

SEGUIMIENTO POSTERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON CARCINOMA TIROIDEO

Post-Therapeutic Follow-up of Thyroid Carcinoma

Rosa Ana IGLESIAS-LÓPEZ; Heather Stacey VILLANUEVA-ALVARADO; Juan José CORRALES-HERNÁNDEZ; Ana Isabel SÁNCHEZ-MARCOS; José María RECIO-CÓRDOVA; María Teresa MORIES-ÁLVAREZ

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Salamanca. España.

Correspondencia: raiglesias@saluscastillayleon.es

Fecha de recepción: 28 de septiembre de 2019

Fecha de aceptación: 1 de octubre de 2019

Fecha de publicación: 3 de octubre de 2019

Fecha de publicación del fascículo: 1 de septiembre de 2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Su incidencia en los últimos años ha aumentado, requiriendo estrategias de vigilancia que garanticen un manejo individualizado y efectivo de los pacientes. El objetivo principal de la siguiente revisión es brindar pautas de seguimiento a corto y largo plazo, guiándonos por una adecuada estratificación de riesgo de los pacientes y reclasificación de su respuesta al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: cáncer de tiroides; seguimiento; respuesta a la terapia; estratificación de riesgo.

SUMMARY: Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasia. Its incidence in recent years has increased, requiring surveillance strategies that guarantee individualized and effective patient management. The main objective of the following review is to provide short-term and long-term follow-up guidelines, guiding us through adequate stratification of patient risk and reclassification of their response to treatment.

KEYWORDS: thyroid cancer; follow up; response to therapy; risk stratification.

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es una enfermedad cuya incidencia se ha incrementado en las últimas décadas. Sin embargo, se trata de un cáncer con pronóstico favorable y para el cual contamos con diferentes herramientas de diagnóstico y tratamiento. En recientes años se ha establecido un enfoque más individualizado para su seguimiento, adaptado a la estimación de riesgo de cada paciente. Esto requiere una evaluación inicial de riesgo de muerte por cáncer de tiroides, riesgo de tener enfermedad persistente o recurrente y una reevaluación posterior de respuesta al tratamiento, con el objetivo de guiar el seguimiento temprano y a largo plazo de manera más apropiada. De este modo nos permitirá identificar los pacientes que se beneficiarían de un seguimiento más intenso para la detección temprana de enfermedad, distinguiéndolos de aquellos en los que podemos ser más conservadores y evitar posibles complicaciones y efectos adversos. En el siguiente capítulo revisaremos las guías más recientes de la literatura para orientar el manejo postoperatorio.

Tabla 1. AJCC/UICC TNM
 Sistema de Estadificación de Cáncer [2].

	7 ^o edición	8 ^o edición	
	<45 años	<55 años	Supervivencia a 10 años (8^oed)
Estadio I	Cualquier T, N, M0	Cualquier T, N, M0	98-100 %
Estadio II	Cualquier T, N, M1	Cualquier T, N, M1	85-95 %
	>45 años	>55 años	
Estadio I	T1, N0, M0	T1-T2, N0, M0	98-100 %
Estadio II	T2, N0, M0	T3, N0, M0	85-95 %
Estadio III	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0	T4a, cualquier N, M0	60-70 %

	7 ^o edición	8 ^o edición	
Estadio IV 4a	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1-T4a, N1b, M0	T4b, cualquier N, M0	
Estadio IV 4b	T4b, cualquier N, M0	Cualquier T/N, M1	<50 %
Estadio IV 4c	Cualquier T/N, M1	Eliminado	

*Modificado de Updated AJCC/TNM Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What changed and why? Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. *Thyroid*. 2017.

SEGUIMIENTO BASADO EN SISTEMAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO

Uno de los pilares para el tratamiento y seguimiento de los pacientes con CDT, es realizar una adecuada estadificación y estratificación de riesgo, basándonos en determinados factores pronósticos establecidos.

El sistema de estadificación TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) es el más utilizado internacionalmente y se trata de una clasificación inicial de mortalidad pronóstica específica. Se basa en la edad, el tamaño y extensión del tumor primario y la presencia o ausencia de afectación metastásica locorregional o a distancia [1] (Tabla 1).

Dado que el procedimiento de estadificación de riesgo de mortalidad AJCC/TNM no predice riesgo de recurrencia, la guía de la *American Thyroid Association* (ATA) propuso un método de estratificación de riesgo de recurrencia/persistencia de la enfermedad (la nueva edición 2015 propone una versión más detallada, basada en hallazgos recientes en la literatura) [3]; esto es importante para guiar la frecuencia de vigilancia y tratamiento adicional. Se trata de un sistema clínico-patológico que clasifica a los pacientes en tres grupos: riesgo de recurrencia bajo, intermedio y alto (como se muestra en la Tabla 2).

El sistema propuesto por el consenso europeo (ETA) y la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) clasifica a los pacientes en:

- Muy bajo riesgo: T1 (<1 cm), N0M0, unifocal – intratiroideo, sin extensión más allá de la capsula.
- Bajo riesgo: T1N0M0 o T2N0M0 o multifocal T1N0M0
- Alto riesgo: T3, T4 o cualquier T, N1M1.

Las categorías de muy bajo riesgo y riesgo bajo de la ETA/LATS se clasificarían como bajo riesgo de la ATA, mientras que la categoría de alto riesgo de la ETA se subdividiría entre riesgo intermedio y alto de la ATA [3,4].

Estas clasificaciones son estáticas y aunque se trata de un buen punto de partida para la toma de decisiones iniciales, son menos precisas para predecir resultados a largo plazo y no tienen en cuenta la respuesta al tratamiento. De este modo podemos tener un paciente de alto riesgo en remisión completa al final del tratamiento y reclasificarlo como un paciente de riesgo más bajo o viceversa. Por tanto surge el concepto de estratificación dinámica de riesgo (EDR), que se basa en una escala continua, integrando riesgo inicial con datos clínicos, radiológicos y de laboratorio durante el seguimiento y proporcionando un nuevo enfoque para el manejo.

Tabla 2. Sistema de estratificación de riesgo de la ATA 2009, con las modificaciones propuestas en 2015 [3].

Bajo Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> – Cáncer papilar de tiroides (con todos los siguientes): • Sin metástasis locales ni a distancia. • Todo el tumor macroscópico ha sido resecado. • Sin invasión tumoral de tejidos o estructuras locorrejonales. • El tumor no tiene histología agresiva (por ejemplo, variante de células altas, variante de células en clavo o carcinoma de células columnares). • Si se administra radioyodo, no hay focos metastásicos captantes de yodo fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo corporal total (RCT) postratamiento. • Sin invasión vascular.

<ul style="list-style-type: none"> • N0 clínico o <5 micrometástasis patológicas, N1 (<0,2 cm en la dimensión mayor). – Cáncer papilar de tiroides variante folicular encapsulado intratiroideo. – Cáncer folicular de tiroides bien diferenciado, intratiroideo, con invasión capsular, pero sin invasión vascular o mínima (<4 focos). – Microcarcinoma papilar, intratiroideo, unifocal o multifocal, incluyendo el BRAF V600E mutado (si se conoce).

Riesgo Intermedio

<ul style="list-style-type: none"> – Invasión microscópica del tumor a tejidos blandos peritiroideos. – Focos metastásicos captantes de yodo radioactivo en el cuello en el primer RCT postratamiento con yodo radioactivo. – Histología agresiva (por ejemplo, variante de células altas, de células en clavo, carcinoma de células columnares). – Cáncer papilar de tiroides con invasión vascular. – N1 clínico o N1 patológico >5, con todos los ganglios afectados <3 cm en su dimensión mayor. – Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF V600E mutado (si se conoce).
--

Alto Riesgo

<ul style="list-style-type: none"> – Invasión macroscópica del tumor a los tejidos blandos peritiroideos (extensión extratiroidea importante). – Resección incompleta del tumor. – Metástasis a distancia. – Tiroglobulina (Tg) sérica postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia. – N1 patológico, con algún ganglio metastásico >3 cm en la dimensión mayor. – Cáncer folicular de tiroides con invasión vascular extensa (>4 focos de invasión vascular).
--

La EDR clasifica a los pacientes como:

- Respuesta excelente: ausencia de evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad.
- Respuesta bioquímica incompleta: niveles anormales de Tg o anticuerpos anti-Tg que se van elevando en ausencia de enfermedad localizable.
- Respuesta estructural incompleta: metástasis persistentes o nuevamente identificadas, locales o a distancia.
- Respuesta indeterminada: cambios estructurales o bioquímicos no específicos que no pueden clasificarse con certeza como benignos o malignos. Se incluyen pacientes con niveles de anticuerpos anti-Tg estables o que

van disminuyendo, sin evidencia definitiva de enfermedad estructural [3,6].

La reclasificación de los pacientes según la EDR se basa en una serie de resultados clínicos y conllevará implicaciones en el manejo y seguimiento.

En su origen la aprobación de esta clasificación se basó en los resultados clínicos de pacientes tratados con tiroidectomía total más terapia adyuvante con radioyodo durante los primeros dos años de seguimiento, aunque actualmente pueden utilizarse para describir el estado clínico de un paciente en cualquier momento durante su seguimiento. Desde entonces, también ha surgido evidencia sobre su eficacia en pacientes sometidos a lobectomía o tiroidectomía total sin tratamiento con radioyodo (Tabla 4) [5,7,8].

La finalidad de los sistemas de estratificación es llevar a cabo un manejo individualizado, elaborando un plan de seguimiento en base al

riesgo inicial de cada paciente y su respuesta al tratamiento y de este modo poder establecer un objetivo de supresión de la TSH, definir el tipo de pruebas indicadas y la frecuencia de realización y planificar visitas más o menos frecuentes en función del riesgo de recurrencia.

SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO: TIPO DE PRUEBAS, FRECUENCIA E INDICACIONES

El objetivo del seguimiento es determinar si el paciente se encuentra libre o no de enfermedad, para lo cual emplearemos la determinación de tiroglobulina sérica, ecografía de cuello de alta resolución y exploración física.

A los 2-3 meses de la cirugía debemos solicitar:

1. Pruebas de función tiroidea para verificar una adecuada terapia supresora con levotiroxina o evitar un tratamiento demasiado agresivo.
2. Tiroglobulina sérica y anticuerpos anti-Tg.

Tabla 3. Implicaciones clínicas de la reclasificación según la respuesta al tratamiento en pacientes tratados con tiroidectomía total y ablación con radioyodo [3].

Categoría	Definición	Resultados clínicos	Implicaciones en el manejo
Respuesta excelente	Estudio de imagen negativo, Tg <0.2 ng/mL* o <1 ng/mL* tras estímulo.	Recidiva 1-4 %. Mortalidad <1 %.	Disminución precoz de la intensidad de seguimiento y supresión de TSH.
Respuesta bioquímica incompleta	Estudios de imagen negativos, Tg ≥1 ng/mL* o ≥10 ng/mL* tras estímulo o anticuerpos anti-Tg que se van elevando.	Al menos 30 % evolucionan a NED. 20 % logran NED tras tratamiento adicional. 20 % desarrollan enfermedad estructural. Mortalidad específica <1 %.	Con niveles de Tg estables/disminución: continuar observación con supresión de TSH. Tg o anticuerpos que se van elevando: realizar estudios diagnósticos o tratamientos adicionales.
Respuesta estructural incompleta	Evidencia estructural de enfermedad con cualquier nivel de Tg o anticuerpos anti-Tg.	50-85 % continúan teniendo enfermedad a pesar de tratamiento adicional. Mortalidad específica 11 % con metástasis locorregional y 50 % con metástasis a distancia.	Debe conducir a tratamiento adicional o observación estrecha.
Respuesta indeterminada	Captación apenas visible en el lecho tiroideo, Tg detectable: <1 ng/ml, estimulada detectable pero <10 ng/ml o anticuerpos anti-Tg estables o en disminución.	15-20 % se diagnosticarán de enfermedad estructural durante el seguimiento, el resto quedarán estables o se resolverán.	Continuar con la observación, estudios de imagen y monitorización de Tg. Los hallazgos que se vuelven sospechosos pueden evaluarse con pruebas de imagen o biopsia.

NED no evidencia de enfermedad. *En ausencia de anticuerpos anti-Tg.

SEGUIMIENTO POSTERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON CARCINOMA TIROIDEO
 IGLESIAS-LÓPEZ R A; VILLANUEVA-ALVARADO H S; CORRALES-HERNÁNDEZ J J; SÁNCHEZ-MARCOS A I;
 RECIO-CÓRDOVA J M; MORIES-ÁLVAREZ M T

Tabla 4. Respuesta al tratamiento basada en la terapia inicial.

	Tiroidectomía total sin ablación con radioyodo	Lobectomía
Respuesta excelente	Tg no estimulada <0.2 ng/mL. Tg estimulada <2 ng/mL. Anticuerpos anti-Tg indetectables. Imagen negativa.	Tg no estimulada estable <30 ng/mL. Anticuerpos anti-Tg indetectables. Imagen negativa.
Respuesta bioquímica incompleta	Tg no estimulada >5 ng/mL. Tg estimulada >10 ng/mL. Tg en aumento con niveles de TSH similar o anticuerpos anti-Tg en aumento. Imagen negativa.	Tg no estimulada >30 ng/mL. Tg en aumento con niveles de TSH similares o anticuerpos anti-Tg en aumento. Imagen negativa.
Respuesta estructural incompleta	Evidencia estructural de enfermedad independientemente de los niveles de Tg o anticuerpos anti-Tg.	Evidencia estructural de enfermedad independientemente de los niveles de Tg o anticuerpos anti-Tg.
Respuesta indeterminada	Hallazgos inespecíficos en las pruebas de imagen. Captación apenas visible en el lecho tiroideo. Tg no estimulada 0.2-5 ng/mL. Tg estimulada 2-10 ng/mL. Anticuerpos anti-Tg estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural.	Hallazgos inespecíficos en las pruebas de imagen. Anticuerpos anti-Tg estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural.

*Modificado de *Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging*, Momesso D, Tuttle M. *Endocrinol Metab Clin N Am* 43 (2014).

SEGUIMIENTO INICIAL ADAPTADO SEGÚN LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE LA ATA [3,10] (TABLA 5)

En caso de no disponer de ensayos de alta sensibilidad para determinación de Tg, se recomienda medir niveles de Tg estimulada con tirotropina

(TSH) humana recombinante a los 12 meses. Los pacientes con Tg detectable bajo supresión no precisan que se les realice Tg estimulada y debemos efectuar pruebas de imagen complementarias para localizar enfermedad o tratamiento adicional [3].

SEGUIMIENTO POSTERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON CARCINOMA TIROIDEO
 IGLESIAS-LÓPEZ R A; VILLANUEVA-ALVARADO H S; CORRALES-HERNÁNDEZ J J; SÁNCHEZ-MARCOS A I;
 RECIO-CÓRDOVA J M; MORIES-ÁLVAREZ M T

Tabla 5. Seguimiento inicial adaptado según la estratificación de riesgo de la ATA.

Estratificación de riesgo	Plan de seguimiento inicial	Objetivo principal
Bajo Riesgo	Visita de seguimiento 6 y 12 meses después de la evaluación de riesgo inicial con Tg, anticuerpos anti-Tg y TSH. Ecografía de cuello a los 12 meses. No es necesario RCT para seguimiento: la mayoría de las recurrencias pueden identificarse mediante Tg y ecografía. Supresión de TSH 0.5-1.5 mU/L.	Identificar a los pacientes con respuesta excelente al tratamiento (remisión) que pueden pasar a un seguimiento menos estricto.
Riesgo Intermedio	Seguimiento cada 6 meses con Tg, anticuerpos anti-Tg y TSH. Ecografía de cuello a los 6 meses y a los 12 meses en caso de afectación extensa de ganglios en la evaluación inicial. Considerar tomografía computarizada (TC) de cuello con contraste en el seguimiento de 6-12 meses en pacientes con metástasis ganglionar inicial extensa, para evaluar áreas que pueden no visualizarse adecuadamente mediante ecografía, como el área retrofaríngea. El RCT no está indicado de forma rutinaria, sin embargo, se puede utilizar para localizar la fuente de una Tg elevada o en aumento. Supresión de TSH 0.1-0.5 mU/L.	Identificar el 30 % de los pacientes que entrarán en remisión y podrán pasar a un seguimiento menos intenso y el 70 % que no entrarán en remisión y pueden beneficiarse de observación adicional, pruebas de imagen o intervención.
Riesgo Alto	Seguimiento individualizado. El tipo de prueba a emplear varía según cada caso. En términos generales: repetir ecografía y otras pruebas de imagen de 2 a 3 meses después de la terapia inicial (incluye TC de cuello y tórax o RCT). Las recomendaciones para el seguimiento durante el resto del primer año estarán motivadas por los hallazgos de estas pruebas y no pueden generalizarse. Supresión de TSH <0.1 mU/L.	Evaluar con precisión la respuesta al tratamiento inicial y comportamiento biológico subyacente del tumor.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO (>2 AÑOS) SEGÚN LA RESPUESTA A LA TERAPIA (EDR) [3,7,9,10]

PACIENTES CON RESPUESTA EXCELENTE

- Revisión cada 12 meses.
- Ecografía de cuello rutinaria no recomendada (valorar realizar cada 3 a 5 años o menos).
- Objetivo de TSH 0.5-2 mU/L.

Considerando que estos pacientes han demostrado un riesgo de recurrencia muy bajo de 1-4 % en 5-10 años en varios estudios, parece sensato recomendar un seguimiento menos estricto. Sin embargo, debemos ser más prudentes con los pacientes de alto riesgo que alcanzan una respuesta excelente al tratamiento dado que el riesgo de recurrencia en estos pacientes es mayor (5-15 %);

la supresión recomendada de la TSH es de 0.1-0.5 mUI/L y debe continuar realizándose de forma apropiada técnicas de imagen [TC o resonancia magnética nuclear (RMN)] durante al menos 3-5 años después de que han logrado una respuesta excelente. Es importante tener en cuenta que algunos de estos pacientes de alto riesgo pueden ser clasificados de forma inadecuada como respuesta excelente al tratamiento, porque son productores pobres de Tg (tumores pobremente diferenciados) o tienen metástasis que no son evidentes en la imagen inicial. Por todo ello, las categorías de respuesta al tratamiento deben interpretarse teniendo siempre en cuenta la estimación inicial de riesgo.

PACIENTES CON RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA

Tiroglobulina estable o en descenso:

- Revisión cada 6-12 meses.
- Ecografía de cuello anual durante varios años.
- Objetivo de TSH 0.1-0.5 mU/L (teniendo en cuenta la clasificación de riesgo inicial de la ATA, el nivel de Tg, la tendencia de la Tg en el tiempo y riesgo de supresión de la TSH).

Tiroglobulina en aumento:

- Individualizar visitas y técnicas de imagen.
- Realizar estudios diagnósticos adicionales o tratamiento adicional en función de sus niveles y tiempo de duplicación.

PACIENTES CON RESPUESTA INDETERMINADA

- Vigilancia cada 6-12 meses con Tg y anticuerpos anti-Tg.
- Supresión de TSH 0.5-2 mU/L (especialmente aquellos con bajo riesgo de recurrencia).
- La prueba de imagen se realizará a intervalos de 1-2 años, dependiendo de los hallazgos y probabilidad de que estas áreas representen enfermedad persistente.

Una vez que confiamos en que los hallazgos inespecíficos no representan una enfermedad persistente, podemos reclasificar al paciente como

respuesta excelente. Por el contrario si los hallazgos representan enfermedad persistente se reclasificarán como respuesta incompleta, ya sea bioquímica o estructural.

PACIENTES CON RESPUESTA ESTRUCTURAL INCOMPLETA

- Las opciones pueden variar desde observación cercana hasta intervención quirúrgica, radioterapia o terapia sistémica, dependiendo de la progresión de la enfermedad, su ubicación, la avidéz por el radioyodo y la respuesta a terapias anteriores.
- Supresión de TSH recomendada <0.1 mU/L.

Durante el seguimiento, valorar repetir Tg estimulada en pacientes con respuesta bioquímica incompleta, estructural incompleta o indeterminada tras haber recibido tratamiento adicional, o en sujetos con disminución espontánea de la Tg bajo supresión, con el objetivo de reevaluar el grado de respuesta. No se recomienda repetir Tg estimulada en pacientes de bajo riesgo e intermedio con respuesta excelente al tratamiento.

En los pacientes de bajo riesgo a los que únicamente se les ha realizado lobectomía sin ablación con radioyodo, el seguimiento se realizará con la medición de hormonas tiroideas, Tg y ecografía de cuello de manera periódica (valorando la tendencia de la Tg en el tiempo) [6].

DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS EN EL SEGUIMIENTO

ECOGRAFÍA CERVICAL

La ecografía de cuello nos permite detectar y evaluar ganglios linfáticos y lecho tiroideo de forma más sensible que la palpación de cuello. Aquellos ganglios linfáticos sospechosos de ≥ 8 mm en el diámetro más pequeño deben ser sometidos a punción-aspiración con aguja fina para citología y medición de Tg en el líquido de aspirado [3,4].

Los ganglios sospechosos de <8 mm pueden ser seguidos sin biopsia, considerando la aspiración con aguja fina o intervención si hay aumento de tamaño o amenazan una estructura vital (como el nervio laríngeo recurrente) [5].

TIROGLOBULINA SÉRICA Y ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA

La tiroglobulina sérica es una proteína precursora de la hormona tiroidea. Sus niveles reflejan de forma cuantitativa el tejido tiroideo remanente, tanto de células benignas como malignas. Por lo tanto es útil para monitorizar a pacientes con CDT, pero no se trata de una prueba de detección de cáncer de tiroides. Dado que es una molécula producto de las células foliculares tiroideas, sus niveles no aumentan en los carcinomas medulares o anaplásicos [1,5].

Su sensibilidad y especificidad es más alta en la detección de enfermedad recurrente/persistente en pacientes tratados con tiroidectomía total más ablación con radioyodo, debido a que sus niveles se vuelven indetectables tras la eliminación de los restos tiroideos y tumorales. Sin embargo, existen grupos seleccionados de pacientes de riesgo bajo o intermedio que pueden ser manejados de forma segura con lobectomía o sin terapia adyuvante con radioyodo; en estos pacientes los niveles seriados de Tg y su tendencia en el tiempo podrían ser igualmente eficaces para la vigilancia [5,9].

Los valores de corte de Tg en pacientes tratados únicamente con lobectomía aún no han sido definidos. No obstante, según datos recientes, debemos considerar el valor de la Tg sérica basal después de la cirugía como un punto de partida, dado que las células residuales normales tienden a estabilizar o reducir su producción y una tendencia ascendente o descendente adquiere significación. Un valor de corte de Tg no estimulada a partir de 30 ng/mL parece ser un indicador de evidencia de enfermedad estructural, porque representa aproximadamente el 50 % de la cantidad de Tg que se esperaría de una glándula tiroidea normal (rango de referencia usual entre 20-60 ng/mL) [7].

En la mayoría de los pacientes, la Tg alcanza su nadir a las 3-4 semanas tras la cirugía [3]. Su medición puede realizarse con la TSH suprimida mientras el paciente se encuentra bajo dosis supresoras de hormona tiroidea o tras estímulo de la TSH (al retirar el tratamiento durante 3-4 semanas o con la administración de TSH humana recombinante) [9]. Por ejemplo, cuando un paciente tiene una Tg sérica basal ≤ 0.1 ng/mL más estudio de imagen negativo, puede considerarse libre de enfermedad; por el contrario, cuando la Tg sérica basal es ≥ 0.1 pero < 1 ng/mL no es posible distinguir entre presencia o ausencia de enfermedad y en estos casos su medición tras estímulo podría detectar aquellos casos en los que la Tg aumenta > 1 ng/mL, lo que es especialmente útil en pacientes de alto riesgo y en caso de sospecha de recurrencia/persistencia de enfermedad [6].

Una de las limitaciones a tener en cuenta, es la presencia de anticuerpos anti-Tg, que pueden llegar a estar presentes hasta en un 20 % de los pacientes con CDT, y cuya presencia interfiere con la medición de la Tg, ocasionando falsos positivos o negativos. Los anticuerpos deben ser medidos junto con la Tg y su desaparición puede ser considerada como evidencia de remisión. En cambio un incremento progresivo podría ser indicador de enfermedad y se recomienda evaluación adicional con pruebas de imagen [4,9].

RASTREO CORPORAL TOTAL CON RADIOYODO

Los pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio (con características de riesgo más bajo) con RCT postratamiento negativo, Tg indetectable, anticuerpos negativos y ecografía de cuello negativa (respuesta excelente al tratamiento) no requieren RCT diagnóstico de rutina durante su seguimiento. Por el contrario, algunos autores recomiendan repetir a los 12-18 meses en pacientes de alto riesgo y riesgo intermedio (con características de mayor riesgo), enfermedad persistente con captación fuera del lecho tiroideo o pacientes con respuesta bioquímica incompleta [3,5,9].

FDG – PET (TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON FLUORODESOXIGLUCOSA)

Su sensibilidad es superior a las técnicas tradicionales (TC, RMN) en pacientes de alto riesgo, con Tg sérica elevada (>10 ng/mL) sugestivo de enfermedad activa y RCT negativo. Es particularmente útil en pacientes con cáncer de tiroides pobremente diferenciado, carcinomas invasivos de células de Hürthle y células altas, y también para la detección de cáncer de tiroides desdiferenciado que ya no concentra radioyodo. También puede utilizarse para evaluar la respuesta tras terapia sistémica o local de enfermedad metastásica y localmente invasiva, como una herramienta pronóstica para identificar lesiones con mayor riesgo de progresión rápida y mortalidad específica de enfermedad [3,5].

TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA – RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Indicada en el seguimiento de pacientes de alto riesgo o respuesta incompleta, con Tg elevada (>10 ng/mL) o anticuerpos en aumento con o sin gammagrafía negativa. Debe además considerarse en el contexto de afectación ganglionar extensa [3].

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO [11,12,13]

La levotiroxina es el tratamiento de elección del hipotiroidismo, dada su reconocida eficacia en la resolución de los síntomas, su seguridad y buena tolerancia, la facilidad de administración y larga vida media, el bajo coste y la larga experiencia de empleo.

Con el tratamiento con levotiroxina buscamos la resolución de los síntomas y signos de hipotiroidismo del paciente y la normalización de los niveles de TSH, evitando la sobredosificación y el riesgo de efectos adversos que ello conlleva.

Al iniciar un tratamiento sustitutivo debemos tener en cuenta diferentes factores: el peso y la masa magra del paciente, la etiología del hipotiroidismo,

el grado de elevación de la TSH, la edad, el contexto clínico general y patologías coadyuvantes, así como el objetivo de TSH que planteamos de manera personalizada.

La dosis de inicio para un reemplazo completo de función tiroidea es de aproximadamente 1.6 a 1.8 µg/kg de peso al día en adultos sanos, elevándose a 2-2.5 µg/kg de peso y día en los pacientes con cáncer de tiroides que precisen terapias supresoras. Se pueden plantear dosis de inicio más bajas en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Se recomienda también un inicio con dosis bajas (12.5-25 µg/día) y aumento gradual lento en ancianos y enfermos con patología cardiovascular.

En cuanto a la posología de administración, y para optimizar su absorción, se recomienda la toma de 30 a 60 minutos antes del desayuno, o al acostarse al menos 3 horas tras la última ingesta. Debe separarse de la administración de algunos fármacos que pueden ocasionar interferencias de absorción si se toman simultáneamente, como suplementos de hierro, calcio, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, colestiramina y anticonvulsivantes. Otros fármacos que también pueden alterar los requerimientos de levotiroxina al modificar su metabolismo o la unión a proteínas de transporte son los estrógenos y andrógenos, inhibidores de la tirosina quinasa, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina o sertralina.

También algunas patologías gastrointestinales pueden alterar la absorción de la levotiroxina, como la infección por *Helicobacter Pylori*, la gastritis atrófica o la enfermedad celiaca; esto justifica la realización de una reevaluación de la función tiroidea y la dosis del fármaco cuando se diagnostican y se tratan, y explica la necesidad de altas dosis en algunos pacientes.

La vida media de la levotiroxina es de 7 días, por lo que la omisión de una dosis aislada carece de repercusión clínica. La administración diaria proporciona niveles estables y constantes de T4 en sangre, pero puede valorarse la administración semanal o dos veces en semana en pacientes poco

umplidores del tratamiento. Puede emplearse de manera intravenosa en pacientes con hipotiroidismo severo en que la vía oral no es posible.

Tras el inicio del tratamiento sustitutivo, debe realizarse el ajuste de dosis cada 4 a 8 semanas hasta alcanzar el objetivo de TSH, repitiéndose la valoración a los 4-6 meses y posteriormente de manera anual una vez conseguida la estabilidad. Se recomienda una evaluación más frecuente cuando se prevean cambios en los requerimientos de dosis de levotiroxina, como en el embarazo (aumento), modificaciones del peso, problemas de malabsorción o prescripción de fármacos que interfieren en la absorción.

El valor de TSH es el indicador más sensible para monitorizar la idoneidad de la dosis, pero existen algunas situaciones en que la concentración de T4 libre es precisa para la evaluación de la función tiroidea. Dada la larga vida media de la levotiroxina, no se alcanza una concentración de equilibrio hasta 6 semanas tras el inicio del tratamiento; además de ello la regulación de la TSH por parte de la T4 puede precisar aún más tiempo, por lo que no va a detectar cambios recientes en las concentraciones de hormonas tiroideas. Por tanto, la determinación de T4 libre será útil en la detección de pacientes con mala adherencia al tratamiento, en la recuperación de los pacientes que han presentado hipertiroidismo o en la administración de fármacos que modifican el metabolismo de la levotiroxina.

La evaluación clínica del paciente es también imprescindible en la monitorización del tratamiento, pero dada la inespecificidad de los síntomas del hipotiroidismo es poco sensible para detectar la sobre o la infradosificación; por tanto debe tenerse en cuenta pero siempre junto con la valoración analítica de función tiroidea.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento y seguimiento del cáncer de tiroides requiere un abordaje multidisciplinar.

2. Una adecuada estratificación es la piedra angular para un manejo individualizado postoperatorio.
3. Es deseable una optimización de la vigilancia basada en el riesgo individual de recurrencia, persistencia o muerte por enfermedad.
4. La intensidad, frecuencia y duración de la vigilancia debe basarse en la respuesta a la terapia, teniendo en cuenta siempre la clasificación de riesgo inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma. *Endocr Pract.* 2001 May-Jun; 7(3):202-220.
2. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid.* 2017 Jun; 27(6):751-756.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan; 26(1):1-133.
4. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jun; 154(6):787-803.
5. Wang L.Y, Ganly I. Post-treatment surveillance of thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Mar; 44(3):357-366.
6. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer:

- ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23 Suppl 7:vii110-9.
7. Momesso DP, Tuttle RM. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Jun; 43(2):401-21.
 8. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jul; 101(7):2692-700.
 9. Doubleday A, Sippel RS. Surgical options for thyroid cancer and post-surgical management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018 May; 13(3): 137-148.
 10. Tarasova VD, Tuttle RM. A Risk-adapted Approach to Follow-up in Differentiated Thyroid Cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2016 Jan 28; 7(1).
 11. Biondi B, Wartofsky L. Thyroid hormone treatment. *Endocr Rev.* 2014 Jun; 35(3): 433-512.
 12. Jonklaas J, Vianco A, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014 Dec; 24(12):1670-751.
 13. G. Sesmilo. Monitorización del tratamiento con tiroxina en el hipotiroidismo primario y central. *Endocrinol Nutr.* 2005 Sept; 52(7):358-64.