

Utilidad clínica de las pruebas hormonales e inmunológicas en la evaluación de las enfermedades del tiroides

Clinical usefulness of hormonal and immunological tests for the evaluation of thyroid diseases

Lic. María Teresa Marrero Rodríguez

Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las enfermedades tiroideas son un importante problema de salud que afecta a un gran porcentaje de la población. Las pruebas bioquímicas constituyen el pilar fundamental para su diagnóstico y seguimiento. El desarrollo de ensayos de segunda y tercera generación ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de estas enfermedades. El texto incluye los ensayos utilizados para diagnosticar y tratar las diferentes enfermedades tiroideas, provee información bioquímica y clínica actualizada contenida en secciones referidas a la utilidad clínica de las determinaciones de hormonas tiroideas totales y libres, anticuerpos antitiroideos, tirotropina humana y tiroglobulina, de manera que pueda ofrecer, tanto al laboratorio como al médico, un panorama general de la utilidad y la capacidad actual de estas pruebas.

Palabras clave: disfunciones tiroideas, utilidad clínica, ensayos, hormonas tiroideas totales y libres, anticuerpos antitiroideos, tirotropina humana, tiroglobulina.

ABSTRACT

Thyroid diseases are a significant health problem affecting a high percentage of the population. The biochemical tests are the fundamental pillar for diagnosis and follow-up. The development of second and third-generation assays has represented a great advance in diagnosing these diseases. The text covers the tests to diagnose and treat a number of thyroid diseases, and provides the reader with updated biochemical and clinical information in sections about the clinical usefulness of total

and free thyroid hormone determinations, antithyroid antibodies, human thyrotropin and thyroglobulin. In this way, it can offer both the lab and the physician a general overview of the usefulness and the current capability of these tests.

Key words: thyroid dysfunctions, clinical usefulness, assays, total and free thyroid hormones, antithyroid antibodies, human thyrotropin and thyroglobulin.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos cuarenta años, los avances en la sensibilidad y especificidad de los métodos bioquímicos para el estudio de la función tiroidea han tenido un notable impacto en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas. El desarrollo de inmunoensayos competitivos a principios de la década del 70, y más recientemente de ensayos inmunométricos "sandwich" no competitivos (IMA), ha mejorado gradualmente la especificidad y sensibilidad de los ensayos tiroideos.

Actualmente se dispone de determinaciones séricas de hormonas tiroideas totales (TT4 y TT3), libres (T4L y T3L), y de tirotrópina (TSH). La utilidad clínica de la TSH ha promovido su uso como un ensayo de avanzada en el diagnóstico de disfunciones tiroideas, y constituye el mejor indicador de la integridad del eje hipotálamo-hipofisis-tiroides y de la acción reguladora de los niveles circulantes de las hormonas tiroideas, por lo que su determinación reviste gran importancia dentro del conjunto de pruebas funcionales del tiroides.

Por otra parte, el reconocimiento de la autoinmunidad, como causa de disfunción tiroidea, ha conducido al desarrollo de métodos más sensibles y específicos para autoanticuerpos antitiroideos: anticuerpo antiperoxidasa tiroidea (TPOAb), anticuerpo antitiroglobulina (TgAb) y anticuerpo antireceptor de TSH (TRAb), siendo su determinación parte importante de la evaluación del paciente con enfermedad tiroidea.

Actualmente, el monitoreo de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) ha entrado en una etapa de mayor seguridad diagnóstica, a lo cual ha contribuido en gran medida, entre otros factores, la introducción de métodos más sensibles y específicos para cuantificar tiroglobulina (Tg), principal marcador tumoral para el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Tirotropina humana (hTSH)

La determinación de la concentración de hTSH por métodos sensibles (segunda y tercera generación) es superior a la determinación de la fracción libre de tiroxina sérica (T4L) en la evaluación funcional tiroidea.

Indicaciones:

1. Exclusión de enfermedad tiroidea.
2. Búsqueda de disfunción tiroidea en pacientes ambulatorios.¹

3. Búsqueda de disfunción tiroidea en pacientes ancianos.²
4. Optimización de la terapia de reemplazo con levotiroxina sódica (L-T₄) (0,5-2 mUI/L).³
5. Optimización de la terapia supresiva con L-T₄: está justificada en el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado del tiroides de células foliculares (CDCFT), en pacientes considerados de alto riesgo (hTSH < 0,01 mUI/L) y en pacientes de bajo riesgo (0,05 mUI/L-0,1 mUI/L). En los pacientes con 5 a 10 años de evolución, sin evidencia de recurrencia, se indica entre 0,1 mUI/L-0,4 mUI/L.⁴
6. Evaluación de la función tiroidea durante la gestación: la gestación induce un ligero descenso en el primer trimestre de la hTSH por la acción tirotrópica de los altos niveles de gonadotropina coriónica en sangre.⁵
7. Confirmación de un hipertiroidismo en pacientes con T₄ total elevada, como diagnóstico diferencial con anomalías en proteínas transportadoras o por interferencias analíticas.
8. Diagnóstico de disfunción tiroidea inducida por amiodarona:⁶ es útil determinar hTSH antes del tratamiento, a los 3 meses, y posteriormente cada 6-12 meses.
9. Confirmación del diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo e hipertiroidismo disalbuminémico familiar (FDH).
10. Evaluación de disfunción tiroidea en pacientes hospitalizados con enfermedades no tiroideas:⁷ puede haber una disminución leve transitoria de hTSH (0,02-0,3 mIU/L), seguido de un rebote a valores ligeramente elevados durante la fase de recuperación.⁸ Se sugiere el uso de un rango de referencia más amplio (< 0,02-10 mUI/L), y se recomienda la determinación de TSH, T₄L o T₄T.
11. Disociación aparentemente paradójica entre niveles altos de hormonas tiroideas y hTSH sérica no suprimida, para el diagnóstico de estados de hipersecreción de TSH o "síndrome de secreción inapropiada de TSH":
 - Resistencia a las hormonas tiroideas (RHT):⁹ el hallazgo del mismo patrón de laboratorio en familiares del caso índice es prácticamente confirmatorio de resistencia a hormonas tiroideas, y el estudio genético revela el trastorno molecular subyacente, por lo que debe tenerse en cuenta que la descripción de mutaciones nuevas es altamente frecuente en esta enfermedad.¹⁰ La T₄L y la T₃L están típicamente elevadas (desde un grado mínimo hasta duplicar o triplicar el límite superior normal), y hTSH normal o ligeramente elevada que responde a la estimulación con TRH.¹¹
 - Tumores hipofisarios secretores de hTSH.¹²

Hormonas tiroideas totales: tiroxina (T₄T) y triyodotironina (T₃T)

Las determinaciones de T₄T y T₃T son útiles en situaciones clínicas en las que no se presenten anomalías relativas a los niveles circulantes y afinidad de las proteínas transportadoras de albúmina (TBG), de la transtiretina o preralbúmina (TTR/TBPA), y la albúmina por las hormonas tiroideas.^{13,14}

Indicaciones de T₄T:

1. Evaluación de discordancia entre las determinaciones de hTSH y T₄L.
2. Evaluación de la función tiroidea en pacientes hospitalizados con enfermedades no tiroideas, en conjunto con la determinación de hTSH.

Indicación de T3T:

1. Diagnóstico de hipertiroidismo primario causado por T3 (tirotoxicosis-T3).

Hormonas tiroideas libres: tiroxina y triyodotironina libres (T4L y T3L)

Indicaciones de T4L:

1. Diagnóstico de disfunción tiroidea primaria en aquellas situaciones clínicas con trastornos en los niveles y/o en la capacidad de unión de las proteínas transportadoras, y en pacientes con estado tiroideo inestable.
2. Monitoreo en los primeros 3 meses de tratamiento del hipertiroidismo y el hipotiroidismo, si existe un estado tiroideo inestable.
3. Exclusión de hipotiroidismo central (hipotalámico o pituitario).
4. Control de pacientes hipotiroideos con sospecha de discontinuidad con el tratamiento de reemplazo con L-T4 (junto con la determinación de hTSH).
5. Tratamiento de reemplazo en pacientes con hipotiroidismo central: objetivo terapéutico, T4L en el tercio superior del intervalo de referencia (18-22 pmol/L).

Indicaciones de T3L, en estrecha relación con la determinación de T4L:

1. Indicador temprano de recurrencia de hipertiroidismo en el bocio tóxico difuso después de suspendida la terapia con drogas anti tiroideas.
2. Indicador de hipertiroidismo inducido por amiodarona (T3L alta o normal).
3. Bocio congénito: defecto en la organificación del yodo por alteraciones en la tiroperoxidasa o defecto en la síntesis de Tg, donde la T3L está incrementada.
4. Indicador de predicción de tirotoxicosis inducida por yodo en pacientes con bocio multinodular de larga evolución (T3L incrementada).
5. Tumores pituitarios hipersecretorios de TSH (T3L aumentada).
6. Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas que usualmente se presentan sin hipertiroidismo clínico (T3L aumentada).
7. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo subclínico de la tirotoxicosis por T3.
8. Establecimiento del grado de exceso de T3 durante la terapia supresiva con L-T4.
9. Pacientes con bocio que viven en áreas con déficit de yodo para detectar la tirotoxicosis por T3.

Autoanticuerpos antitiroideos: TPOAb, TgAb, y TRAb

Indicación de TPOAb:

1. Diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) presente en el 95 % de las tiroiditis de Hashimoto y en el 70-85 % de la enfermedad de Graves Basedow (BTD).^{12,15}

2. Riesgo para desarrollar una ETA (habitualmente los anticuerpos anti tiroperoxidasa TPOAb son la primera anomalía bioquímica que aparece en la evolución del desarrollo de hipotiroidismo debido a la tiroiditis de Hashimoto).^{14,16}
3. Riesgo de disfunción tiroidea durante la terapia con interferón alfa, interleucina 2, amiodarona o litio.¹⁵⁻¹⁷
4. Riesgo de hipotiroidismo autoinmune en población mayor de 60 años (pesquisa con hTSH más TPOAb).
5. Riesgo para hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down (pesquisa anual con TSH más TPOAb).
6. Riesgo de disfunción tiroidea durante el embarazo (pesquisa con TSH más TPOAb en el primer trimestre, y predictor de la tiroiditis posparto en el primer y segundo trimestres).
7. Riesgo de abortos y fallos en la concepción con empleo de técnicas de reproducción asistida (FIV).

Indicación de TgAb:

Condiciones clínicas no neoplásicas:

1. Detección de ETA en pacientes con bocio nodular que habitan en áreas con déficit de yodo.
2. Monitoreo de la terapia con yodo para el bocio endémico.

En el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) de células foliculares:

1. TgAb como ensayo adjunto a la determinación de tiroglobulina, porque, incluso bajas concentraciones de anticuerpos, pueden interferir con las mediciones de Tg realizadas por la mayoría de los métodos.
2. La determinación seriada de TgAb, con el empleo sistemático del mismo método analítico, puede ser sustituida por la determinación de Tg como marcador tumoral, especialmente en estos pacientes con TgAb positivos en los que el valor de Tg no es fiable.¹⁶⁻¹⁸

Indicación de TRAb:

Existen pruebas para medir diversos anticuerpos sobre el receptor de la TSH, o inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI) e inmunoglobulinas bloqueantes de la unión de la TSH al receptor del tirocito (TBII). En el 80 % de los pacientes con enfermedad de Graves Basedow se encuentran inmunoglobulinas TSI, y en un porcentaje menor TBII. La nomenclatura utilizada para los autoanticuerpos antitiroideos ha sido muy variada, en particular en el caso de los anticuerpos anti receptor de TSH (LATS, TSI, TBII, TSH-R y TRAb).

Indicaciones:

1. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Graves Basedow, y de otras causas de hipertiroidismo, como son, tirotoxicosis facticia, tiroiditis subaguda, tiroiditis posparto y bocio nodular tóxico.^{17,19}

2. Factor predictivo de remisión clínica del bocio tóxico difuso (BTD) después de suspendido el tratamiento con antitiroideos de síntesis (ATS).
3. Predicción de riesgo de oftalmopatía postratamiento con yodo radioactivo.
4. Predicción de disfunción tiroidea (hipotiroidismo e hipotiroidismo) fetal y neonatal en niños de mujeres embarazadas con una historia anterior o presente de ETA, controlada o no, con tratamiento o no.

El aumento de los niveles de TRAb/TSAAb/TSBAb indica la necesidad de evaluación clínica y bioquímica en el neonato al nacimiento (sangre del cordón umbilical) y entre 4-7 días de nacido (sangre del talón del pie).

Tiroglobulina humana (hTg)

Indicaciones:

En pacientes con enfermedades no neoplásicas:

1. Diagnóstico de la tirotoxicosis facticia, la cual se caracteriza por niveles no aumentados de hTg.
2. Investigar la etiología del hipotiroidismo congénito.
3. Evaluar la actividad de la tiroiditis inflamatoria (tiroiditis subaguda y tiroiditis inducida por amiodarona).
4. Confirmación de antecedentes de tiroiditis (hasta 2 años), dado que la hTg es el último parámetro bioquímico en normalizarse después de una tiroiditis.
5. Indicador del estado de ingesta de yodo en una determinada población.

En pacientes con CDT de células foliculares:

1. Marcador tumoral. En esta población la concentración de Tg refleja la masa de tejido tiroideo presente (tejido remanente normal o tumoral), daño tiroideo (por cirugía o biopsia) y estimulación del receptor de TSH (endógena o por inyección intramuscular de hTSH recombinante).
 - Realización de hTg sérica en la etapa preoperatoria: útil para determinar la capacidad secretora de hTg por el tumor. Un nivel de hTg por encima del intervalo de referencia, indica que el tumor tiene la capacidad de secretar Tg, y por inferencia, se puede usar en el seguimiento de estos pacientes.¹⁸
 - Realización de hTg sérica 1 a 2 meses después de la tiroidectomía: después de la cirugía (entre 2 y 4 días), los niveles de hTg caen rápidamente.²⁰ Después de una tiroidectomía total, o casi total, quedan unos 2 g de tejido tiroideo que se corresponden con valores de hTg < 2 µg/L. En caso de lobectomías, se esperan valores de hTg < 10 µg/L bajo supresión tiroidea; por tanto, la disminución aguda de los niveles de Tg sérica refleja la efectividad de la cirugía, así como también de la supresión de los niveles de TSH por el tratamiento con hormonas tiroideas.
 - Realización de hTg sérica durante el seguimiento a largo plazo:
 - a) Cuando el nivel de TSH es < 0,1 mUI/L, pues, cualquier cambio en el nivel de Tg debe reflejar un cambio en la masa tumoral. El

comportamiento del patrón seriado de los niveles de hTg en estado de supresión tirotrópica (TSH < 0,1 mUI/L), resulta clínicamente más útil que un valor aislado de Tg, y esto puede ser evaluado sin suspender el tratamiento supresivo con L-T4, o sin aplicar estimulación exógena por inyección intramuscular de hTSH recombinante.

- b) Cuando los niveles de hTg sérica no son detectables durante la terapia supresiva con L-T4, es más útil determinarla bajo condiciones de estimulación tirotrópica, suspender el tratamiento supresivo con L-T4, o con estimulación con hTSH recombinante.
- c) Los pacientes completamente atireóticos son aquellos cuyos niveles de Tg son no detectables, aun en estado de franca estimulación con TSH, y son los pacientes de mejor pronóstico clínico.
- Respuesta secretora de hTg a la estimulación tirotrópica: la magnitud de la respuesta de la Tg sérica en respuesta a la estimulación endógena de TSH (suspensión del tratamiento con L-T4), o exógena (administración intramuscular de hTSH recombinante), es un indicador de la sensibilidad del tumor a la TSH.²¹ Típicamente, se produce un incremento 3 veces mayor que el nivel de hTg basal en aquellos pacientes sin autoanticuerpos contra la Tg (TgAb). Los tumores pobremente diferenciados e indiferenciados muestran un menor incremento de la respuesta secretora de Tg a la estimulación con TSH (< 3 veces el valor basal de hTg).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drinka PJ, Siebers M, Voeks SK. Poor positive predictive value of low sensitive thyrotropin assay levels for hyperthyroidism in nursing home residents. *South Med J.* 1993;86:1004-7.
2. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H, et al. The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty year follow up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:55-68.
3. Fish LH, Schwarz HL, Cavanaugh MD, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1987;316:764-70.
4. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med.* 1990;89:602-8.
5. Talbot JA, Lambert A, Anobile CJ, McLoughlin JD, Price A, Weetman AP, et al. The nature of human chorionic gonadotrophin glycoforms in gestational thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol.* 2000;55:33-9.
6. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the Thyroid. *Endocrinol Rev.* 2001;22:240-54.
7. Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem.* 1996;42:188-92,103.

8. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim C-F, Tuxen DB, et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:717-22.
9. La Franchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr.* 2003;143:296-301.
10. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;21(2):277-305.
11. Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone. In: Braverman LE and Utiger RD, editor. *The Thyroid.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 1028-43.
12. Feldt-Rasmussen U. Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non thyroid autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 1991;9:245-5.
13. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2001;30:265-89.
14. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5489-96.
15. Ward DL, Bing-You RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endocrinol Pract.* 2001;7:52-8.
16. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3702-4.
17. Galofré JC. Management of subclinical hyperthyroidism. *Rev Med Univ Navarra.* 2007;51:18-22.
18. Ericsson UB, Tegler L, Lennquist S, Christensen SB, Stahl E, Thorell JI. Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Chir Scand.* 1984;150:367-75.
19. Wallaschofski H, Kuwert T, Lohmann T. TSH-receptor autoantibodies-differentiation of hyperthyroidism between Graves' disease and toxic multinodular goitre. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(4):171-4.
20. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Date J, Madsen CM. Serum thyroglobulin in patients undergoing subtotal thyroidectomy for toxic and nontoxic goiter. *J Endocrinol Invest.* 1982;5:161-4.
21. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3877-85.

María Teresa Marrero Rodríguez. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: maria.t.marrero@infomed.sld.cu
