

Umbral diagnóstico variable de TSH

Variable diagnostic threshold for TSH

Cristóbal Colón Mejeras

*Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Congénitas del Metabolismo,
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela*

Resumen

No existe unanimidad para el establecimiento del punto de corte de TSH en el cribado neonatal. Dicho punto de corte, aunque habitualmente depende de la tecnología, puede oscilar entre los 6 y los 12 mIU/L de sangre para el mismo método analítico y automatizado (AutoDelfia™). Nosotros presentamos una metodología para tener en cuenta la variabilidad intradía e interdía de los valores de TSH que nos ha permitido en casi 10 años de seguimiento diagnosticar 4 casos de hipotiroidismo congénito que probablemente no sería posible detectar con un punto de corte fijo en 10 mIU/L tal como establece el fabricante.

Palabras clave: *Cribado, Neonatal, Hipotiroidismo, Congénito, Corte.*

Abstract

There is no consensus for TSH threshold in newborn screening. This cutoff usually depends on technology and for the same analytical and automated method (AutoDELFIA™) should vary between 6 and 12 mIU/L blood. We present a methodology that takes into account the within-day and between-day TSH variations. This method has allowed in almost 10 years of follow-up, to diagnose 4 cases of congenital hypothyroidism. These cases probably would not be possible to detect with a fixed threshold in 10 mIU/L as the manufacturer suggested.

Correspondencia:

Dr. Cristóbal Colón Mejeras
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Xerencia de Atención Integrada
Travesía A Choupana s/n
15706 Santiago de Compostela. España
Tel: 981 950 100 - Fax: 981 950 101

Key Words: *Newborn, Screening, Congenital, Hypothyroidism, Threshold*

Introducción

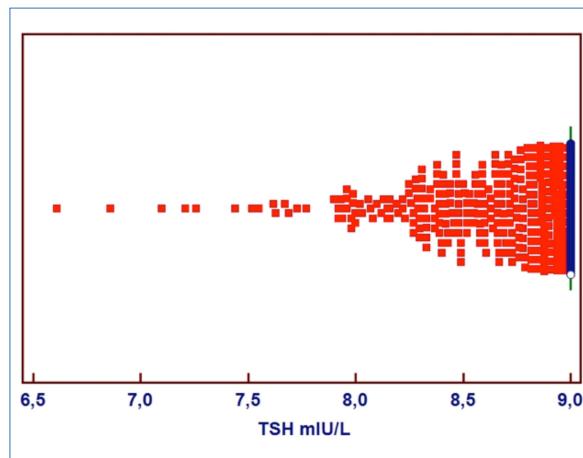
Los valores de tirotropina (TSH), empleada habitualmente para el diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito se ve influenciada por una serie de factores bien conocidos como son: el sistema de obtención y transporte de la muestra de sangre, la gemelaridad, la edad del neonato, su peso, sexo y edad gestacional, así como una serie de factores ambientales (mes de nacimiento) y iatrogénicos como la exposición a altas dosis de yodo o bromo (desinfectantes) o medicación (antitiroideos, dopamina)⁽¹⁾⁽²⁾.

En nuestro Centro llevamos trabajando en el diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito (HC) mediante la determinación de TSH desde el año 1980. Inicialmente se empleó un método inmunorradiohistométrico (RIA) y desde 1985 mediante fluoroinmunoensayo (DELFIA™). Desde el año 1998 hasta la actualidad se emplea el método automatizado AutoDELFIA™ (Perkin-Elmer).

Hemos detectado precozmente 274 casos confirmados de HC, lo que representa un caso por cada 2.472 nacidos vivos.

La estrategia inicial y ampliamente consensuada era reanalisar todos los casos cuya determinación de TSH a la edad de 5-8 días se situase por encima de 10 mIU/L de sangre total. Desde el año 2003 y tras la adopción en el año 2000 de la tecnología de masas en tandem para la detección precoz de aminoacidopatías, organicoacidemias y defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, se adelanta la toma de muestra a las 48 horas de vida. Esto provocó un reto importante porque a esa edad, se produce un pico fisiológico de TSH en todos los recién nacidos a término multiplicando por 4 el riesgo de

Figura 1. Corte aplicado en las diferentes tandas.



falsos positivos⁽¹⁾. Además el hecho de que en los niños con muy bajo peso, definido como peso al nacimiento menor o igual a 1.500 g, pueden tener un retraso en la elevación de los niveles de TSH en comparación con los niños con mayor peso^(1,3,4,5) incrementó el riesgo de falsos negativos^(6,7).

Esto obligó a la realización de estrategias analíticas que mayoritariamente han consistido en disminuir el punto de corte^(8,9). Sin embargo, nosotros nos centramos más en el empleo de un punto de corte variable que es calculado diariamente⁽¹⁰⁾.

Material y métodos

Se han estudiado todas las tandas de trabajo de cribado de TSH comprendidas entre el 22 de noviembre de 2004 hasta el 4 de septiembre de 2014. De cada una de ellas se han estado registrando los siguientes datos: número de lote, operador, datos de control de cada curva de calibrado (dosis efectivas, pendiente y coeficientes de variación máximo y del punto de la curva más próximo al punto de corte estándar de 10 mIU/L). Así como los valores obtenidos y objetivo de los controles de calidad internos (Perkin-Elmer) y externos (CDC).

El punto de corte empleado es el establecido por el fabricante esto es 10 mIU/L. Sobre este valor objetivo, se aplican los ajustes necesarios para contemplar dos tipos de dispersión. Por un lado, la dispersión que se produce en los datos de calibración de cada tanda en la vecindad de este valor y, por otro, de los valores obtenidos sobre muestras con concentraciones próximas a ese mismo valor. Estas muestras se corresponden a dos tipos de controles, unas son certificadas suministradas por el fabricante (Perkin-Elmer) y otras se corresponden a muestras de control de calidad específicas para cribado neonatal (Centers for Disease Control and Prevention).

El sistema de ajuste consiste, por lo tanto, en el cálculo de tres factores: uno correspondiente a la calibración (a) y otros dos correspondientes a los valores obtenidos con controles certificados (b1 y b2).

De esta forma se define CV_{10} como el coeficiente de variación de dos medidas en duplicado del estándar de calibración más próximo a 10 mIU/L y se asigna al factor (a) el valor de cero si $CV_{10} < 10$, en otro caso $0,1 \times CV_{10}$. En el caso de las muestras certificadas, cada una es medida una vez y, en cada caso a cada parámetro (b1 y b2) se le asigna el valor de cero si su valor se encuentra dentro del 90% de la concentración certificada. En caso contrario se asigna el valor $10 \times (c_i - m_i) / ci$ donde c_i se corresponde con el valor obtenido en la tanda y m_i el valor objetivo. Se utilizará como factor de corrección el mayor de estos tres (f).

Finalmente el corte de la tanda se define cada día como $(10-f)$ mIU/L.

Resultados

En total se analizaron 2.404 tandas de TSH. En el 62% de ellas no fue necesario cambiar el punto de corte estándar. En las 911 tandas en las que hubo que modificar el punto de corte, el 55% fue por desvío de los valores objetivo de los controles, en el 33% por la curva de calibrado y en el 12% por ambos.

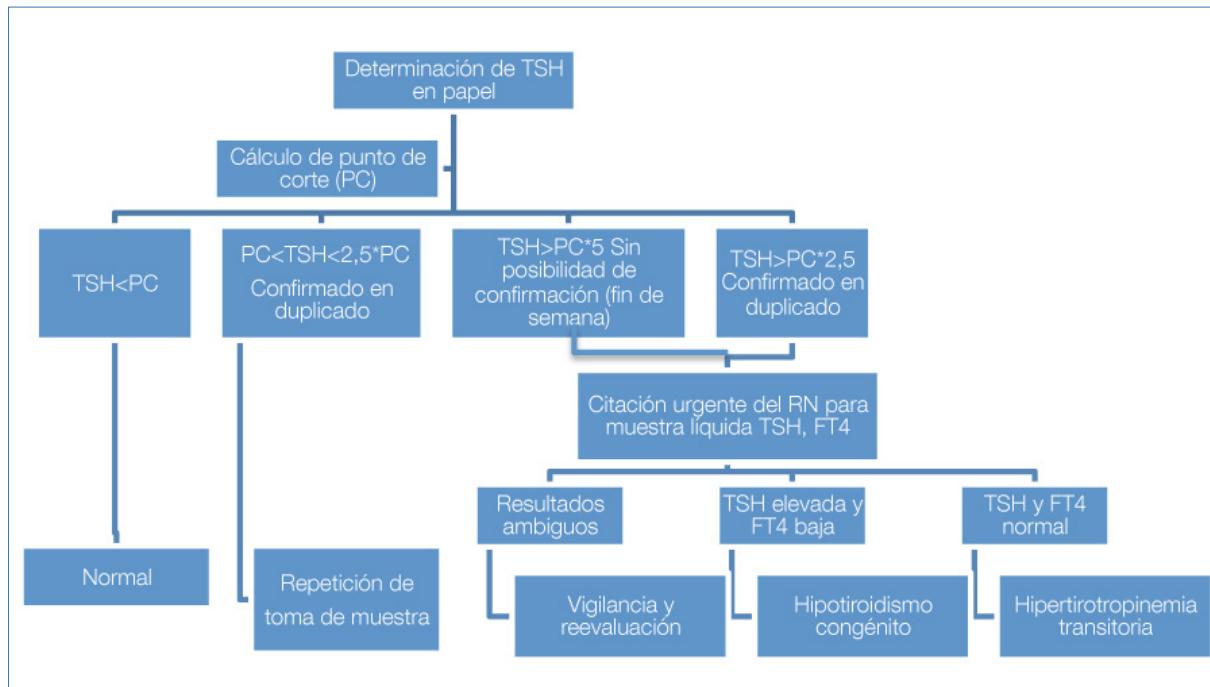
En el 82,7% de las tandas, el punto de corte estuvo establecido por encima de 8,5 mIU/L, en el 10,9% se estableció entre 8 y 8,5, en el 4% entre 7,99 y 7,5, en el 1,7% entre 7,45 y 7, en el 0,5% entre 6,99 y 6,5. Finalmente, en el 0,2% por debajo de 6,5 mIU/L (Figura 1).

Se han empleado 101 lotes diferentes del kit de TSH Neonatal suministrado por el fabricante, comprendidos entre los números 338064 y 814712. En todos ellos, salvo en 11, se ha tenido que bajar el punto de corte en algún momento. El test de Kruskal-Wallis revela que en 6 de los lotes (434350, 496360, 553621, 603364, 611425, 617699) existen diferencias significativas con al menos uno de los otros lotes en la homogeneidad de los resultados.

Discusión

El punto de corte empleado en el cribado del HC difiere en los diferentes centros de cribado. Por ejemplo, los centros de Reino Unido emplean rangos que oscilan entre los 5 y los 12 mIU/L de sangre⁽¹¹⁾, mientras que en España, el establecido habitualmente es de 10 mIU/L de sangre. Al mismo tiempo, el hecho de bajar el punto de corte de for-

Figura 2. Algoritmo de decisión para el cribado de hipotiroidismo congénito.



ma uniforme, con el fin de evitar los falsos negativos, contribuye de forma significativa a un sobre-diagnóstico⁽¹²⁾.

El ensayo de TSH neonatal, a pesar de ser automatizado, no evita la existencia de factores que afectan a la calidad de la curva y de los resultados de los controles certificados. Como son la variación y manipulación de los reactivos, las oscilaciones de temperatura, el empleo de diferentes troqueladoras de muestras o el cambio de operador encargado de la realización del análisis.

El cálculo dinámico del punto de corte, gracias al registro sistemático y diario de una serie de datos que reflejan la calidad del calibrado y el desvío de los controles certificados, permiten minimizar estas variaciones no contempladas en la rutina habitual. En nuestro centro, estas variaciones han sido más frecuentes de lo esperado, puesto que en el 17,3% de las tandas fue necesario disminuir el punto de corte. En el 0,6% de las tandas ha tenido que establecerse en niveles próximos a 6 mIU/L (Figura 1). Es, justamente este valor es el que establece Kora da y col⁽¹¹⁾ para todo el cribado. De esta forma minimizamos el riesgo de sobre-diagnóstico.

En estos casi 10 años de trabajo, detectamos tal como establece nuestro algoritmo de trabajo (Figura 2) 26 casos de hipertiropinemias transitorias y 88 casos de Hipotiroidismo congénito. En 7 casos el valor de TSH fue menor a 10 mIU/L de sangre en la primera muestra y en todos ellos se superó el punto de corte establecido el día del análisis para solicitar segunda muestra (Tabla 1). En tres de ellos,

el análisis de la segunda muestra en papel superó el valor de alerta de 20 mIU/L de sangre. Los siete fueron puestos a tratamiento y reevaluados a los tres años de edad en donde se confirmó hipotiroidismo congénito en todos salvo en uno de los niños que fue transitorio, probablemente debido al bajo peso al nacimiento (falso positivo).

Por lo tanto con nuestro método hemos detectado 1 falso positivo y 6 hipotiroidismos congénitos de los que 4 podrían no ser detectados en caso de tener establecido el punto de corte en 10 mIU/L de sangre (falsos negativos).

Es de destacar un caso, el del año 2006 que presentó una TSH en cribado de 8,3 (punto de corte de esa tanda 8,2), a pesar de la instauración del tratamiento y del seguimiento establecido en el protocolo de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, presentó diversas alteraciones respiratorias (bronquiolitis de repetición e hiperactividad bronquial) y motoras a la edad de 10 meses. No pudo caminar sin ayuda hasta la edad de 22 meses, con frecuentes caídas y una pobre coordinación, así como distonía y una hipotonía general suave. Su coeficiente de inteligencia era normal a los 12 meses. Cuando se suspendió el tratamiento a los 3 años de edad, la TSH subió hasta los 50,9 mIU/L de suero y la FT4 cayó hasta 0,95 ng/dL. La combinación de hipotiroidismo con problemas respiratorios y motores leves sugirió la posibilidad de una haploinsuficiencia TITF1/NKX2-1 que fue confirmada genéticamente con la mutación c.374-1G>A en el factor de transcripción tiroideo 1 (TITF 1), situado en el cromosoma 14⁽¹³⁾.

Tabla 1. Casos de Hipotiroidismo congénito confirmados tras reevaluación a los 3 años (excepto el niño de bajo peso que resultó ser transitorio) y que presentaron un valor de TSH inferior o próximo al punto de corte establecido en el día del análisis y reanálisis.

Año	Peso al nacimiento en g	TSH en papel mIU/L		Muestra en suero para confirmación			Edad en el momento de		
		1 ^a muestra cribado	2 ^a muestra cribado	TSH mIU/L	FT4 ng/dL	FT3 pg/mL	1 ^a muestra en papel	Recepción en laboratorio	Confirmación en suero
2004	3.460	9,0	12	19,0	0,70		3	8	14
2005	3.990	9,3	20	39,6	1,60	4,20	4	8	18
2005	2.850	10,3	83,2	273,1	0,58	4,00	3	6	20
2006	3.590	8,3	62,1	125,5	0,75	3,55	3	11	20
2009	1.490	8,3	9,7	14,6	1,68		4	7	15
2009	3.000	9,9	10,5	20,9	1,16	4,5	4	6	20
2013	2.510	9,2	10,6	20,0	1,20		3	10	19

Conclusiones

Es importante establecer un punto de corte en el cribado neonatal que permita diagnosticar casos de HC de difícil detección por su pobre elevación de los niveles de TSH en el momento de la toma de muestra. Sin embargo este punto de corte no es recomendable que sea lineal, ya que las variaciones analíticas no son homogéneas. Además, si se establece un punto de corte demasiado bajo, se corre el riesgo de un sobrediagnóstico.

El cálculo de un punto de corte diario, permite establecer una mejor calidad en los resultados del cribado neonatal, al poder contemplar las posibles incidencias del ensayo en su realización diaria, así como la detección de posibles lotes que reflejan resultados con una homogeneidad diferente a la esperada.

El establecimiento de un punto de corte diario, en casi 10 años de cribado con este método, detectó un único caso falso positivo (tras reevaluación) y ha permitido detectar 4 casos de hipotiroidismo congénito que podrían haber sido falsos negativos. En uno de ellos se ha podido establecer una etiología genética de su condición.

Referencias Bibliográficas

1. Colón C. (1994) Epidemiological study of thyroid stimulating hormone (TSH) levels in the Galician neonatal population (Estudio epidemiológico de los niveles de hormona estimuladora del tiroides (TSH) en la población neonatal gallega). Santiago de Compostela (Spain): Universidade de Santiago de Compostela. ISBN 13:978-84-8121-340-9. ISBN 10:84-8121-340-3.
2. Perry R. (2002) et al. J Clin Endocrinol Metab. Sep;87(9):4072-7.
3. Mitchell ML, Walraven C, Rojas DA, McIntosh KF, Hermos RJ (1994) Screening very-low-birthweight infants for congenital hypothyroidism. Lancet 343:60–61
4. Woo HC et al (2011). Congenital Hypothyroidism with a Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation in Very Premature Infants: Incidence and Growth and Developmental Outcomes. J Pediatr 158:538-42.
5. Colón C, et al. (1989) Possible causes of borderline TSH: a summary of our experience. In: De LANGE F, Fischer DA, Glindner D, eds. Research in congenital hypothyroidism. New York: Plenum Press, 316.
6. Corbetta C, et al. (2009). A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). Clin Endocrinol (Oxf). Nov;71(5):739-45.
7. Mengreli C, et al. (2010). Screening for congenital hypothyroidism: the significance of thres-

- hold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep; 95(9):4283-90.
8. Korada SM, et al. (2010). Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child* 95:169-73.
9. Shamshiri AR. (2012). Evaluation of current guthrie TSH cut-off point in Iran congenital hypothyroidism screening program: a cost-effectiveness analysis. *Arch Iran Med.* Mar;15(3):136-41.
10. Colón C, et al (2011). The TSH threshold in neonatal screening for congenital hypothyroidism: a variable solution. *Arch Dis Child.* Jun;96(6):565-6. Epub 2010 Jun 28.
11. Korada SM, Pearce M, Ward-Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, Cheethan T. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child* 2010;95:169- 173.
12. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut- offs. *Arch Dis Child* 2011;96:121- 122.
13. Barreiro J, et al. (2011) Congenital Hypothyroidism with Neurological and Respiratory Alterations: A Case Detected Using a Variable Diagnostic Threshold for TSH. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3(4):208-211.