

EL CLÍNICO Y LA TSH

Dr. RICARDO S. MIGUEL. Extensión de Cátedra de Clínica Médica-Hosp. Provincial de Rosario

Si bien he comprendido el sentido o la intención que los organizadores de estas Jornadas han tenido al encomendarme este tema, creo conveniente realizar algunas aclaraciones. Soy un médico clínico que en la cotidianeidad de mi trabajo me relaciono con sujetos sanos o enfermos que requieren mi opinión acerca de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que pudiesen tener, y dentro de este complejo entramado la TSH no es más que un análisis de laboratorio, sin desmedro de que dicha determinación puede ser de suma utilidad en la práctica clínica.

Dado que la TSH es una determinación de laboratorio, que la mayoría de las veces nos permite valorar adecuadamente el eje hipotálamo – hipofiso – tiroideo y que por lo tanto salvo algunas excepciones nos da la posibilidad de conocer si estamos en presencia o no de una disfunción tiroidea, creo prudente hacer algunas consideraciones clínicas introductorias antes de dedicarme al tema específico de esta charla.

La glándula tiroides se encuentra en la parte baja del cuello dentro de la fascia pretraqueal, pesa entre 15 y 20 gr. en el adulto y es de todas las glándulas endocrinas la más accesible de examinar, sin embargo suele ser una de las más difíciles de valorar en forma adecuada. Es un glándula muy vascularizada y tiene una enorme capacidad de aumentar su tamaño y su flujo vascular. Un bocio puede llegar a pesar varios cientos de gramos y el flujo vascular palpase y auscultarse. Los pacientes que padecen alguna enfermedad de la tiroides suelen relatar una muy amplia signo - sintomatología, que llamativamente ocupa cada vez menos espacio en las descripciones de los libros y revistas donde se aborda el tema. Como contrapartida esos mismos textos nos proveen de minuciosas descripciones acerca del laboratorio, no obstante, ya han comenzado a escribirse algunas editoriales críticas al respecto.

Breve historia comentada de la determinación de TSH en el laboratorio

Recién durante la década de 1970, fue posible contar con una técnica de radioinmunoensayo para la determinación de TSH, llamada habitualmente de primera generación. Su límite de detección era 1 mU/L. Considerando que el valor normal en suero de TSH es entre 0,5 a 5 mU/L, esa determinación era útil para la confirmación diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de hipotiroidismo primario, sin embargo, no era lo suficientemente sensible para distinguir entre una concentración normal de TSH y las bajas concentraciones de TSH presentes en la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo.

A partir de la década de 1980 se introdujeron las técnicas inmunométricas para cuantificar TSH, denominadas de segunda generación. Esta metodología tiene un límite de detección de aproximadamente 0,1 mU/L. Dado que la posibilidad límite de detección con este método está justo por debajo del valor normal inferior de TSH, por lo tanto, podría ser usado para distinguir pacientes hipertiroideos de eutiroideos o hipotiroideos. Sin embargo, la posibilidad de detectar valores subnormales de TSH es muy limitado, solo entre 0,5 y 0,1 mU/L. Cabe acotar que en la mayoría de los pacientes hipertiroideos el valor de TSH es inferior o está por debajo de 0,07 mU/L.

A partir de 1990 se introdujo la técnica de quimioluminiscencia, también denominada de tercera generación. Este método permite un límite de detección de TSH cercano a 0,01 mU/L. En principio este sería el único método lo suficientemente confiable que confirma la sospecha clínica de hipertiroidismo en un paciente, ya que utilizando una técnica de segunda generación que tiene un límite de detección de TSH de 0,1 mU/L, muchos pacientes hipertiroideos podrían tener una determinación falsa negativa.

Algunos usos clínicos de TSH

Control de la terapia de reemplazo con levotiroxina: Pacientes con hipotiroidismo primario bajo tratamiento de reemplazo con levotiroxina pueden ser correctamente controlados con TSH. En caso que el valor de TSH sea alto, la dosis de levotiroxina debe ser aumentada y cuando el valor es bajo la dosis debe ser disminuida. La determinación de T4 libre no es apropiada para controlar a los pacientes medicados con levotiroxina. Por ejemplo, una dosis 40% mayor que la requerida por el paciente resultan en un valor por debajo de lo normal de TSH, pero, la concentración o el valor de T4 libre frecuentemente permanece dentro de valores normales. Solo sería de alguna utilidad en caso de hipotiroidismo secundario producidos por enfermedad hipotalámica o hipofisaria, en las cuales se encuentra alterada la secreción de TSH.

Debemos diferenciar los pacientes que realizan tratamiento de reemplazo con levotiroxina en el marco de un hipotiroidismo, de aquellos que deben realizar un tratamiento de **supresión** de TSH como en el caso de pacientes con nódulo tiroideo o con bocio. En el caso de poder utilizar métodos de tercera generación, la sola determinación de TSH puede habitualmente ser suficiente. En este caso el ideal del tratamiento es obtener una concentración de TSH levemente subnormal, por ej. un valor de TSH mayor de 0,06 mU/L pero menor de 0,5 mU/L, en esta concentración el valor de T4 libre es casi siempre normal.

Si solo se cuenta con métodos de segunda generación se hace imprescindible para una correcta evaluación de la terapéutica contar, en el caso de supresión, con determinaciones de TSH y T4 libre. En este caso la TSH debe ser subnormal pero la T4 libre debe estar solo levemente elevada.

Resumiendo, una estrategia para monitorear una terapéutica de supresión usando un método de tercera generación podría ser la siguiente:

- a) TSH normal – aumentar la dosis de levotiroxina.
- b) TSH entre 0,06 – 0,5 mU/L - terapéutica correcta.
- c) TSH menor de 0,05 mU/L – disminuir la dosis de levotiroxina, podría solicitarse T4 libre para valorar cuan excesivo es el tratamiento.

Luego de iniciado un tratamiento con levotiroxina o de haber modificado la dosis previa, la próxima determinación de TSH no debe solicitarse antes de un plazo de cuatro a seis semanas, ya que este es el tiempo mínimo para obtener un nuevo estado de equilibrio.

Si bien T3 (triyodotironina) no es actualmente recomendada para el tratamiento del hipotiroidismo, en caso de estar siendo usada, dicho tratamiento debería controlarse con T3 y TSH dado que la T4 permanecerá baja.

Monitoreo del tratamiento del hipertiroidismo

TSH es de utilidad en el diagnóstico de hipertiroidismo, pero ella no nos permite distinguir el grado de hipertiroidismo, ya que su supresión ocurre, muy tempranamente, en los inicios de la enfermedad. Por esta razón durante los inicios del tratamiento del hipertiroidismo la TSH puede permanecer en valores subnormales por varias semanas (4 a 6) y en raras ocasiones por algunos meses, que suele ser el tiempo necesario para que TSH llegue aun nuevo estado de equilibrio. Por lo tanto, en esta circunstancia clínica, T4 libre y T3 son mas fiables para controlar el tratamiento con drogas antitiroideas, yodo radioactivo o cirugía.

Uso clínico de TSH como screening.

Definimos screening como la aplicación de un test que en nuestro caso es una determinación de laboratorio, con la finalidad de detectar una condición o enfermedad posible, en un sujeto que no tiene signos ni síntomas atribuibles a esa enfermedad al momento de la realización del test.

Desde hace varios años se debate sobre este tema, sobre todo a partir de la premisa que casi todos los pacientes que padecen de hipo o hipertiroidismo subclínico suelen tener escasa o nula signo – sintomatología.

Por el momento, sin embargo, no hay una idea unánime acerca de que población debe ser sometida a screening, sobre todo teniendo en cuenta que los beneficios de la posterior terapéutica no han sido correctamente establecidos en ensayos clínicos controlados.

A fin de dar cuenta de la falta de consenso en este tema citaremos las recomendaciones de ocho prestigiosas organizaciones:

- a) La American Thyroid Association recomienda realizar una determinación de TSH cada cinco años a todos los hombres y mujeres mayores de 35 años.
- b) La American Association of Clinical Endocrinologist sugiere que a todos los pacientes ancianos, especialmente las mujeres debería realizársele una determinación de TSH.
- c) El American College of Physicians recomienda evaluar a todas las mujeres mayores de 50 años, las cuales tengan algún signo o síntoma, aunque fuese mínimo, sospechoso de enfermedad tiroidea.
- d) La American Academy of Family Physician recomienda estudiar a todos los sujetos mayores de 60 años.
- e) El College of American Pathologists recomienda realizar una determinación de TSH a todas las mujeres mayores de 50 años que soliciten una consulta médica independientemente del motivo que tuvieron para solicitarla. En general sugiere también realizar una TSH cada 5 años a todos los ancianos que concurren al hospital.
- f) El American College of Obstetrics and Gynecology recomienda realizar una determinación de TSH a todas las mujeres a partir de los 19 años que sean consideradas de alto riesgo en tanto padezcan de enfermedades autoinmunes o tengan antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.
- g) El US. Preventive Services Task Force opina que por el momento la evidencia tanto a favor como en contra del screening es insuficiente.
- h) El Royal College of Physician opina que realizar screening en sujetos adultos sanos es injustificada.

Donde parece no haber mayor discusión acerca de realizar screening de TSH, es en la mujer embarazada, dado que el hipotiroidismo subclínico puede afectar la supervivencia y el desarrollo neuropsicológico del feto, y se lo asocia también con hipertensión y toxemia.

En caso de sospecha clínica de hipotiroidismo o de hipertiroidismo.

Cuando los signos o síntomas del paciente nos lo sugieran, debemos contar con una determinación de TSH, dado que este es el test más confiable para el diagnóstico ambulatorio de la mayoría de las formas comunes de hipertiroidismo y de hipotiroidismo.

Como ya hemos expresado con anterioridad, TSH no es de utilidad en el diagnóstico de hipotiroidismo secundario.

No debemos dejar de olvidar, que una concentración anormal de TSH en forma aislada puede estar expresando o aparecer en el contexto de un sujeto con hipotiroidismo o hipertiroidismo subclínico.

Situaciones clínicas donde TSH anormal no siempre implica alteración de la función tiroidea

Debemos estar advertidos que bajo algunas circunstancias podemos encontrar solo TSH alterada y esto no significar una alteración primaria de la función tiroidea, sino que la concentración anormal de TSH puede haber sido causada por otras enfermedades o por medicamentos.

Drogas que alteran la secreción de TSH.

Varias drogas pueden fundamentalmente inhibir la secreción de TSH.

- a) Glucocorticoides en dosis mayores de 20 mg día de prednisona o en dosis equivalentes.
- b) Dopamina en dosis mayores de 1 ug/Kg. por minuto
- c) Dobutamina en altas dosis.
- d) El octreotido análogo de la somatostatina en dosis mayores de 100 ug/día.

e) Bexarotene.

Hay que tener en cuenta, que la administración de algunas de estas drogas puede confundir la interpretación de el valor de TSH obtenido, dependiendo sobre todo del grado de sensibilidad del método usado. Si utilizamos una determinación de TSH de segunda generación donde el rango de sensibilidad se encuentra entre 0,05 a 0,1 mU/L, la administración de alguna de estas drogas va a inducir valores de TSH indetectables, similares a los de un paciente con hipertiroidismo.

Si en cambio, usamos un método de tercera generación que detecta TSH en valores hasta 0,01mU/L, es posible que podamos discernir si la baja concentración de TSH hallada se debe a el tipo de droga que el paciente está recibiendo o a un verdadero hipertiroidismo primario. El valor habitualmente encontrado de TSH en el paciente recibiendo alguna de estas drogas oscila entre 0,08 a 0,4 mU/L, en cambio en el paciente hipertiroideo el valor de TSH es menor a 0,01 mU/L.

No trataré aquí, dado que escapa a la finalidad de este artículo, aquellas drogas que pueden causar hipertiroidismo, hipotiroidismo o alterar el metabolismo de la hormona tiroidea.

TSH y el paciente con enfermedad “no tiroidea”.

Recién en los últimos años hemos tomado conciencia del complejo y diverso efecto que sobre el eje hipotálamo – hipofiso - tiroideo ejercen las enfermedades “ no tiroideas”. Los test de función tiroidea se encuentran alterados, sobre todo, en los pacientes internados y especialmente en aquellos que se encuentran en unidad de cuidados intensivos. Muchos de esos paciente, si padecen enfermedades graves, suelen tener concentraciones bajas de T3, T4 y TSH. Los estudios realizados parecen indicar que esos pacientes tendrían lo que se ha dado en llamar hipotiroidismo central adquirido transitorio.

De acuerdo con lo dicho anteriormente se sugiere: Solicitar test de función tiroidea, (en el paciente con enfermedad no tiroidea) solo si existen evidencias clínicas importantes que sugieran enfermedad de la tiroides. Los resultados siempre resultaran difíciles de interpretar y en estos casos la sola determinación de TSH es insuficiente.

De todas maneras si solicitamos a un paciente gravemente comprometido una determinación de TSH, se recomienda utilizar un método de tercera generación, que puede detectar valores de hasta 0,01 mU/L. En general, casi todos los pacientes que se encuentran gravemente comprometidos, suelen tener valores de TSH subnormales pero detectables, (mayor de 0,05 pero menor de 0,3 mU/L. Estos pacientes retornan a valores normales de TSH una vez que se han recuperado de su enfermedad.

Los pacientes, en cambio, que tienen concentraciones de TSH muy bajas o no detectables (menos de 0,01 mU/L) en el 75 % de los casos tienen un hipertiroidismo.

En otro contexto, podemos enfrentarnos con pacientes que han pasado de terapia intensiva a sala general, y en ellos encontrar valores de TSH de hasta 20 mU/L. La interpretación más adecuada de esta situación es que los pacientes se están recuperando de una enfermedad grave no tiroidea, ya que solo muy pocos tendrán un verdadero hipotiroidismo. La constatación la podremos tener varias semanas después cuando la concentración de TSH retorne a la normalidad. Por otro lado, pacientes hospitalizados con concentraciones de TSH superiores a 20 mU/L , en la mayoría caso tienen un hipotiroidismo.

En otro orden de cosas es importante advertir, que hasta el momento, no existe una clara indicación para tratar a los paciente gravemente enfermos, con hormona tiroidea, es mas, algunas autoridades en la materia creen que puede ser contraproducente.

Algunas consideraciones finales.

Es bueno recordar, que en general, los test diagnósticos suelen tener superposición estadística ente los valores aceptados como normales con los considerados anormales, de donde surge la posibilidad matemático de los resultados falsos positivos y falsos negativos. Este concepto, según un experto como Denis O Reilly no ha sido considerado en la determinación de TSH. Para

dicho experto, en vez de considerar o aceptar la falibilidad del test, solemos transferir el problema al paciente.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la distribución estadística de la concentración de TSH en la población general es logarítmica, por lo que pequeñas desviaciones del rango de referencia estadístico, es poco probable que puedan tener alguna significación clínica.

En consecuencia la solicitud indiscriminada de TSH, descontextualizada de la problemática que el paciente nos plantea, es altamente probable que sirva para confundirnos, mas que para ayudarnos.

Bibliografía:

1. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573.
2. American College of Physicians. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 129: 141.
3. Clinical Practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Jacksonville, Fla.: American Association of Clinical Endocrinologists, 1996. (Accessed July 2, 2001, at <http://www.aace.com/clinguideindex.htm>)
4. Reilly D. Thyroid function test – time for a reassessment. *BMJ* 2000; 320: 1332.
5. Hanna FWF, Lazarus JH, Scanlon MF. Controversial aspects of thyroid disease. *BMJ* 1999; 319: 894.
6. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function. *Up To Date* 10.1, December 2001.
7. Precipitous: an update in obstetrics and gynecology: primary & preventive care. Washington, DC.: American College of Obstetrics and Gynecology, 1988:3.
8. Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260.
9. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ* 1996; 313: 539.
10. Surks MI. Drug interactions with thyroid hormones. *Up To Date* 10.1, December 2001.
11. Ross DS. Thyroid function test in nonthyroidal illness. *Up To Date* 10.1, December 2001.
12. Haddow JE, Palomaki JE, Allan WC, et al. Maternal Thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549.