

Editorial

¿Es necesario modificar el límite superior de los valores de referencia de la tirotropina?

JOSÉ RODRÍGUEZ ESPINOSA

Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Históricamente, los valores de referencia de las concentraciones de tirotropina (TSH) en el suero humano han ido cambiando con la metodología usada para medirlas. A principios de los años setenta del pasado siglo, con la introducción del radioinmunoanálisis en el laboratorio clínico, se produjeron valores de referencia cuyo límite superior se aproximaba a las 10 mU/l, suficiente para detectar individuos con hipotiroidismo primario. Sin embargo, los límites inferiores de dichos valores eran insuficientes para confirmar el diagnóstico de hipertiroidismo, pues el método no era capaz de medir concentraciones inferiores a 0,5 o 1 mU/l. Posteriormente, a partir de 1980, los inmunoanálisis no competitivos (inmunométricos) lograron detectar concentraciones con las que se podía distinguir entre eutiroides e hipertiroideos. Por último, más recientemente, con los inmunoanálisis de tercera generación, se determinan límites inferiores de referencia que se sitúan entre 0,3 y 0,4 mU/l, a la vez que se describen límites superiores entre 4 y 5 mU/l, valores ya considerados tradicionales y con los cuales nos hemos ido manejando durante los últimos años. En general, clínicos y bioquímicos hemos sabido que tales valores son sólo aproximativos, que cada laboratorio debería producir los propios o transferirlos desde otro que los hubiera generado con el mismo inmunoanálisis en una población de individuos de referencia representativa de la propia.

Sin embargo, en 2002 aparece en internet una guía para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad tiroidea editada por la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), posteriormente publicada en la revista *Thyroid*¹, en la que se pone en tela de juicio la validez clínica de los límites superiores de referencia tradicionales de la TSH. En ese documento, de

amplia difusión entre endocrinólogos clínicos y facultativos del laboratorio clínico, se dice que en poblaciones sin deficiencia de yodo el intervalo de referencia de la TSH es de 0,4 a 4 mU/l, pero a la vez se indica que el límite superior podría estar sesgado hacia valores altos por la inclusión de individuos con anomalías moleculares de la hormona o con disfunción tiroidea oculta. En otro párrafo de la misma publicación se dice que tal vez en el futuro el límite superior del intervalo de referencia eutiroides para la TSH se reduzca a 2,5 mU/l, ya que el 95% de los voluntarios normales (sic) eutiroides rigurosamente seleccionados tienen valores entre 0,4 y 2,5 mU/l. Sorprendentemente, los autores no aportan referencias ni pruebas que demuestren tal suposición ni la realidad de la afirmación de que el 95% de los individuos eutiroides tengan concentraciones de TSH dentro de dicho intervalo de valores.

A partir de esta publicación emerge un acrado debate entre partidarios^{2,3} y oponentes de ese cambio^{4,9}, en el que, con frecuencia, se confunden o se usan indistintamente las expresiones límites de “referencia” y límites de “decisión” (*cut-off*). El uso de la primera asume que la salud absoluta no existe y exige especificaciones sobre la población de individuos seleccionada, mientras que la segunda indica un valor por encima o debajo del cual han de tomarse decisiones clínicas, pues su establecimiento se ha basado en datos que aseguran que los beneficios que representan para la salud superan a los riesgos potenciales. Los cambios en los criterios diagnósticos que han sido objeto de consenso universal han sido muy escasos cuando éstos se han basado en concentraciones de constituyentes bioquímicos del suero. Ejemplos de tales consensos —a los que se ha llegado después de rigurosos análisis y discusiones— son los de la glucosa para el diagnóstico de la diabetes mellitus y el del colesterol para la hipercolesterolemia, magnitudes cuyas técnicas de medición, por demás, nada tienen que ver con el inmunoanálisis en lo relativo a inexactitud e imprecisión analíticas.

Con respecto a la TSH, cabe, pues, preguntarse si hay razones o pruebas suficientes para aceptar que las

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez Espinosa.
 Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
 Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
 Correo electrónico: jrodrigueze@santpau.es

Manuscrito recibido el 29-6-2007 y aceptado para su publicación el 29-10-2007.

concentraciones superiores a 2,5 mU/l sean indicativas de hipotiroidismo primario. La mayoría de los expertos que han intervenido en este debate han argumentado en contra de dicha aceptación, basándose para ello en datos bioquímicos, estadísticos, biológicos y epidemiológicos.

Desde el punto de vista bioquímico, el problema para la aceptación de dicho cambio reside en que los laboratorios clínicos que miden las concentraciones de TSH con un determinado *kit* comercial suelen desconocer el sesgo de sus resultados con respecto a los obtenidos con otros de distinta procedencia. En general, este sesgo relacionado con el método analítico se debe a diferencias de estandarización, composición de la matriz de calibradores y especificidad de los anticuerpos, pues los diversos fabricantes de reactivos para inmunoanálisis de TSH no realizan grandes esfuerzos para minimizarlas. Puesto que no hay método de referencia para la determinación de la TSH que facilite la trazabilidad de los resultados obtenidos con las diferentes técnicas, hemos de analizar este sesgo determinando la desviación del resultado obtenido con respecto al valor asignado a la preparación internacional de referencia usado en la calibración del inmunoanálisis o, mejor aún, a la media ajustada obtenida con otros métodos¹⁰. Estas operaciones, pues, son indispensables para saber si los resultados de una técnica pueden compararse con los obtenidos por otra o qué proporción las separa.

Para hacernos una idea de la magnitud de las diferencias entre inmunoanálisis de TSH bastaría con consultar un informe de cualquier programa acreditado de control de calidad externo. Como quiera que la suscripción a uno de estos programas es habitual entre los laboratorios clínicos de nuestro país, propondría a los clínicos interesados que solicitaran de sus colegas bioquímicos la consulta de uno de ellos, por ejemplo el del Programa de Garantía Externa de la Calidad de la Sociedad Española de Química Clínica correspondiente a diciembre de 2006, en el cual participaron 273 laboratorios y cuya media de valores de TSH fue 5,54 mU/l con un intervalo de 3,58-7,24 mU/l. Datos similares pueden encontrarse en los resultados de un estudio comparativo de 6 de los inmunoanálisis automatizados de TSH de tercera generación mayoritariamente usados en el que se muestran variabilidades de las medias entre métodos del 32 al 44%, según cifras de concentración¹¹.

Una reciente publicación señala que no existe asociación entre la categoría del sesgo analítico observado para cada uno de los inmunoanálisis de TSH usados por los laboratorios participantes en el programa de control de calidad externo del Reino Unido (UK National External Quality Assessment Service) y los intervalos de referencia proveídos por los diferentes fabricantes de reactivos⁹. Uno de los inmunoanálisis comerciales registrado en dicho programa produce re-

sultados que concuerdan bien con los de otros inmunoanálisis cuando los especímenes analizados contienen cantidades conocidas del segundo patrón internacional de la OMS (IRP 80/558), pero cuando se trata de sueros que sólo contienen TSH endógena, dicha técnica muestra un sesgo altamente negativo (-30% a -40%). Éste no es un caso excepcional, y demuestra la incertidumbre de los resultados del inmunoanálisis debido, entre otras cosas, a que algunas hormonas de naturaleza peptídica circulan en la sangre como isoformas que pueden diferir de las especies moleculares hipofisarias usadas como patrones de referencia internacionales y frente a las cuales se han generado los anticuerpos usados como reactivo. Obviamente, si se produjeran y publicaran datos epidemiológicos con estos inmunoanálisis de TSH sin que se destacara la cuestión relativa al sesgo, es muy probable que se interpretaran erróneamente. Y éste podría ser el caso de la cohorte de Whickham¹², en la cual, tras 20 años de seguimiento, se observó que las mujeres con concentraciones de TSH > 2 mU/l en la primera evaluación tenían mayor probabilidad de desarrollar hipotiroidismo clínico, dato que ha sido utilizado como uno de los argumentos principales a favor de la rebaja del límite superior de referencia de la TSH. Sin embargo, lo que deberíamos saber con respecto a dicho estudio es que las concentraciones de esta hormona se midieron con un radioinmunoanálisis de primera generación que no se halla disponible en la actualidad, por lo que no es posible comparar su inexactitud con la de los inmunoanálisis de tercera generación actuales¹³, además de que no es probable que la capacidad de detección analítica de aquél permitiera medir con la suficiente precisión concentraciones inferiores a 2 mU/l. En otro estudio mucho más reciente, con un seguimiento medio de 9,2 años, sólo apareció hipotiroidismo clínico en pacientes con valores de TSH inicial superiores a 6 mU/l¹⁴.

Otro aspecto del debate que desde el punto de vista del laboratorio clínico merece una especial atención es el relativo al tipo de distribución que siguen las concentraciones de TSH en poblaciones de referencia, y que representa también uno de los puntos clave argumentales de los promotores del cambio. Éstos dicen que los intervalos de referencia tradicionales de la TSH se han producido a partir de estudios transversales en poblaciones en las que no se ha excluido la existencia de enfermedad tiroidea oculta, a lo cual atribuyen la distribución no gaussiana de los valores observados, que si éstos se produjeran a partir de una cohorte de individuos que cumplieran los criterios de exclusión señalados por la NACB, se aseguraría una distribución gaussiana y unos intervalos de referencia entre 0,4 y 2,5 mU/l. En contraposición a este argumento, otros opinan que el sesgo hacia valores altos de la distribución de las concentraciones de TSH es una parte esencial a ella y, de hecho, cuando se elimi-

nan los valores de los individuos con riesgo de enfermedad, la persistencia de distribuciones logó-gaussianas es común a la mayoría de los constituyentes bioquímicos del suero^{15,16}. Surks et al⁴, en un análisis de los datos de la población de referencia del estudio NHANES III, no observan nada que justifique la afirmación de que el 95% de los individuos de la población eutiroides tiene valores de TSH inferiores a 2,5 mU/l si se cumplen los criterios de exclusión propuestos por la NACB¹. Muy al contrario, su análisis detallado muestra que como mínimo la proporción de individuos con valores de TSH superior a ese límite llega a ser del 14-18,5%, para otros del 20%¹⁶, y que las distribuciones de valores de TSH en otras poblaciones de referencia siguen siendo no gaussianas a pesar de seguir unos criterios de selección de individuos de referencia estrictos y de realizar la transformación logarítmica de los datos.

Si analizamos los resultados de los estudios poblacionales más recientes, rigurosos y de mayor envergadura, en los que se han producido valores de referencia para la TSH¹⁶⁻²², nos encontramos que aquellos que dan un límite superior menor de 4 mU/l son los menos frecuentes^{18,19}. Entre éstos, el único con un límite superior menor de 3 mU/l es el SHIP-1¹⁸, estudio realizado en Pomerania (Alemania) en 1.488 individuos siguiendo los criterios de exclusión propuestos por la NACB. Los límites de referencia fueron de 0,25 a 2,12 mU/l, pero se trataba de la población de un área con yododeficiencia previa al estudio, en la que es bien sabido que la prevalencia de concentraciones bajas de TSH, después de corregir la deficiencia, es mayor que la observada en áreas yodosuficientes⁵. Además, y volvemos al problema planteado inicialmente, la medición de TSH se realizó mediante un inmunoanálisis de uso poco frecuente en el resto de Europa, cuya inexactitud con respecto a la de los inmunoanálisis usados mayoritariamente en los laboratorios clínicos se desconoce, por lo que no puede excluirse que un límite superior de referencia tan bajo pueda deberse en parte a un sesgo analítico negativo⁹.

El tema, pues, desde la perspectiva bioquímica, bien podría quedar zanjado en este punto, pero como quiera que el debate se ha extendido también a aspectos epidemiológicos del hipotiroidismo subclínico, es aconsejable que el lector interesado consulte información adicional al respecto, en la que puede comprobar que hay razones de muy diversa índole no sólo para rechazar la propuesta de reducción del límite superior de los valores de referencia tradicionales de la TSH, sino también para no confiar en estos últimos.

BIBLIOGRAFÍA

- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
- Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid*. 2005;15:1035-9.
- Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5483-8.
- Surks MI, Goswami G, Daniels H. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5489-96.
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol*. 2006;154:633-7.
- Zöphel K, Wunderlich G, Kotzerke J. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval? *Clin Chem*. 2006;52:329-30.
- Jensen E, Blaabjerg O, Hyltoft Petersen P, Hegedüs L. Sampling time is important but may be overlooked in establishment and use of thyroid-stimulating hormone reference intervals. *Clin Chem*. 2007;53:355-6.
- Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid foundation. 2006 UK guidelines for the use of thyroid function tests [citado 13 Jul 2007]. Disponible en: <http://acb.org.uk/docs/tft-guidelinefinal.pdf>
- Beckett G, MacKenzie F. Thyroid guidelines – are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Ann Clin Biochem*. 2007;44:203-8.
- Healy MJR. Outliers in clinical chemistry quality-control schemes. *Clin Chem*. 1979;25:675-7.
- Rawlins ML, Roberts WL. Performance characteristics of six third-generation assays for thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem*. 2004;50:2338-44.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55-68.
- O'Reilly DS. Serum TSH concentration and the probability of developing hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:414-5.
- Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3221-6.
- Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Andersen M, Jorgensen LGM, Schousboe K, Jensen E. Graphical interpretation of confidence curves in rankit plots. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:715-24.
- Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:824-32.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-99.
- Volzke H, Alte D, Kohlmann T, Ludemann J, Nauck M, John U, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2005;15:279-85.
- Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brugel M, Buchbinder S, Otto L, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem*. 2005;51:1480-6.

20. Eskelinen S, Suominen P, Vahlberg T, Lopponen M, Isoaho R, Kivela SL, et al. The effect of thyroid antibody positivity on reference intervals for thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) in an aged population. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:1380-5.
21. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:97-104.
22. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeneij LA, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem.* 2006;52:104-11.