

## ESTUDIO DE LA MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN DEL TIROIDES

### *Exploration of morphology and thyroid function*

María Ángeles MARTÍN-ALMENDRA

SACYL. Complejo Asistencial de Zamora. Sección de Endocrinología. Zamora. España.

Correspondencia: [martinalmendra@hotmial.com](mailto:martinalmendra@hotmial.com)

Fecha de Publicación: 11 de junio de 2016

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

#### ¿CÓMO ESTUDIAR LAS ENFERMEDADES DEL TIROIDES?

Desde que por primera vez se aisló la tiroxina en 1915, hace ya un siglo, hasta que en los años 70 del pasado milenio dispusimos de los primeros métodos analíticos para medir de manera aproximada la concentración de hormonas en sangre, el avance en el diagnóstico y en el tratamiento de las enfermedades del tiroides ha sido creciente.

Actualmente contamos con métodos muy exactos, precisos y sofisticados para valorar la morfología y la función del tiroides, así como para ahondar en las distintas causas que lo hacen enfermar. Sin embargo, el examen clínico cuidadoso con un interrogatorio adecuado sobre los síntomas la observación clínica y exploración física, siguen siendo muy importantes en el manejo de estas enfermedades, de modo que las pruebas complementarias confirman, documentan y cuantifican lo que la clínica nos muestra.

#### PRUEBAS DE LABORATORIO

##### HORMONAS TIROIDEAS

La determinación de hormonas tiroideas mediante métodos fiables es actualmente una realidad al alcance de todos los laboratorios, por sencillos que sean, por haberse simplificado mucho los métodos de medida. Al ser todas las hormonas sustancias que circulan en la sangre en bajísimas concentraciones, precisaban medirse por métodos muy sensibles que antiguamente se servían de la radiactividad para determinar indirectamente la concentración de hormonas circulantes.

Actualmente estos sistemas han sido superados por técnicas más sencillas, rápidas y exactas basadas en métodos inmunológicos que al no utilizar radiactividad, pueden estar al alcance de laboratorios muy pequeños por no precisar de las medidas y controles de seguridad que eran necesarios con las metodologías antiguas.

Las nuevas metodologías inmunológicas basadas en la fabricación de anticuerpos monoclonales, son sensibles, esto es nos permiten detectar estas bajísimas cantidades de hormonas circulantes, son específicas, reconocen únicamente la T4 o T3, sin confundirlas con otras sustancias, y son fiables y exactas, nos proporcionan medidas reproducibles y comparables a lo largo del tiempo. Para ello utilizamos anticuerpos diseñados a medida para reconocer sin confundirse a cada hormona, son lo que se conoce como anticuerpos monoclonales.

Podemos determinar la concentración de hormonas totales T4 y T3, o lo que tiene mayor interés, los niveles de T4 y T3 libres que son las fracciones activas, las que tienen actividad biológica porque son capaces de atravesar las membranas celulares y ejercer su acción en el interior de las células.

Es importante conocer que la fracción libre es muy pequeña comparada con la fracción total, sólo tres centésimas partes de la T4 total están libres y sólo 3 décimas partes de la T3 total, cuya cifra circulante es aún más baja que la de T4, se encuentran libres en la circulación.

Sus concentraciones se miden en rangos de microgramos para la T4 (5-12 mcg/dl) y de nanogramos para la T3 (70-190 ng/dl) que es mucho menos abundante, pero como hemos visto antes, la realmente activa. Para hacerse una idea un microgramo es la diezmillonésima parte de un gramo y un nanogramo es mil veces más pequeño que un microgramo.

Pues bien las concentraciones de T4 libre oscilan entre 0,9 y 1,9 nanogramos por decilitro, las de T3 libre se mueven en torno a los 1,4 a 4,4 nanogramos por litro.

Es importante saber que los valores de normalidad pueden variar de unos laboratorios a otros dependiendo del ensayo específico que usen en cada lugar, por eso los resultados han de interpretarse siempre teniendo en cuenta los rangos de normalidad propios de cada fabricante.

De modo genérico unas cifras de T4 o de T3 libres elevadas indicarán hiperfunción de la glándula tiroidea, al tiempo que unos niveles por debajo de rango sugieren que la función tiroidea es deficiente.

La valoración analítica de los niveles de hormonas tiroideas en sangre nos aporta una prueba directa de la actividad funcional de la glándula. Sin embargo y paradójicamente en las situaciones límites, hipotiroidismo subclí-

nico o hipertiroidismo subclínico resulta de más valor la medida indirecta de la función tiroidea por medio del estudio del nivel sanguíneo de TSH.

El mecanismo de regulación hipofisario de la función tiroidea es de tal precisión, de tal exquisitez y sensibilidad, que modificaciones mínimas en su situación se reflejan, podríamos decir que incluso amplificadas, en la concentración de TSH en sangre, de modo que incluso con niveles normales de T4 y T3 libres circulantes un ascenso de la TSH traduce una situación de demanda a la hipófisis para compensar una deficiencia ligera o mínima en la función tiroidea, lo que conocemos como hipotiroidismo subclínico o bioquímico.

Del mismo modo cuando la TSH circulante se suprime, desciende por debajo del rango inferior de la normalidad proporcionada por el laboratorio, expresa una situación de saturación hormonal que frena la función hipofisaria como mecanismo de compensación, es lo que denominamos hipertiroidismo subclínico o bioquímico.

También es cierto que para la valoración de la TSH disponemos de técnicas de tercera generación, de elevada precisión a las que se denomina «ultrasensibles» porque permiten detectar variaciones muy pequeñas en la concentración de TSH circulante. En condiciones normales las concentraciones de esta hormona oscilan entre 0,3 y 4 o 4,5 miliunidades por litro. Niveles por debajo de 0,3 expresan supresión leve y por debajo de 0,001 supresión franca en las cifras de TSH.

Al hablar de situaciones preclínicas nos referimos a circunstancias en que los niveles de hormonas tiroideas en sangre son normales o límites. Cuando los niveles de hormonas tiroideas son anormales ya hablamos de Situaciones Clínicas, pues generalmente se acompañan de síntomas (las molestias que nota el paciente) y signos (los datos que detecta el médico por observación o exploración) de carácter anómalo.

#### ESTUDIO INMUNOLÓGICO TIROIDEO: LOS ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS

El tiroides es capaz de despertar en el organismo la respuesta inmune frente algunos de sus componentes. Estos componentes capaces de inducir respuesta autoinmune, se denominan antígenos tiroideos, son la tiroglobulina y las enzimas peroxidasa de las que hemos hablado en el capítulo anterior y que desarrollan un papel tan importante en la

organificación del yodo, imprescindible para la síntesis de las hormonas tiroideas

En condiciones normales, la respuesta inmune tiene un doble componente, se desarrolla en dos frentes diferentes, el celular y el humoral. La respuesta inmune de carácter celular consiste en el desarrollo de células con capacidad destructiva frente al antígeno que les es presentado, se llaman macrófagos y linfocitos que pueden ser a su vez de diferentes tipos, tienen capacidad para reconocer y atacar al antígeno al que se han sensibilizado, allí donde se encuentre.

Cuando este antígeno está ligado a una bacteria, a una célula tumoral, o a una célula que ha sido parasitada por un virus, esta respuesta tóxica celular (citotóxica) es muy beneficiosa para el organismo, cuando se desencadena frente a antígenos que expresan células sanas como las células foliculares del tiroides, el resultado es menos feliz y con frecuencia condiciona destrucción tisular con edema y posterior cicatrización y fibrosis, la sustitución del tejido glandular por tejido libre de células funcionales.

La respuesta humoral consiste en el reclutamiento, la activación y proliferación de un subtipo de linfocitos, que se llaman linfocitos B, que se transforman o se diferencian a células plasmáticas, esto es capaces de producir grandes cantidades de anticuerpos frente a los antígenos a los que han sido sensibilizadas, de liberarlos a la sangre y de mandarlos por el torrente circulatorio a distancia, como sistema defensivo. Es una parte también muy beneficiosa de la respuesta inmunológica a la infección, y forma parte de los mecanismos de reparación tisular, de hecho es el mecanismo por el que las vacunas son eficaces en la protección frente a las infecciones. Cuando nos vacunamos frente a algún germen, sea un virus o una bacteria desarrollamos anticuerpos que nos protegen frente a una nueva exposición a este antígeno, con memoria inmunológica, tantas veces nos expongamos nos defendemos con anticuerpos, y cada exposición amplifica la respuesta, la hace más potente.

Pues bien, cuando antígenos que normalmente están alejados del sistema inmunológico, como la tiroglobulina que en condiciones normales se encuentra contenida en el interior del folículo tiroideo, o la tiroperoxidasa, que se localiza en el interior de la célula, o el receptor de la TSH, que se encuentra en la superficie celular, ofrecen al sistema inmune

alguna parte de su estructura que desencadena la respuesta inmune, se produce una gran cantidad de anticuerpos frente a estos antígenos.

La medida de estos anticuerpos en la sangre de los pacientes permite establecer el diagnóstico de enfermedad autoinmune tiroidea. Cuando los anticuerpos son fundamentalmente frente al receptor de la TSH y se acoplan a él mimetizando, esto es imitando la unión de su ligando fisiológico, desencadenan la cascada de activación celular y las células foliculares comienzan a producir ávidamente hormonas tiroideas y a captar yodo de modo muy activo, nos encontramos frente a una enfermedad de Graves Basedow o hipertiroidismo autoinmune.

Cuando se producen frente a la tiroglobulina o a la tiroperoxidasa el efecto es letal para las células tiroideas, se convierten en marcadores de ataque, en blancos para que el sistema inmune celular, destruya selectivamente las células sobre las que asientan, con lo que la función tiroidea se ve progresivamente comprometida, y se produce el hipotiroidismo autoinmune, que llamamos también tiroiditis crónica linfocitaria si es progresivo, o tiroiditis autoinmune o silente cuando es transitorio y de menor intensidad.

Por tanto los tres tipos de anticuerpos permiten el diagnóstico de las agresiones inmunológicas frente al tiroides con bastante fiabilidad y exactitud.

Los medimos por técnicas diversas, los marcamos con compuestos fluorescentes, y entonces los medimos por inmunofluorescencia o los ponemos de manifiesto con técnicas de análisis enzimático y entonces usamos enzimoanálisis, que también conocemos como ELISA; en cualquier caso nos permiten obtener de manera rápida fiable y sencilla datos sobre el estado de sensibilización inmunológica frente al tiroides que se denomina genéricamente autoinmunidad tiroidea.

Su valor es doble, diagnóstico y pronóstico a la vez. Su presencia nos alerta frente a la existencia de la enfermedad, y nos informa según la cantidad de anticuerpos circulantes, lo que denominamos el título de anticuerpos, sobre las posibilidades de que la agresión autoinmune tenga visos de remitir o no.

Así pues los TSI, inmunoglobulinas o anticuerpos frente al receptor de TSH nos permiten diagnosticar la enfermedad de Graves, y valorar la respuesta al tratamiento: cuando está siendo eficaz, en general, la tasa de

anticuerpos va descendiendo y con frecuencia se negativiza, por eso los usamos para el diagnóstico y también para el seguimiento de la enfermedad.

En la enfermedad tiroidea autoinmune crónica con hipotiroidismo, son también diagnósticos y con valor pronóstico, pero con algunas diferencias, su título o concentración se relaciona con la cantidad de tejido tiroideo remanente, cuando la destrucción tisular está muy avanzada, en los casos de hipotiroidismo muy evolucionado, como hay poco antígeno, van descendiendo los anticuerpos de modo paralelo, y en las etapas finales pueden desaparecer incluso.

En las tiroiditis silentes son un marcador de actividad, cuando el ataque inmunológico está en su apogeo suben y cuando cede descienden ellos también, informándonos de la recuperación.

En estos últimos casos los anticuerpos son habitualmente producidos contra la tiroglobulina y contra la tiroperoxidasa, y pocas veces contra el receptor de TSH, además cuando afectan al receptor de la tirotropina suelen tener un efecto bloqueante de la función tiroidea, ocupan el lugar de unión de la TSH a su receptor, obstaculizando su acción y por tanto impidiendo la estimulación fisiológica habitual de esta hormona, el resultado es un bloqueo funcional típico, que puede ser de intensidad y duración variable. Si es muy profundo y persistente estaremos frente a una tiroiditis crónica autoinmune, si es más leve y menos duradero ante una tiroiditis silente o autoinmune con recuperación glandular.

Los anticuerpos antitiroideos pueden estar presentes en personas aparentemente sanas y son más frecuentes en mujeres que en varones, sobre todo a medida que aumenta la edad, normalmente el laboratorio nos marca el umbral a partir del cual se presenta la disfunción glandular como punto de corte para poder hacer el diagnóstico.

Los anticuerpos antitiroglobulina —abreviados Ac-Tg— y los antiperoxidasa tiroidea —abreviados Ac-TPO— se utilizan habitualmente como diagnóstico de enfermedad tiroidea y no precisan ser monitorizados en el tratamiento en los casos de tiroiditis crónica, solo en la silente porque su valor pronóstico es más potente.

Un caso especial lo constituyen los anticuerpos antitiroglobulina en el manejo del cáncer de tiroides, como explicamos a continuación.

## MARCADORES TISULARES: LA TIROGLOBULINA Y CALCITONINA

Como ya hemos explicado en el capítulo primero, al describir los distintos tipos celulares del tiroides, las células foliculares se asocian a la tiroglobulina formando los folículos tiroideos, y las células parafoliculares o células C, a la calcitonina el producto de su secreción hormonal.

Pues bien ambas sustancias, tiroglobulina y calcitonina pueden ser determinadas en la circulación sanguínea, y su valor tiene mucho interés clínico.

## LA TIROGLOBULINA

En primer lugar nos referiremos a la tiroglobulina: esta proteína que sirve de soporte a la síntesis de T4 y T3, es fundamentalmente un marcador de dotación tisular tiroidea.

Al ser una proteína que solo se encuentra en el tiroides, su concentración varía mucho entre pacientes con tiroides completo y aquellos que carecen de tejido tiroideo, bien porque nacen sin glándula tiroidea por un trastorno en el desarrollo embrionario, que se conoce como agenesia tiroidea, que quiere decir ausencia congénita de tiroides, o bien porque les hemos extirpado el tiroides, con cirugía o con destrucción selectiva de las células foliculares con radioyodo.

En estos últimos, cuando la masa de células tiroideas ha sido completamente erradicada la tiroglobulina llega a ser indetectable con los métodos disponibles de medida. Es por tanto un índice muy fiable de erradicación tumoral, en el seguimiento del carcinoma tiroideo más frecuente, el carcinoma diferenciado de tiroides, y forma parte de la monitorización obligada de esta enfermedad.

La tiroglobulina también puede aumentar mucho en la sangre cuando es liberada en grandes cantidades al torrente circulatorio porque el tiroides se inflama o es destruido de manera abrupta, como sucede en algunos casos de tiroiditis inflamatoria destructiva como la enfermedad de De Quervain, o de tiroiditis inducida por fármacos.

En estos casos supera ampliamente las cifras que se encuentran en pacientes con tiroides intacto, que generalmente son inferiores a 50-100 ng/ml; en las tiroiditis destructivas puede superar los cientos e incluso varios miles de nanogramos/ml, como sucede con los tumores tiroideos avanzados donde sus niveles se incrementa progresivamente, a medida que avanza la enfermedad. Por el contrario en el

paciente sin tiroides, congénito, o adquirido (por cirugía o tratamiento isotópico), los niveles de tiroglobulina son  $< 5$  ng/ml, o incluso menores, inferiores a 0,2 ng/ml, incluso aún menos con los nuevos ensayos de alta sensibilidad, lo que comúnmente se denomina ensayos ultrasensibles para tiroglobulina.

Una característica de la determinación de tiroglobulina es que nunca podemos interpretar adecuadamente su valor si no conocemos los niveles de anticuerpos antitiroglobulina que simultáneamente presenta el paciente.

Los ensayos que usamos para medirla son de estirpe inmunológica, inmunoensayos diseñados con anticuerpos frente a la tiroglobulina que la fijan, la atrapan y nos permiten cuantificarla, por lo tanto estarán muy influidos si el paciente tiene previamente anticuerpos frente a la tiroglobulina de modo natural circulando en su torrente circulatorio. En este caso, los anticuerpos naturales se mezclan y confunden con los «sintéticos» que hemos elaborado para fabricar el ensayo frente a la tiroglobulina y artefactan el resultado, ofreciendo niveles falsamente altos o bajos; por lo tanto es obligado cuando midamos la tiroglobulina valoraremos simultáneamente, el título de anticuerpos antitiroglobulina en la misma muestra para estar seguros de estar evaluando fiablemente este marcador.

Además existe otro problema añadido, la tiroglobulina es una proteína muy grande, de hecho la proteína lineal (no plegada), más larga de la que se tiene noticia en el ser humano, y tiene muchos fragmentos capaces de inducir respuesta inmunológica, esto hace que los fabricantes de los ensayos de medida usen diferentes tipos de anticuerpos, según se dirijan a un fragmento u otro de esta proteína tan grande y extensa.

La trascendencia clínica es importante, porque diferentes laboratorios con distintos ensayos pueden dar resultados muy variables en las cifras de tiroglobulina medida, y por tanto siempre que se vaya a usar a largo plazo, cuando la utilicemos como sistema de seguimiento en pacientes oncológicos debemos de usar el mismo ensayo de medida para poder hacer comparaciones clínicas en el mismo paciente. Si no se tiene esta precaución, y la de medir siempre a la vez tiroglobulina y su anticuerpo con la misma metodología a lo largo del tiempo pueden producirse errores graves en el manejo clínico de la enfermedad.

## VALORACIÓN DE LAS CÉLULAS C: LA CALCITONINA

Esta hormona, que interviene en el metabolismo del calcio, de un modo que aún dista mucho de ser completamente conocido, se produce y libera al torrente circulatorio solo por las células parafoliculares o células C del tiroides. En condiciones fisiológicas se encuentra circulante en muy pequeñas cantidades, como corresponde a una hormona.

Sus cifras solo se elevan en la circulación cuando el tiroides desarrolla un tumor de células C, que es conocido también como carcinoma medular de tiroides, o una lesión premaligna de ese mismo tumor, la hiperplasia de células C.

Se trata de una neoplasia afortunadamente poco frecuente, pero que sin embargo nos ha enseñado mucho sobre los tumores hereditarios porque en un porcentaje bajo, pero no despreciable de casos tiene agregación familiar, lo que conocemos como carcinoma medular familiar de tiroides. Puede además presentarse de dos modos, aislado, sin otros tumores asociados, o formar parte de un cuadro genético aún más complejo, y por fortuna aún menos frecuente en el que existe un alto riesgo de asociación con otros tumores productores de hormonas, denominado neoplasia endocrina múltiple.

Su interés radica en que una vez conocemos un caso familiar podemos usar este marcador para detectar el desarrollo tumoral muy precozmente, antes de que se haga clínicamente evidente, e incluso en fase premaligna, cuando aún es una proliferación celular que no ha conseguido capacidad de infiltración y diseminación, lo que llamamos hiperplasia de células C, y haciendo cirugía temprana evitar el desarrollo del tumor, hacer auténtica medicina preventiva oncológica.

Actualmente disponemos de estudios genéticos que nos permiten identificar a los portadores del gen que induce este desarrollo tumoral de las células C, pero durante mucho tiempo la determinación de calcitonina era la única manera de detectar precozmente el riesgo de desarrollar este tumor.

Podemos medirla basalmente, o bien tras estimular a las células C, con administración intravenosa de calcio, o de otro estímulo como la pentagastrina. Y del mismo modo que con la calcitonina, esta hormona se convierte en un valiosísimo marcador en el seguimiento de la enfermedad.

A diferencia de la tiroglobulina, no hay anticuerpos naturales «anticalcitonina» que artefacten habitualmente la determinación, aunque si hay algunas circunstancias que debemos conocer que pueden elevar falsamente el resultado de su medida e inducirnos a error: por motivos desconocidos en fumadores o en portadores de enfermedad tiroidea autoinmune es posible encontrar cifras de calcitonina más elevadas de lo habitual que pueden solaparse con las que presentan pacientes portadores de hiperplasia de células C, además esta hormona se elimina por la orina de modo natural y en pacientes con función renal deteriorada es factible que encontremos cifras altas que nos puedan inducir a error.

#### DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Es importante conocerlos por múltiples razones; en primer lugar, porque la glándula tiroidea comparte relaciones de vecindad anatómica muy estrecha con otros órganos endocrinos múltiples, las glándulas paratiroides, cuyo nombre significa literalmente: al lado del tiroides. Cuando decimos al lado, en realidad deberíamos decir detrás, puesto que su localización habitual es la cara posterior del tiroides inmediatamente adyacentes a la cápsula o ligeramente distanciadas en el caso de las inferiores, ya que estas glándulas múltiples, normalmente cuatro, se colocan en las regiones distales de ambos polos tiroideos.

Su papel es crucial en el metabolismo del calcio, un elemento mineral muy importante en la fisiología de todos los seres vivos, que desde el punto de vista funcional requiere un estrecho margen de control para que las condiciones de funcionamiento de muchos sistemas biológicos sean las adecuadas. Pequeñas variaciones en la concentración de calcio circulante pueden producir gravísimas consecuencias en el organismo: es, después del control del grado de acidez del medio interno, el segundo parámetro en importancia para el mantenimiento de la vida.

Las enfermedades tiroideas, o su tratamiento pueden repercutir funcionalmente mucho en la actividad de las glándulas paratiroides. Siempre que se estudia el tiroides se hace un examen aunque sea somero de la situación funcional de las paratiroides, sobre todo en el caso de que se plantee, aunque sea remotamente, la cirugía tiroidea.

También se evalúan siempre cuando el paciente va a ser sometido a tratamiento isotópico con Iodo, o en los casos de hiperfunción tiroidea que tienen una repercusión muy severa sobre el metabolismo óseo, sobre el que la parathormona, (la hormona paratiroidea), tiene un papel trascendental. Además hay asociaciones típicas entre algunas enfermedades del tiroides y de las paratiroides, como veremos al hablar de los tumores, pero por ir introduciendo el tema, en las neoplasias endocrinas múltiples, con frecuencia se asocian tumores tiroideos, sobre todo el carcinoma medular tiroideo, con enfermedades de la paratiroides: generalmente hiperplasia difusa de las glándulas.

La hormona paratiroidea, conocida habitualmente como PTH, regula estrechamente el nivel sanguíneo de calcio, actuando sobre todos los mecanismos que intervienen en su metabolismo:

- Aumenta la absorción intestinal del calcio ingerido, de modo indirecto, activando la vitamina D, que es el principal determinante a nivel digestivo de la absorción de este mineral.
- Incrementa la movilización de calcio desde el hueso, que actúa como órgano de depósito, hacia la sangre, aumentando su concentración.
- Intensifica la recuperación hacia el interior del organismo del calcio que es filtrado por los riñones. Sin embargo cuando está excesivamente elevada en sangre, la carga de calcio filtrada es tan elevada, que se super este mecanismo de reabsorción renal, consecuentemente el efecto neto es incrementar las pérdidas urinarias de calcio, con la consiguiente depleción o pérdida de calcio corporal, y con el riesgo añadido de precipitación de este mineral, si la orina no está adecuadamente diluida, en forma de cálculos renales o en lenguaje coloquial, formación del piedras en el riñón.
- Favorece la pérdida de fósforo por el riñón, evitando su retención en el organismo. Las paratiroides responden de manera extraordinariamente sensible al aumento de fosforo circulante en la sangre evitando su acúmulo, que es tóxico para el organismo.

El estudio de su metabolismo incluye la determinación de calcio, fósforo y albúmina en sangre, la medida de calcio iónico, que es la fracción libre, no ligada a la albumina, y por tanto biológicamente activa, y la estimación urinaria del calcio y fósforo en una muestra de orina de 24 horas.

La PTH se puede medir directamente en la sangre, con ensayos muy fiables y rápidos en los últimos años, que detectan la hormona intacta. Esta determinación rápida de PTH es muy útil en la cirugía cervical para verificar la resección adecuada de los tumores de paratiroides, mejorando mucho el resultado de la intervención del hiperparatiroidismo, y en el caso de la cirugía tiroidea, una cifra de PTH intraoperatoria baja, predice muy bien el desarrollo de hipocalcemia en el postoperatorio, una de las complicaciones más temidas de la cirugía cervical, por lo que permite intensificar el control en los pacientes en riesgo y es eficaz en la prevención de esta complicación.

El estudio se completa con la determinación de vitamina D, concretamente de su metabolito hidroxilado, la 25 hidroxivitamina D, que es la mejor expresión de los depósitos corporales de vitamina D. Medimos siempre sus niveles en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de tiroides o paratiroides. En pacientes con déficit de vitamina D precirugía la reposición adecuada de esta carencia vitamínica antes de la intervención ayuda a prevenir también la hipocalcemia en el postoperatorio.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

### ECOGRAFÍA TIROIDEA

La ecografía es la exploración complementaria de elección para el estudio de la morfología de la glándula tiroidea y de las regiones ganglionares relacionadas con ella. El conocimiento de los patrones ecográficos típicos de cada enfermedad, la posibilidad de obtener muestras de tejido tiroideo para su análisis, el estudio funcional de las variaciones de su vascularización, su papel cada vez más importante en el seguimiento del cáncer de tiroides, así como el desarrollo actual de técnicas de tratamiento mínimamente invasivas mediante control ecográfico, ha revolucionado tanto el diagnóstico, como el seguimiento y el tratamiento de la patología benigna y maligna que puede afectar al tiroides.

Además, el avance tecnológico y la extensión progresiva que su uso ha experimentado en las últimas décadas, ha facilitado el acceso de esta técnica a un número cada vez mayor de especialistas en Endocrinología y Nutrición, y supone uno de los avances más importantes en nuestra especialidad en los últimos años.

La glándula tiroidea es un órgano especialmente dotado para ser estudiado mediante ecografía por varios motivos: su localización tan superficial, al estar justo debajo de la piel y su riqueza en líquido, al ser muy vascularizado, lo hacen idóneo para el estudio ecográfico. Además, como está rodeado de estructuras de densidad muy diferente entre sí, la tráquea llena de aire, sobre la que se apoya, los vasos del cuello, arterias y venas, llenas de líquido circulando a distintas velocidades y en sentido contrario, los músculos ricos en agua y la piel rica en grasa, ofrecen un contraste de imagen especialmente bueno; por último su lejanía de las estructuras óseas lo mantiene libre de la interferencia ecográfica que hace el hueso, que es lo que se llama sombra acústica.

La ecografía nos aporta información muy relevante y diversa sobre distintos aspectos del tiroides sano y enfermo:

- Respecto a la morfología, nos permite conocer su localización (eutópica o ectópica, cervical o parcialmente endotrácica), tamaño (normal, atrófico o disminuido o bien aumentado estableciendo la presencia de bocio y permitiendo su cuantificación exacta en medidas de longitud y volumen) y estructura interna (homogénea, heterogénea o nodular).
- Valoración del riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos y selección de los candidatos a filiación citológica o histología mediante punción: la ecografía permite identificar la presencia de nódulos tiroideos no palpables y valorar en función de sus características aquellos nódulos que acumulan signos ecográficos de sospecha de malignidad. Aunque las características ecográficas no permiten diferenciar con certeza absoluta o plena los nódulos benignos de los malignos se han podido definir y cuantificar los riesgos relativos de cada una de los signos ecográficos asociados al diagnóstico final de malignidad.

Esto nos permite seleccionar mejor aquellos nódulos con características de imagen sugestivas de riesgo de malignidad para punción, y evitar este procedimiento en aquellos nódulos cuyas características sabemos ya que nunca se asocian a enfermedad maligna. La repercusión ha sido muy importante, ha disminuido el número de cirugías tiroideas diagnósticas y ha orientado mejor a los candidatos a tratamiento quirúrgico.

- Relación con el resto de las estructuras cervicales: muestra desviación, compresión o infiltración de tráquea, esófago vasos y tejidos circundantes.
- Estado del sistema linfático tributario de este órgano: identifica la presencia de ganglios aumentados de tamaño y sus características ecográficas ofrecen datos de sospecha de malignidad en el seguimiento del cáncer de tiroides.
- El estudio de su patrón de vascularización además aporta datos sobre el estado funcional de la glándula tiroidea y sirve de ayuda en el diagnóstico de las distintas enfermedades que puede sufrir el tiroides.

Pero la ecografía no solo nos proporciona información estrictamente de imagen sino que es un aliado fundamental en el diagnóstico histológico de los nódulos tiroideos y en el seguimiento oncológico, ya que nos permite tomar muestras bajo control directo de los nódulos sospechosos por imagen y de cual-

quier lesión o adenopatía sospechosa en pacientes ya tratados por cáncer de tiroides, ofreciendo una herramienta imprescindible en el seguimiento a largo plazo.

Tiene también aportaciones terapéuticas muy novedosas: en los últimos años ha permitido el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas para tratar enfermedades benignas, quistes tiroideos por inyección de etanol, ablación de nódulos hiperfuncionantes por radiofrecuencia y tratamiento de adenopatías metastásicas cuando no está indicada o no es posible su exéresis por cirugía convencional.

#### INDICACIONES DE LA ECOGRAFÍA TIROIDEA

La ecografía en general y la cervical en particular ha experimentado un notable desarrollo técnico en las últimas décadas de modo que permite identificar fácil y claramente estructuras menores de 2 milímetros, y estudiar además su vascularización y flujo sanguíneo, lo que ha ido incrementando progresivamente sus indicaciones en número y complejidad. Por otra parte, su coste se ha abaratado mucho y su disponibilidad ha aumentado, saliendo del ámbito hospitalario a los centros de atención primaria y consultas extrahospitalarios.

Resumimos a continuación en la siguiente tabla las indicaciones establecidas de ecografía tiroidea según las directrices establecidas por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, que han sido adaptadas de las guías internacionales (Tabla 1).

Tabla 1. Indicaciones de la ecografía tiroidea.

Evaluación del bocio y masas cervicales palpables.	Presencia tamaño localización y características de imagen.
Evaluación pre y post cirugía de las estructuras cervicales.	Estado cuerdas vocales: simetría y movilidad. Relaciones de vecindad anatómica: situación desplazamiento y compresión de esófago, músculos, tráquea y grandes vasos del cuello.
Evaluación de anomalías funcionales del tiroides: hipo e hipertiroidismo y tiroiditis. Patología nodular benigna antes y después del tratamiento con radioyodo.	Diagnóstico y seguimiento postratamiento.
Manejo del nódulo tiroideo.	Diagnóstico tratamiento y seguimiento.
Carcinoma diferenciado de tiroides Preoperatoria: extensión cirugía.	Invasión extratiroidea, afectación contralateral, presencia de adenopatías y su biopsia.
Intraoperatoria: reintervenciones o localizaciones complicadas	Marcaje de lesiones concretas que mejore el rendimiento de la intervención y disminuya sus complicaciones.
Postcirugía	Evaluación diagnóstica, seguimiento postratamiento y tratamiento recidivas loco-regionales seleccionadas.
Otros cánceres de tiroides.	Diagnóstico y seguimiento.
Hiperparatiroidismo.	Identificación y localización paratiroides anómalas. Tratamiento de las recurrencias postcirugía Localización y seguimiento de implantes autólogos de paratiroides.

La difusión de la ecografía ha incrementado de modo muy significativo el hallazgo de lesiones tiroideas de modo incidental en estudios de imagen no dirigidos específicamente al estudio y análisis de patología tiroidea, lo que se conoce como «incidentalomas tiroideos» poniendo de manifiesto la elevada prevalencia de nódulos tiroideos sin significación patológica que aumenta con la edad, en la población general.

Como norma general la ecografía tiroidea no está indicada como método de cribado poblacional, no debe realizarse, como casi nada en medicina, a no ser que exista una indicación clínica claramente establecida, salvo en grupos de alto riesgo como son los pacientes sometidos a radiación previa o una carga genética importante. Es por tanto diferente de otros programas de cribado como los que están implantados para el cáncer de mama con realización de mamografías o el de pró-

tata mediante estudio de antígeno prostático específico.

La realización de ecografías no indicadas aumentará la detección de patología nodular oculta, que en su mayor parte será benigna generando estudios innecesarios, costosos y no exentos de riesgos, en los que se verá incrementada la ansiedad del paciente hasta que se depure la naturaleza del hallazgo de imagen, con la consiguiente sobrecarga del sistema sanitario y pérdida de eficiencia y efectividad del mismo.

Sin embargo como cualquier técnica en medicina su rendimiento, eficiencia y eficacia dependerá del buen uso de la misma, de una adecuada realización y sobre todo de una correcta indicación e interpretación. Aun así, los beneficios de la ecografía tiroidea, como recoge la siguiente tabla son múltiples, tanto para el paciente como para el sistema sanitario, en manos adecuadas (Tabla 2).

Tabla 2. Beneficios de la ecografía tiroidea.

BENEFICIOS PARA EL PACIENTE	BENEFICIOS PARA EL PROFESIONAL Y EL SISTEMA SANITARIO
Inocua: no irradia.	Técnica eficaz y eficiente (si adecuada indicación).
Indolora y bien tolerada.	Desplazable: equipos portátiles.
Accesible inmediatamente: no precisa preparación especial.	Imagen en tiempo real.
Reproducible: puede hacerse múltiples veces con buena comparación entre los distintos estudios.	Apoyo en el proceso de decisión clínica.
Permite diagnóstico diferencial entre distintas enfermedades.	Útil para procedimientos diagnósticos mínimamente invasivos: punción para citología y biopsia de la glándula o adenopatías.
Prioriza la derivación del paciente agilizando el diagnóstico.	Útil en procedimientos de tratamiento mínimamente invasivos.
Evalúa criterios de sospecha de malignidad.	Mejora el manejo de la enfermedad nodular tiroidea optimizando el coste-efectividad.
Utilidad en el seguimiento del cáncer tiroideo.	Es barata comparada con otras técnicas de imagen.

### TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

La tomografía computarizada (TC) es una tecnología para diagnóstico con imágenes que utiliza un equipo de rayos X especial para crear imágenes transversales del cuerpo. En este caso es un conjunto de barridos con un haz de rayos X que obtiene imágenes que son digitalmente tratadas para transformarlas en una imagen o corte generalmente transversal del cuello que muestra las estructuras cervicales.

El principio físico en el que se basa es el mismo que el de la radiología convencional, los rayos X sufren un proceso de atenuación

al atravesar un medio físico, que depende de la composición de la estructura que atraviesa. Según el número de haces de rayos X utilizados y el tipo y número de sensores o detectores adaptados al aparato tenemos distintos modelos de tomografía computarizada, por ejemplo TC helicoidal o TC de alta resolución volumétrica con los que pueden hacerse también reconstrucciones digitales en otros ejes de la anatomía cervical e incluso tridimensionales.

Durante un procedimiento de TC, el paciente permanece inmóvil sobre una mesa. La mesa pasa lentamente a través del centro de una gran máquina de rayos X. El procedimiento

no causa dolor. Durante ciertas pruebas, según el motivo del estudio, el paciente recibe una inyección de contraste que ayuda a delinear mejor la imagen, es lo que se conoce TC con contraste.

Es un procedimiento que aporta imágenes de gran calidad y nitidez, pero que tiene como principal inconveniente la exposición a una importante dosis de radiación ionizante, por lo que su uso está muy restringido en determinados pacientes como los niños y las embarazadas donde se utiliza de modo excepcional, en estas últimas nunca en relación con patología tiroidea. Además consume mucho tiempo de exploración y análisis siendo una técnica que tiene un costo elevado. Está contraindicado en personas con alergia al yodo porque los contrastes que utiliza llevan siempre este elemento y limitado en pacientes con patología renal porque la exposición a contrastes puede inducir fracaso renal grave.

No obstante su buen rendimiento en la valoración de estructuras vasculares, identificación de adenopatías, y rendimiento en análisis de estructuras óseas, y de las calcificaciones tisulares lo hace indicado en algunas circunstancias referentes a la patología tiroidea.

Al tratarse de una técnica muy utilizada en medicina, con frecuencia detecta nódulos tiroideos no conocidos con anterioridad, a menudo no palpables porque tiene una resolución muy alta, puede identificar lesiones de inferiores al milímetro, sobre todo en los estudios con contraste: el tiroides capta ávidamente el contraste radiológico que se utiliza en la tomografía computarizada y las imágenes obtenidas son muy nítidas en cuanto a delimitación de estructuras nodulares con los tejidos circundantes.

#### INDICACIONES DE TAC EN PATOLOGÍA TIROIDEA

En el estudio de las enfermedades tiroideas su utilización se halla restringida a circunstancias muy concretas:

- Cuando hay clínica compresiva permite valorar el compromiso de las estructuras adyacentes (desviación y calibre de la tráquea y el esófago, compresión, desplazamiento o elongación vascular).
- Si la glándula es de gran tamaño para estimar, además, su probable progresión endotorácica.

- En bocios endotorácicos: sobre todo en caso de cirugía sirve para decidir el abordaje quirúrgico, por el cuello, o bien por el tórax realizando estereotomía, según sea el grado de proximidad y compromiso de los grandes vasos que salen y acceden al corazón.
- En el cáncer de tiroides puede ser útil en diferentes circunstancias para la evaluación y el seguimiento y el tratamiento de los pacientes:
  - Permite evaluar la extensión de tejido metastásico o de la invasión vascular. No es útil en la diferenciación de nódulos benignos de malignos.
  - Mejora el rendimiento de imagen cuando hay cirugías previas permitiendo una distinción mejor entre los planos de los distintos tejidos, ya que en estos casos la fibrosis que sigue a la intervención se diferencia mal de las recidivas o persistencias tumorales.
  - Es usado para estudios de extensión a distancia en el reconocimiento de metástasis pulmonares y óseas en particular.
  - En la planificación de los campos para el tratamiento de radioterapia convencional.

Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta es que el uso de contrastes yodados puede tener influencia en los pacientes con enfermedades tiroideas sean estas clínicamente manifiestas o desconocidas.

En sujetos predispuestos puede producir disfunción tiroidea inducida por yodo cuando se utiliza este contraste, independientemente de la indicación por la que fuera realizada la prueba.

La exposición a las grandes cantidades de yodo inorgánico que aporta un estudio convencional con TAC bloquea frecuentemente la captación en los estudios isotópicos tiroideos que se realicen con posterioridad.

En pacientes con cáncer de tiroides, que se vayan a beneficiar de tratamiento isotópico con radioyodo el uso de contrastes yodados está contraindicado porque impide al bloquear el tejido tiroideo residual que el yodo terapéutico pueda ser incorporado al mismo y ejercer su efecto curativo. El retraso en el tratamiento

puede superar los seis meses o más en estos casos.

Este efecto bloqueante del yodo se produce también en los sujetos que se pueden ser candidatos a terapia ablativa con yodo por enfermedades benignas, bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico o hipertiroidismo autoinmune por enfermedad de Graves.

Por eso nunca debe utilizarse en pacientes en los que es previsible en un futuro próximo el uso de terapia isotópica, en especial, en pacientes oncológicos que se puedan beneficiar de tratamiento.

Aunque las nuevas tecnologías en este campo han permitido disminuir los tiempos y la intensidad de exposición a radiación que reciben estos pacientes es una técnica que debe ser siempre utilizada con gran rigor, debemos reservarla para aquellos casos en los que no podemos obtener la información que buscamos por otros sistemas de imagen. Como regla aproximada un estudio de TC suele ser equivalente a una cifra de entre trescientas a seiscientas radiografías convencionales, en lo que se refiere a exposición a radiaciones.

#### RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM)

Es una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Su fundamento físico se conoce desde los años 30 del pasado siglo en que se describió la capacidad de resonancia de los núcleos en los átomos que constituyen cualquier materia, incluida la materia orgánica que forma los tejidos del cuerpo humano, la capacidad de ordenar las cargas magnéticas cuando se someten a un campo electromagnético y de que esta sea detectada mediante un sistema sensor. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado.

A diferencia de la TC, no usa radiación ionizante, sino campos magnéticos para alinear la magnetización nuclear de (usualmente) núcleos de hidrógeno del agua en el cuerpo. Los campos de radiofrecuencia generados por el potente imán que hay en el aparato de resonancia se usan para sistemáticamente alterar el alineamiento de esa magnetización, causando que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotacional detectable por el sensor del aparato de resonancia. Esa señal puede ser manipulada con adicio-

nales campos magnéticos y así construir con más información imágenes del cuerpo.

Es utilizada principalmente en medicina para observar alteraciones en los tejidos y detectar cáncer y otras patologías. También es utilizada industrialmente para analizar la estructura de materiales tanto orgánicos como inorgánicos.

Puede aumentar su capacidad de información con el uso de contrastes especiales llamados contrastes paramagnéticos, el principal de los cuales se llama gadolinio, consigue una resolución espacial muy elevada permitiendo identificar y distinguir lesiones de menos de un milímetro de tamaño del tejido circundante. El tratamiento digital de las imágenes permite realizar reconstrucciones tridimensionales de muy alta calidad, que son de ayuda al cirujano para orientar intervenciones de alta complejidad técnica o espacial.

Es una técnica de alto coste, disponible solo en el medio hospitalario, que requiere un periodo largo de exploración y tiene pocos efectos adversos aunque no puede ser utilizada en todos los pacientes: algunos tipos de prótesis óseas, válvulas cardíacas, clips vasculares, implantes cocleares o marcapasos no permiten usar este sistema de imagen, aunque actualmente se han desarrollado modernos sistemas y materiales que obvian este escollo.

En el campo de las enfermedades del tiroides, a diferencia de otras patologías, tiene unas indicaciones muy concretas, habitualmente escasas que son en general las mismas que las de la TC, con la ventaja de que al no irradiar es preferible en niños, y con restricciones en embarazadas, y de no interferir el uso de los isótopos tiroideos en el diagnóstico y en el tratamiento de las enfermedades que nos ocupan, a diferencia de lo que pasaba con la tomografía computarizada. Por tanto su utilidad es doble en el estudio loco-regional del tumor y en la valoración de la extensión a distancia. En el primer aspecto estará indicada para tumores de gran tamaño, superiores a los tres centímetros que se extienden fuera de la glándula a las estructuras adyacentes, incluyendo el mediastino y el espacio retrofaríngeo, a la valoración de las metástasis ganglionares en el cuello y el mediastino y a la invasión del tracto aerodigestivo; también será útil en la interpretación de lesiones en campos quirúrgicos para discernir si se trata de fibrosis residual o recidivas tumorales.

En la valoración del estudio de extensión, otra ventaja añadida es su capacidad de valorar de modo muy específico las lesiones en algunos tejidos y órganos muy concretos como el cerebro y la médula espinal, el tejido blando de las articulaciones y el interior de los huesos, de especial importancia en la columna vertebral. Respecto a su capacidad para depurar el origen de las lesiones óseas, resulta muy útil en la diferenciación entre lesiones metastásicas y otras lesiones benignas como angiomas o mielolipomas óseos, en casos dudosos. Es también muy útil en el estudio de extensión al sistema nervioso central y cuando se sospecha afectación metastásica en el pulmón.

#### TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES: PET-TAC CON FLUORDEOXIGLUCOSA.

La tomografía por emisión de positrones, también llamada diagnóstico por imágenes PET o exploración PET, constituye un tipo emergente de diagnóstico por imagen en medicina nuclear.

Utiliza cantidades muy pequeñas de material radioactivo denominado radiofármaco o radiosonda para diagnosticar y determinar la gravedad de varios tipos de cánceres entre los que se encuentran algunos tipos de cáncer tiroideo. Debido a que los procedimientos de medicina nuclear pueden detectar actividades moleculares dentro del cuerpo, ofrecen la posibilidad de identificar enfermedades en sus etapas tempranas, y las respuestas inmediatas de los pacientes a las intervenciones terapéuticas.

En el caso que nos ocupa la radiosonda que se usa es glucosa marcada con flúor radiactivo, concretamente flúor 18, que se denomina flúor-deoxiglucosa (FDG) Se administra por vía intravenosa y se depositará tras un tiempo en tejidos con una elevada tasa de actividad metabólica, como sucede con las células tumorales, donde queda atrapada al no poder incorporarse a las rutas metabólicas emitiendo positrones. Las emisiones radioactivas de la radiosonda son detectadas por una cámara especial o aparato para tomar imágenes que produce fotografías y proporciona información molecular detallada, donde las áreas de alta actividad metabólica, se manifestarán como puntos calientes destacados sobre zonas con tasa de actividad más baja.

La PET detecta los cambios metabólicos antes de que las alteraciones morfológicas ocurran. Sin embargo, aporta escasos detalles

anatómicos pero que se pueden superponer con tomografía computada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN) para producir una práctica conocida como fusión de imágenes o «co-registro». Esto permite que la información correspondiente a dos exámenes diferentes se correlacione y se interprete en una sola imagen, proporcionando información más precisa, con diagnósticos más exactos.

En la actualidad, casi todas las exploraciones por TC se realizan en instrumentos que combinan exploraciones PET y TC. Las exploraciones combinadas por PET/TC proporcionan imágenes que señalan la ubicación anatómica de la actividad metabólica anormal dentro del cuerpo, han demostrado que proporcionan diagnósticos más precisos que ambas exploraciones realizadas por separado, evitando el uso de contrastes yodados.

Un examen por PET mide las funciones corporales de relevancia, tales como el flujo sanguíneo, el uso de oxígeno, y el metabolismo del azúcar (glucosa), que a diferencia de otras técnicas de diagnóstico por imágenes, se focalizan en la descripción de procesos fisiológicos dentro del cuerpo, tales como la tasa de metabolismo o los niveles de varias otras actividades químicas, en vez de mostrar la anatomía y la estructura que se verá únicamente tras realizar la fusión de las imágenes.

La TAC, por su parte, utiliza rayos X para obtener imágenes de tipo anatómico, estructural o morfológico. Su incorporación al equipo permite acortar el tiempo de duración del estudio PET, además de una mejor localización anatómica de las lesiones visualizadas mediante PET y una fusión de imágenes más sencilla y correcta.

Precauciones y contraindicaciones.

No deben realizarse en gestantes y se recomienda evitar su uso coincidiendo con la lactancia activa. Requieren de ayuno adecuado para que la distribución del radiofármaco sea óptima, y en el caso de pacientes diabéticos precisan de tratamiento para normalizar en lo posible las cifras de glucemia antes y durante la realización de la prueba. Se aconseja no ingerir líquidos azucarados aunque se recomienda beber agua abundantemente antes de la prueba, para una mejor eliminación del radiofármaco o de contraste oral digestivo cuando es utilizado.

Dificultades y limitaciones de la técnica.

La 18FDG no es un radiotrazador cáncer específico siendo captado de manera fisioló-

gica en algunos órganos, lo que puede dificultar la detección de lesiones en estas estructuras. También debe reconocerse su captación en procesos benignos (tejido inflamatorio, cicatricial, infecciones, tumores benignos, entre los que se cuentan los adenomas tiroideos) que pueden ser confundidos con neoplasias malignas.

El frío aumenta la captación sobre la grasa parda de las regiones supraclaviculares y la actividad muscular exacerbada por la ansiedad puede incrementar la captación sobre determinadas áreas musculares aumentando la actividad de fondo y dificultando el diagnóstico. Por otra parte existen falsos negativos debido a la escasa avidéz por la 18FDG de algunos tipos histológicos de cáncer, o al pequeño tamaño de la lesión (micrometástasis ganglionares o pulmonares). La hiperglucemia puede originar lecturas PET falsamente negativas ya que la glucosa y la 18FDG compiten por el mismo transportador de membrana en la captación celular. Por ello la determinación de glucemia antes de la inyección de la 18FDG debe ser  $< 150$  mg/dl.

El interés de esta prueba en el manejo de la patología tiroidea es doble y recae en dos procesos fundamentales:

- El manejo oncológico en el cáncer de tiroides. Los tumores tiroideos pobremente diferenciados son metabólicamente muy activos y presentan una elevada tasa de captación de flúor-deoxiglucosa, por el contrario los tumores tiroideos bien diferenciados, los carcinomas diferenciados de tiroides, suelen presentar, nula o muy escasa captación de FDG en la mayor parte de los casos. El principal interés reside en el seguimiento de los tumores tiroideos que no son captantes de yodo, bien porque no derivan del epitelio folicular tiroideo, o bien porque son pobremente diferenciados o se han diferenciado. En el primer caso estarían los carcinomas medulares tiroideos con calcitonina elevada y pruebas de diagnóstico por imagen negativas. En el segundo, la PET-TAC es un método sensible y fiable para valorar su progresión o respuesta a los tratamientos empleados para su control: cirugía, radioterapia no isotópica, ablación mínimamente inva-

siva o quimioterapia. En el tercer caso se utilizaría en el carcinoma diferenciado de tiroides con tiroglobulina elevada y rastreo con yodo negativo, si el PET es negativo puede intentarse tratamiento con yodo radiactivo a altas dosis, pues pueden captar y responder al mismo, si por el contrario el PET es positivo indica alta capacidad metabólica ligada generalmente a pérdida de la capacidad para captar y responder a la terapia isotópica por lo que se orientará el diagnóstico y el tratamiento a otras modalidades. Es importante señalar, que en el caso de las exploraciones tiroideas en tumores de estirpe folicular —carcinoma papilar y folicular—, el rendimiento de la prueba mejora mucho cuando se realiza bajo estímulo con TSH recombinante. La TSH obtenida de modo sintético por técnicas de ingeniería genética se administra a los pacientes en dos inyecciones diarias únicas comenzando 48 horas antes de la realización del PET, de este modo se estimula la actividad metabólica del tejido tiroideo residual que pueda existir y aumenta la probabilidad de que se ponga de manifiesto en el estudio isotópico. Al mismo tiempo la prueba sirve para medir la respuesta de la tiroglobulina al estímulo con TRH que es un buen marcador de enfermedad tumoral residual.

- El hallazgo incidental tiroideo en el PET-TC. Un dilema clínico, cada vez más habitual, a medida que este tipo de exploraciones se van generalizando, se presenta en los pacientes sin tiroidopatía conocida a los que se detecta captación tiroidea en un estudio de PET-TAC realizado por otro motivo, lo que se conoce como «petoma» o incidentaloma tiroideo por PET. Su incidencia se estima entre el 2 y 3% de las exploraciones efectuadas en series largas. En estas circunstancias el desafío diagnóstico es establecer la estirpe maligna o benigna de la captación hallada sobre el tiroides. Los estudios más recientes valoran de modo distinto los patrones de captación tiroidea mediante PET, a la hora de establecer el riesgo de malignidad y la secuencia de estudios a realizar.

Existen en general tres patrones de presentación de captación incidental sobre los que existe acuerdo en el manejo:

- Cuando el patrón de captación incidental es de baja intensidad, homogéneo y difuso, suele deberse habitualmente a causas benignas que cursan con inflamación tiroidea: tiroiditis crónica, enfermedad de Graves e hipotiroidismo, en estos casos la determinación de la función tiroidea y del estudio inmunológico ayudará a depurar el diagnóstico.
- Cuando el perfil de captación es focal, con intensidad variable la posibilidad de neoplasia subyacente debe ser contemplada, recomendándose estudio mediante ecografía acompañada o no de punción para examen citológico, en la evaluación de estas lesiones.
- Si el patrón de fijación de la radiosonda, es heterogéneo con captación focal elevada estamos obligados a excluir obligadamente la posibilidad de malignidad mediante estudio citológico o histológico por punción, y a la exéresis en casos positivos o con citología indeterminada o dudosa para confirmación histológica.

En general el patrón de captación focal, supone un riesgo de neoplasia subyacente del 32% al 50%, según las series analizadas. Es decir, casi uno de cada tres pacientes, o uno de cada dos, con este tipo de patrón tendrá un cáncer tiroideo oculto desenmascarado de modo incidental o casual, sin que la intensidad de la captación tenga valor pronóstico. De modo significativo la mitad de estos tumores no serán carcinomas papilares de bajo grado, sino que por el contrario serán tumores no papilares de riesgo medio o alto en cuando a pronóstico histológico.

Un caso aparte lo presentan los pacientes con patrón de captación mixto: difuso con áreas de captación focal, cuyo significado clínico en la actualidad, dista de estar completamente aclarado, sugiriendo algunos estudios mayor riesgo de malignidad cuando se compara con el patrón difuso aislado, pero sin hallazgos contrastados en los diversos trabajos publicados por lo que la conducta a seguir está menos sólidamente establecida.

## ESTUDIOS ISOTÓPICOS

### LA GAMMAGRAFÍA TIROIDEA

Esta prueba consiste en obtención de imágenes de la glándula tiroidea tras la administración intravenosa de pertecnectato de Tc-99m o la administración oral de yodo radiactivo (I-123 o I-131) cuyo objetivo es analizar la situación, morfología volumen, nodularidad y estado funcional de la glándula tiroidea.

Los isótopos más utilizados son de dos tipos el yodo y el pertecnectato. El yodo es un precursor de la síntesis de hormonas tiroideas. La glándula tiroidea atrapa el yodo y lo concentra con un índice de hasta 100:1 en relación al plasma, incorporándolo a la hormona tiroidea (organificación). El ión pertecnectato (TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>) es atrapado y concentrado también, pero no es organificado ni incorporado a las hormonas tiroideas. La concentración habitualmente alta de estos radiotrazadores en la glándula tiroidea permite una excelente visualización glandular salvo en el caso de alteración de la captación o disminución intensa de la función tiroidea.

En la tabla 3 se resumen las indicaciones de la gammagrafía tiroidea.

Tabla 3. Indicaciones de la gammagrafía.

Generales.	Situación morfología, volumen, modularidad, estado funcional.
Específicas.	
Aportación de la técnica.	
Enfermedad de Graves Basedow, adenomas tóxicos, bocio multinodular, nódulos fríos.	Correlación estructura y función (hiperplasia difusa o nodular). Captación difusa nodular aumentada en nódulos calientes y disminuida en nódulos fríos.
Nódulos palpables.	Correlación clínica y funcional.
Tiroides sublingual, tiroides ectópico, quistes del conducto tirogloso.	Localización de tejido tiroideo ectópico.
Hipotiroidismo congénito.	Confirmar o descartar atireosis.
Bocios endotorácicos.	Valorar extensión y comportamiento funcional.
Nódulos tiroideos.	Seleccionar candidatos a PAAF. Los nódulos calientes raramente son malignos por lo que no está indicado hacer PAAF.

El paciente debe ser siempre informado respecto a las características del estudio, su conveniencia, las limitaciones y posibles complicaciones derivadas de él y las precauciones específicas: contraindicado en gestantes y permitido en madres en periodo de lactancia siempre y cuando se suspenda esta 24 horas después de su realización.

Los factores que pueden influir en la captación del radiofármaco son muy variados y han de tenerse en cuenta siempre a la hora de realizar e interpretar las pruebas gammagráficas (Tabla 4).

#### ASPECTOS TÉCNICOS DE LA GAMMAGRAFÍA TIROIDEA

Referimos a continuación, de manera resumida las principales características operativas de los tres isótopos más comúnmente utilizados en los estudios gammagráficos tiroideos (Tabla 5).

Tabla 4. Factores que pueden influir en la captación del radiofármaco en gammagrafía tiroidea.

AUMENTAN LA CAPTACIÓN	DISMINUYEN LA CAPTACIÓN
Déficit de yodo. Insuficiencia renal.	Ingesta hormonas tiroideas: T4 (6 semanas), T3 (2-3 semanas).
Coriocarcinoma. Mola hidatiforme. Gestación.	Sustancias ricas en yodo. Lugol. Complejos minerales y vitamínicos. Algunos antitusígenos. Antisépticos líquidos o en pomada.
Suspensión reciente de hormonas tiroideas o antitiroideos.	Contrastes radiológicos yodados. Intravenosos hidrosolubles (2-3 semanas). Orales: liposolubles (2-12 meses), hidrosolubles (Gastrografin®).
TSH recombinante (1-6 Días)	Antitiroideos: metimazol, carbimazol, propiltiouracilo.
Recuperación de tiroiditis aguda.	Medicamentos que no tienen yodo: Perclorato, esteroides, penicilina, alimentos bociógenos (lombarda y nabos crudos).

Tabla 5. Características operativas de los tres isótopos más comúnmente utilizados en los estudios gammagráficos tiroideos.

	Pertecnato de Tc-99m	Yodo-123	Yodo-131
Vida media	6 horas	13 horas	8,04 días
Energía Gamma	140 Kev	159 Kev	Emisor beta y gamma
Administración	intravenosa	Oral o intravenosa	oral
Ventajas	Bajo precio Fácil disponibilidad	Captado y organificado	Bajo precio Fácil disponibilidad
Porcentaje captado	1-5% a los 20-30 minutos	Óptimo para estudio de bocio endotorácico o tiroides ectópico.	
Inconvenientes	No es organificado Discrepancias con yodo	Alto precio	Poco adecuado para gammacámaras
Dosis	37-370 MBq (1 a 10 mCi).	14,8 MBq (100-400 microCi).	1,85-3,7 MBq (50-100 microCi)

#### INSTRUMENTACIÓN Y ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

Para obtener las imágenes el paciente se coloca en decúbito supino con el cuello en hiperextensión apoyado sobre una almohada bajo los hombros, sobre él se coloca el sistema de detección de la radiación emitida que se llama colimador estenopeco o *pinhole* a una distancia prefijada. Se obtienen imágenes frontales y oblicuas derecha e izquierda, en bocios voluminosos suele marcarse el mentón y el esternón con un plomo, que como no va a dejar pasar la radiación proyectará una sombra o un área muda en la imagen obtenida. Podemos luego procesar las imágenes modi-

ficando el brillo y el contraste para optimizarlas.

Interpretación de los resultados: se realizará siempre teniendo en cuenta los antecedentes recogidos en el interrogatorio clínico al paciente para conocer cualquier circunstancia que pueda modificar el resultado de la prueba y el diagnóstico de presunción para lo cual tendremos en cuenta también los resultados de la exploración física y de las pruebas biológicas disponibles.

Tendrá en cuenta los siguientes parámetros: situación de la glándula, volumen y forma de

la misma, uniformidad (homogénea o heterogénea) e intensidad (alta o baja) de la captación y la presencia o ausencia de áreas coactividad aumentada (nódulos calientes) o disminuida o ausente (nódulos fríos). Se registrarán y conservarán las imágenes con adecuada identificación del paciente, que incluirá la edad la fecha y hora de la realización.

## RASTREOS CORPORALES

### RASTREO CORPORAL TOTAL (RCT) CON YODO CON o SIN TSH RECOMBINANTE

El rastreo corporal total con yodo 131 (RCT-131I) es la modalidad de imagen con mayor exactitud diagnóstica en el estudio de las metástasis y recidiva o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), el más común (80%), de los que este órgano puede presentar.

Esta prueba consiste en obtención de imágenes de cuerpo entero tras la administración oral de yodo radiactivo (I-131), con objeto de analizar la presencia de tejido tiroideo en pacientes tratados con cirugía que pueda quedar en el lecho quirúrgico, así como la presencia de metástasis a distancia, cuando se realiza inmediatamente tras la intervención (RCT postQ), o bien la búsqueda de metástasis y recidivas funcionantes de carcinoma diferenciado de tiroides, a lo largo del seguimiento (RCT de seguimiento), sean estas lesiones residuales o bien recidivas (cuando ha habido un periodo libre de enfermedad).

Permite el estadiaje tumoral adecuado tras la intervención, que puede cambiar al advertir expansión locorregional en los linfáticos cervicales o mediastínicos, así como la presencia de metástasis a distancia a tiempo que sirve para estimar la dosis ablativa terapéutica de yodo radiactivo que administraremos para controlar la enfermedad.

Por tanto sus indicaciones serán:

1. Determinar la existencia de restos tiroideos posttiroidectomía por carcinoma diferenciado de tiroides y metástasis funcionales de los mismos en la etapa previa al tratamiento complementario con I-131 (RCT postQ).
2. Después del tratamiento complementario con I131 en el CDT, (dentro de los 7-10 días que siguen a la administra-

ción), para determinar la distribución del radiofármaco y la posible existencia de otras áreas no percibidas en el estudio previo, se le denomina también rastreo corporal total postratamiento (RCT-posTTO) requiere ingreso hospitalario en este caso por utilizarse dosis más elevadas.

3. Durante el seguimiento del CDT rastreo corporal diagnóstico ( RCT-Dco).

### PREPARACIÓN DEL PACIENTE.

Para conseguir una buena imagen de RCT-131I es necesaria una correcta preparación del paciente que garantice un estudio fiable controlando los factores que favorecen la aparición de falsos negativos (estudio incapaz de demostrar la existencia de la enfermedad que sin embargo está presente).

Se aconseja una dieta baja en yodo para aumentar la captación de la dosis de isótopo administrado: se evitara la ingesta de sal yodada, pescados y mariscos.

Es imprescindible no haber recibido contrastes yodados, si es así habrá de retrasarse el tratamiento hasta que los niveles de yodo en orina sean bajos, indicando que todo el yodo administrado ha sido eliminado.

Los niveles de TSH han de estar elevados para maximizar la captación del isótopo, por cualquier célula tiroidea presente en el organismo, se estima que para que el rastreo sea valorable deben superar las 30 UI/ml. Esto puede conseguirse de dos maneras:

1. Retirando el tratamiento hormonal con tiroxina que tiene el paciente habitualmente en todos los periodos en que no se realiza el rastreo, al menos cuatro semanas antes de la realización de la prueba, con lo que rápidamente la TSH endógena aumentará como respuesta a la privación hormonal.
2. Administrando por vía intramuscular TSH recombinante diaria los dos días previos a la administración del isótopo: esta última modalidad tiene como ventaja que el paciente no precisa retirar el tratamiento hormonal y no sufrirá síntomas de hipotiroidismo.

Un embarazo imposibilita el tratamiento con 131I, por lo que se debe instruir, en lo referente a los métodos anticonceptivos, a las mujeres en edad de procrear, y realizar un

test de gestación a todas las mujeres en edad fértil para descartar gestación antes de administrar el isótopo.

Se recomienda al paciente ingerir una dieta rica en fibras o el uso de un laxante suave el día previo al estudio para que la actividad intestinal no interfiera con la interpretación de las imágenes.

El paciente debe orinar antes de la prueba e ingerir agua abundantemente antes y después de a la realización del estudio.

#### ASPECTOS TÉCNICOS

##### RADIOFÁRMACOS DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis del RCT es de 1-10 milicurios (mCi) de <sup>131</sup>I. Dosis más bajas disminuirán la sensibilidad, mientras que dosis más altas pueden provocar el efecto *stunning* o «aturdimiento tiroideo» que consiste en el efecto inhibitorio sobre la captación que produce la dosis trazadora de yodo-131 en el tejido tiroideo remanente. Este fenómeno puede condicionar la eficacia de la dosis terapéutica, que suele oscilar entre 50 y 150 mCi.
- Se administrará por vía oral mediante una cápsula o bien en forma diluida en agua, el paciente regresa a su domicilio, donde mantendrá las normas de radioprotección que se le proporcionarán, y volverá para la lectura a las 48 o 72 horas más tarde, los tratamientos isotópicos requieren ingreso hospitalario.

##### INSTRUMENTACIÓN Y ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

- El RCT-131I debe realizarse a las 48-72 h de la administración del radioyodo ya que a las 24 h hay demasiado «fondo» (actividad circulante) y si se hace más tardíamente se precisa mucho tiempo de exploración para recoger un conteo suficiente.
- Se realizan adquisiciones de cuerpo entero tanto anteriores como posteriores y en casos seleccionados proyecciones oblicuas cuando es preciso, usando un colimador adaptado para altas energías y en ocasiones se realizan proyecciones locales cervicomedíastínicas para mejorar la resolución de las imágenes.

- Si es posible, conviene disponer del resultado de las concentraciones de TSH y de tiroglobulina (TG) a la hora de hacer e interpretar el RCT-131I con el fin de ingresar al paciente en caso de que TG y RCT-131I sean positivos para tratamiento.

##### PROBLEMAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

A pesar de su alta especificidad, mayor del 90%, se dan, aunque con poca frecuencia, casos de falsos positivos que llevan a un diagnóstico incorrecto de metástasis, son los falsos positivos. Por el contrario si el protocolo de preparación no ha sido idóneo es posible que el estudio no reúna la sensibilidad necesaria para detectar la enfermedad real proporcionando un resultado negativo que es incorrecto, lo que se conoce como un falso negativo. En el primer caso el paciente correrá el riesgo de someterse a tratamientos innecesarios, mientras que en el segundo se retrasará o se obviará un tratamiento del que puede beneficiarse además de someterse a pruebas de imagen y seguimiento que en general suponen mayor riesgo de irradiación, (PET-TC y TC) y molestias. Es por tanto muy importante conocer las fuentes de error que resumimos a continuación (Tabla 6).

##### RASTREO PREABLACIÓN O POSTCIRUGÍA (RCT-POSTQ)

En los últimos años se ha producido un debate sobre la dosis y el trazador ideal para realizar el rastreo preablación, o incluso la necesidad del mismo. Esto se ha debido a que se ha ido constatando un efecto, llamado aturdimiento tiroideo (*stunning* en inglés) que consiste en que la dosis administrada para el rastreo produce una disminución en la capacidad de captación de la dosis terapéutica y, por lo tanto, un menor efecto de ésta. Así pues, si bien dosis de rastreo altas permiten una mejor y más completa evaluación de la extensión de la enfermedad, (a mayor dosis, mayor número de lesiones detectadas), por otro lado pueden producir un aturdimiento de los restos tiroideos y una menor eficacia de la dosis ablativa que se va a administrar.

Tabla 6. Causas de error en los estudios gammagráficos tiroideos.

FALSOS NEGATIVOS	FALSOS POSITIVOS	
Dosis trazadora insuficiente	CAPTACIÓN FISIOLÓGICA	CAPTACIÓN PATOLÓGICA
TSH inadecuadamente baja. Error en la retirada del tratamiento con hormona tiroidea. Administración incorrecta de TSH recombinante.	Mama (lactante, no lactante), tiroides ectópico, mucosa gástrica, colon, timo.	Tumor: primario de pulmón, meningioma papilar, metástasis, tumores glándulas salivales. Infección: hongos, bronquiectasias, infección respiratoria aguda. Miscelánea: quiste pleuropericárdico, hiperplasia tímica.
Contaminación por yodo	RETENCIÓN INTERNA	CONTAMINACIÓN EXTERNA
Exposición a contrastes yodados o fármacos. Dieta rica en yodo	Esófago: acalasia, divertículo de Zenker Tráquea. Tubo traqueostomía.	Piel, ropa, pelo.

El tema no está definitivamente zanjado ya que algunos autores no reconocen la existencia del fenómeno del aturdimiento e incluso otros describen un efecto terapéutico real de la dosis trazadora sobre el tejido remanente que mejora el resultado del rastreo que se hace después del tratamiento.

De todos modos parece razonable realizar el rastreo preablación con dosis relativamente bajas para evitar el presunto aturdimiento y realizar el rastreo postratamiento que permitirá una correcta evaluación de la extensión de la enfermedad, aunque obviar este rastreo y administrar directamente la dosis ablativa se considera también una práctica adecuada.

#### RASTREOS DE SEGUIMIENTO

Entre los 6 y 12 meses postablación debe practicarse un rastreo con yodo-131 (que debe ineludiblemente incluir la región anterior del cuello) con una dosis trazadora de yodo-131 para comprobar la eficacia de la ablación al tiempo que se determinan los niveles de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina como control de la eficacia de la ablación, de no ser completa se administra una segunda dosis de yodo 131. En este momento se considera también imprescindible el control mediante ecografía del lecho tiroideo y las cadenas ganglionares que de ser negativo contribuye a establecer la situación de remisión de enfermedad junto con los parámetros anteriores.

Dada la alta especificidad de la captación de yodo-131 tanto en el tejido tiroideo normal como en el neoplásico, los rastreos de cuerpo entero con este trazador se emplean obviamente

para el seguimiento postoperatorio de la enfermedad. La principal ventaja de este tipo de imagen es que si el tumor es visualizado durante un rastreo con yodo-131, será susceptible de ser tratado con dosis altas de yodo-131.

Sin duda el rastreo es mucho más útil en pacientes que no presentan tejido tiroideo normal remanente en la zona del cuello. Los pacientes con gran cantidad de tejido tiroideo porque no se les ha realizado tratamiento ablativo completo remanente en la región del cuello presentan el típico artefacto «en estrella» que dificulta, y con frecuencia hace imposible la interpretación del estudio.

La dosis recomendada para el rastreo debe ser de unos 3-5 mCi y los registros se suelen realizar a las 48-72 horas post-administración del trazador. El primer rastreo de control debe realizarse entre los 6 meses y un año postablación y los subsecuentes a los 2, 3 y 5 años.

Los pacientes con anticuerpos antitiroglobulina positivos, un 25% de los casos, tienen fundamentado su seguimiento oncológico en la realización de controles ecográficos cervicales y de cadenas ganglionares, para el control local y en el RCT para el control a distancia puesto que el marcador tisular queda invalidado a estos efectos.

#### ENLACES WEB RECOMENDADOS

<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003829.htm>, página de la biblioteca nacional de medicina de los estados unidos en español con información sobre el estudio mediante gammagrafía tiroidea.

[http://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/espanol/cancer\\_de\\_tiroides.pdf](http://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/espanol/cancer_de_tiroides.pdf), información en español para pacientes de la Asociación Americana de Tiroides sobre el Cáncer tiroideo

[http://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/espanol/iodo\\_radioactivo.pdf](http://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/espanol/iodo_radioactivo.pdf), información en español para pacientes de la Asociación Americana de Tiroides sobre el Iodo 131.

<http://seicat.org/repo/static/public/documentos/guiasClinicas/guiaPET-TCr.pdf>, documento sobre protocolo de estudio mediante TEC-TC avalado por el Ministerio de Política Territorial y Administración Pública y la Secretaría de Estado para la Función Pública.

<http://www.aecat.net/consejos-practicos/terapiacon-yodo-radioactivo/dieta-baja-en-yodo-y-otras-recomendaciones>, página de la Asociación Española de cáncer de tiroides con información muy completa sobre recomendaciones para realizar dieta baja en yodo.