

## Limitaciones técnicas de los métodos para cuantificar tiroglobulina sérica y su repercusión clínica

### Technical limitations of methods to quantify the serum thyroglobulin and its clinical repercussion

Julio César Rodríguez González;<sup>1</sup> Silvia Elena Turcios Tristá<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Máster en Bioquímica. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

<sup>11</sup>Máster en Infectología. Especialista de I Grado en Endocrinología. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. INEN. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La determinación de tiroglobulina sérica se emplea, sobre todo, como marcador tumoral en el seguimiento posoperatorio de pacientes con cáncer diferenciado del tiroides. Lamentablemente, los métodos de tiroglobulina sérica presentan gran variabilidad en sus cualidades analíticas y padecen problemas técnicos que repercuten sobre la utilidad clínica de esta prueba. Para cuantificar tiroglobulina sérica se emplean 2 tecnologías diferentes: los iniciales radioinmunoensayos competitivos y los más recientes métodos inmunométricos no competitivos. Estos últimos son más propensos a sufrir las interferencias provocadas por la presencia de autoanticuerpos tiroglobulina y anticuerpos heterofílicos, a pesar de brindar los beneficios técnicos relativos al uso de reactivos no isotópicos, menor volumen de muestra, tiempos de incubación más cortos, así como mejor sensibilidad y facilidad de automatización. Resulta esencial que los clínicos conozcan y comprendan las limitaciones técnicas inherentes a la determinación de tiroglobulina sérica y su repercusión sobre la utilidad clínica de esta, con la finalidad de hacer un uso efectivo y eficiente de esta prueba en el seguimiento posoperatorio de pacientes con cáncer diferenciado del tiroides.

**Palabras clave:** cáncer diferenciado del tiroides, tiroglobulina, autoanticuerpos tiroglobulina, anticuerpos heterofílicos, inmunoensayo, tirotropina humana recombinante.

---

#### ABSTRACT

The serum thyroglobulin assessment is used mainly as tumor marker during the postoperative follow-up of patients presenting with thyroid differentiated cancer. Progressively, the serum thyroglobulin methods have much variability in its analytical qualities and also have technical problems affecting on the technical usefulness of this test. To quantify the serum thyroglobulin we used two different technologies: the initial competitive radioimmunoassays and the most recent non competitive immunometrical methods. These latter are more prone to have interferences provoked by presence of thyroglobulin antibodies and heterophilic antibodies despite to offer technical beneficial relative to use of non-isotopic reagents, a lower sample volume, shorter incubation times, as well as a better sensitivity and feasibility of automation. It is essential that clinicians know and understand the technical limitations inherent of serum thyroglobulin assessment and its repercussion on its clinical usefulness to an effective and efficient use of this test during the postoperative follow-up of patients presenting thyroid differential cancer.

**Key words:** differential thyroid cancer, thyroglobulin, thyroglobulin antibodies, heterophilic antibodies, immunoassay, recombinant human thyrotropin.

---

## INTRODUCCIÓN

La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína de gran tamaño molecular (660 Kd/19 S). Es sintetizada solo en las células foliculares tiroideas como precursor de la biosíntesis de sus hormonas y se libera a la sangre como bioproducto de la secreción normal de estas.<sup>1</sup> Su síntesis y secreción son complejas y ocasionan la presencia de isoformas circulantes originadas por células normales y neoplásicas.<sup>1-3</sup> Por otro lado, los tumores tiroideos desdiferenciados son incapaces de producir moléculas de Tg conformacionalmente normales y maduras.<sup>2-6</sup> Esta variedad molecular de la Tg repercute sobre la mayoría de los inmunoensayos actuales.<sup>2,6,7</sup> Además, las células tiroideas malignas producen Tg poco yodadas con poca inmunoreactividad frente a los anticuerpos empleados en los métodos para cuantificarla.<sup>8,9</sup>

La determinación periódica de Tg sérica como marcador tumoral constituye un pilar fundamental en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), por presentar sensibilidad y especificidad elevadas para detectar persistencia o recurrencia de la enfermedad después del tratamiento ablativo empleado.<sup>10,11</sup> Con su introducción, el seguimiento de los pacientes con CDT de células foliculares entró en una segunda etapa. Disminuyó el uso rutinario de los rayos X de tórax y la exposición a la radiación por el empleo frecuente del rastreo corporal, los inconvenientes que esto acarrea para el paciente y su familia, el riesgo de interferencia sobre la captación del yodo radioactivo con fines terapéuticos y los costos para el paciente y el sistema nacional de salud.<sup>12</sup> Actualmente, el monitoreo de los pacientes con CDT ha entrado en una tercera etapa de mayor seguridad, simplicidad, conveniencia y ahorro de recursos,<sup>12</sup> a lo cual ha contribuido en gran medida, entre otros factores, la introducción de métodos más sensibles y específicos para cuantificar Tg, autoanticuerpos tiroglobulina (TgAb) y tirotropina (TSH) en suero.

El nivel sérico de Tg es expresión de la masa de tejido tiroideo, cualquier inflamación o lesión de la tiroides y el grado de estimulación del receptor de TSH;<sup>13</sup> por lo que una concentración elevada de Tg sérica es un indicador no específico de disfunción tiroidea. En el caso particular de una población de pacientes con CDT, la concentración de Tg sérica refleja la masa de tejido tiroideo presente (tejido normal

---

o tumoral), daño tiroideo (por cirugía, biopsia y radioterapia) y estimulación del receptor de TSH (endógena, por suspensión del tratamiento con levotiroxina sódica [LT4]; y exógena, por inyección intramuscular de tirotropina humana recombinante [rhTSH]).<sup>13</sup> Por tanto, una interpretación adecuada de la concentración de Tg debe tomar en consideración factores como: la enfermedad tiroidea en particular, el tipo y el tiempo transcurrido posterior a una acción terapéutica y las limitaciones técnicas de la metodología empleada para cuantificar Tg. Estas últimas influyen negativamente sobre la utilidad clínica de la determinación de Tg y serán objeto de análisis en esta revisión.

## **Limitaciones técnicas de los métodos para cuantificar Tg sérica y su impacto clínico**

Desde las últimas décadas, la metodología inmunométrica (IMA) ha ido sustituyendo a los radioinmunoensayos (RIA) en la cuantificación de Tg sérica. Esta preferencia por los IMA se debe a sus potencialidades de automatización, rangos de trabajo más amplios, reactivos más estables y resistentes a daños y requerir tiempos de incubación cortos para lograr una mejor sensibilidad y precisión en relación con los RIA.<sup>13,14</sup> Sin embargo, después de más de 30 años de experiencia, la determinación de Tg presenta una serie de limitaciones técnicas que impactan negativamente sobre su utilidad clínica. Estas son a) la variabilidad intermétodo, b) la sensibilidad subóptima, c) la precisión interensayo subóptima, d) las interferencias provocadas por la presencia de TgAb y anticuerpos heterofílicos (HAMA), y e) efecto gancho o *hook*.<sup>1,11,13-16</sup>

### **a) Variabilidad intermétodo**

La determinación de Tg sérica tiene una alta variabilidad interensayo (28 %) a pesar de emplearse un estándar internacional de referencia,<sup>17-21</sup> la cual se considera inaceptable;<sup>3,11,14</sup> resulta 2 veces superior a la variabilidad intraindividual (10-15 %) reportada en sujetos controles eutiroideos y en pacientes con CDT con niveles de TSH suprimidos.<sup>11,13,22</sup> Esto quizás se debe a diferencias conformacionales entre las isoformas circulantes y de origen glandular de Tg que se usan en la estandarización.<sup>2,7</sup> El carácter conformacional de la reacción antígeno-anticuerpo de un ensayo de Tg sugiere que los IMA, con un único o restringido número de anticuerpos monoclonales de captura, pudieran estar menos capacitados para detectar estas diferencias de inmunorreactividad entre las isoformas de Tg sérica, en especial las formas anormales secretadas por las neoplasias malignas del tiroides.<sup>2,6-9</sup> También se ha demostrado que los valores de Tg determinados por los IMA varían en mayor magnitud que los determinados por RIA,<sup>3</sup> debido, quizás, a que los RIA emplean anticuerpos policlonales con amplia especificidad epitópica que les permiten, potencialmente, determinar un amplio espectro de isoformas moleculares anormales de Tg.<sup>2</sup>

*De lo anterior, se comprende que un cambio de método para determinar Tg sérica durante el seguimiento del CDT puede provocar un desvío del patrón seriado de Tg sérica y causar confusión clínica. Un cambio de un método que presente un desvío positivo a otro con desvío negativo, puede impedir la identificación de una recurrencia de la enfermedad; mientras que un cambio de un método con desvío negativo por uno con desvío positivo, causa preocupaciones innecesarias para el clínico y estrés para el paciente que ocasionan la realización de procedimientos imaginológicos de diagnóstico y tratamiento innecesarios. En la actualidad, se recomienda a los laboratorios que antes de introducir en la asistencia médica un nuevo ensayo de Tg sérica, deben consultar con los clínicos-usuarios. Si el desvío excede 10 %, los pacientes deben ser reevaluados para obtener valores nuevos de Tg basal y patrón temporal o valor de corte.<sup>13</sup>*

El empleo de valores de corte de Tg sérica en pacientes de alto riesgo se ve afectado por esta variabilidad interensayo. El uso de un valor de corte de Tg sérica bajo estimulación tirotrópica como factor de riesgo de la enfermedad es dependiente del método y de sus reactivos.<sup>1,3,10,11,13,23</sup> Como consecuencia, actualmente existe una tendencia creciente a sustituir el empleo de valores de corte por la evaluación de la tendencia del patrón temporal de las determinaciones de Tg bajo condiciones supresivas de TSH;<sup>11,13,24</sup> siempre que se empleen ensayos con sensibilidad funcional < 0,1 µg/L.<sup>24,25</sup>

#### **b) Sensibilidad subóptima**

Los métodos de Tg no solo deben ser capaces de detectar cantidades pequeñas, también cambios ligeros en la concentración de esta. Los ensayos son sensibles si son capaces de distinguir el límite inferior del intervalo de referencia del límite de la sensibilidad funcional. La mayor parte de los ensayos de Tg tienen una sensibilidad subóptima por su incapacidad para medir el límite inferior del intervalo de referencia y otros no detectan Tg en el suero de individuos sanos con supresión de TSH y sin esta ([Fig. 1A](#)), y en pacientes con tiroidectomía parcial.<sup>3</sup>

Los ensayos de Tg sérica son comparados de acuerdo con la sensibilidad funcional. Esta se define como la mínima concentración de Tg que puede ser medida con 20 % de variación empleando sueros TgAb negativos (determinados por métodos sensibles) y analizados durante 6 a 12 meses y durante el cual se empleen, al menos, 2 lotes de reactivos y calibradores.<sup>13,14</sup>

Los protocolos de seguimiento del CDT necesitan ser optimizados, de manera que logren maximizar tanto sus valores predictivos negativos, para reducir al mínimo la realización de investigaciones innecesarias, como sus valores predictivos positivos, para identificar los pacientes con riesgo de recurrencia. Para esto, la determinación de Tg sérica constituye una herramienta clave.<sup>10,26,27</sup> *La sensibilidad funcional de cada ensayo influye decisivamente sobre la utilidad diagnóstica de la Tg como marcador tumoral para detectar Tg producida por muy pequeñas cantidades de células tumorales malignas.* La sensibilidad funcional de los ensayos convencionales de Tg sérica es alrededor de 1,0 µg/L. La metodología IMA potencialmente presenta una mejor sensibilidad funcional que la metodología RIA ([Fig. 1](#)).<sup>3</sup> En la actualidad, por causa de que la mayoría de los métodos de Tg sérica presentan una sensibilidad subóptima, el incremento en la sensibilidad clínica se logra estimulando la producción de Tg mediante la suspensión del tratamiento con hormona tiroidea para lograr niveles circulantes de TSH mayores que 30 mUI/L<sup>10,27</sup> o por inyección intramuscular de rhTSH sin suspender el tratamiento.<sup>10,12,26,27</sup> Esta decisión llevó al incremento del valor predictivo negativo (≈ 90 %) para un valor de corte < 1,0 µg/L de Tg sérica 72 h después de estimulada por la rhTSH; sin embargo, un valor de esta > 2,0 µg/L resultó en un pobre valor predictivo positivo (40-50 %).<sup>23,32</sup> Recientemente se han desarrollado ensayos IMA 10 veces más sensibles (≤ 0,1 µg/L) y con alta precisión a niveles de Tg sérica ≤ 2,0 µg/L.<sup>25,28-35</sup> El empleo de estos ensayos ha demostrado la existencia de una alta correlación entre los valores basales de Tg y los estimulados por rhTSH ([Fig. 2 A, B](#)), demostrada en pacientes con CDT y sujetos controles eutiroideos; lo cual explica por qué una Tg basal menor que 0,1 µg/L predice una respuesta estimuladora de Tg por rhTSH < 2 µg/L, con un alto grado de confianza.<sup>24,36</sup> Por consecuencia, se demostró que una Tg sérica basal no detectable (< 0,1 µg/L) y una Tg estimulada por rhTSH < 2,0 µg/L tienen valores predictivos negativos semejantes. *Estos resultados sustentan la tendencia creciente del empleo de estos métodos sensibles con vista a eliminar la necesidad de aplicar estimulación para determinar Tg sérica<sup>25,29-35</sup> por suspensión del tratamiento con hormona tiroidea, evitándose así las consecuencias del estado de hipotiroidismo en los pacientes;<sup>37</sup> o con el empleo de preparaciones inyectables de*

*rhTSH, las que resultan costosas e inalcanzables para los países en desarrollo o subdesarrollados y no están ampliamente disponibles en países desarrollados.*<sup>38</sup>

Si se selecciona un valor "no detectable" de Tg sérica empleando estos métodos sensibles como criterio de "paciente libre de la enfermedad o de bajo riesgo",<sup>10,27</sup> entonces nuestro protocolo de seguimiento del CDT sería dependiente de un término cualitativo determinado por la sensibilidad funcional del método. Como consecuencia, valores de Tg sérica "detectables" ( $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$ ) serían adoptados como criterio de riesgo de presencia de la enfermedad. Esto llevaría a un incremento del valor predictivo positivo; sin embargo, causaría una disminución del valor predictivo negativo.<sup>29,31,33</sup>

Por otra parte, si se toman en consideración los criterios que sustentan la tendencia creciente a creer innecesario el tratamiento ablativo con radioyodo de manera rutinaria a los pacientes de bajo riesgo con CDT,<sup>39-43</sup> entonces el uso de un valor de Tg "detectable" para considerar la presencia de la enfermedad puede disminuir el valor predictivo positivo de la Tg sérica por métodos sensibles.<sup>29,31,43</sup> *Esto podría ser resuelto si se emplearan las mediciones seriadas de Tg sérica para establecer la tendencia de estos en sustitución de un valor de corte.* De esta manera, se podría lograr un protocolo de seguimiento con resultados adecuados de valor predictivo negativo ( $\approx 99 \%$ ) y positivo ( $> 80 \%$ ).<sup>10,25,32,43-46</sup>

Los métodos más sensibles tienen la potencialidad de mejorar la sensibilidad clínica de la determinación de Tg sérica en condiciones supresivas de TSH ([Fig. 3](#)).<sup>25,47,48</sup> La manera de cómo los nuevos métodos sensibles de Tg pudieran maximizar el valor clínico de la determinación de la tendencia de los valores seriados de Tg, para el monitoreo del estado clínico de los pacientes con CDT; así como, la inserción de estos y su impacto dentro de los protocolos de seguimiento a largo plazo desde el punto de vista clínico y económico, pueden ser muy debatidos y representar objetivos de estudio en un futuro cercano.

### **c) Precisión interensayo subóptima**

La recurrencia y progresión del CDT puede manifestarse en un rápido o lento crecimiento de la masa tumoral. Cuando los tumores tiroideos están bien diferenciados los niveles séricos de Tg se correlacionan con la masa tumoral.<sup>49-51</sup> *Para detectar cambios en la masa tumoral es esencial una buena precisión en todo el rango de trabajo del ensayo de Tg ( $\leq 10 \%$  de variación) y ser mantenida durante un tiempo prolongado de seguimiento.* Los actuales ensayos de Tg sérica presentan una precisión interensayo subóptima durante el tiempo (6-12 meses) usualmente empleado en la evaluación periódica de la Tg. La fluctuación de la precisión entre ensayos de un mismo método es un hecho bien conocido y es por causa de la influencia de múltiples factores preanalíticos y analíticos. El nivel de variabilidad aceptada para los métodos IMA es  $\leq 15 \%$ , incluso para los IMA más sensibles (métodos inmunoluminométricos) se le exige un valor  $\leq 10 \%$ .<sup>52,53</sup>

*El deterioro de la variabilidad analítica del método repercute negativamente en la capacidad de detectar cambios pequeños pero significativos de la concentración de Tg sérica.*<sup>14,26</sup> *Esto ocasiona un retardo en la detección de recurrencia o progresión de la enfermedad y cobra mayor importancia porque el seguimiento de los pacientes con CDT es realizado en un intervalo de tiempo prolongado y más aún cuando el tumor no secreta eficientemente Tg "tumor pobre secretor" donde un pequeño cambio en la concentración de Tg puede estar asociado con un aumento grande en la masa tumoral.*


### **d) Interferencias en la determinación de Tg sérica**

---

Las interferencias provocadas por los TgAb y los HAMA pueden conducir a una sobreestimación y subestimación de la concentración de Tg en suero. *Esta última es, desde el punto de vista clínico, la más crítica; porque afecta la capacidad del método para detectar la enfermedad. En cuanto a la sobreestimación, además de ocasionar preocupación para el paciente y el clínico de la presencia de la enfermedad, puede ser dilucidada mediante conductas médicas adicionales que resultan innecesarias y provocan el encarecimiento de los protocolos de seguimiento.*<sup>14,23,54,55</sup>

#### *Interferencia por los TgAb*

La interferencia que provocan los TgAb sobre la cuantificación de Tg sérica ha sido reconocida por más de 30 años.<sup>56-58</sup> Sin duda, esta interferencia constituye el problema analítico más serio que compromete la utilidad de la Tg sérica; y si se considera que la prevalencia de estos autoanticuerpos en el CDT es mayor ( $\approx 20\%$ )

que la encontrada en la población general (  $10\%$ ), esta problemática cobra mayor importancia.<sup>3,11,13,14,26,57-59</sup> Actualmente, ningún método de Tg está libre de esta interferencia, aunque algunos resultan ser más resistentes que otros.<sup>3,11,14,26</sup>

En presencia de los TgAb, las moléculas de Tg circulan en 2 formas: libres o formando inmunocomplejo. La medición de la fracción total (Tg libre + Tg-TgAb) es el mejor estimado de la secreción de Tg por el tumor; sin embargo, cambios en la concentración total de Tg no solo reflejarán cambios en la masa tumoral; también cambios en la afinidad de los TgAb y en la eliminación metabólica de los inmunocomplejos Tg-TgAb circulantes. Desafortunadamente, la mayoría de los métodos actuales no miden en realidad los niveles totales de Tg en presencia de los TgAb.

Los TgAb provocan tanto una sobrevaloración como una subvaloración de la concentración de Tg, en dependencia del método y del suero.<sup>16,26,60,61</sup> El RIA emplea anticuerpos policlonales en un formato competitivo que lo hacen más resistente que los IMA a esta interferencia, pero no están exentos de padecerla ([Fig. 1B](#)). La sobreestimación es el efecto más característico cuando la determinación de Tg se realiza por RIA, pero también puede suceder la subestimación. Esta última es siempre característica de los métodos IMA, donde las moléculas de Tg sérica endógena que están formando complejo con los TgAb endógenos son impedidas de participar completamente en la reacción no competitiva ([Fig. 1B](#)).<sup>14,26</sup> Por esta razón, los resultados de Tg que reportan los IMA son con frecuencia no detectables en pacientes con CDT y bocio tóxico difuso.<sup>57-61</sup> *En esta situación los niveles de Tg sérica resultan inapropiadamente bajos (falso negativo) en pacientes positivos de TgAb que presenten persistencia o recidiva del CDT.*

La vulnerabilidad de un IMA de Tg a la interferencia por TgAb es impredecible, porque esta guarda relación con las características de los TgAb endógenos y la relación entre Tg libre y unida a los TgAb circulantes.<sup>57</sup> La incapacidad de eliminar completamente esta interferencia sugiere una respuesta inmune no restringida contra la Tg en pacientes con CDT, comparada con la respuesta restringida en la enfermedad tiroidea autoinmune,<sup>62-67</sup> quizás por causa de diferencias de afinidad y especificidad de epítopes entre los TgAb producidos en ambas entidades clínicas, lo que puede estar relacionado con la presencia de isoformas moleculares séricas de Tg.<sup>60,64,66</sup>

Por otra parte, las pruebas de recobrado para detectar la interferencia por los TgAb no brindan resultados que se correspondan con el estado clínico de los

---

pacientes.<sup>10,11,13,27,31,68,69</sup> Además, se han obtenido pobres recobrados de Tg exógena en sueros TgAb negativos, lo cual sugiere que pudiera haber interferencias por factores séricos no relacionados con los TgAb, o que las concentraciones de estos por debajo del límite de detección de los inmunoensayos de TgAb pueden interferir.<sup>3,14,60,70,71</sup> Por lo anterior, *los sueros de todos los pacientes deben ser pesquisados para TgAb con un inmunoensayo sensible antes que la determinación de Tg sérica se realice y no hacer la prueba de recobrado, tal como recomiendan las nuevas directivas.*<sup>10,11,13,14,26,27,65</sup> Además, se ha demostrado que el porcentaje de recobrado de la Tg exógena no se correlaciona con la concentración de TgAb<sup>14,26</sup> y esta última no se correlaciona con el grado y dirección de la interferencia;<sup>60</sup> por lo que es difícil predecir cuáles muestras con TgAb pueden sufrir esta interferencia, lo que hace pensar que la cualidad de los TgAb presentes puede ser tan importante como su concentración para ejercer su efecto interferente.

La problemática de este tipo de interferencia y su identificación se complica aún más si se toma en cuenta que la población de TgAb es heterogénea, por lo que sus métodos de determinación difieren en sensibilidad y especificidad, lo que impide su uso indistinto.<sup>3,11</sup> Por tanto, se plantea que el *gold standard* para validar la interferencia por TgAb es la demostración de la concordancia entre la concentración de Tg sérica total y el estado clínico del paciente.<sup>14,26</sup>

La interferencia de los TgAb sobre la determinación sérica de Tg se manifiesta usualmente por discordancia entre los resultados obtenidos por IMA (no detectables o bajos) y RIA (detectables), como se observa en la [figura 4](#). Esta discordancia alcanza su mayor expresión a concentraciones bajas de Tg sérica, donde la mayoría de las moléculas de Tg están formando complejo con los TgAb ([Fig. 4B](#)).<sup>11</sup> Los mecanismos responsables de esta discordancia aún no están bien dilucidados, pero se piensa que los valores más elevados de Tg obtenidos por RIA son fisiológicamente más apropiados que los obtenidos por IMA en pacientes con hipertiroidismo autoinmune antes y después del tratamiento, y en sujetos controles eutiroideos TgAb positivos ([Fig. 1B](#)).<sup>3,11,60</sup> Por otra parte, aunque un valor no detectable de Tg pudiera ser apropiado para un paciente con tiroidectomía realizada, la sola presencia de niveles circulantes de TgAb indica que el sistema inmune del individuo está aún sensibilizado con la presencia del antígeno, lo que sugiere que su detectabilidad por RIA es clínicamente más apropiada.<sup>56,72</sup> Esto hace pensar que el RIA quizás cuantifique tanto la Tg libre como la unida a los TgAb, mientras los IMA no parecen cuantificar esta última. *Por tanto, el reporte de un valor no detectable de Tg sérica realizada por un método IMA en un paciente con tiroidectomía realizada en presencia de TgAb no tiene ningún valor clínico.*<sup>3,11,13,14,56,57,60,73</sup> Al igual que sucede con la población de moléculas de Tg, la población de TgAb es heterogénea; lo cual explica, entre otros aspectos, las diferencias de sensibilidad y especificidad entre métodos de TgAb séricos ([Fig. 1A, 4C y 4D](#)); eso ocasiona que hayan sueros con TgAb detectables por unos métodos y no detectables por otros. Estas muestras pueden con frecuencia provocar discordancia en los valores de Tg séricas realizadas por IMA y RIA, que sugiere interferencia.

*Por tanto, las determinaciones de Tg sérica realizadas en presencia de TgAb deben ser interpretadas con cuidado, aun si estas son realizadas por RIA. El patrón seriado de los valores séricos de Tg y TgAb ambos ejecutados con el mismo método y la evaluación de ambas tendencias, podrían resultar ser mejores indicadores del estado clínico del paciente que una determinación puntual.*<sup>3,11,14,56,57,73</sup> Si el laboratorio muestra incapacidad para detectar la presencia de TgAb en suero, entonces está favoreciendo el reporte de resultados falsos negativos (no detectables) si emplea un método IMA; y potencialmente encubre la presencia de la enfermedad, que demora la toma de una conducta terapéutica.<sup>3,11,14,68,74</sup> Esta situación propició que las nuevas directivas internacionales recomendaran no

---

emplear un método IMA para cuantificar Tg en sueros TgAb positivos.<sup>13</sup> En correspondencia, algunos laboratorios han adoptado una doble estrategia según el estado de los TgAb: los sueros TgAb positivos son seleccionados para cuantificar Tg por RIA y en los TgAb negativos emplean los ensayos IMA.<sup>13,57,75</sup> Sin embargo, hoy día, la mayoría de los laboratorios del mundo emplean la metodología IMA independientemente del estado de TgAb y persisten en reportar valores "no detectables" realizados por IMA, a pesar de que ellos mismos insisten en que estos resultados pueden ser no reales.<sup>11</sup>

Es importante aclarar que la determinación de la concentración de Tg en condiciones estimuladoras de TSH no resuelve el problema de la interferencia por los TgAb. En presencia de los TgAb la respuesta liberadora de Tg está ausente o es moderada (incremento < 2 veces), con independencia de la metodología; y no se correlaciona con la concentración de TgAb.<sup>36,72</sup> Los mecanismos que explican este hecho aún no están dilucidados y se plantea que pudiera reflejar la rápida eliminación metabólica de los nuevos inmunocomplejos formados ante el estímulo tirotrópico.<sup>11</sup> La respuesta de Tg al estímulo tirotrópico en presencia de TgAb pudiera ser un medio para identificar la presencia de TgAb cuando el método empleado para detectarlo no lo pueda hacer.

#### *Interferencia por los anticuerpos heterofílicos (HAMA)*

Todos los inmunoensayos que emplean la metodología IMA y anticuerpos monoclonales murinos como reactivos, se ven afectados en mayor o menor medida por la interferencia causada por los anticuerpos heterofílicos HAMA.<sup>15,16</sup> Esta sucede cuando los sueros de los pacientes presentan anticuerpos que reconocen inmunoglobulinas murinas e interactúan con los anticuerpos monoclonales de ratón empleados como reactivos (anticuerpos de captura y señal), que simulan la reacción entre el antígeno específico y los anticuerpos reactivos del ensayo. *Esto conlleva, en general, a resultados falsamente elevados, aun cuando la Tg está ausente en la muestra.* Rara vez, esta interferencia se expresa en resultados falsamente negativos por causa de un bloqueo selectivo de la unión entre el antígeno y el anticuerpo monoclonal señal.<sup>16,76</sup>

Es necesario precisar que no solo los anticuerpos humanos que reconocen proteínas murinas pueden interferir, también la ejercen los que reconocen la inmunoglobulina G bovina.<sup>77</sup> La interferencia HAMA es variable y depende de las fluctuaciones de los niveles séricos de los anticuerpos heterofílicos interferentes y del analito.<sup>78</sup>

Para neutralizar esta interferencia, los fabricantes de juegos de reactivos para inmunoensayos han elaborado soluciones bloqueadoras. Esta medida no ha sido del todo efectiva, particularmente, cuando la respuesta HAMA es originada por el uso de anticuerpos monoclonales murinos como agentes terapéuticos contra antígenos tumor asociados.<sup>79</sup>

¿Cuándo se debe sospechar de la presencia de una interferencia HAMA? En los casos donde valores altos de concentración de Tg no se correspondan con el estado clínico de los pacientes o cuando los pacientes que son negativos para TgAb, presentan valores basales de Tg (en condiciones de supresión tirotrópica) en el rango detectable para un método IMA y que no responden adecuadamente al estímulo de TSH (incremento en la respuesta de Tg < 2 veces).

¿Cómo se podría confirmar la sospecha de la interferencia HAMA? Hay 2 vías alternativas para corroborar esta interferencia. Una es la redeterminación de la muestra en tubos de análisis que contienen un exceso de inmunoglobulinas de ratón ("tubos bloqueadores"). La otra es el análisis de la misma muestra pero



empleando otro método alternativo para medir Tg, el cual puede ser otro IMA o preferiblemente un RIA, porque esta metodología no parece estar afectada por esa interferencia.<sup>15</sup> Una vez que se corrobore la presencia de tal interferencia, lo más recomendable sería que las muestras fueran evaluadas mediante un método RIA.<sup>11</sup>

#### **e) Efecto gancho o hook**

Los métodos IMA son más propensos que los RIA a ser afectados por el efecto gancho.<sup>80</sup> Este se caracteriza por una respuesta bifásica que ocurre a concentraciones extremadamente altas de antígeno (10-10 000 veces mayor que el límite superior del rango de trabajo del ensayo), que sobrepasa ampliamente la concentración del anticuerpo de captura y su capacidad precipitante. *Este fenómeno causa problemas en la interpretación de los resultados y rinde valores de analito más bajos que los reales, lo cual ocasiona conductas clínicas inadecuadas.* Este problema analítico es más frecuente cuando se realizan las determinaciones de antígenos tumorales, los cuales se encuentran en concentraciones muy altas cuando se presenta una neoplasia maligna persistente o recidivante, mucho más en las metástasis a distancia. *La no identificación de este problema resulta en el informe de valores de Tg sérica inapropiadamente normales o bajos, lo que está en dependencia del diseño del ensayo, de las características del analito en su interacción con los anticuerpos reactivos del método y de cuán altos estén los niveles reales de Tg.*<sup>52,53,81,82</sup>

¿Cómo se podría evitar la ocurrencia de un efecto gancho? Este puede ser reducido o eliminado utilizando un protocolo de adición secuencial de reactivos (ensayos de 2 etapas) en los IMA, sobre todo cuando la primera reacción del antígeno es frente al anticuerpo de captura, lo cual facilita que el exceso de antígeno sea eliminado en las etapas de lavado subsecuentes y no interfiera en la reacción del anticuerpo señal contra el antígeno capturado. Esto pudiera hacer técnicamente más complejo el protocolo de ensayo, pero elimina la ambigüedad en los resultados.<sup>52,53,83</sup> Se recomienda que cada muestra enviada al laboratorio para la cuantificación de Tg sérica debe ser tratada como candidato a un efecto gancho, lo cual implica que debe ser ensayada en 2 condiciones: sin diluir y diluida 1:10 con el suero matriz empleado en la elaboración de los calibradores.<sup>13</sup>

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Spencer CA. Thyroglobulin. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 9 ed. Philadelphia, Lippincott: Williams and Williams; 2005. p. 343-59.
2. Schulz R, Bethauser H, Stempka L, Heiling B, Moll A, Hufner M. Evidence for immunological differences between circulating and tissue-derived thyroglobulin in men. Eur J Clin Invest. 1989;19:459-63.
3. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:5566-75.
4. Schneider A, Ikekubo K, Kuma K. Iodine content of serum thyroglobulin in normal individuals and patients with thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1983;57:1251-6.

5. Druetta L, Croizet K, Bornet H, Rousset B. Analyses of the molecular forms of serum thyroglobulin from patients with Graves' disease, subacute thyroiditis or differentiated thyroid cancer by velocity sedimentation on sucrose gradient and western blot. *Eur J Endocrinol.* 1999;139:498-507.
6. Maruyama M, Kato R, Kobayashi S, Kasuga Y. A method to differentiate between thyroglobulin derived from normal thyroid tissue and from thyroid carcinoma based on analysis of reactivity to lectins. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:715-20.
7. Saboori AM, Rose NR, Kuppers RC, Butscher WG, Brester HS, Burek CL. Immunoreactivity of multiple molecular forms of human thyroglobulin. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;72:121-8.
8. Saboori AM, Rose NR, Burek CL. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. II. Fine specificity of a monoclonal antibody that recognizes iodinated Tg. *Clin Exp Immunol.* 1998;113:303-8.
9. Saboori AM, Rose NR, Bresler HS, Vladut-Talor M, Burek CL. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clin Exp Immunol.* 1998;113:297-302.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid.* 2006;16:109-42.
11. Spencer CA, LoPresti JS. Technology Insight: measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer [cited Feb 2008]. Disponible en: <http://www.nature.com/clinicalpractices/endmel>
12. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:105-12.
13. Demers CM, Spencer CA. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [cited Feb 2008]. Disponible en: <http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/LMPG/Word.stm.2002>
14. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem.* 1996;42:164-73.
15. Levinson SS. The nature of heterophilic antibodies and their role in immunoassay interference. *J Clin Immunoassay.* 1992; 15:108-15.
16. Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SKG. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3069-74.
17. Van Herle AJ, Van Herle IS, Greipel MA. An international cooperative study evaluating serum thyroglobulin standards. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:338-43.
18. Feldt-Rasmussen U, Schlumberger M. European interlaboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest.* 1988;11:175-81.

19. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Schlumberger M, Black E. Purification and assessment of stability and homogeneity of human thyroglobulin referente material (CRM 457). *Exp Clin Endocrinol*. 1994;102:87-91.
20. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Black E, Barnet H, Bourdoux P, Carayon P, et al. Human thyroglobulin referente material (CRM 457). 1st Part. Assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Biol Clin*. 1996;54:337-42.
21. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Schlumberger M, Black E. Human thyroglobulin referente material (CRM 457) 2nd Part. Physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin*. 1996;54:343-8.
22. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Blaabjerg O, Horder M. Long-term variability in serum thyroglobulin and thyroid related hormones in healthy subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980;95:328-34.
23. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433-41.
24. Spencer C, Bergoglio L, Kazarosyan M, Fatemi S, Guttler R, LoPresti J, et al. Basal Tg is predictive of rhTSHstimulated Tgwhen patients with differentiated thyroid cancers (DTC) are evaluated by sensitive thyroglobulin (Tg) assays, recombinant human TSH stimulation becomes unnecessary. *Thyroid*. 2005;15(Suppl 1):O128.
25. Zophel K, Wunderlich G, Smith BR. Serum thyroglobulin measurements with a high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay: is there a clinical benefit in patients with differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid*. 2003;13:861-5.
26. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical, benefits and pitfalls. *Thyroid Cancer I. Endocrinol Metanol Clin North Am*. 1995;24:841-63.
27. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. The European Thyroid Cancer Task Force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787-803.
28. Spencer CA, Schwarzbein D, Gutter RB, LoPresti JS, Nikoloff JT. TRH stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:494-8.
29. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimero C, Botón A, Rossi L, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:434-41.
30. Morgenthaler NG, Froehlich J, Rendl J, Willnich M, Alonsa C, Bergmann A, et al. Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin. *Clin Chem*. 2002;48:1077-83.
31. Schlumberger M, Benhamou F. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2487-95.

32. Mazzaferri EL. Will highly sensitive thyroglobulin assays change the management of thyroid cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:321-3.
33. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F, Sacchi A, Maffioli M, et al. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:648-52.
34. Smallridge RC, Meck SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:82-7.
35. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri E, Fioravanti C, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:76-81.
36. Pena S, Arum S, Cross M, Magnani B, Pearce EN, Oates ME, et al. <sup>123</sup>I thyroid uptake and thyroid size at 24, 48, and 72 hours after the administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone to normal volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:506-10.
37. Chow SM, Au KH, Choy TS, Lee SH, Yeung NY, Leung A, et al. Health-related quality of life study in patients with carcinoma of the thyroid after thyroxine withdrawal for whole body scanning. *Laryngoscope*. 2006;116:2060-6.
38. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:619-25.
39. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3668-76.
40. Hay ID. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006;94:692-700.
41. McDougall IR, Hay ID. ATA Guidelines: do patients with stage I thyroid cancer benefit from (131) I? *Thyroid*. 2007;17:595-6.
42. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Bierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16:1229-42.
43. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured metaanalysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:61-74.

44. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1107-11.
45. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5047-57.
46. Spencer CA. New insights for using serum thyroglobulin (Tg) measurement for managing patients with differentiated thyroid carcinomas. *Thyroid Int.* 2003;4:1-14.
47. Fugazzola L, Mihalich A, Persani L, Cerruti N, Reina M, Bonomi N, et al. Highly sensitive serum thyroglobulin and circulating thyroglobulin mRNA evaluations in the management of patients with differentiated thyroid cancer in apparent remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3201-8.
48. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin measurements in thyroid cancer evaluation and surveillance. In: Haugen B, editor. *Pathogenesis and Treatment of Thyroid Neoplasms. Advances in Molecular and Cellular Endocrinology. Vol 4.* Amsterdam: Elsevier Sciences; 2005. p. 83-105.
49. Mazzaferri EL, Kloss RT. Carcinoma of follicular epithelium: radioiodine and other treatments and outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and Clinical Text.* 9na ed. Lippincott: Williams and Wilkins; 2005. p. 934.
50. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid neoplasia. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology.* 5ta ed. Elsevier and Saunders; 2006. p. 2147.
51. Schlumberger M, Filetti S, Hay ID. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky L, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11na ed. Philadelphia: Ed. Saunders; 2008. p. 411-44.
52. Pillai MRA, Bhandarkar SD. *Radioimmunoassay. Principles and Practice.* Head, Isotope Division, Baba Atomic Research Centre, Trombay, Mumbai. Thane, India: Devi Printers and Binders; 1998.
53. Koch DD, Theodore P. Selection and evaluation of methods. In: Burtis CA, Ashwood ER, editores. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p. 320-35.
54. Pacini F, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic <sup>131</sup>I whole body scan. Comparison of patients treated with high <sup>131</sup>I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4092-7.
55. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of <sup>131</sup>I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative <sup>131</sup>I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:421-7.

56. Spencer CA. Serum thyroglobulin measurements: clinical utility and technical limitations in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine Practice*. 2000;6:481-4.
57. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurements, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1121-7.
58. Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol*. 1999;11:240-4.
59. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:215-21.
60. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Mauino M, Maretti L, Paccini F, et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies. An unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:468-72.
61. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK. Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb *in vitro* and *in vivo*. *J Endocrinol Invest*. 1985;8:571-6.
62. Bouanani M, Hanin V, Bastide M, Pau B. New antigenic clusters on human thyroglobulin defined by an expanded panel of monoclonal antibodies. *Immunol Lett* 1992;32:259-64.
63. Piechaczyk M, Baldet L, Pau B, Bastide JM. Novel immunoradiometric assay of thyroglobulin in serum with use of monoclonal antibodies selected for lack of cross reactivity with autoantibodies. *Clin Chem*. 1989;35:422-4.
64. Marquet PY, Daver A, Sapin R, Bridgi B, Muratet JP, Hartmann DJ, et al. Highly sensitive immunoradiometric assay for serum thyroglobulin with minimal interference from autoantibodies. *Clin Chem*. 1996;42:258-62.
65. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:249-52.
66. Okosieme OE, Evans C, Moss L, Parkes AB, Premawardhana LD, Lazarus JH. Thyroglobulin antibodies in serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and thyroglobulin recovery. *Clin Chem*. 2005;51:729-34.
67. Estienne B, McIntosh RS, Ruf J, Asghar MS, Watson PF, Carayon P, et al. Comparative mapping of cloned human and murine antithyroglobulin antibodies: recognition by human antibodies of an immunodominant region. *Thyroid*. 1998;8:643-46.
68. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu S, Mann K, Bockisch, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:49-55.

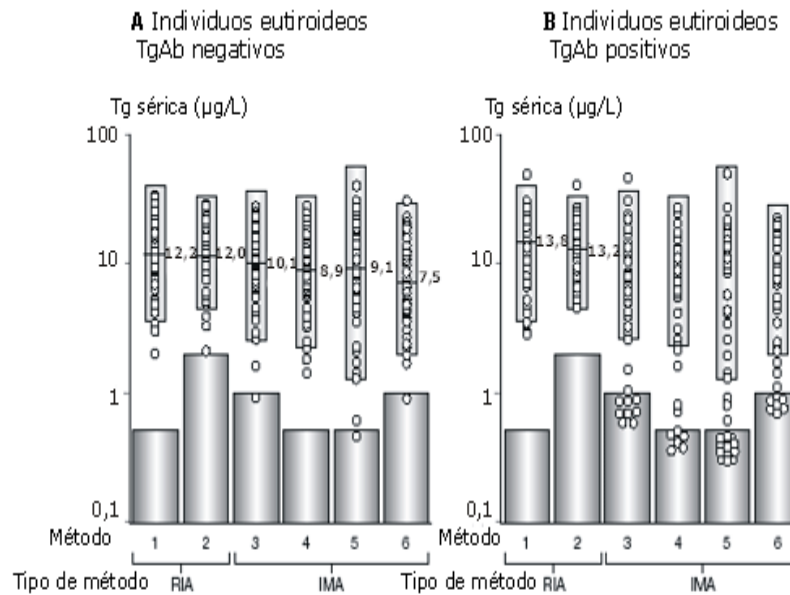
69. Massart C, Maugendre D. Importance of the detection method for thyroglobulin antibodies for the validity of thyroglobulin measurements in sera from patients with Graves disease. *Clin Chem.* 2002; 48:102-7.
70. Larbre H, Schwartz C, Schneider N, Delcourt AC, Maes B, Pochart JM, et al. Positive antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma. What significance? *Ann Endocrinol (Paris).* 2000; 61:422-7.
71. Cubero JM, Rodriguez-Espinosa J, Gelpi C, Estorch M, Corcoy R. Thyroglobulin autoantibody levels below the cut-off for positivity can interfere with thyroglobulin measurement. *Thyroid.* 2003; 13:659-61.
72. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med.* 2003; 139:346-51.
73. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin measurements in thyroid cancer evaluation and surveillance. In: Haugen B, editor. *Pathogenesis and treatment of thyroid neoplasms. Advances in Molecular and Cellular Endocrinology.* vol 4. Amsterdam: Elsevier Sciences; 2005. p. 83-105.
74. Tumino S, Belfiore A. Appearance of antithyroglobulin antibodies as the sole sign of metastatic lymph nodes in a patient operated on for papillary thyroid cancer: a case report. *Thyroid.* 2000; 10:431-3.
75. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Interlaboratory comparison of thyroglobulin measurements for patients with recurrent or metastatic differentiated thyroid cancer. *Clin Chem.* 2002; 48:1371-2.
76. Giovanella L, Ghelfo A. Indetectable serum thyroglobulin due to negative interference of heterophile antibodies in relapsing thyroid carcinoma. *Clin Chem.* 2007; 53:1871-2.
77. Andersen DC, Koch C, Jensen CH, Skjodt K, Brandt J, Teisner B. High prevalence of human anti-bovine IgG antibodies as the major cause of false positive reactions in two-site immunoassays based on monoclonal antibodies. *J Immunoassay Immunochem.* 2004; 25:17-30.
78. Kazmierczak SC, Catrou PG, Briley KP. Transient nature of interference effects from heterophile antibodies: examples of interference with cardiac marker measurements. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38:33-9.
79. Choi WW, Srivatsa S, Ritchie JC. Aberrant thyroid testing results in a clinically euthyroid patient who had received a tumor vaccine. *Clin Chem.* 2005; 51:673-5.
80. Cole TG, Jonson D, Eveland BJ, Nahm MH. Cost-effective method for detection of «hook effect» in tumor marker immunometric assay [letter]. *Clin Chem.* 1993; 39:695-6.
81. Amarasiri-Fernando S, Wilson GS. Studies of the «hook» effect in the one-step sandwich immunoassay. *J Immunol Methods.* 1992; 151:47-66.
82. Amarasiri-Fernando S, Wilson GS. Multiple epitope interaction in the two-step sandwich immunoassay. *J Immunol Methods.* 1992; 151:67-86.

83. Siddle K. Immunometric assay. In: Siddle K, editor. Peptide hormona secretion. A practical approach. Oxford: IRL Press; 1990. p. 97-120.

Recibido: 26 de noviembre de 2009.

Aprobado: 2 de marzo de 2009.

Dra. *Julio César Rodríguez González*. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle 17 No. 510 Esq. D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfs.: 835-1772, 835-1770 Correo electrónico: [laboratorio@inend.sld.cu](mailto:laboratorio@inend.sld.cu)

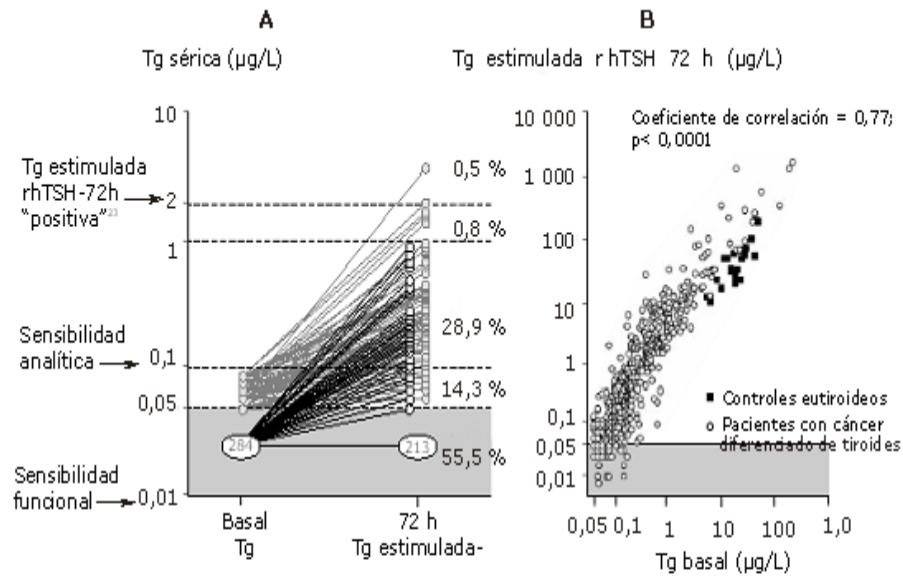


1: RIA de la Universidad del Sudeste de California, Los Ángeles, CA; 2: RIA Esoterix, Calabasas Hills, CA; 3: ensayo inmunoradiométrico Kronus Boise, ID; 4: ensayo inmunoquimioluminométrico Access® IMA Beckman, Fullerton, CA; 5: ensayo inmunoquimioluminométrico Esoterix; 6: ensayo inmunoquimioluminométrico Inmulite® Siemens, Los Angeles, CA.

**A:** Valores individuales y valores medios de Tg sérica son mostrados para los mismos 68 individuos controles eutiroideos, negativos de TgAb. Las áreas rectangulares muestran el intervalo de referencia para 95 % de confianza de los métodos y los valores medios son mostrados y marcados por líneas horizontales. **B:** Mediciones de Tg sérica realizadas en los mismos 42 individuos eutiroideos con glándulas tiroideas intactas y TgAb positivos. Los valores medios son mostrados para los métodos RIA. Los valores medios no fueron calculados para los métodos IMA, por la preponderancia de los valores indetectables. Las barras cilíndricas sombreadas indican la sensibilidad funcional estimada para cada método.<sup>11</sup>

**Fig. 1.** Concentraciones de Tg sérica determinadas por 6 métodos convencionales calibrados con el estándar CRM-457.

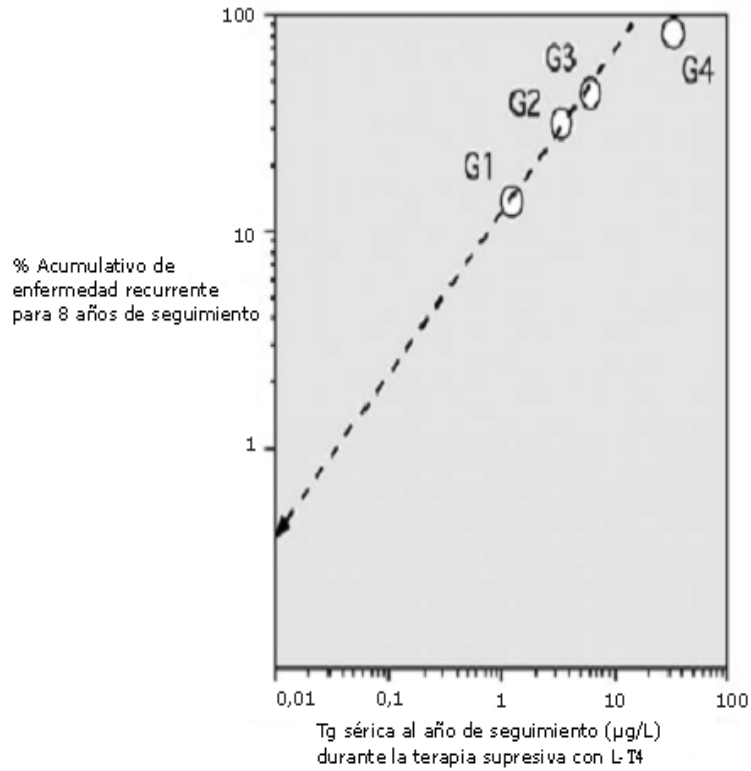




**A:** Niveles de Tg basal contra niveles de Tg 72 h después de estimulada con rhTSH en 384 pacientes con CDT y niveles basales de Tg < 0,1  $\mu\text{g/L}$  determinados por un ensayo sensible (Access®, Beckman, Fullerton, CA). Las respuestas mostradas en líneas negras (n= 284) tienen Tg basal < 0,05  $\mu\text{g/L}$ , mientras que las mostradas en líneas grises (n= 100) tienen Tg basales entre 0,05 y 0,1  $\mu\text{g/L}$ . En 55,5% de los casos la Tg estimulada se mantiene por debajo de 0,05  $\mu\text{g/L}$ .

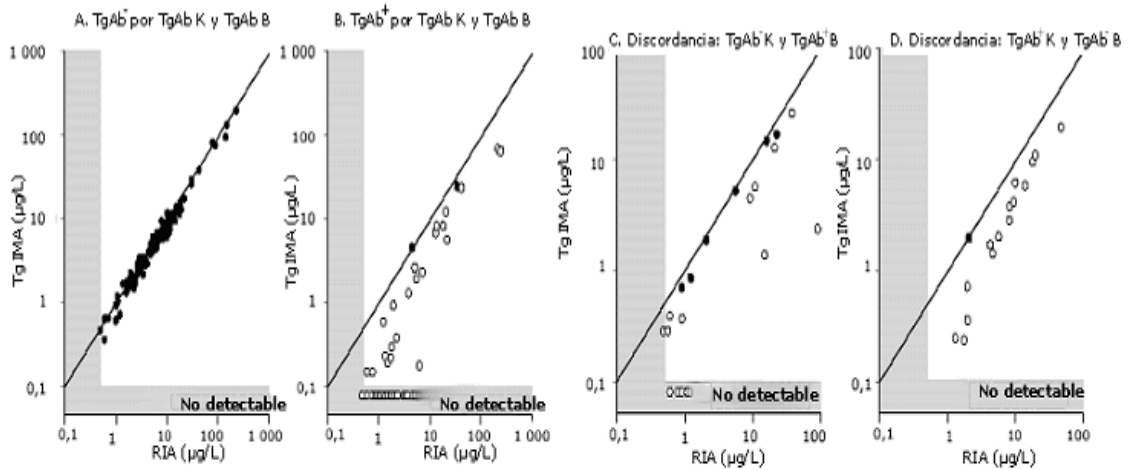
**B:** Relación entre la Tg basal y la estimulada con rhTSH en 300 pacientes con CDT<sup>24</sup> y 23 sujetos normales (controles eutiroides),<sup>36</sup> con el empleo de un método sensible (Advantage®, Nichols Institute Diagnostics Ltd, San Juan Capistrano, CA, USA).<sup>11</sup>

**Fig. 2.** Relación entre la Tg basal y la estimulada con rhTSH en ausencia de TgAb.



G1: 1,0 - 1,9 µg/L; G2: 2,2 - 4,9 µg/L; G3: 5,0 - 10 µg/L; G4: > 10µg/L.<sup>48</sup>

**Fig. 3.** Relación entre el porcentaje acumulativo de recurrencia en una serie de 278 pacientes con cáncer papilar de tiroides, seguidos durante una media de 8 años y el valor medio grupal de Tg sérica (sin estimulación por TSH, bajo terapia supresiva con LT4), calculado para diferentes intervalos de Tg sérica reportada al año posterior a la tiroidectomía.



**A:** Determinaciones de Tg sérica realizadas en muestras con TgAb no detectados por ambos métodos de TgAb; el límite de confianza a 95 % para el cociente entre los 2 métodos de Tg fue 75 y 150 %. **B:** Valores de Tg medidos en sueros con TgAb detectados por ambos métodos (TgAb B y K) para TgAb. **C:** Valores de Tg medidos en sueros con TgAb detectados por TgAb B pero no por TgAb K. **D:** Valores de Tg sérica determinados en sueros positivos para TgAb solo por el método TgAb K. Las muestras que exhiben discordancia entre RIA e IMA, por fuera del intervalo esperado para muestras sin TgAb mostradas en el panel A, son indicadas con círculos abiertos en los paneles B-D.<sup>11</sup>

**Fig. 4.** Relación entre los valores séricos de Tg determinados por radioinmunoensayo (RIA) y metodología inmunométrica (IMA), y su relación con la detección de TgAb por 2 métodos diferentes. El RIA usado fue el método 1 y el IMA usado fue el 4, ambos de la figura 1. La presencia de TgAb fue ensayada por 2 métodos (TgAb B: Access® TgAb assay, Beckman, Fullerton, CA; TgAb K: TgAb radioassay, Kronus, Boise).