

Valores elevados de TSH en los controles de tratamiento del hipotiroidismo congénito

S. Perán Mesa, M.J. Gariga Cascón, J.P. López Sigüero¹, M. Perán Quesada²

Resumen. A partir de mediados de 1995 se detectó que alrededor de un 50% de los pacientes que eran estudiados bioquímicamente en el Laboratorio de Endocrinología Molecular del Hospital Regional de Málaga (LEM), para el control del tratamiento de hipotiroidismo tenían elevado el valor de TSH en suero. Para comprobar si el error procedía del laboratorio se efectuó un análisis retrospectivo, y se inició el seguimiento de los datos bioquímicos de función tiroidea de aquellos pacientes que requieren estudios más frecuentes, como los hipotiroideos congénitos (HC), duplicándose aleatoriamente algunas determinaciones con otra técnica alternativa. El 54% mantienen en la actualidad un valor promedio de TSH de 14,31 μ U/ml, a pesar del aumento de dosis de levotiroxina que en todos los casos fue prescrita como Levothroid®. El valor medio de los niveles de TSH en esta misma población en 1994 era de 1,68 μ U/ml. Otro 12% que tuvo la TSH elevada fue corregida por modificación del tratamiento. La T₄L de los HC que tienen alta la TSH desciende significativamente en el mismo período de tiempo desde 24,1 pmol/ml hasta 15,7 pmol/ml. Como factor etiológico se sugiere una dosificación incorrecta en el preparado comercial.

An Esp Pediatr 1997;46:167-171.

Palabras clave: TSH elevada; Control; Hipotiroidismo congénito.

SERUM TSH VALUES DURING CLINICAL CONTROLS OF PATIENTS TREATED FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

Abstract. During the second half of 1995, an increased serum TSH level was found in about 50% of the patients that had been biochemically studied to check their treatment for hypothyroidism by the Laboratory of Molecular Endocrinology in the Regional Hospital of Malaga. A retrospective analysis was carried out to check if those results were erroneous. The biochemical data concerning the thyroid function were followed-up in patients requiring more studies, such as the ones suffering from congenital hypothyroidism (CH) and a random double assay of some samples was made with an alternative technique. Currently, the average TSH level is rated as 14.31 μ U/ml in 54% of the subjects, even though levothyroxine doses were increased. Levothroid® is the preparation prescribed in all cases. In 1994, the TSH average level was 1.68 μ U/ml in the aforementioned group. Another 12% with increased TSH levels were readjusted by modifying the treatment. The T₄F in CH subjects with increased TSH dropped significantly from 24.1 pmol/ml to 15.7 pmol/ml in the same period of time. We suggest that one possible etiological factor could be a mistake in the dosage of the commercial preparation.

Key words: Increased TSH ; Control; Congenital hypothyroidism.

Laboratorio de Endocrinología Molecular, ¹Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Regional. Málaga. ² Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

Correspondencia: Salvador Perán Mesa. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Campus de Teatinos. Universidad de Málaga. 29080 Málaga.

Recibido: Febrero 1996

Aceptado: Julio 1996

Introducción

El control del tratamiento del hipotiroidismo es un tema desde hace tiempo controvertido⁽¹⁾. Aparte de la dificultad que existe para establecer un estado eutiroideo permanente a causa de las diferentes respuestas individuales⁽¹⁻⁷⁾, se han descrito divergencias en la bioequivalencia de distintos preparados comerciales y diferencias entre la cantidad de producto activo reseñado por el fabricante y la dosis real que contenían los comprimidos^(3,4,8-10). En la actualidad, parece estar claro que el objetivo de la terapéutica sustitutiva con T₄ es mantener niveles normales de TSH medida con ensayos de tercera generación, sin necesidad de establecer el estado eutiroideo con test de TRH^(1-3,6,11).

A mediados de 1995 empezó a detectarse en el LEM una elevación de los valores de TSH en el suero de los pacientes que eran estudiados para controlar el tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina. Para salvar la posible responsabilidad del laboratorio se efectuó un análisis retrospectivo y se inició el seguimiento de los datos bioquímicos de función tiroidea de aquellos pacientes que requieren estudios periódicos para controlar su tratamiento, duplicándose aleatoriamente algunas determinaciones con otra técnica alternativa. De este estudio resultó la confirmación de cifras altas de TSH en los hipotiroideos tratados con Levothroid®.

En este trabajo se presentan los resultados de la valoración bioquímica del tratamiento del grupo de HC que pueden ser seguidos fácilmente, ya que son sometidos a revisión cada seis meses como mínimo.

Material y métodos

Pacientes

Se han analizado los datos de TSH y T₄L desde 1994 hasta 1996, de todos los HC estudiados en LEM y que son controlados clínicamente por la Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno Infantil de Málaga (SEPM). Como grupo normal de referencia se ha utilizado una población adulta de un pueblo cercano a Málaga, en donde se realiza un estudio epidemiológico multicéntrico.

El control bioquímico del tratamiento del hipotiroidismo congénito se lleva a cabo, de acuerdo con los protocolos clínicos de la Asociación Española de Pediatría⁽¹²⁾, a través de estudios hormonales periódicos cuya secuencia se establece en función de la edad. Todos los pacientes recibieron tratamiento sustitutivo con L-tiroxina sódica (Levothroid®, Rhone-Poulenc Rorer). Para

Tabla I Valores de TSH y T₄L por quimioluminiscencia y por inmunorradiensayo

	QML	IRMA
TSH (μU/ml)	8,12 ± 4,39	6,32 ± 4,32
T ₄ L (pmol/ml)	14,28 ± 1,92	15,46 ± 0,9

Tabla II Valores de TSH y T₄L en hipotiroideos congénitos en tratamiento y en un grupo control

	Control	HC 1994	HC 1995
TSH (μU/ml)	1,66 ± 0,89	1,68 ± 2,23	14,31 ± 7,29
T ₄ L (pmol/ml)	15,58 ± 1,68	24,1 ± 3,85	15,7 ± 2,31

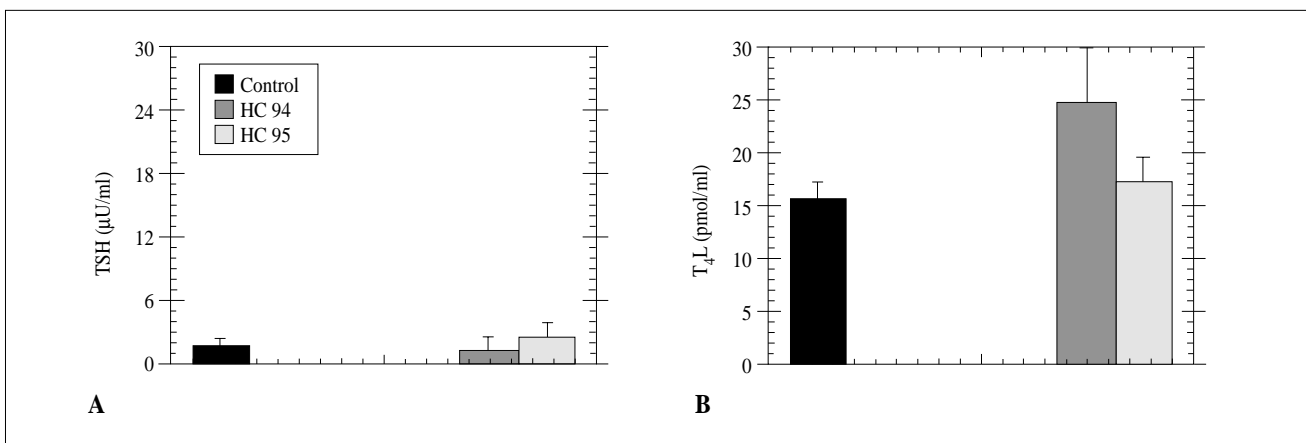


Figura 1. A: Valores medios de TSH en suero obtenidos en los controles de tratamiento de un grupo de 18 hipotiroideos congénitos (el 24% de la población analizada compuesta por 75 HC), que no modificaron los niveles de TSH entre los años 1994 (HC 94) y 1995 (HC 95), comparados con un grupo control constituido por 70 adultos normales. B: Niveles de T₄L correspondientes a las mismas muestras. No se aprecian diferencias significativas entre las distintas medias de los valores de TSH ni entre la T₄L del grupo control y la del HC 95. La T₄L en el año 1995 desciende significativamente ($p < 0,01$) respecto a la del año 1994.

este trabajo se han revisado 75 series de tres datos bioquímicos; la primera obtenida durante el año 1994 y las otras dos a lo largo de 1995, correspondientes a 51 mujeres y 24 varones HC en tratamiento, descartando los diagnosticados en el último año.

Ensayos

La TSH fue medida hasta enero de 1995 por IRMA Incstar Corporation-Silver (Minnesota, USA), y a partir de dicha fecha con un método ultrasensible de tercera generación por quimioluminiscencia (QML) en un aparato automático ACS 180 Plus Ciba-Corning (Medfield, USA). La T₄L ha sido medida por RIA con reactivos procedentes de las mismas casas comerciales. Los valores de normalidad son, para la TSH por IRMA de 0,5 a 5,3 μU/ml y por QML de 0,2 a 5,5 μU/ml; para la T₄L por RIA 10-25 pmol/ml y por QML 9,5-20 pmol/ml.

El coeficiente de variación (CV) global intra-interensayo fue, para las técnicas de QML de 7,2% para la TSH y de 6,8% para la T₄L. Las técnicas radioinmunológicas tuvieron un CV de un 5,2% para la TSH y de 6,5% para la T₄L.

Las comparaciones estadísticas de las medias de los valores de cada grupo se han realizado utilizando la «t» de Student, y los estudios de correlación aplicando el test de Pearson. Los gráficos han sido ejecutados con el programa Kaleida en un Macintosh Power Book 165c.

Resultados

El grupo control está constituido por 70 personas, 28 varones y 42 mujeres, de edades comprendidas entre los 25 y 50 años. La TSH presentó un valor medio de $1,66 \pm 0,89$ μU/ml, con un rango que osciló entre 0,3 y 4,2 μU/ml y la T₄L, $15,58 \pm 1,68$ pmol/ml (11,3-19 pmol/ml).

Veintinueve muestras seleccionadas aleatoriamente de entre las que tuvieron valores altos de TSH con el método de QML, fueron reevaluadas, tanto para TSH como para T₄L, con un método radioinmunológico. Aunque con QML se obtuvieron valores más altos de TSH y más bajos de T₄L que con el método radioinmunológico, ambos grupos de datos correlacionaron bien ($r = 0,96$) y las diferencias entre las medias no fueron estadísticamente significativas (Tabla I).

Las dosis de levotiroxina empleadas en el tratamiento del HC varían con la edad, y suelen iniciarse con 10-15 μg/kg/día par ir bajando hasta 7 μg/kg/día dependiendo de los niveles de TSH^(11,12). Los pacientes HC tratados y bajo control de la SEPM se pueden separar en tres grupos, de acuerdo con la evolución de la TSH. Un primer grupo (Fig. 1A) que mantiene valores de TSH dentro de la normalidad en los controles del 94 y del 95, constituido por 18 individuos, es decir, el 24%. Un segundo grupo ($n = 48$, 64%) que evolucionó desde un valor medio de TSH de $1,68 \pm 2,23$ μU/ml en las muestras medidas durante el se-

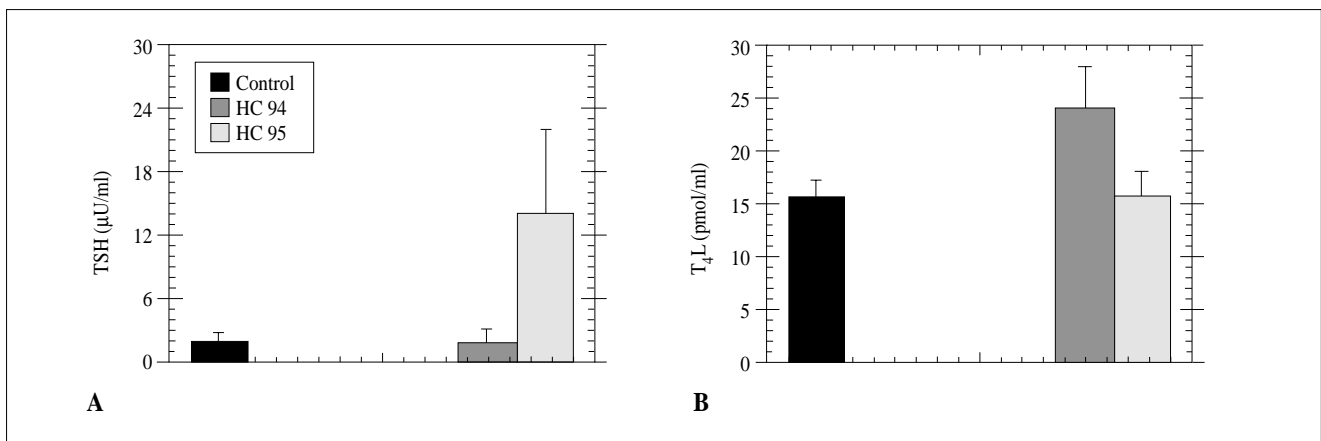


Figura 2. A: Valores medios de TSH en suero obtenidos en los controles de tratamiento de un grupo de 48 hipotiroideos congénitos (el 64% de los HC estudiados), que modificaron significativamente ($p < 0,01$) los niveles de TSH entre los años 1994 (HC 94) y 1995 (HC 95). **B:** Las mismas muestras mostraron una disminución significativa de los niveles de T₄L ($p < 0,01$).

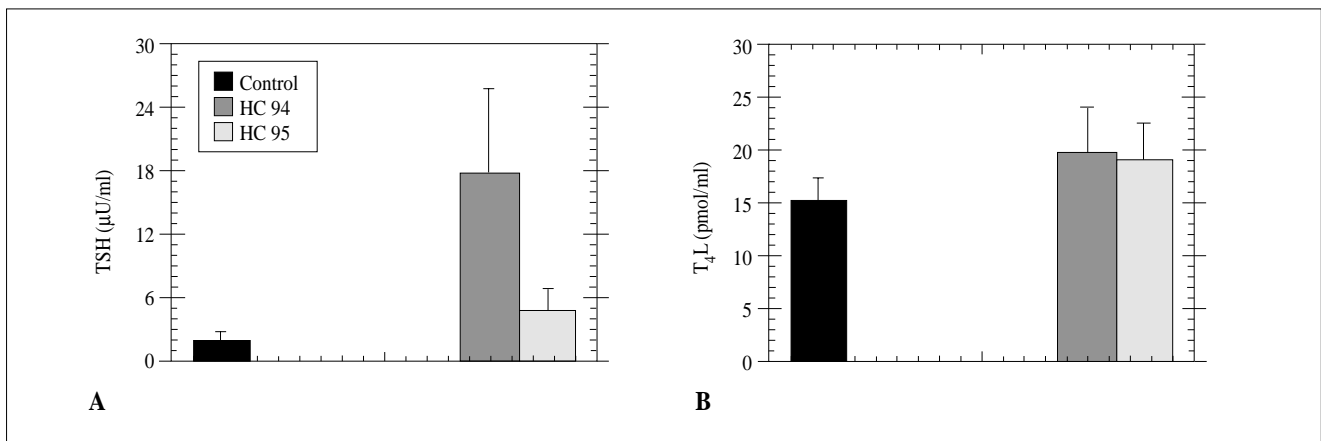


Figura 3. A: Valores medios de TSH en suero obtenidos en los controles de tratamiento de un grupo de 9 hipotiroideos congénitos (el 12% de los HC estudiados), que tuvieron valores significativamente ($p < 0,01$) elevados de TSH en el año 1994 (HC 94) y que fueron corregidos por modificación del tratamiento hasta valores normales en 1995 (HC 95). **B:** Los niveles medios de T₄L de las mismas muestras no presentan diferencias significativas entre los años 94 y 95 ni respecto a los del grupo control.

gundo semestre de 1994 a $14,31 \pm 7,29 \mu\text{U/ml}$ en la última determinación realizada en el segundo semestre de 1995 (Fig. 2A), y un tercer grupo ($n = 9$, 12%), que tras detectarse valores elevados de TSH se corrigieron modificando el tratamiento hasta entrar en el rango de normalidad en los últimos controles (Fig. 3A).

La T₄L de los pacientes que mantienen alta su TSH (Fig. 2A) evolucionó inversamente a ésta, desde $24,1 \pm 3,85 \text{ pmol/ml}$ en 1994 a $15,7 \pm 2,31 \text{ pmol/ml}$ en 1995 (Fig. 2B). Este valor de T₄L no se diferencia del grupo control (Fig. 1B), pero mientras en los normales es suficiente para mantener a la TSH en un promedio de $1,66 \mu\text{U/ml}$, en los HC tratados el valor promedio de la TSH se eleva a $14,31 \mu\text{U/ml}$, a pesar de que los valores en el adulto de T₄L son ligeramente más bajos que en el niño. En el grupo que mantiene estable la TSH (Fig. 1), también se apre-

cia una disminución significativa de los valores medios de T₄L con una caída semejante a la que experimentan los hipotiroideos descompensados (Fig. 2), aunque sin repercusión, hasta el momento, sobre los valores de TSH. El grupo de pacientes que han recuperado el nivel normal de TSH tras la modificación del tratamiento (Fig. 3A) no presenta variaciones significativas de la T₄L, cuando se comparan las medias obtenidas en 1994 y 1995 ni cuando se comparan con el grupo control (Fig. 3B). Los valores agrupados de ambas series de determinaciones se presentan en la tabla II.

Discusión

Los ajustes de las dosis de levotiroxina necesarios para mantener un estado eutiroideo permanente en pacientes hipotiroideos se realizan, desde hace ya tiempo, a través de la valoración

de los niveles de TSH, aunque se suelen medir también T_4L y T_3L ^(1,2,11-13). Las pautas de tratamiento varían con la edad⁽¹⁰⁻¹²⁾ y dependen del estado clínico y de los controles bioquímicos. Así, durante la lactancia se tiende a mantener altos los niveles de T_4L , sobre todo en los períodos de crecimiento cerebral rápido⁽¹⁴⁾, pero con valores de TSH dentro de la normalidad⁽¹⁵⁾, lo que suele resultar extremadamente difícil, ya que pequeñas modificaciones en las dosis de levotiroxina provocan desviaciones de la TSH⁽³⁾.

La aparición de los preparados sintéticos de levotiroxina en la década de los cincuenta, junto con el desarrollo de técnicas de alta sensibilidad y precisión para la medida de TSH, parecía que iban a permitir un control fácil de la función tiroidea en el hipotiroidismo^(1,3), pero se ha comprobado que una serie de factores pueden dificultar el mantenimiento del estado eutiroides. Aparte de las diferencias individuales en lo que se refiere a absorción intestinal de los preparados⁽⁴⁾, se han descrito interferencias con otras medicaciones⁽²⁾ y se ha detectado la presencia de autoanticuerpos frente a las hormonas tiroideas⁽⁶⁾. También han sido publicadas divergencias entre la cantidad de principio activo que se especifica en el envase y la concentración real que hay en los comprimidos que deben tomar los pacientes⁽⁸⁾, lo que conlleva problemas añadidos de dosificación que dan lugar a modificaciones de los niveles circulantes de hormonas, sobre todo de TSH⁽³⁾. Complicaciones de este tipo han aparecido en algunas ocasiones, cuando se han manufacturado nuevas presentaciones del preparado o se ha procedido a una reformulación^(4,10), aunque el cambio de marca no tiene, necesariamente, que acarrear problemas⁽¹⁷⁾.

Cuando una mayoría de pacientes tratados con un mismo preparado de levotiroxina muestra, en un corto espacio de tiempo, valores elevados de TSH, es necesario analizar las causas responsables de la alteración, ya que, evidentemente, conlleva riesgos para los pacientes⁽¹⁻⁴⁾. En este caso son los laboratorios de bioquímica los que pueden dar la señal de alarma. De todas maneras, lo importante no es conocer con exactitud el grado de absorción o asimilación del preparado, sino poseer un adecuado sistema de ensayo que permita determinar con precisión y exactitud los niveles de TSH y T_4 ⁽¹⁾.

Para comprobar si los aumentos que se detectaron de forma generalizada en los pacientes tratados con levotiroxina eran significativos y se debían a un error del laboratorio, se analizó la serie de hipotiroides congénitos en tratamiento que mantenían, hasta ese momento, estables sus valores de TSH. En el primer semestre del año 1994 un 14,28% de los HC en tratamiento tenía niveles de TSH en suero superiores a $6 \mu U/ml$. Este porcentaje aumentó al 27,58% en el primer semestre de 1995 y al 54,41% en el segundo semestre de 1995.

La validez de la técnica de quimioluminiscencia utilizada se comprobó enfrentándola a otra de radioinmunoanálisis. El grupo control ha mostrado valores de TSH y T_4 agrupados incluso más estrechamente que los límites de normalidad recomendados en las instrucciones de los reactivos. Los valores de T_4L de los HC en tratamiento que tienen descompensada la TSH

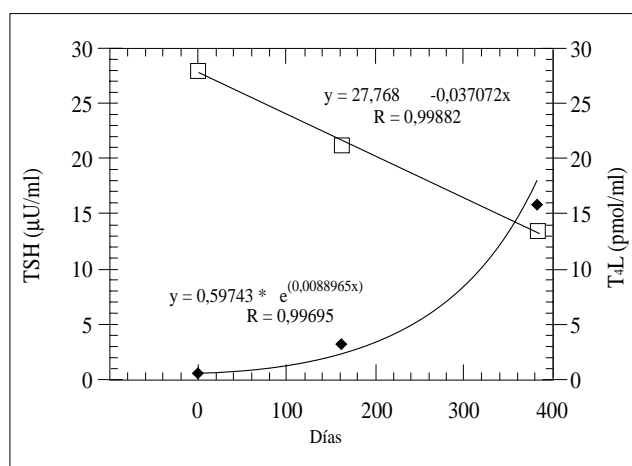


Figura 4. Evolución de los niveles de TSH y de T_4L en uno de los HC estudiados. La T_4L desciende linealmente mientras que el aumento de la TSH se ajusta a una hipérbola, presentando ambas una correlación significativa ($r = 0,99$).

no muestran diferencias significativas con los normales. La pereza hipofisaria de los hipotiroides en tratamiento se manifiesta por la elevación del nivel de retrocontrol, de manera que la respuesta frenadora a nivel hipotalámico-hipofisario se consigue paulatinamente con dosis más elevadas de T_4 ^(1,3,4,18).

El grupo de pacientes que mantiene un valor medio de TSH dentro de la normalidad, a pesar de haber disminuido significativamente el valor de su T_4L (Fig. 1), es previsible que, si se mantiene el mismo tratamiento, evolucione hacia la elevación de la TSH. Aparte de las diferencias individuales que puedan situar los niveles de retrocontrol en distintos valores de T_4L ^(1,3,4,18), este grupo ha sido estudiado en un período de tiempo significativamente menor y presenta ya una disminución significativa de la T_4L . Debido a que cada paciente mantiene una secuencia personal de revisiones, el grupo de la figura 1 ha sido estudiado en un promedio de 312 días y el de la figura 2 en 391, por lo que es posible que la caída de la T_4L todavía no haya dado lugar a la respuesta completa de la TSH que se eleva más lentamente de lo que la T_4 desciende (Fig. 4).

El grupo de pacientes que han normalizado el valor de TSH tras modificar el tratamiento, sugiere poderosamente la posibilidad de una incorrecta dosificación debido a alguna de las causas que se han señalado en casos anteriores^(3,4,8-10). Es evidente que el objetivo de un buen tratamiento se consigue solamente si la secuencia de actuaciones funciona correctamente, pero sobre todo si se posee un sistema con capacidad de detectar fallos y de corregir los errores con rapidez. En cualquier caso, el cambio de preparado farmacéutico no es una solución que carezca de dificultades. Conlleva, como mínimo, la multiplicación de los estudios, la repetición de los reconocimientos médicos y una reevaluación para la adecuación a la nueva preparación.

Los datos que se analizan en este trabajo apuntan hacia la posibilidad de algún tipo de fallo en la dosificación, posible-

mente en relación con el preparado comercial. En este sentido, se está valorando actualmente la cantidad de yodo y de tiroxina en los comprimidos de Levothroid® utilizados, cuyo formato de presentación fue modificado en 1995. Las determinaciones hormonales realizadas con dos técnicas de última generación, correlacionan bien cuando se analizan en su conjunto, no presentando diferencias significativas entre sus medias, aunque el método QML ofrece valores significativamente superiores de TSH a los obtenidos por IRMA cuando se enfrentan apareados, lo que no autoriza a subir el nivel de corte para la TSH, dado el estrecho rango que presenta el grupo control, realizado en una población adulta, ni a variar las conclusiones. La valoración bioquímica de los datos debe hacerse teniendo en cuenta las circunstancias individuales de cada paciente y, en este caso, puede ser urgente la revisión de toda la población de HC, incluidos los nacidos en el último año que se encuentran en un período crítico de desarrollo.

Bibliografía

- 1 Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: When and what? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2873-2883.
- 2 Toff AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994;**331**:174-180.
- 3 Sawin CT, Surks MI, London M, Ranganathan C, Larsen PR. Oral thyroxine: variation in biologic action and tablet content. *Ann Intern Med* 1984;**100**:641-645.
- 4 Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med* 1987;**316**:764-770.
- 5 Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *N Engl J Med* 1987;**317**:70-75.
- 6 Banovac K, Papic M, Bilsker MS, Zakarija M, McKenzie M. Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levothyroxine. *Arch Intern Med* 1989;**149**:809-812.
- 7 Larsen PR. Thyroid-Pituitary Interaction. Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med* 1982;**306**:23-32.
- 8 Stoffer SS, Szpunar WE. Potency of levothyroxine products. *JAMA* 1984;**251**:635-636.
- 9 Hennessey JV, Kenneth DB, Wartofsky L. The equivalency of two L-Thyroxine preparations. *Ann Intern Med* 1985;**102**:770-773.
- 10 Hennessey JV, Evaul JE, Tseng YC, Berman KD, Wartofsky L. L-Thyroxine dosage: a reevaluation of therapy with contemporary preparations. *Ann Intern Med* 1986;**105**:11-15.
- 11 Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenseon PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;**273**:808-812.
- 12 Grupo de Trabajo del Tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1995;**43**:53-58.
- 13 Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;**14**:401-423.
- 14 Morreale G, Escobar F. Brain damage and thyroid hormone. En: Burrow GN, Dussault JH (eds). Neonatal Thyroid Screening. New York. Raven Press, 1980; págs. 25-50.
- 15 Rovet JF, Ehrlich RM, Donher E. Long-term neurodevelopmental correlates of treatment adequacy in screening hypothyroid children. *Pediatric Research* 1993;**33**(S5):91.
- 16 Sakata S, Nakamura S, Miura K. Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. *Ann Intern Med* 1985;**103**:579-589.
- 17 Escalante DA, Arem N, Arem R. Assessment of interchange-ability of two brands of levothyroxine preparations with as third-generations TSH assay. *Am J Med* 1995;**98**:374-378.
- 18 Bianchi R, Mariani G, Molea N, Vitek F, Cazzula F, Carpi A, Mazzuca N, Toni MG. Peripheral metabolism of thyroid hormones in man. I. Direct measurement of the conversion rate of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) and determination of the peripheral and thyroidal production of T₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;**56**:1152-1163.