice de T4 libre (FTI) y T3 total (T3T), realizados entre marzo y octubre de 1988 en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital San Juan de Dios.

Se seleccionaron 738 pacientes en los que se había medido TSH sérica por el método "hipersensible" y otras pruebas de función tiroidea, pero se

excluyeron del estudio catorce de ellos porque tenían patología de hipófisis.

Todas las mediciones se hicieron por radioinmunoanálisis, por los siguientes métodos: IRMA-Count TSH de DPC, Coat-A-Count Total T4 de DPC, Coat-A-Count Total T3 de DPC y Coat-A-Count T3 Uptake de DPC.

Se consideraron como valores normales los siguientes:

T4T: de 4,5 a 12,5 $\mu\text{g/dL}$;
FTI: de 3,8 a 14,6;
T3T: de 52 a 160 ng/dL ;
TSH: de 0,4 a 4,5 $\mu\text{UI/mL}$.

El estado de la función tiroidea se determinó en la forma tradicional, según los niveles de T4T, FTI y, en algunos casos, de T3T. Se compararon, entonces, esos resultados con los valores obtenidos de TSH y se procedió a calcular, en la forma usual, de acuerdo con los postulados del teorema de Bayes (8), la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos, positivo y negativo, de la determinación de TSH en las tres situaciones clínicas (hipo, hiper y eutiroidismo) definidas por las otras pruebas de función tiroidea.

Dado que el valor mínimo de TSH detectado por este método es de 0,15 $\mu\text{UI/mL}$, se determinó también si los valores no detectables de TSH (menores de 0,15 $\mu\text{UI/mL}$) permitían diferenciar aún mejor los casos de hipertiroidismo.

RESULTADOS

Excluidos los catorce casos con patología hipofisiaria, la población de estudio quedó constituida por 724 pacientes, de los cuales 205 (28,3%) tenían TSH inferior a 0,4 $\mu\text{UI/mL}$; 348 (48,1%) presentaban niveles dentro del rango normal y en 171 (23,6%) los niveles eran elevados. Para facilitar el análisis de los datos, los resultados específicos de cada uno de esos grupos se presentan por separado.

1. Grupo con TSH bajo

De los 205 pacientes con TSH bajo, que hubiera sugerido tirototoxicosis, únicamente 53 (25,9%) tenían valores de T4T y FTI elevados; en la mayoría (67,8%) los niveles de T4T y FTI eran normales (cuadro 1). Esta cantidad importante de falsos positivos para TSH en el diagnóstico de hipertiroidismo determinó que su especificidad fuera de 77,1% y que su valor predictivo positivo fuera muy bajo.

En el subgrupo de pacientes con TSH bajo, en los que también se midió T3T, la frecuencia de pacientes hipertiroides aumentó a 58,8% (Cuadro 2).

Por otra parte, en seis de los pacientes hipertiroides, el TSH estaba normal (cuadro 1). Por lo tanto, la sensibilidad de la prueba para el diagnóstico de hipertiroidismo fue de 89,8%.

Si se consideran los valores no detectables de TSH como parámetro para el diagnóstico de hipertiroidismo, la sensibilidad fue de 88,7%, pero la especificidad fue de 26,3%, ya que de los 159 pacientes con TSH menor de $\mu 0,15$ UI/mL, 103 (64,7%) tenían pruebas de función tiroidea normales (cuadro 3).

2. Grupo con TSH normal.

De los 348 pacientes de este grupo, 327 (93,9%) estaban realmente eutiroides, según las pruebas convencionales de función tiroidea (cuadro 1). Sin embargo, se detectaron 216 pacientes que, a pesar de estar eutiroides por T4T, FTI y T3T, tenían TSH alterado: 139 con TSH bajo y 77 con TSH alto.

La sensibilidad para el diagnóstico de eutiroidismo fue de 60,2% y la especificidad fue de 88,4%.

3. Grupo con TSH alto

Se encontró TSH alto en 171 pacientes, de los cuales 94 estaban con hipotiroidismo franco (cuadro 1). Los restantes 77 presentaban normalidad en las otras pruebas de función

CUADRO 1
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL RESULTADO DE TSH Y DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA T4T Y FTI

	PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA			TOTAL
	ALTAS	NORMALES	BAJAS	
TSH bajo	53	139	13	205
TSH norma	16	327	15	348
TSH alto	0	77	94	171
TOTAL	59	543	122	724

CUADRO 2
CASOS CON TSH DISMINUIDO, SEGÚN EL RESULTADO DE T4T, FTI Y T3T,

	NÚMERO	%
T4T y FTI altos, T3T alto	9	26,5
T4T y FTI normales, T3T alto	11	32,3
T4T y FTI normales, T3T normal	14	41,2
T4T y FTI, T3T bajo	0	0,0
TOTAL	34	100,0

tiroidea, a pesar de la elevación del TSH, lo cual corresponde al eutiroidismo hipertirotrofico o hipotiroidismo subclínico.

Ningún paciente con TSH elevado estaba hipertiroides (cuadro 1).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que el método utilizado en el Hospital San Juan de Dios para la determinación de TSH es menos sensible que otros reportados en la literatura (9-11). No se puede considerar adecuado para el diagnóstico del hipertiroidismo, ya que el 41% de los pacientes con valor bajo de TSH son eutiroides, según las pruebas tradicionales de función.

CUADRO 3
CASOS CON TSH DISMINUIDO,
SEGÚN VALORES DE TSH, (T4T, FTI Y T3T)

TSH	PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA			TOTAL
	ALTAS	NORMALES	BAJAS	
Menor de 0,15	47	103	9	159
De 0,15 a 0,40	6	36	4	46
TOTAL	53	139	13	205

CUADRO 4
CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN DE
TSH

	S	E	VPP	VPN
Para hipertiroidismo	89,8	77,1	25,9	98,8
Para eutiroidismo	60,2	88,4	94,0	42,6
Para hipotiroidismo	77,0	87,0	55,0	94,9

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

Existen varios factores que pueden haber influido en la baja sensibilidad y especificidad de la prueba para hipertiroidismo en este estudio. Entre ellos tenemos:

1. Algunos de los pacientes con TSH bajo y pruebas de función tiroidea normales pueden en realidad corresponder a casos de hipertiroidismo temprano o subclínico. Para demostrar ese estado de hiperfunción, habría que comprobar la falta de respuesta a TRH (7).
2. La población de este estudio comprendía pacientes tanto de consulta externa como hospitalizados. En los pacientes hospitalizados se ha detectado que los valores de TSH pueden ser anormales sin que exista una patología en el eje hipófisis-tiroides, debido a la presencia y severidad de enfermedades concomitantes no tiroideas, o bien por el uso de ciertas drogas como los esteroides, dopamina y otras (3, 12, 13, 14, 15, 16). En todas esas situaciones puede encontrarse una supresión de la tiotropina aún cuando los niveles de tiroxina sean normales o bajos.

Además, se ha descrito que en la fase de recuperación de enfermedades no tiroideas

puede ocurrir una fase transitoria con TSH alto y tiroxina normal (17).

Para evitar la influencia de esos factores mencionados anteriormente, sería importante separar las poblaciones de pacientes hospitalizados y de consulta externa y analizar las características de la prueba de TSH en cada una de ellas.

3. Se ha determinado que los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas pueden estar sobredosificados, con TSH no detectable a pesar de T4T y T3T normales (18, 19). En nuestro estudio no se hizo separación entre los pacientes que tomaban y los que no recibían hormonas tiroideas exógenas.

Por otra parte, es evidente la necesidad de medir T3T en los pacientes que tengan un TSH bajo, pues una tercera parte de ellos representa casos de hipertiroidismo por T3, según los datos expuestos en el cuadro 2.

Los valores de TSH no detectables (menores de 0,15 UI/mL) no discriminan mejor a los pacientes hipertiroideos que los valores comprendidos entre 0,15 y 0,40 μ UI/mL.

Un TSH dentro del rango normal se asocia, en el 94% de los pacientes, con otras pruebas de función tiroidea normales, de manera que es una prueba inicial útil cuando se quiere descartar alteración en la función tiroidea.

Un TSH elevado o normal prácticamente descarta hipertiroidismo, excepto en el caso extremadamente raro de hipertiroidismo por hiperproducción de TSH.

Para fines prácticos, un TSH alto es diagnóstico de hipotiroidismo primario muy temprano (TSH alto con T4 normal), o hipotiroidismo ya establecido (TSH alto con T4 bajo).

Si se considera el eutiroidismo hipertirotrófico como un hipotiroidismo subclínico temprano, la prueba tiene una especificidad del 100% para el diagnóstico de hipotiroidismo.

Conclusiones

1. Nuestra determinación de TSH:
 - a) Es muy útil como prueba única en el diagnóstico de hipotiroidismo primario.
 - b) Se debe complementar con un T4 para diferenciar el hipotiroidismo franco del subclínico.
 - c) Es una prueba muy buena para corroborar la sospecha clínica de eutiroidismo.
 - d) Un valor elevado prácticamente descarta hipertiroidismo.
 - e) Es claramente inadecuada como prueba única para diagnosticar hipertiroidismo y, con frecuencia, requiere complementarse con un T3T o con una prueba de TRH.
2. Debemos proseguir los intentos por conseguir un ensayo de TSH que discrimine mejor los valores bajos y que, por lo tanto, sea realmente útil como prueba inicial de la función tiroidea.
3. Consideramos necesario que se realicen otros trabajos con grupos de población más definidos, que sirvan de complemento a este estudio inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ridgway, E.C. *Thyrotropin radioimmunoassays: birth, life and demise.* Mayo Clin Proc 1988; 63:1028-1034.
2. McBride, J.H., Thibeault, R.V., Rodgeron, D.O. *Thyrotropin as measured by a sensitive immunoradiometric assay.* Clin Chem. 1985; 31:1865-1867.
3. Klee, G.G., Hay, I.D. *Assessment of sensitive thyrotropin assays for an expanded role in thyroid function testing: proposed criteria for analytic performance and clinical utility.* Clin Endocrinol Metab. 1987; 64:461-471.
4. Caldwell, G., Gow, S.M., Sweeting, V.M., et al. *A new strategy for thyroid function testing.* Lancet 1985; 1117-1119.
5. John, R. Henley, Lloyd, G., Elder, G. *Evaluation of a new strategy for detection of thyroid dysfunction in the routine laboratory.* Clin Chem. 1988; 34:1110-1114.
6. Ross, D.S. *New sensitive immunoradiometric assays for thyrotropin.* Ann Intern Med. 1986; 104: 718-720.
7. Ehrmann, D.A., Sarne, D.H. *Serum thyrotropin and the assessment of thyroid status.* Ann Intern Med. 1989; 110:179-181.
8. Griner, P.F., Mayewski, R.J., Mushlin, A.I., Greenland, P. *Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures: Principles and applications.* Ann Intern Med. 1981; 94:553-592.
9. Toft, A.D. *Use of sensitive immunoradiometric assay for thyrotropin in clinical practice.* Mayo Clin Proc. 1988; 63:1035-1042.
10. Klee, G.G. *Sensitive thyrotropin assays: analytic and clinical performance criteria.* Mayo Clin Proc. 1988; 63:1123-1132.
11. Hershman, J.M., Pekary, A.E., Smith, V.P., Hershman, J.D. *Evaluation of five high-sensitive american thyrotropin assays.* Mayo Clin Proc. 1988; 63:1133-1139.
12. Bermúdez, F., Surks, M.I., Oppenheimer, J.H. *High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease.* J Clin Endocrinol Metab. 1975; 41:27-40.
13. Wehmann, R.R., Gregermann, R.I., Burns, W.H., Saral, R., Santon, G.W. *Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness.* N Engl J Med. 1985; 312: 546-552.
14. Faber, J., Kirkegaard, C., Rasmussen, B. et al. *Pituitary-thyroid axis in critical illness.* J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65: 315-320.
15. Spencer, C., Eigen, A., Shenn, D. et al. *Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients.* Clin Chem. 1987; 33:1391-1396.
16. Ehrmann, D.A., Sarne, D.H., Weinberg, M. *A suppressed thyrotropin measured by a sensitive assay may not be diagnostic of thyrotoxicosis.* Arch Intern Med. 1989; 149.
17. Hamblin, F.S., Dyer, S.A., Mohr, V.S., et al. *Relationship between thyrotropin and thyrotoxic changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness.* J Clin Endocrinol Metab. 1986; 62: 717-722.
18. Spencer, C., Lal-Rosenfeld, A.O., Guttler, R.B., et al. *Thyrotropin secretion in thyrotoxic and thyroxine-treated patients: assessment by a sensitive immunoenzymometric assay.* J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63:349-355.
19. Gow, S.M., Caldwell, G., Toft, A.D., et al. *Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement.* J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64: 364-370.