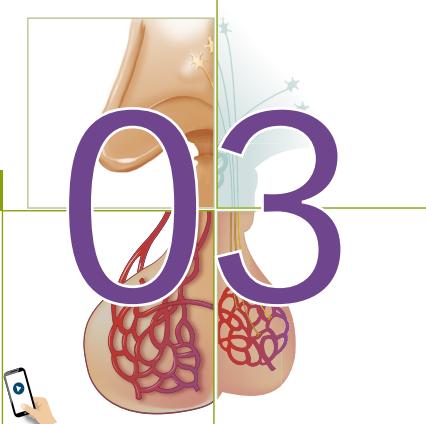


03



ORIENTACIÓN MIR

Tema amplio en el que destacan, por su gran importancia, el manejo del nódulo tiroideo y las características, tratamiento y seguimiento de los tumores malignos del tiroides; el manejo del hipertiroidismo y las características de la enfermedad de Graves, y el hipotiroidismo. El apartado dedicado a la tiroiditis tiene una importancia media, siendo sus preguntas fácilmente resueltas a partir del cuadro resumen del texto.

3.1. Síndrome del eutiroideo enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea

Definición y etiología

El síndrome del eutiroideo enfermo o de enfermedad sistémica no tiroidea se caracteriza por la presencia de alteraciones en las concentraciones de las hormonas tiroideas circulantes asociado a enfermedades graves, traumatismos y/o estrés fisiológico sin que exista una enfermedad real a nivel del tiroides. Las anomalías detectadas consisten en alteraciones del transporte y metabolismo periférico de las hormonas tiroideas e incluso de su regulación por la TRH a nivel hipotalámico.

Hallazgos de laboratorio

La disminución de la producción de T3 por inhibición de la 5'-monodesyodación de T4 es un hallazgo constante, lo que condiciona una disminución de la concentración de T3 libre (**Figura 1**). La rT3 está aumentada siempre, ya que la vía metabólica de 5-monodesyodasa no está inhibida. La concentración de T4 total se encuentra dentro de los límites normales en los sujetos moderadamente enfermos, disminuyendo a niveles bajos en los pacientes más graves. La TSH puede ser normal o baja, según la gravedad del proceso.

Recuerda

El patrón hormonal de T3 baja con T4 y TSH normales o bajas es compatible con el síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea y con el hipotiroidismo central. El contexto clínico permite favorecer un diagnóstico sobre el otro (p. ej., paciente con sepsis ingresado en UVI o politraumatizado grave orienta hacia síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea). Además, es característico del síndrome del eutiroideo enfermo encontrar unos niveles de rT3 elevados.

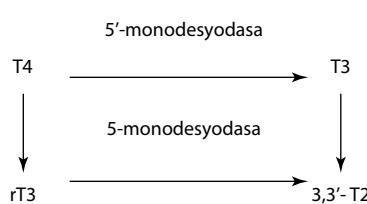


Figura 1. Monodesyodación de la tiroxina

Diagnóstico diferencial y tratamiento

Las variaciones de la concentración de T4 y T3 no deben confundirse con las originadas por patología primaria tiroidea o hipofisaria. En la actualidad, no existe indicación de tratamiento en este síndrome.

3.2. Bocio simple

Definición y etiología

El término bocio define el incremento de volumen de la glándula tiroidea de cualquier etiología (**Tabla 1**). El bocio simple se define como un bocio difuso con función tiroidea normal, sin nódulos y cuya etiología no sea inflamatoria ni tumoral. Hay que diferenciar el bocio simple esporádico del endémico (que se da en más del 5% de una población); lo más frecuente en este último es que sea por déficit de yodo.

Bocio: etiología

- Déficit de yodo (causa más frecuente)
- Bociógenos: mandioca, col, repollo, fármacos antitiroideos, amiodarona, litio, compuestos yodados (contrastes yodados)
- Enfermedades inflamatorias:
 - Autoinmunitarias (tiroiditis autoinmunitarias)
 - Infecciosas (tiroiditis bacteriana y vírica)
 - Tiroiditis posterior al uso de radioyodo
- Enfermedades infiltrativas: tiroiditis de Riedel, amiloidosis, hemocromatosis, histiocitosis, cistinosis
- Alteraciones congénitas:
 - Hemiagenesia tiroidea
 - Quiste tirogloso
 - Mutaciones del gen NIS, peroxidasa tiroidea, oxidasa tiroideas (THOX), pendrina, receptor de TSH, tiroglobulina, proteína de membrana Gs, desyodadas...
- Neoplasias benignas y malignas
- Otras: acromegalia, adenoma hipofisario productor de TSH, mola hidatiforme y coriocarcinoma

Tabla 1. Causas de bocio

Se produce cuando uno o más factores alteran la normal producción de hormonas tiroideas, lo que hace al tiroides más sensible al efecto estimulador de la TSH. Cuando la alteración es mayor o progresiva, el paciente puede entrar en hipotiroidismo subclínico (T4 normal con TSH elevada) o incluso llegar a desarrollar hipotiroidismo primario.

El **síndrome de Pendred** se produce por un defecto en la organificación del yodo por déficit de la enzima pendrina y se hereda de forma autosómica recesiva. Clínicamente, se caracteriza por bocio, sordera neurosensorial y eutiroidismo o hipotiroidismo leve.

Recuerda

El bocio simple exige la presencia de patrón hormonal tiroideo normal.

Clínica

La clínica resulta de los síntomas compresivos producidos a nivel local por el aumento de tamaño de la glándula tiroideas (**Figura 2**): disfagia, disnea, molestias locales. Por afectación de las estructuras vasculares cervicales se puede producir lo que se conoce como signo de Pemberton (aparición de congestión facial al mantener los brazos levantados, pudiendo llegar incluso a producirse un síntope). No existe clínica de hipofunción o hiperfunción tiroidea. La afectación de los nervios laríngeos recurrentes (disfonía) es excepcional y su presencia debe hacer pensar en la posibilidad de un cáncer de tiroides.



Figura 2. Bocio simple de gran tamaño con clínica compresiva

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se realiza al demostrar bocio difuso en la exploración y técnicas de imagen como ecografía tiroidea. Se debe determinar autoanticuerpos antitiroideos para descartar procesos autoinmunitarios en fase de eutiroidismo. La realización de una radiografía de tórax (**Figura 3**) o una TC es útil para valorar si existe desplazamiento traqueal o compresión de la vía aérea.

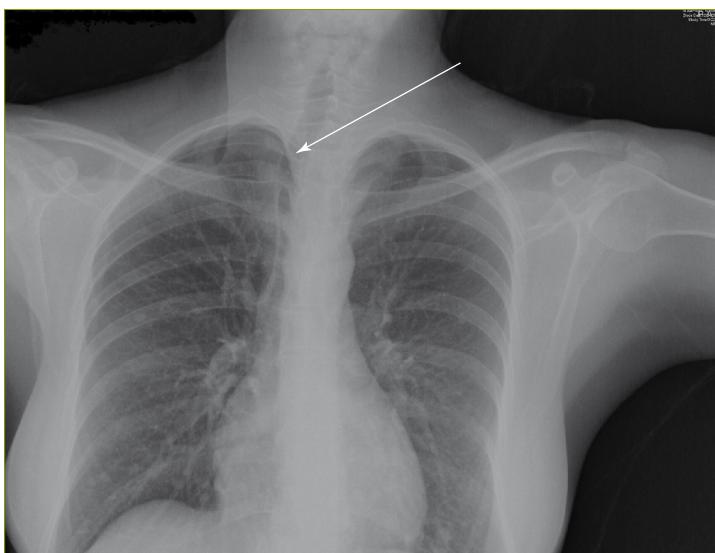


Figura 3. Desplazamiento traqueal por bocio endotorácico

El tratamiento es quirúrgico si existen síntomas compresivos, realizándose habitualmente una tiroidectomía subtotal o casi total. Si no existe clínica compresiva, se puede valorar distintas opciones terapéuticas, aunque lo más habitual es optar por la observación clínica (**Figura 4**).

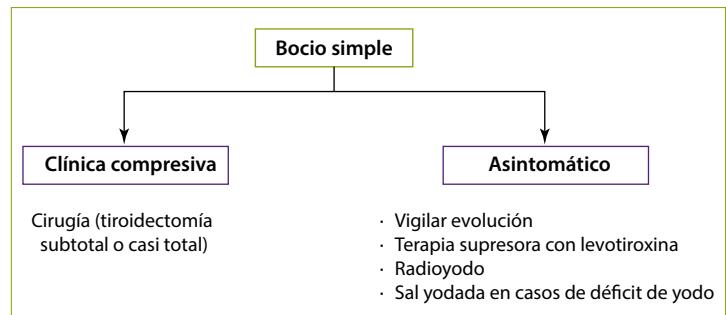


Figura 4. Tratamiento del bocio simple

La administración de dosis altas de yodo a estos pacientes puede desencadenar una tirotoxicosis (efecto Jod-Basedow).

Bocio multinodular

La presencia de nódulos tiroideos múltiples es muy frecuente, encontrándose en más del 50% en series de autopsias y ecografías de cuello en personas de más de 55 años, sobre todo mujeres. Dentro de las causas de bocio multinodular, lo más habitual es la evolución desde un bocio simple (más frecuentemente por déficit de yodo) sobre el que aparecen múltiples nódulos. En ocasiones, estos nódulos pueden desarrollar autonomía funcional (funcionamiento independiente de la TSH) y dar lugar a un hipertiroidismo (véase Apartado *Bocio multinodular tóxico*).

En el diagnóstico se debe solicitar un perfil tiroideo y autoanticuerpos antitiroideos al igual que en el bocio simple. La realización de ecografía cervical y radiografía de tórax/TC (para descartar bocio intratorácico y compresión traqueal) forman parte del estudio de imagen (**Figura 5**). El riesgo de cáncer de tiroides de los distintos nódulos es igual que el de un nódulo tiroideo único, por lo que la valoración de realizar estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se realizará para cada nódulo de manera individual.

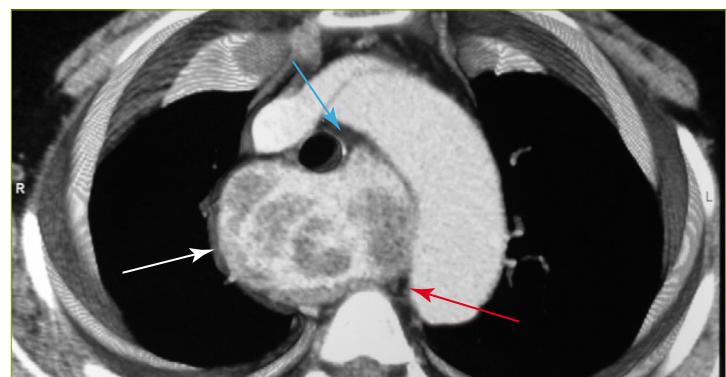


Figura 5. Bocio endotorácico (flecha blanca) con compresión de la vía digestiva (flecha roja). Desplazamiento de la tráquea respecto a la línea media (flecha azul)

El tratamiento es similar al del bocio simple, aunque el yodo radiactivo ($I-131$) ha demostrado eficacia clara en estudios amplios, tanto en el bocio multinodular eutiroideo como en el pretóxico (hipertiroidismo subclínico con TSH suprimida y $T4L$ y $T3L$ normales) y el tratamiento supresor con levotiroxina es menos eficaz que en el bocio simple difuso (**MIR 16-17, 86**).

Recuerda

El tratamiento de elección de cualquier patología tiroidea compresiva es la cirugía.

3.3. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la situación que resulta de la falta de los efectos de la hormona tiroidea sobre los tejidos del organismo. Cuando el hipotiroidismo se manifiesta a partir del nacimiento y causa anomalía del desarrollo, se denomina **cretinismo**. El término **mixedema** se refiere a un hipotiroidismo grave con acumulación de mucopolisacáridos hidrófilos en la dermis, occasionando un engrosamiento de los rasgos faciales y una induración pastosa de la piel (MIR 13-14, 17; MIR 13-14, 18).

Etiología

Las causas tiroideas (hipotiroidismo primario) representan más del 95% de los casos, y menos del 5% son de origen hipofisario o hipotalámico (Tabla 2). La causa más frecuente de hipotiroidismo a nivel mundial es el **déficit de yodo**. Datos de la OMS consideran España como un área con una adecuada ingesta de yodo, si bien no descarta que existan zonas con una deficiencia leve. En los países desarrollados, la causa más frecuente de hipotiroidismo es la **etología autoinmunitaria**. También es una causa importante el hipotiroidismo tras cirugía tiroidea o tras administración de I-131. Cuando el hipotiroidismo primario se asocia a anticuerpos circulantes, puede asociarse a otros procesos autoinmunitarios.

Primario (> 95%)	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de yodo (causa más frecuente a nivel mundial) • Tiroiditis de Hashimoto (causa más frecuente en países desarrollados) • Paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (transitorio) • Posterior a radioyodo o radioterapia cervical • Posquirúrgico • Ingesta excesiva de yodo (efecto Wolff-Chaikoff): transitorio en tiroides sanos, más prolongado en tiroides con afectación autoinmunitaria de base • Tiroiditis: subaguda o silente (generalmente transitorio) • Hipoplasia o aplasia tiroidea, tiroides ectópico • Déficit congénito de biosíntesis de hormonas tiroideas • Fármacos: litio, antitiroideos, amiodarona, inhibidores de las tirosininasas
Hipofisario e hipotalámico (< 5%)	Hipopituitarismo (congénito, adenoma hipofisario, cirugía o radioterapia hipofisaria, enfermedades infiltrativas...)

Tabla 2. Causas de hipotiroidismo

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (primaria en contexto de un síndrome poliglandular autoinmunitario o central en contexto de un panhipopituitarismo) no se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina sin haber descartado ésta previamente. Si la sospecha clínica es alta, se iniciará primero el tratamiento con corticoides y luego con levotiroxina, para evitar desencadenar una crisis suprarrenal.

Recuerda

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal concomitante (síndrome poliglandular autoinmunitario, panhipopituitarismo o coma mixe-dematoso), y hasta descartar su presencia, se debe iniciar el tratamiento con corticoides previamente a la administración de levotiroxina, para evitar desencadenar una insuficiencia suprarrenal aguda.

Manifestaciones clínicas

A. Hipotiroidismo congénito

Existe hipotiroidismo en 1/3.000-3.500 recién nacidos. Se manifiesta por la persistencia de la **ictericia fisiológica**, llanto ronco, estreñimiento, somnolencia y problemas de alimentación. El diagnóstico clínico es difícil, por lo que se realizan pruebas de cribado sistemático en todos los recién nacidos a las 48-72 horas de vida, dado que el tratamiento debe instaurarse precozmente para preservar el desarrollo intelectual.

B. Cretinismo

Más adelante aparecen los rasgos físicos del cretinismo: talla baja, rasgos toscos y lengua prominente, nariz chata y de base ancha, separación de los ojos, escasez de vello, sequedad de piel, abdomen prominente, retraso en la edad ósea, alteración del desarrollo mental y retraso de la dentición.

C. Infancia y edad adulta

En los niños mayores, las manifestaciones son intermedias entre el hipotiroidismo infantil y el del adulto, predominando la talla baja y el retraso puberal (MIR 11-12, 133). En el adulto, los síntomas iniciales son poco específicos y de aparición progresiva. Aparece fatiga, letargia, estreñimiento, intolerancia al frío, miopatía, síndrome del túnel carpiano y trastornos menstruales. Se produce un deterioro progresivo de las actividades intelectuales y motoras, como demencia y movimientos involuntarios anormales, pérdida de apetito y aumento de peso. La piel se vuelve seca y áspera, el vello se cae, la voz se hace más ronca y puede aparecer apnea del sueño (Figura 6).

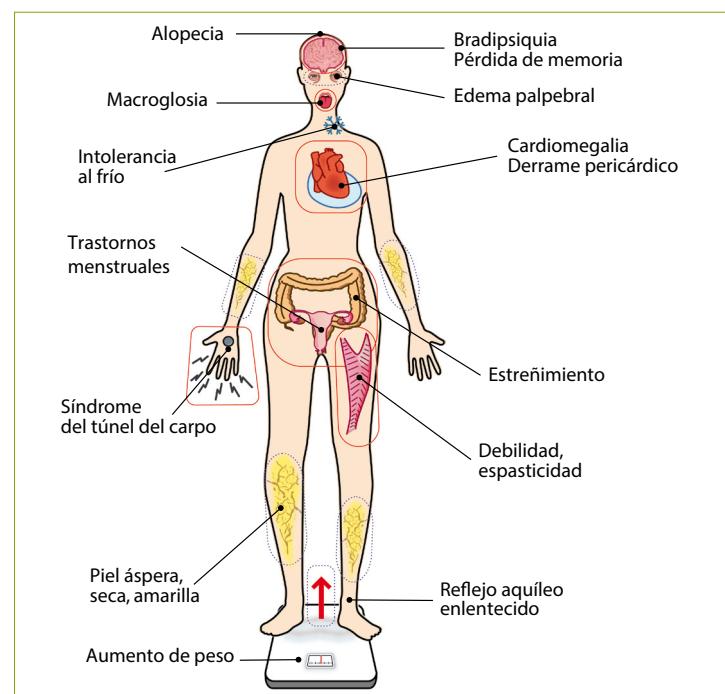


Figura 6. Clínica del hipotiroidismo

D. Mixedema

Si el cuadro evoluciona, aparece amimia, palidez y frialdad de la piel, escasez de vello con alopecia de cola de cejas, edema periorbitario y macroglosia.

El corazón puede aumentar de tamaño por dilatación y derrame pericárdico (incluso taponamiento). Puede existir ileo adinámico, megacolon y obstrucción intestinal.

E. Coma mixedematoso

Si el paciente con hipotiroidismo grave no se trata, puede desarrollar un cuadro grave con estupor e hipotermia, que puede ser mortal. Las causas predisponentes más frecuentes del coma mixedematoso son exposición a bajas temperaturas, fármacos sedantes (benzodiacepinas, opioides), sepsis respiratoria o urinaria o la realización de una cirugía en un paciente con hipotiroidismo no tratado o incorrectamente tratado. También puede aparecer en un paciente hipotiroideo en tratamiento que suspende bruscamente la medicación. Se debe pensar en ella, pero es una patología poco frecuente.

Diagnóstico

Dada la baja especificidad de los síntomas de hipotiroidismo, el diagnóstico del mismo depende en gran medida de las determinaciones de laboratorio. Ante la sospecha de hipotiroidismo primario, la prueba aislada con la mejor sensibilidad es la determinación de **TSH**. En el hipotiroidismo primario se observará aumento de la TSH para estimular a la glándula tiroideas a que incremente su actividad. Si el valor de TSH está alterado, se realizará determinación de T4L para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo primario (T4L baja) o subclínico (T4L normal). En el hipotiroidismo central la TSH estará baja, aunque puede ser inapropiadamente normal (si hay falta de hormona tiroidea la TSH debería estar aumentada) hasta en un 30% de los casos; ante la sospecha de hipotiroidismo central siempre se debe solicitar **TSH y T4L** (**Tabla 3**).

La determinación de **anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO)** y **anti-tioglobulina (anti-TG)** puede ser útil en el diagnóstico diferencial. Éstos son positivos en las tiroiditis autoinmunitarias en el 90-100% de los casos. Es posible encontrar niveles aumentados de colesterol sérico, CPK, LDH y GOT. El 12% de los hipotiroidismos de origen autoinmunitario se acompaña de anemia perniciosa. **En el ECG es característica la bradicardia, la disminución de amplitud de los complejos QRS y la inversión de la onda T.**

No está indicada de rutina la realización de una **ecografía cervical** en el estudio de los pacientes con disfunción tiroidea (**MIR 18-19, 17**). Sí lo estaría **si se detecta nodularidad o bocio de gran tamaño a la exploración física**. En caso de haberla realizado, en una tiroiditis de Hashimoto se encontrará disminución parcheada o difusa de la ecogenicidad tiroidea, con aumento de tamaño y de vascularización en las etapas iniciales de la enfermedad y atrofia en fases tardías.

Enfermedad	TSH	T4L	T3L
Hipotiroidismo subclínico	Alta	Normal	Normal
Hipotiroidismo primario	Alta	Baja	Baja
Hipotiroidismo central	Baja/normal	Baja	Baja
Enfermedad sistémica no tiroidea (síndrome del eutiroideo enfermo)	Baja/normal	Baja/normal	Baja (rT3 alta)
Hipertiroidismo subclínico	Baja	Normal	Normal
Hipertiroidismo primario	Baja	Alta	Alta
Tirotoxicosis por T3 exógena	Baja	Baja	Alta
Hipertiroidismo central/resistencia a hormonas tiroideas	Normal/alta	Alta	Alta

Tabla 3. Perfil hormonal tiroideo en diferentes patologías tiroideas

F. Hipotiroidismo subclínico

Se trata de una situación en la que la T4 libre y la T3 son normales, pero la TSH en suero está elevada. La decisión de tratamiento depende de la situación y características del paciente (**Tabla 4**).

Recomendado siempre en	Con TSH entre 5-10 µU/ml
<ul style="list-style-type: none"> Mujeres embarazadas o con deseos de gestación Niños y adolescentes TSH ≥ 10 µU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> Si presencia de clínica compatible con hipotiroidismo (valorar ensayo terapéutico y reevaluar clínicamente) En presencia de bocio o autoinmunidad tiroidea No tratar y vigilar evolución en ancianos y cardiópatas

Tabla 4. Tratamiento del hipotiroidismo subclínico

Recuerda

El hipotiroidismo subclínico no debe tratarse en pacientes ancianos o con cardiopatía isquémica que presentan TSH < 10 µU/ml.

Tratamiento

En la actualidad, se dispone de hormonas sintéticas para el tratamiento del hipotiroidismo: **levotiroxina (L-T4) y liotironina (L-T3)**. El preparado utilizado es la L-T4 por su potencia uniforme y larga vida media (7 días) (**MIR 11-12, 83**). La dosis necesaria para mantener un estado eutiroideo suele ser 1,7 µg/kg/día de L-T4. La dosis diaria inicial en el adulto suele ser de 50 µg/día, salvo que exista cardiopatía de base o en ancianos, en cuyo caso se comienza por 12,5-25 µg ante la posibilidad de desencadenar angina. La tiroxina se puede administrar una vez al día por su larga vida media, tomando el comprimido en ayunas para facilitar su absorción. La determinación de TSH es el parámetro más útil para el control del tratamiento del hipotiroidismo primario (en el hipotiroidismo central, el parámetro más útil es la T4L), siendo el objetivo su normalización. Para el ajuste progresivo de la dosis de tiroxina se puede hacer el control de TSH a las 6-8 semanas. Si se sospecha un hipotiroidismo hipofisario o hipotalámico, no debe iniciarse el tratamiento sustitutivo hasta que se demuestre la normalidad del eje hipofisario-suprarrenal.

Durante el embarazo, los requerimientos diarios de levotiroxina aumentan entre un 30-50% a partir de las 4-6 semanas de gestación, retornando a los valores habituales tras el parto. Los objetivos de control deseables son ligeramente inferiores a los de la población general (**MIR 14-15, 97**); TSH entre 0,1-2,5 µU/ml en primer trimestre, 0,2-3 µU/ml en segundo trimestre y 0,3-3 µU/ml en tercer trimestre de gestación.

En el caso del coma mixedematoso, el hipotiroidismo requiere un tratamiento inmediato. Está indicado en estos casos la utilización de **L-T4 intravenosa** (o T3 por sonda nasogástrica, de menor uso actualmente dada la posibilidad de ileo paralítico y de alteración de la absorción intestinal en situación mixedematososa), junto con la administración de hidrocortisona, para evitar que se pueda desencadenar una crisis suprarrenal.

3.4. Hipertiroidismo

El término **tirotoxicosis** hace referencia a la situación clínica de exceso de acción de las hormonas tiroideas sobre los tejidos periféricos y el término **hipertiroidismo** describe el exceso de secreción de hormona tiroidea desde el tiroides,

aunque es habitual que ambos términos se utilicen indistintamente. La prevalencia del hipertiroidismo en la población general es de alrededor del 1%. Al igual que el resto de las enfermedades tiroideas, el hipertiroidismo se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino (5:1) en todas las edades de la vida.

Etiología

A. Enfermedad de Graves-Basedow

La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el adulto en edades medias de la vida, y especialmente en mujeres jóvenes, siendo muy infrecuente su aparición en la infancia (Figura 7). Se trata de una enfermedad multisistémica de origen autoinmunitario, que se caracteriza por la asociación de hipertiroidismo, bocio difuso y signos extratiroideos que incluyen alteraciones oftalmológicas en un 50% de los casos (oftalmopatía) (Figura 8) y dérmicas en el 5-10% de los casos (mixedema pretibial) (Figura 9).

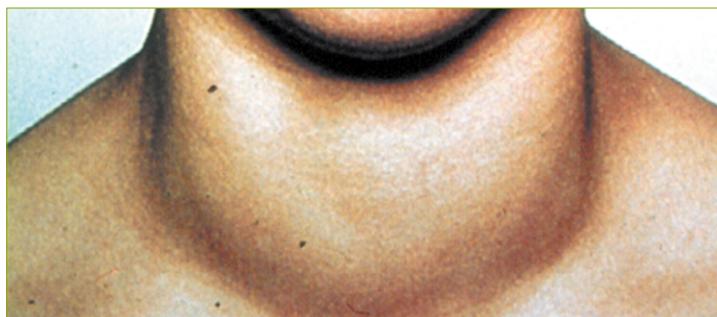


Figura 7. Enfermedad de Graves-Basedow (MIR 09-10, 19)

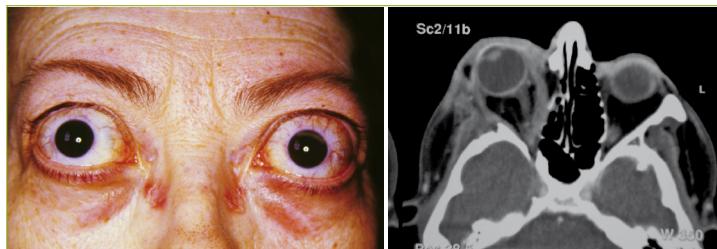


Figura 8. Oftalmopatía infiltrativa tiroidea



Figura 9. Mixedema pretibial asociado a enfermedad de Graves-Basedow

Una característica de esta enfermedad es la presencia en el suero de autoanticuerpos (inmunoglobulinas IgG) estimulantes del tiroides, que son capaces de interaccionar con el receptor de membrana para TSH e inducir una respuesta biológica consistente en la elevación de los niveles intracelulares de AMP cíclico y en la hipersecreción hormonal. Se denominan actualmente TSH-R-Ab (anticuerpos frente al receptor de TSH), si bien otras denominaciones usadas son las de TSI (thyroid stimulating immunoglobulins) o TSAb (thyroid stimulating anti-

bodies). Existe una clara predisposición genética para desarrollar la enfermedad de Graves-Basedow, habiéndose relacionado su aparición con determinados haplotipos HLA, sobre todo HLA-DR3 y HLA-B8. Esta entidad puede asociarse a otros trastornos autoinmunitarios orgánoespecíficos, como anemia perniciosa, vitíligo, miastenia gravis, insuficiencia suprarrenal u ovárica primarias, o a alteraciones no orgánicoespecíficas como artritis reumatoide o lupus eritematoso.

Desde el punto de vista anatomo-patológico, se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia del parénquima tiroideo (aumento de la altura del epitelio, repliegues papilares) asociado a infiltración linfocitaria que refleja su naturaleza autoinmunitaria.

B. Bocio multinodular hiperfuncionante

El bocio multinodular hiperfuncionante es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el anciano. Aparece habitualmente en la sexta o séptima décadas de la vida y afecta con más frecuencia a las mujeres. En algunas ocasiones, los pacientes con bocio multinodular presentan datos analíticos compatibles con hipertiroidismo subclínico, es decir, supresión de los niveles de TSH con concentraciones normales de hormonas tiroideas, mientras que en otros casos el paciente presenta una franca hiperfunción tiroidea.

Algunos de los nódulos pueden derivar de folículos tiroideos con capacidad autónoma de síntesis hormonal, mientras que otros provienen de folículos con escasa capacidad biosintética, con lo que la consecuencia final será un tiroides multinodular con varios nódulos hiperfuncionantes ("calientes" en la gammagrafía) que alternan con otros normofuncionantes o hipofuncionantes ("fríos" gammagráficamente).

C. Adenoma autónomo hiperfuncionante (adenoma tóxico)

El adenoma autónomo hiperfuncionante (adenoma tóxico) ocurre en un 20% de los pacientes portadores de un adenoma tiroideo. Aunque puede ocurrir en cualquier edad adulta, e incluso en niños, la mayoría de los pacientes con adenomas hiperfuncionantes pertenece a los grupos de edad avanzada, con una proporción mujer/varón alta, como en la enfermedad de Graves-Basedow. Los adenomas tóxicos suelen ser de gran tamaño, con más de 3 cm de diámetro. El hallazgo característico en estos pacientes es la presencia de un nódulo único, que en la gammagrafía concentra intensamente el radiotrazador y se acompaña de una supresión casi total de la captación del isótopo en el resto de la glándula (Figura 10).

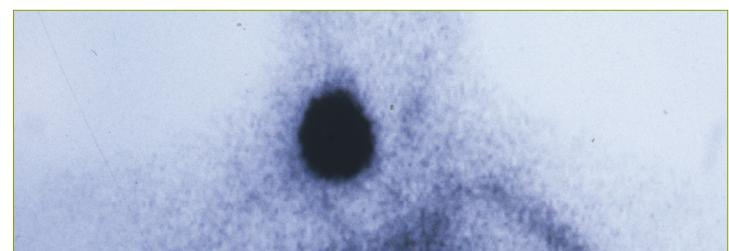


Figura 10. Gammagrafía de adenoma tóxico que muestra un nódulo caliente que suprime el resto de la glándula tiroidea

Recuerda

El adenoma tóxico es más frecuente en edades avanzadas (como el bocio multinodular) y tiene una proporción mujer/varón alta (como la enfermedad de Graves). Se caracteriza por un nódulo de gran tamaño que presenta captación muy aumentada del radiotrazador.

D. Fenómeno Jod-Basedow

La administración de yodo en sus diversas formas a pacientes que presentan nódulos con capacidad de funcionamiento autónomo puede desencadenar también un hipertiroidismo. El yodo se encuentra en altas concentraciones en contrastes radiológicos orales o intravenosos, en preparados expectorantes y en la amiodarona. El mecanismo mediante el que el yodo puede inducir hipertiroidismo parece relacionado con un aumento de la producción hormonal en los nódulos tiroideos con gran capacidad de síntesis, que previamente se encontraban expuestos a un escaso aporte relativo de yodo, y a los que se les ofrecen grandes cantidades del mismo (**Tabla 5**).

Yodo sobre tiroides: efectos
• Inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff). Este efecto dura poco tiempo porque existen fenómenos de escape
• Inhibe la liberación de hormonas tiroideas
• Inhibe la captación de yodo por el tiroides
• El yodo liberado de los contrastes yodados puede inhibir la conversión periférica de T4 en T3
• Puede producir tirotoxicosis (fenómeno de Jod-Basedow) en pacientes predisponentes por bocio simple o bocio multinodular de larga evolución
• Puede producir bocio normofuncionante o incluso hipotiroidismo (mixedema por yodo) con la administración crónica en pacientes con enfermedad autoinmunitaria del tiroides
• Administrado antes de la cirugía en la enfermedad de Graves, produce una fibrosis de la glándula y disminuye la vascularización

Tabla 5. Efectos del yodo sobre la glándula tiroideas

Recuerda

A pesar de que existe una hiperfunción tiroidea, la gammagrafía del Jod-Basedow suele ser hipocaptante debido a que el tiroides se encuentra saturado de yodo y es incapaz de captar el radiotrazador administrado para la prueba.

E. Mola hidatiforme, coriocarcinoma y embarazo

La mola hidatiforme y el coriocarcinoma liberan grandes cantidades de hCG. Cuando las concentraciones séricas de hCG exceden las 3.000 UI/ml, puede existir hipertiroidismo. La hCG es una estimuladora débil del tejido tiroideo, que actúa activando los receptores de TSH. La extirpación de la mola o el tratamiento quimioterápico del coriocarcinoma curará este trastorno. Al final del primer trimestre del embarazo, el incremento de las concentraciones circulantes de hCG produce de forma fisiológica una tirotoxicosis o hipertiroidismo gestacional transitorio leve que, en la inmensa mayoría de las ocasiones, no precisa tratamiento.

Hipotiroidismo por amiodarona Prevalencia del 2-10% de los pacientes tratados. Más frecuente en zonas deficitarias de yodo y en hombres. Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento	Etiopatogenia	Efecto Wolff-Chaikoff por contenido de yodo del fármaco
	Epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> Prevalencia entre el 5-15% de los pacientes tratados Más frecuente en mujeres y sujetos con autoinmunidad tiroidea, y zonas con suficiente ingesta de yodo Aparición en el primer año de tratamiento
	Tratamiento	Levotiroxina. No es imprescindible la suspensión de amiodarona
Hipertiroidismo por amiodarona Prevalencia del 2-10% de los pacientes tratados. Más frecuente en zonas deficitarias de yodo y en hombres. Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento	Tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> Etiopatogenia: efecto Jod-Basedow Epidemiología: más frecuente en sujetos con antecedentes de enfermedad de Graves-Basedow o BMN Diagnóstico: gammagrafía hipercaptante o normocaptante (aunque puede ser hipocaptante). Aumento de vascularización en ecografía Doppler Tratamiento: suspender amiodarona si es posible. Antitiroideos y perclorato
	Tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> Etiopatogenia: activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a tiroiditis destructiva Epidemiología: más frecuente sin antecedentes de enfermedad tiroidea Diagnóstico: gammagrafía hipocaptante. Disminución de la vascularización en ecografía Doppler. Incremento de IL-6 circulante Tratamiento: suspender amiodarona si es posible. Las formas leves se resuelven espontáneamente sin tratamiento (50% de los casos) aunque pueden desembocar en un hipotiroidismo. Glucocorticoides en dosis elevadas ± contrastes yodados

Tabla 6. Disfunción tiroidea por amiodarona

F. Tiroiditis

Las tiroiditis subaguda y linfocitaria o silente con tirotoxicosis transitoria pueden cursar con una fase transitoria de hipertiroidismo, como consecuencia de la destrucción inflamatoria de la glándula y la liberación plasmática de las hormonas previamente sintetizadas. La destrucción tisular que ocurre tras el tratamiento con I-131 puede inducir a una exacerbación de hipertiroidismo (tiroiditis posyodo radiactivo).

G. Struma ovarii

El struma ovarii (forma especial de teratoma en la que el tejido tiroideo representa más del 50% del tumor) y las metástasis de un carcinoma tiroideo son raras entidades capaces de producir hipersecreción de hormona tiroidea de forma ectópica, con el consiguiente desarrollo de hipertiroidismo.

H. Yatrogenia

El hipertiroidismo yatrógeno puede producirse en casos de administración de dosis excesivas de hormonas tiroideas, pero también puede aparecer tras la administración de dosis terapéuticas, especialmente en pacientes con bocios uninodulares o multinodulares en situación de autonomía funcional, es decir, con supresión de TSH.

I. Tirotoxicosis facticia

Se caracteriza por clínica de hipertiroidismo, gammagrafía abolida, ausencia de bocio y tiroglobulina baja. Las hormonas serán TSH baja con T4 y T3 altas (si toma un preparado con T4) o bien T3 alta y T4 baja (si toma sólo T3) (**MIR 15-16, 81**).

Recuerda

La tirotoxicosis facticia por ingesta de hormona tiroidea cursa con un hipertiroidismo primario a expensas de T4 o T3 (depende del preparado que se esté ingiriendo), con gammagrafía no captante y tiroglobulina baja (la tiroglobulina en las tiroiditis estará elevada, aunque excepcionalmente puede encontrarse disminuida si los anticuerpos antitiroglobulina son positivos).

J. Hipertiroidismo por amiodarona

La amiodarona posee un alto contenido de yodo en su molécula. La administración de este fármaco se ha asociado a la producción de hipotiroidismo, bocio simple y también hipertiroidismo. En este caso, la inducción de tirotoxicosis puede ser de dos formas (**Tabla 6**).

- Tipo 1 o hipertiroidismo con hiperfunción.** El alto contenido de yodo de la amiodarona parece ser la causa fundamental. En estos casos, la gammagrafía puede ser normocaptante o hipercaptante (aunque, al igual que en el Jod-Basedow, también puede ser hipocaptante), la ecografía Doppler del cuello muestra una hipervasculación del tiroides y el tratamiento se realiza con antitiroideos.
- Tipo 2 o tiroiditis por amiodarona.** La gammagrafía está abolida, los niveles de IL-6 están elevados, la ecografía Doppler tiroidea muestra hipervasculación y el tratamiento se realiza con glucocorticoides.

La interrupción del tratamiento con amiodarona no revierte de manera inmediata ninguno de los dos tipos de tirotoxicosis. Por un lado, debido a la larga vida media de la amiodarona, se puede tardar en normalizar los depósitos de yodo en el organismo hasta 9 meses. Por otro lado, la amiodarona disminuye la concentración de T3 intramiocárdica por lo que contribuye al control de la clínica cardiovascular asociada a la tirotoxicosis. De manera general, se suele recomendar **retirar el fármaco una vez el paciente esté cardiológicamente estable (frecuencia cardíaca controlada, sin arritmias graves y sin insuficiencia cardíaca).**

K. Resistencia a hormonas tiroideas

La resistencia a hormonas tiroideas (**síndrome de Refetoff**) es un síndrome producido por una disminución del efecto de la hormona tiroidea en los órganos diana. Se debe a mutaciones en el gen de la subunidad β de los receptores de hormonas tiroideas (TR- β). Se trata de una patología con herencia autosómica dominante, caracterizada por la presencia de niveles elevados de hormonas tiroideas con una falta de supresión adecuada de la TSH (normal o elevada). Los pacientes no suelen presentar clínica de hipotiroidismo dado que la resistencia periférica a las hormonas tiroideas suele ser parcial y compensada por la elevación de las mismas. De hecho, dado que las mutaciones no afectan habitualmente al TR- α , que es el predominante en el tejido cardiovascular, los pacientes pueden presentar taquicardia y otros signos de hipertiroidismo leve. La clínica es variable y puede consistir en alteraciones de la maduración esquelética, disminución del intelecto, bocio y déficit de atención en los niños, en los que suele diagnosticarse este síndrome. El **tratamiento** se basa en la disminución de los **síntomas** y, por tanto, varía de no requerir ninguno en absoluto a precisar dosis bajas de β -bloqueantes para controlar la taquicardia, el uso de dosis elevadas de hormonas tiroideas (si predomina la clínica de hipotiroidismo que no suele ser habitual) o el uso de TRIAC (agonista del receptor de hormonas tiroideas que tiene más afinidad por los receptores β que por los α).

Manifestaciones clínicas

A. Manifestaciones generales

La exposición tisular a niveles elevados de hormonas tiroideas condiciona un **estado catabólico con incremento en el consumo de oxígeno y aumento del tono simpático**, que condiciona en gran parte la clínica. El paciente hipertiroido presenta un aspecto pleítico, con nerviosismo, debilidad, labilidad emocional, disminución del rendimiento, sudoración excesiva e intolerancia al calor. Suele tener un tránsito intestinal aumentado y, aunque no es frecuente la diarrea, sí existe un incremento en el número de deposiciones. El **apetito está incrementado**, pero la **pérdida calórica generalmente condiciona una pérdida de peso paradójica** (**Figura 11**).

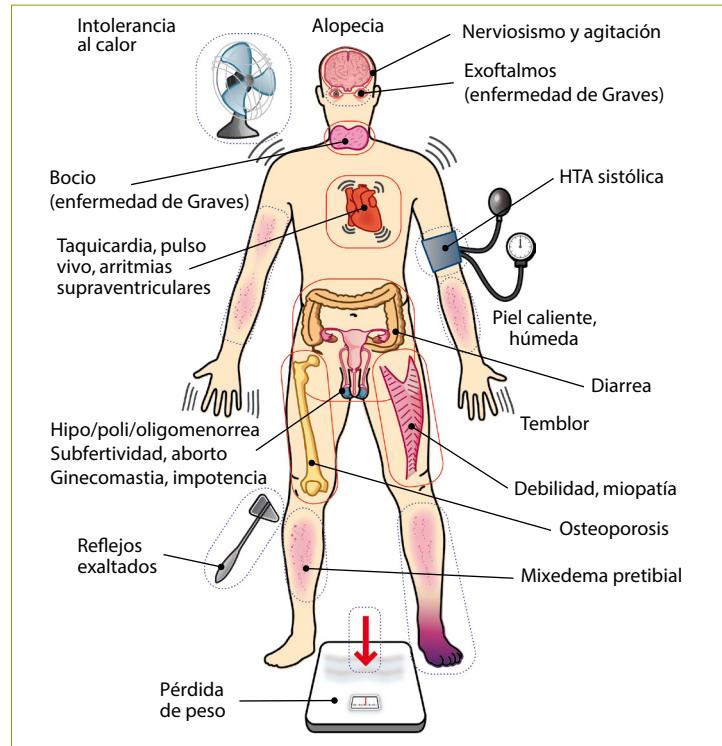


Figura 11. Clínica del hipertiroidismo

Las hormonas tiroideas poseen un efecto cronotrópico e inotrópico positivos e incrementan la demanda periférica de oxígeno debido al estado hipercatabólico que provocan. El exceso de hormonas tiroideas puede causar diversos tipos de **arritmia** como taquicardia sinusal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística y extrasístoles ventriculares. No es infrecuente la presentación de hipertiroidismo en un paciente anciano con una fibrilación auricular como única manifestación significativa. También es habitual que se trate de pacientes con fibrilación auricular resistente al tratamiento digitalico en dosis convencionales. Puede ser una causa tratable de insuficiencia cardíaca. Es común el empeoramiento de una cardiopatía isquémica preexistente debido a los efectos miocárdicos de las hormonas tiroideas. **La resorción del hueso excede a la formación, provocando hipercalcuria y, ocasionalmente, hipercalcemia.**

El hipertiroidismo no tratado **de larga evolución** puede cursar con **reducción de masa ósea**. El exceso de hormonas tiroideas a nivel neuromuscular causa debilidad generalizada, miopatía proximal, temblor fino distal, mioclonías, movimientos coreoatetósicos (sobre todo, en los niños) e hiperreflexia.

A nivel cutáneo, el hipertiroidismo cursa con **prurito, mixedema localizado o pretibial (enfermedad de Graves-Basedow)**, **acropaquias, alopecia y alteraciones del lecho ungual (onicólisis)**. El hipertiroidismo **altera la fertilidad de las mujeres y puede causar oligoamenorrea**. En los varones, el recuento espermático está reducido y puede presentarse **disfunción eréctil**.

B. Hipertiroidismo apático o enmascarado

Es una forma frecuente de manifestación en el anciano. El paciente presenta **pérdida de peso, debilidad muscular, depresión, lentitud mental, apatía y, con frecuencia, síntomas cardiovasculares en ausencia de las manifestaciones sistémicas clásicas de la hiperfunción tiroidea, como hiperactividad generalizada, nerviosismo y aumento de apetito**. Se debe

descartar hipertiroidismo, por tanto, en todo paciente con insuficiencia cardíaca no filiada o arritmias auriculares.

Recuerda

El hipertiroidismo en los pacientes ancianos puede simular un hipotiroidismo (hipertiroidismo apático) con lentitud mental, apatía, depresión, etcétera, aunque se acompaña de las manifestaciones cardiovasculares del aumento de hormonas tiroideas (descartar hipertiroidismo en insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca de etiología no filiada).

En la enfermedad de Graves existe un bocio que es característicamente difuso, esponjoso a la palpación, y presenta, como consecuencia de su extraordinaria vascularización, en más del 50% de los casos, un soplo sistólico a la auscultación de la glándula y un frémito palpable.

Otras características típicas de la enfermedad son:

- **Oftalmopatía de la enfermedad de Graves-Basedow** (véase la sección de *Oftalmología*). Hasta el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves presentan oftalmopatía, y su aparición y grado de afectación no se correlaciona con el grado de hiperfunción tiroidea. El primer síntoma en aparecer es la retracción palpebral. El tratamiento con suplementos de selenio podría tener algún papel en los casos de oftalmopatía con actividad leve. Los casos con enfermedad activa moderada a grave se tratan habitualmente con corticoides intravenosos. Es fundamental para evitar la aparición/progresión el abandono del tabaquismo.
- **Mixedema pretibial**. Se produce por acumulaciones localizadas de mucopolisacáridos ácidos; clínicamente, aparecen como placas de coloración rojiza, marrón o amarilla ("piel de naranja"), habitualmente en la parte anterior de las piernas, que no dejan fóvea y son indoloras. Su tratamiento son los glucocorticoides tópicos.
- **Hipertiroidismo neonatal**. Trastorno poco común que a veces, no siempre, se observa en **nios nacidos de madres con historia de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow** (< 5% de los mismos). En su patogenia se ha relacionado el paso transplacentario de TSI; la determinación de TSI en las mujeres embarazadas con enfermedad de Graves en el último trimestre del embarazo puede ayudar a predecir qué niños desarrollarán hipertiroidismo neonatal.

Diagnóstico

- **Determinación de TSH.** Prueba de laboratorio más importante cuando se sospecha el diagnóstico de **hipertiroidismo primario (MIR 09-10, 20)**. Los niveles de TSH se encuentran suprimidos en el hipertiroidismo primario debido a la acción inhibidora de las hormonas tiroideas sobre la célula tirotrófica hipofisaria (en el hipertiroidismo central producido por hipersecreción de TRH o TSH, niveles elevados de T4L se acompañan de niveles elevados o anormalmente dentro de la normalidad de TSH). La presencia de concentraciones normales de TSH siempre excluye la existencia de un hipertiroidismo primario.
- **Determinación de niveles séricos de hormonas tiroideas.** La valoración diagnóstica del hipertiroidismo requiere la determinación de los niveles de T4 libre por evaluar si es un hipertiroidismo subclínico o primario. La concentración de T3 también suele elevarse en el hipertiroidismo. Algunos pacientes, especialmente los ancianos que presentan nódulos hiperfuncionantes, o algunos casos de enfermedad de Graves-Basedow, pueden presentar TSH baja con elevación aislada de T3, fenómeno conocido como *tirotoxicosis T3*.

A. Diagnóstico etiológico

- **Ecografía tiroidea.** Aunque no es imprescindible su realización, permite evaluar la presencia de nódulos tiroideos, así como la presencia de zonas hipoecogénicas en el parénquima tiroideo **sugestivas de tiroiditis inflamatorias o autoinmunitarias**. En la enfermedad de Graves-Basedow se suele apreciar un parénquima tiroideo con **aumento difuso de vascularización**, en algunos casos tan marcado que se habla de *infarto tiroideo*. Como se ha indicado previamente, la ecografía tiene un papel en la investigación etiológica de las **tirotoxicosis por amiodarona (vascularización aumentada en las tipo 1 y disminuida en las tipo 2) (MIR 16-17, 15) (Tabla 7)**.
- **Gammagrafía tiroidea** realizada con isótopos de yodo (I-131 e I-123) o con Tc-99 en forma de perteconato. Es una prueba útil **para el diagnóstico del bocio multinodular y el adenoma tóxico (hiperfuncionantes) y su diferenciación de la enfermedad de Graves-Basedow**. En el caso del **bocio multinodular hiperfuncionante**, la imagen gammagráfica muestra una captación irregular con múltiples nódulos en **diferentes estados funcionales (calientes, templados y fríos)**. En el **adenoma**

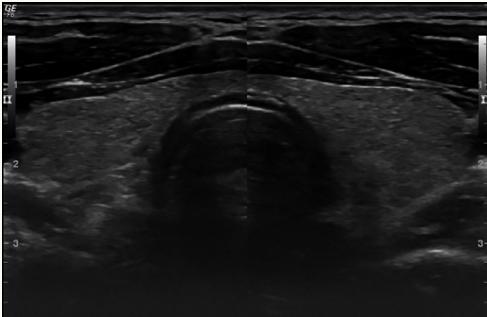
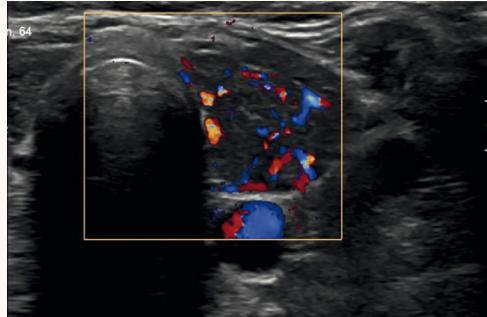
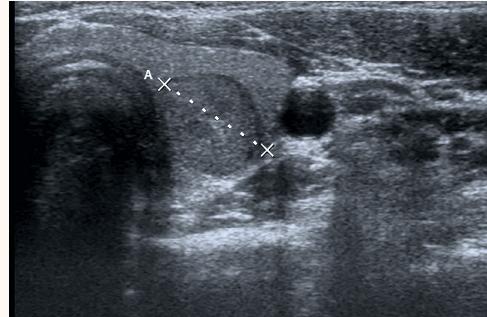
Ecografía tiroidea		
Ecografía normal	Enfermedad tiroidea autoinmune (Hashimoto/Graves)	Nódulo tiroideo
		
El tiroides se dispone por delante (istmo) y los lados de la tráquea (lóbulos tiroideos, morfología de triángulo apuntado hacia atrás). Parénquima homogéneo, más ecogénico que los músculos pretiroideos y esternocleidomastoideo (a los lados)	Tiroides global o parcheadamente hipoecogénico. En la imagen, lóbulo tiroideo izquierdo con parénquima hipoecogénico (ha perdido el brillo que se ve en tiroides normal y se ha vuelto similar a musculatura pretiroidea y lateral). Si se ve vascularización marcada, más característica de la enfermedad de Graves-Basedow	En lóbulo tiroideo izquierdo se observa una lesión bien delimitada, discretamente menos ecogénica que el parénquima tiroideo que la rodea. Nódulo hipoecogénico

Tabla 7. Ecografía tiroidea

tóxico, el radiotrazador se acumula en un solo nódulo que suprime el resto de la glándula, mientras que en la enfermedad de Graves-Basedow la captación es homogénea y difusa en un tiroídes globalmente aumentado de tamaño (**Tabla 8**).

- **Autoanticuerpos.** Suelen ser la primera determinación a realizar en pacientes jóvenes, con bocio difuso a la exploración física o con orbitopatía distiroidea asociada, es decir, en casos de alta sospecha de enfermedad de Graves-Basedow. Los TSI (*thyroid stimulating immunoglobulin*) tienen muy alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, por lo que su positividad confirma el diagnóstico y no se requerirán pruebas diagnósticas adicionales. Junto con los TSI, también es posible encontrar un título positivo de anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) o antitiroperoxidasa (anti-TPO).

Otras indicaciones para la determinación de TSI son el diagnóstico etiológico de pacientes con orbitopatía de Graves con normofunción tiroidea, la predicción del riesgo de recidiva al finalizar el ciclo de tratamiento con antitiroideos (un título bajo se asocia a mayor probabilidad de curación tras tratamiento) y la evaluación del riesgo de hipertiroidismo neonatal por paso transplacentario de anticuerpos en gestantes con enfermedad de Graves-Basedow.

B. Diagnóstico diferencial (Figura 12)

El diagnóstico diferencial se realiza valorando la clínica del paciente, el resultado de los TSI, la vascularización tiroidea y, fundamentalmente, la gammagrafía tiroidea y los niveles de tiroglobulina.

Tratamiento farmacológico

Casi todos los pacientes con hiperfunción tiroidea, independientemente de su etiología, pueden controlarse eficazmente con tratamiento farmacológico.

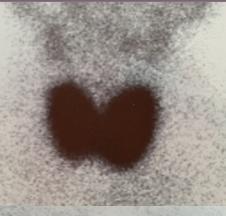
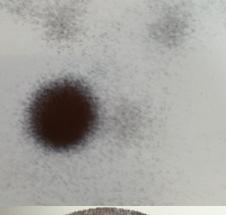
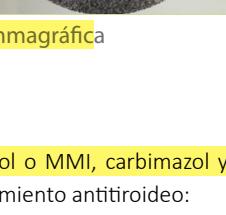
Tirotoxicosis según captación gammagráfica	
Captación aumentada globalmente (existe estimulación del receptor de membrana para TSH de la célula tiroidea):	
• Enfermedad de Graves-Basedow (debido a los TSI) • Tumores productores de TSH (hipertiroidismo central) • Tumores productores de hCG (semejanza estructural con la TSH)	
Captación aumentada de manera localizada:	
• BMNT y adenoma tóxico	
Captación disminuida:	
• Tiroiditis (el tiroídes no presenta hiperfunción, sino inflamación) • Fenómeno de Jod-Basedow (el tiroídes está saturado de yodo) • Tirotoxicosis facticia (las hormonas tiroideas se han administrado exógenamente) • <i>Struma ovarii</i> (el tejido tiroideo se localiza a nivel ovárico) • Metástasis funcionantes de carcinoma folicular (el tejido tiroideo estará localizado en la metástasis)	

Tabla 8. Clasificación de los estados de tirotoxicosis según la captación gammagráfica

A. Antitiroideos

Los fármacos antitiroideos o tionamidas (metimazol o MMI, carbimazol y propiltiouracilo o PTU) constituyen la base del tratamiento antitiroideo:

- **Mecanismo de acción.** Son capaces de inhibir la síntesis de hormonas tiroideas mediante la inhibición de la acción de la peroxidasa tiroidea. El PTU, además, posee una acción extratiroidea, inhibiendo parcialmente la conversión periférica de T4 a T3 (inhibición de las desyodasas).
- **Efectos adversos.** La reacción más grave al tratamiento con antitiroideos es la agranulocitosis (definida como una cifra de granulocitos < 500/mm³), que se presenta en 1/500 pacientes. El cuadro es de aparición brusca, por lo que la realización de recuentos leucocitarios frecuentes no es útil para prevenir su aparición. Los pacientes con agranulocitosis suelen debutar con fiebre y dolor de garganta, por lo que deben ser advertidos para que consulten en caso de aparición.

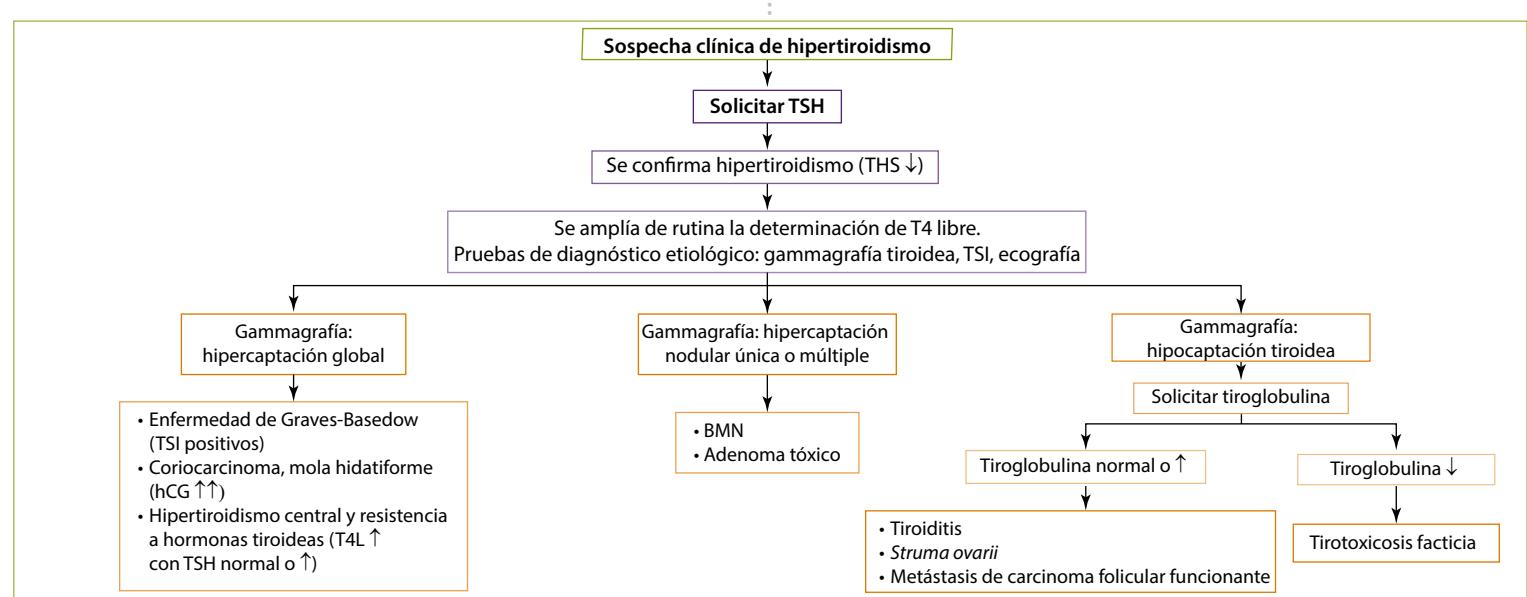


Figura 12. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo

de estos síntomas. Otros efectos adversos son la eritrodermia, el *rash* urticariforme, la hepatitis (más frecuente con PTU)...

Recuerda

Los efectos adversos más frecuentes de los antitiroideos, junto con el hipotiroidismo yatrógeno, son las alteraciones cutáneas (*rash*, eritrodermia), y los más graves la agranulocitosis y la hepatitis fulminante (PTU).

B. β -bloqueantes

Los bloqueantes de receptores β -adrenérgicos son útiles como tratamiento coadyuvante del hipertiroidismo, ya que producen una rápida mejoría de la sintomatología adrenérgica del cuadro (temblor, palpitaciones, ansiedad). No pueden utilizarse como tratamiento exclusivo del hipertiroidismo (hiperfunción tiroidea), ya que no alteran la síntesis ni la liberación de las hormonas tiroideas. Además, el propranolol inhibe la conversión periférica de T4 a T3.

C. Yoduro inorgánico

El yoduro inorgánico produce un llamativo y rápido alivio en el paciente hipertiroido. El yoduro, utilizado en dosis farmacológicas, es capaz de limitar su propio transporte en las células tiroideas y de inhibir la organificación, impidiendo la síntesis de yodotirosinas (efecto Wolff-Chaikoff) y la liberación de hormonas tiroideas.

El principal inconveniente del empleo terapéutico del yoduro es la limitación de su acción, ya que se produce el fenómeno de escape de la acción antitiroidea en el plazo de 1-2 semanas. Se emplea también en el tratamiento inicial de la crisis tirotóxica. El yodo liberado a partir de los contrastes yodados ejerce una acción similar y además tiene una acción periférica, inhibiendo el paso de T4 a T3.

D. Glucocorticoides

Los glucocorticoides en dosis altas también inhiben la conversión periférica de T4 a T3, así como la secreción hormonal tiroidea en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow. Se emplean, generalmente, en el tratamiento de la crisis tirotóxica.

E. Radioyodo

- Mecanismo de acción.** El I-131 es captado por las células tiroideas, donde la radiación β emanada de su desintegración produce un efecto de lesión celular, con la consiguiente reducción de la cantidad de tejido tiroideo funcional. El objetivo del tratamiento con I-131 es destruir la cantidad suficiente de tejido tiroideo que consiga curar el hipertiroidismo.
- Preparación.** Se suele recomendar un periodo previo de tratamiento con antitiroideos (al menos 1 mes) con el objeto de normalizar la función tiroidea antes del tratamiento con radioyodo, especialmente en pacientes ancianos. En pacientes adultos jóvenes, con hipertiroidismo leve sin complicaciones y que no presenten cardiopatía ni arritmias de base puede bastar con la administración de β -bloqueantes antes del radioyodo sin antitiroideos previos. Los fármacos antitiroideos deben suspenderse 3-7 días antes de la administración de la dosis terapéutica. El tratamiento antitiroideo debe restaurarse unos 7 días después, en espera del efecto de la destrucción glandular por el I-131, que puede tardar entre 3-12 meses.
- Efectos adversos.** Los más importantes son la persistencia del hipertiroidismo y el desarrollo de hipotiroidismo. La incidencia de hipoti-

roidismo es de un 10-20% tras 1 año de tratamiento y se incrementa a razón de 2-4% cada año. Aparte del hipotiroidismo, el tratamiento con I-131 tiene pocos efectos adversos; el daño inicial de la radiación puede producir tiroiditis con liberación al plasma de hormonas tiroideas y exacerbación de los síntomas del hipertiroidismo en las 2 semanas posteriores a administrar el yodo. Esta tiroiditis posterior al uso de I-131 puede acompañarse de dolor local y aumento de tamaño del tiroides, en cuyo caso existe beneficio del tratamiento con AINE.

- Contraindicaciones.** El I-131 está contraindicado como tratamiento del hipertiroidismo en gestantes y durante la lactancia, o ante sospecha de malignidad (p. ej., presencia de nódulo hipocaptante). Se recomienda a las mujeres tratadas con radioyodo que eviten el embarazo, al menos hasta 6 meses después de la administración del isótopo. El I-131 tampoco suele utilizarse en niños ni adolescentes.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es de elección en bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico o enfermedad de Graves-Basedow cuando presenta clínica compresiva (MIR 16-17, 86).

La tiroidectomía subtotal o casi total (menor riesgo de recurrencia) son las técnicas quirúrgicas de elección como forma terapéutica del hipertiroidismo en el caso de enfermedad de Graves o BMNT, bastando con la hemitiroidectomía en el adenoma tóxico.

Como en el caso del tratamiento con I-131, el paciente debe recibir, previamente a la cirugía, tratamiento médico hasta alcanzar el eutiroidismo, con objeto de evitar el riesgo de crisis tirotóxica durante la intervención.

En el tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo por enfermedad de Graves es frecuente la utilización de lugol (yoduro potásico) porque, además de ayudar a controlar el hipertiroidismo, disminuye la vascularización de la glándula, reduciendo así el riesgo de sangrado durante la intervención.

Las complicaciones derivadas de la intervención incluyen el daño del nervio laríngeo recurrente con parálisis transitoria o permanente de la cuerda vocal correspondiente (disfonía), el sangrado masivo, el hipoparatiroidismo (transitorio o permanente) y el hipotiroidismo permanente (MIR 15-16, 3) (Figura 13).

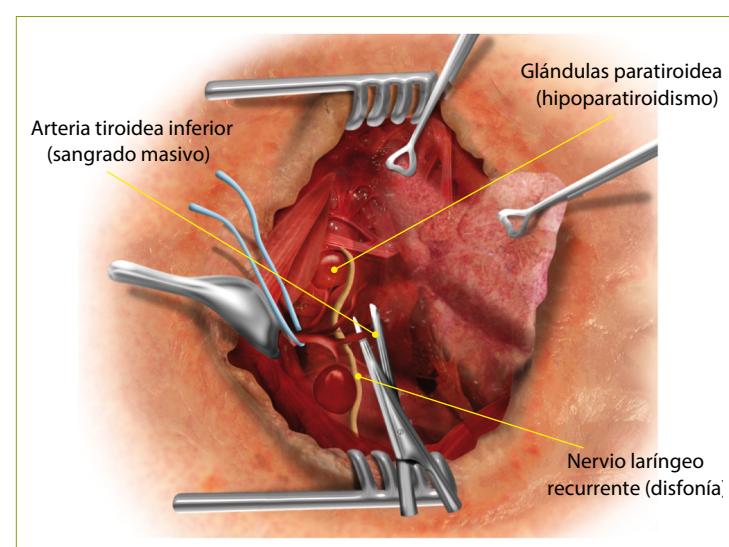


Figura 13. Complicaciones posibles de la cirugía de tiroides

Tratamiento en situaciones concretas

A. Enfermedad de Graves

En España, el tratamiento de primera elección son los antitiroideos durante períodos prolongados, de 12-18 meses (en Estados Unidos es más habitual el tratamiento con radioyodo).

En niños se requiere tratamientos más prolongados para poder alcanzar la remisión de la enfermedad. En el caso de falta de control con antitiroideos o de recidiva, se realiza un tratamiento definitivo (radioyodo o cirugía). En la mayoría de los casos se escoge el radioyodo, a no ser que existan contraindicaciones para el mismo. En bocios grandes con síntomas compresivos, la cirugía puede considerarse el tratamiento definitivo de primera elección (**Figura 14**).

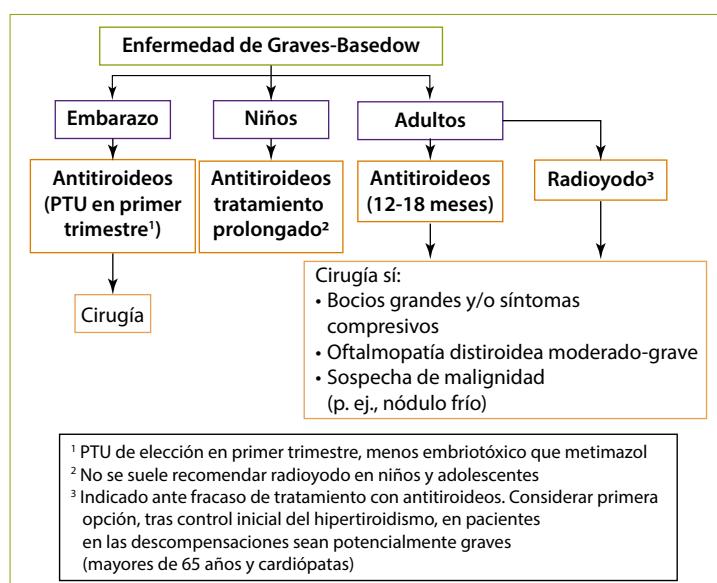


Figura 14. Actitud terapéutica en la enfermedad de Graves

Antitiroideos

La forma de administración clásica consiste en la reducción progresiva de la dosis del fármaco una vez alcanzada la normofunción tiroidea, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, que se mantendrá un tiempo prolongado (12-18 meses). Otros autores mantienen altas dosis de antitiroideos y asocian tratamiento con tiroxina para evitar un hipotiroidismo yatrógeno (pauta de bloqueo-sustitución; esta pauta está contraindicada durante la gestación). Tras un ciclo de tratamiento, menos del 50% de los pacientes obtiene la remisión completa.

Radioyodo

El abordaje terapéutico más empleado es la administración de una dosis de 5 a 10 mCi, lo que induce a un paulatino restablecimiento del estado eutiroideo en un periodo de unos 6 meses en la mayoría de los pacientes. El efecto del tratamiento con I-131 sobre la oftalmopatía de Graves es objeto de controversia; datos recientes indican una mayor frecuencia de aparición y/o empeoramiento de la enfermedad ocular entre los pacientes tratados con I-131. En general, se evita esta posibilidad de tratamiento en los casos de oftalmopatía grave y progresiva. La asociación de corticoides puede prevenir este empeoramiento.

Cirugía

Es un método de tratamiento apropiado para pacientes jóvenes con enfermedad de Graves recidivada, que rechazan el tratamiento con radioyodo o son portadores de bocios grandes; en casos de enfermedad muy activa y contraindicación de tratamiento médico, o en pacientes de más edad, cuando existen fenómenos de compresión, y es preferible en casos de oftalmopatía grave, así como ante la existencia de nódulos fríos en la gammagrafía.

La recidiva del hipertiroidismo después del tratamiento quirúrgico mediante tiroidectomía subtotal ocurre en un 2% de los pacientes y, en muchos casos, esta exacerbación de la enfermedad es tardía, muchos años después, por lo que los cirujanos experimentados abogan por la realización de tiroidectomías totales.

Tratamiento durante el embarazo

El fármaco de elección en el primer trimestre es el PTU, ya que atraviesa la placenta en cantidades mínimas. En la actualidad, se recomienda el cambio de tratamiento a MMI tras el primer trimestre de embarazo por el riesgo de hepatotoxicidad relacionado con el PTU. Si no se controla con fármacos antitiroideos, se indica cirugía en el segundo trimestre de gestación.

Durante la gestación, la enfermedad de Graves-Basedow, como la mayoría de los trastornos autoinmunitarios, tiende a remitir, y el hipertiroidismo puede ser controlado fácilmente con dosis bajas de antitiroideos e, incluso, se puede llegar a suspender el tratamiento, siendo el objetivo terapéutico mantener los niveles de T4L en el rango superior de la normalidad.

El hipertiroidismo suele empeorar o recidivar después del parto. El hipertiroidismo subclínico no se debe tratar durante el embarazo. Los antitiroideos pueden utilizarse durante la lactancia (de elección, metimazol) siempre que no se empleen dosis muy elevadas de los mismos.

B. Bocio multinodular tóxico

El tratamiento de elección en el bocio multinodular tóxico (BMNT) es el radioyodo, dada la edad avanzada de los pacientes que lo suelen presentar. La dosis de I-131 que se necesita para conseguir la curación es superior a la de la enfermedad de Graves-Basedow. La dosis recomendada oscila entre 10-50 mCi. En estos casos, es preferible utilizar dosis elevadas con objeto de conseguir una curación del hipertiroidismo rápida, ya que la mayoría de estos pacientes suelen ser ancianos y presentar manifestaciones cardiovasculares graves.

C. Adenoma tóxico

El tratamiento de elección consiste en la administración de radioyodo, con dosis similares a las empleadas en el BMNT. La cirugía, al igual que ocurre en el BMNT, puede ser apropiada para pacientes jóvenes que rechazan el tratamiento con radioyodo, que son portadores de bocios grandes o que presentan fenómenos de compresión.

D. Tiroiditis

El hipertiroidismo asociado con tiroiditis habitualmente es leve y poco duradero, generalmente no precisa tratamiento y, si las manifestaciones son llamativas, puede controlarse bien con bloqueantes β-adrenérgicos. No está indicado el tratamiento con antitiroideos.

E. Crisis cardíaca aislada

El tratamiento de una descompensación cardiovascular (arritmias tipo fibrilación auricular) en un paciente con tirotoxicosis consiste en:

- Control de la tirotoxicosis con antitiroideos, a veces, acompañado de yoduro (no administrar nunca antes de los antitiroideos para evitar exacerbar el hipertiroidismo), si la situación es urgente.
- Control de la descompensación cardíaca con digital (que no es tan eficaz como en la FA sin hipertiroidismo), incluso en dosis altas, y antagonistas adrenérgicos (β -bloqueantes) si no existe insuficiencia cardíaca.

F. Crisis o tormenta tiroidea

Es una situación de emergencia y elevada mortalidad (20-30%) que se caracteriza por irritabilidad, delirio o coma, fiebre, taquicardia, insuficiencia cardíaca, vómitos y diarrea. El tratamiento va dirigido, en primer lugar, a asegurar las medidas de soporte y, en segundo lugar, al alivio de la tirotoxicosis de forma rápida. El tratamiento del hipertiroidismo consiste en la administración de grandes dosis de antitiroideos, yodo o contrastes yodados, β -bloqueantes y dexametasona (DXM) en dosis altas.

Recuerda

En el tratamiento de la hipertermia de una crisis tiroidea nunca se deben administrar AAS ni salicilatos, puesto que alteran la unión de las hormonas tiroideas a proteínas plasmáticas y aumentan la fracción libre circulante de la hormona. Además, el β -bloqueante de elección es propranolol, porque bloquea la desyodación de T4 a T3 a nivel periférico.

3.5. Tiroiditis

Las tiroiditis son un conjunto heterogéneo de procesos de etiología y características clínicas diversas (**Tabla 9**).

Tiroiditis aguda bacteriana (o piógena o supurativa)

Es un trastorno muy raro. La infección se produce por la extensión (vía hematogena o linfática) de una infección bacteriana de otra localización o

por la entrada directa del germen (traumatismo, conducto tirogloso persistente). Se manifiesta por dolor, calor y tumefacción local, así como síntomas generales de infección.

El tratamiento consiste en antibiótico y drenaje, si existen colecciones purulentas. Los gérmenes implicados más frecuentemente son *Staphylococcus aureus*, estreptococo hemolítico y neumococo. En pacientes con sida puede haber tiroiditis aguda por *Pneumocystis jirovecii*.

Tiroiditis subaguda viral (de Quervain, granulomatosa o de células gigantes)

Esta entidad es muy probablemente de origen viral. Los síntomas de tiroiditis suelen aparecer después de una infección de vías respiratorias altas y se caracterizan por malestar general, febrícula y dolor, generalmente unilateral, sobre el tiroides o referido hacia los oídos o la mandíbula. En la exploración, destaca una gran sensibilidad a la palpación del tiroides, que se encuentra aumentado de tamaño y es nodular (**MIR 17-18, 8**). A veces no aparece dolor. Es raro que debute con signos de hipertiroidismo grave.

Es característico el aumento de la velocidad de sedimentación. Respecto a los niveles hormonales, en una primera etapa T4 y T3 están elevadas y TSH suprimida (diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves-Basedow y otros hipertiroidismos); posteriormente, a medida que se vacía la glándula de hormona, se produce una fase de hipotiroidismo (**MIR 14-15, 96**).

Este proceso evoluciona a lo largo de varios meses y se produce la recuperación completa de la función tiroidea, persistiendo un hipotiroidismo crónico en menos del 5% de los casos. En aquellos casos más leves los síntomas se suelen controlar con AINE, siendo necesaria la utilización de esteroides en los que presentan más gravedad. No está indicado el tratamiento con antitiroideos y se puede utilizar β -bloqueantes para controlar los síntomas de hipertiroidismo en la fase inicial.

Recuerda

La presencia de dolor y el aumento de la sensibilidad local son los mejores indicadores de la tiroiditis subaguda, y habitualmente se acompañan de malestar general, fiebre y aumento de la VSG.

	Etiología	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
Aguda	Bacteriana	Dolor, calor, rubor y tumefacción en cara anterior del cuello, síntomas sistémicos de infección	Fiebre, leucocitosis con desviación izquierda	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos Drenaje quirúrgico
Subaguda	Viral	<ul style="list-style-type: none"> Bocio doloroso nodular Dolor cervical anterior, febrícula, hipertiroidismo 	VSG aumentada, captación nula en gammagrafía, autoanticuerpos negativos	<ul style="list-style-type: none"> AINE Corticoides β-bloqueantes
Linfocitaria transitoria	Autoinmunitaria	<ul style="list-style-type: none"> Bocio no doloroso, hipertiroidismo Possible hipotiroidismo transitorio 	VSG normal, captación nula en gammagrafía, títulos bajos de antiperoxidasa	<ul style="list-style-type: none"> β-bloqueantes Levotiroxina
Linfocitaria crónica	Autoinmunitaria	<ul style="list-style-type: none"> Bocio indoloro, hipotiroidismo A veces hipertiroidismo inicial autolimitado (hashitoxicosis) 	Altos títulos de antiperoxidasa	<ul style="list-style-type: none"> Tiroxina
Fibrosante	Desconocida	<ul style="list-style-type: none"> Bocio muy duro, síntomas de compresión cervical Hipotiroidismo (25%) 	Captación nula en gammagrafía, anticuerpos +/-	Cirugía, si produce compresión o existen dudas sobre malignidad

Tabla 9. Características de las principales tiroiditis

Tiroiditis linfocitaria con tirotoxicosis transitoria (silente o indolora)

Este cuadro puede ocurrir a cualquier edad y es más frecuente en las mujeres. Las manifestaciones de hipertiroidismo son leves, aunque ocasionalmente pueden ser graves. La palpación tiroidea demuestra una glándula aumentada de tamaño, indolora y de consistencia aumentada. La velocidad de sedimentación es normal, los anticuerpos antitiroideos suelen ser positivos en títulos bajos y las hormonas tiroideas están elevadas con TSH suprimida en su fase inicial.

Su etiología es desconocida, aunque se cree que la autoinmunidad desempeña un papel importante en su génesis. El cuadro evoluciona insidiosamente durante 2-5 meses. Tras la primera fase hipertiroidea, un 20-40% de los pacientes sufre una fase de hipotiroidismo sintomático y bioquímico que, a veces, requiere tratamiento sustitutivo. Es frecuente su aparición después del embarazo (tiroiditis posparto). El hipotiroidismo puede cronificarse hasta en un 20% de las formas esporádicas y en un 50% de las formas posparto, recomendándose cribado con TSH anual. Puede haber recurrencias hasta en un 70% de las formas posparto en embarazos posteriores. Puede asociarse a DM tipo 1 hasta en un 25% de los casos. El diagnóstico diferencial se debe establecer en la fase tirotóxica con la enfermedad de Graves-Basedow, y con el resto de causas de hipertiroidismo. A veces, para su diagnóstico definitivo se debe realizar biopsia tiroidea.

Tiroiditis linfocitaria crónica (de Hashimoto o bocio linfoide) (MIR 11-12, 213)

Esta enfermedad es un proceso inflamatorio crónico en el que intervienen factores autoinmunitarios. Aparece con más frecuencia en mujeres de edad media. El bocio es su principal manifestación. Al comienzo de la enfermedad, la reserva tiroidea suele estar intacta o mostrar un hipotiroidismo subclínico. Conforme avanza la enfermedad, se desarrolla hipotiroidismo franco. Existen casi siempre títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa. En vista de la frecuencia con la que se desarrolla hipotiroidismo y de la existencia de bocio, está indicado el tratamiento con tiroxina.

Histológicamente se observa una infiltración linfocitaria difusa y algunas células epiteliales con alteraciones oxífilas en el citoplasma, características de la tiroiditis de Hashimoto. La tiroiditis de Hashimoto se puede asociar a otras enfermedades autoinmunitarias (anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, lupus, insuficiencia suprarrenal, etc.). Existe un aumento de incidencia del linfoma tiroideo. Algunos pacientes presentan hipertiroidismo (10%) y títulos elevados de TSI; este proceso se denomina *hashitoxicosis* y puede sugerir la combinación de dos procesos autoinmunitarios (enfermedad de Graves-Basedow y tiroiditis de Hashimoto).

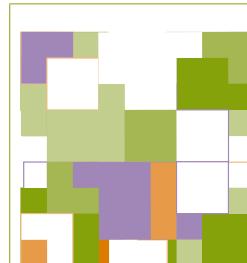
Tiroiditis fibrosante (de Riedel o estruma de Riedel)

Es un trastorno inflamatorio raro y de etiología incierta. Clínicamente, se presenta con síntomas de presión y en la exploración se encuentra una glándula aumentada de tamaño, dura e inmóvil. Se asocia a veces con fibrosis mediastínica y retroperitoneal. Existe hipotiroidismo en un 25%, los anticuerpos antitiroideos pueden ser negativos o positivos, y la captación de yodo está disminuida. El diagnóstico diferencial se debe establecer con las neoplasias de tiroides, y el tratamiento es quirúrgico si existen síntomas de compresión.

Recuerda

Un paciente de mediana edad con un tiroides aumentado de tamaño, de consistencia pétrea y sin afectación de ganglios linfáticos regionales, debe hacer pensar en la posibilidad de una tiroiditis de Riedel.

3.6. Patología nodular tiroidea



Estudio diagnóstico del paciente con patología nodular tiroidea



Diagnóstico (Figura 15)

La presencia de nódulos tiroideos es frecuente en la población general, siendo mayor en las mujeres y a medida que aumenta la edad. En algunas series ecográficas en mujeres de más de 50 años, la presencia de nódulos tiroideos se demuestra hasta en el 50% de los casos. El objetivo principal en la evaluación del nódulo tiroideo es detectar aquellos casos que corresponden con patología maligna, aproximadamente el 5%. Algunos datos procedentes de la historia clínica, exploración física y de pruebas complementarias pueden sugerir malignidad (**Tabla 10**).

En la práctica clínica, el proceso diagnóstico incluye la exploración física, la determinación de TSH y la realización de una **ecografía cervical**. No obstante, la prueba que ofrece la mayor rentabilidad diagnóstica para descartar malignidad es la obtención de una muestra para estudio citológico mediante **punciación-aspiración con aguja fina (PAAF)** del nódulo (MIR 12-13, 68).

Antecedentes	<ul style="list-style-type: none"> Familiares con cáncer de tiroides o MEN-2 Radiación en cabeza o cuello o radioterapia de acondicionamiento para trasplante de médula ósea infantil (carcinoma papilar) Déficit de yodo (carcinoma folicular)
Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> Edad > 70 o < 20 años Sexo masculino Nódulo palpable de aparición reciente, de crecimiento rápido e indoloro Afectación del nervio laríngeo recurrente (disfonía)
Exploración física	<ul style="list-style-type: none"> Tamaño > 4 cm Consistencia pétrea Fijación a estructuras vecinas (no desplazable con la deglución) Adenopatías palpables
Analítica	Elevación de calcitonina y/o CEA
Ecografía tiroidea	<ul style="list-style-type: none"> Nódulo: hipoeogenicidad, microcalcificaciones, bordes gruesos e irregulares, ausencia de halo periférico, diámetro AP > transversal (crece en profundidad) Adenopatía: forma redondeada, microcalcificaciones, áreas quísticas, aumento de la vascularización periférica, ausencia de hilos grises
Gammagrafía tiroidea	Hipocaptación (nódulo frío)

Tabla 10. Factores de riesgo de malignidad ante un nódulo tiroideo

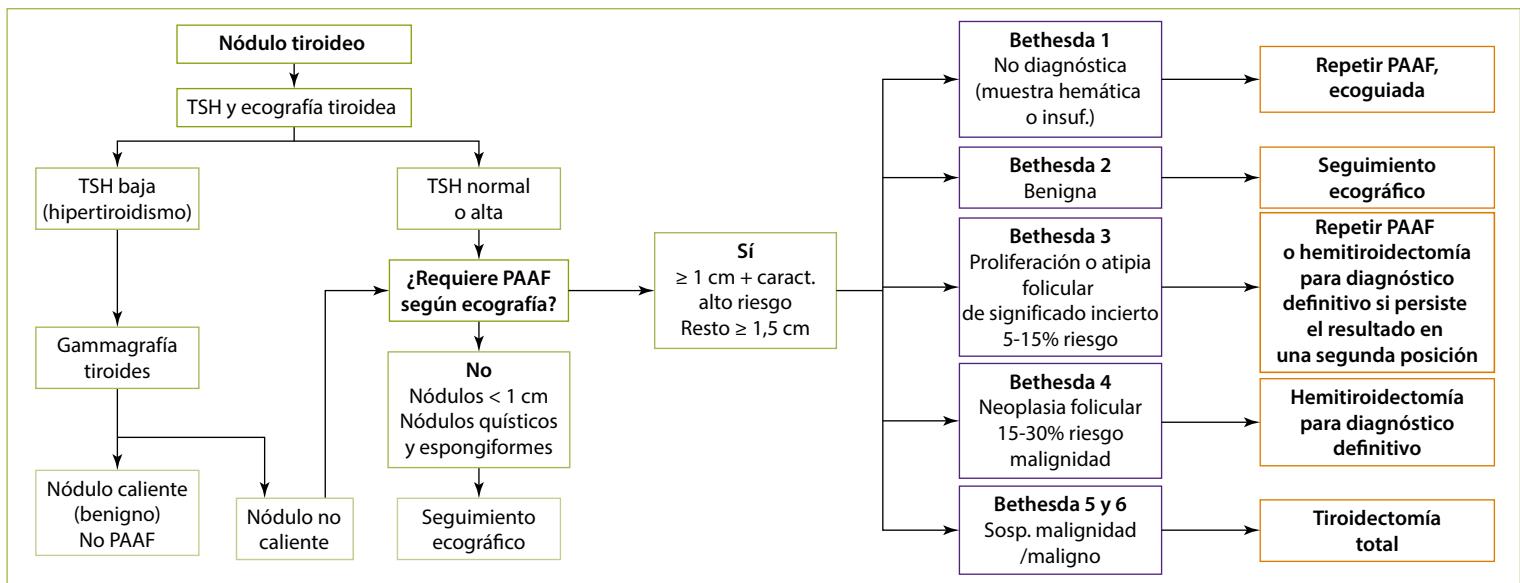


Figura 15. Diagnóstico y manejo del nódulo tiroideo

A. Ecografía cervical

Permite confirmar la presencia, número y dimensiones de los nódulos, así como las características de los mismos. Además, sirve para valorar la existencia de adenopatías laterocervicales sospechosas y como guía para la realización de la PAAF. En función de las características de un nódulo se establecen categorías de riesgo de malignidad y se fija el tamaño a partir del que se requiere estudio citológico mediante PAAF. Los nódulos de mayor sospecha de malignidad son los hipoeicos (ecogenicidad menor que el parénquima tiroideo sano), en especial si presentan alguna característica de alto riesgo: microcalcificaciones, crecimiento mayor en sentido anteroposterior que en sentido transverso (más alto que ancho), bordes irregulares o extensión extratiroidea. El riesgo de malignidad es menor en los nódulos isoecoicos e hiperecoicos (ecogenicidad igual o superior al tejido tiroideo sano, respectivamente). El riesgo es muy bajo en los nódulos espongiformes (microquistes en más del 50% del nódulo) y puramente quísticos. La observación de un patrón vascular medido por Doppler con predominio de vascularización intranodular también se ha considerado clásicamente un factor adverso.

B. Pruebas de laboratorio

Es imprescindible el estudio de función tiroidea en el proceso de evaluación del nódulo tiroideo, ya que es excepcional la malignidad de los nódulos hiperfuncionantes (TSH baja y comprobación de hiperfunción del nódulo en la gammagrafía tiroidea). Habitualmente, la función tiroidea suele ser normal y los marcadores tumorales carecen de interés en el diagnóstico inicial, salvo la calcitonina y el CEA en los pacientes con carcinoma medular. El porcentaje de nódulos malignos es mayor en aquellos casos que presentan hipotiroidismo.

Recuerda

La presencia de adenopatías constituye un factor de riesgo muy importante para que un nódulo tiroideo sea maligno, y también indica mayor riesgo de recurrencia local en un paciente tratado de cáncer diferenciado de tiroides, pero existe controversia sobre si influye en la supervivencia, sobre todo en sujetos jóvenes.

C. Estudio citológico

La PAAF permite diferenciar de forma fiable los nódulos malignos de los benignos en la mayoría de los casos. Una importante excepción son las lesiones en las que se observa proliferación folicular, en las que la citología no puede precisar si se trata de un adenoma folicular (benigno) o un carcinoma folicular; el criterio que diferencia ambas entidades es la presencia de invasión capsular y/o vascular, por lo que para el diagnóstico definitivo es necesaria la extirpación quirúrgica y revisión histológica completa de la lesión (MIR 10-11, 213). Por otro lado, dado que pueden existir falsos positivos y negativos con la PAAF, la clínica, los factores de riesgo del paciente y la evolución del nódulo son también importantes en la toma de decisiones, así como la repetición de la PAAF en casos concretos. En caso de nódulos no palpables o con abundante componente quístico (riesgo de obtener solamente líquido y pocas células), la rentabilidad de la PAAF puede aumentarse si se hace guiada por ecografía. Si se ha obtenido un resultado de PAAF no concluyente, la segunda PAAF debe realizarse bajo control ecográfico.

D. Gammagrafía

Ante un paciente con nódulos tiroideos y determinación de TSH baja, está indicada la realización de una gammagrafía para evaluar el grado de actividad de cada uno de los nódulos. Aquéllos que demuestren hiperfunción (nódulos calientes) tienen un riesgo < 1% de malignidad, por lo que no es preciso realizar una PAAF de los mismos. La demostración de un nódulo frío en la gammagrafía constituye un parámetro sugestivo de carcinoma, aunque sólo el 20% de los nódulos fríos son malignos.

Recuerda

Aunque la PAAF es la prueba más útil para descartar malignidad en la evaluación del nódulo tiroideo, antes de su realización se debe valorar el resultado de la TSH y de la ecografía cervical. Una TSH baja (hipertiroidismo primario) debida a la presencia de un adenoma tóxico (nódulo caliente confirmado en la gammagrafía tiroidea) hará que no se solicite la PAAF, ya que el riesgo de malignidad es < 1%. De igual forma, la confirmación ecográfica de un quiste tiroideo puro tampoco aconsejaría realizar una PAAF puesto que el riesgo de malignidad también será < 1%.

Tumores malignos del tiroides

Se estima que aproximadamente un 5% del total de nódulos tiroideos corresponde a patología maligna. En el caso del bocio multinodular, el riesgo de malignidad de cada nódulo es idéntico al del nódulo solitario, por lo que se deberá evaluar cada nódulo de manera individual.

Clasificación (Tabla 11)

A. Tumores metastásicos

El tiroides es una localización frecuente de metástasis; las fuentes más habituales son melanoma, carcinoma de pulmón, mama y esófago.

B. Linfoma tiroideo

Representa menos del 5% de todos los tumores tiroideos. La forma más frecuente (> 70% de los casos) es el linfoma B difuso de células grandes, que aparece en mujeres de edades comprendidas entre 55-75 años, que generalmente padecen tiroiditis de Hashimoto o tienen anticuerpos antiperoxidasa positivos. El tratamiento se basa en quimioterapia y radioterapia.

Recuerda

El linfoma tiroideo es más frecuente en las personas con tiroiditis linfocitaria crónica.

C. Carcinoma medular de tiroides

La lesión se origina sobre las células C o parafoliculares y produce calcitonina. Representa alrededor del 5% de la patología maligna tiroidea. Es importante tener en cuenta que, dado que no deriva de células foliculares tiroideas, no tiene ninguna utilidad la determinación de tiroglobulina

para su seguimiento, el uso de I-131 como prueba de localización o el tratamiento ablativo ni el tratamiento supresor con L-tiroxina.

Clínica

Puede presentarse de cuatro formas: en el 75% de los casos es esporádico, y en el 25% es familiar (más frecuentemente multicéntrico), como parte de un MEN tipo 2A o tipo 2B, o como un tipo familiar sin otros tumores asociados. La máxima incidencia de la forma esporádica se da entre la sexta y séptima décadas de la vida. Sigue existir adenopatías en el momento del diagnóstico, tiene tendencia a calcificarse y puede producir metástasis a distancia en pulmón, hígado, hueso y SNC.

Recuerda

Debido a la presencia de formas familiares que pueden asociarse a feocromocitoma, siempre que se sospeche un carcinoma medular de tiroides, se debe realizar determinación de catecolaminas o metanefrinas en plasma u orina de 24 horas para descartarlo.

Diagnóstico

Histológicamente, se caracteriza por acumulos de células C junto con sustancia amiloide. La inmunohistoquímica refleja tinción para tiroglobulina negativa, y positividad para cromogranina A, calcitonina y CEA. Se ha identificado el gen responsable en los casos familiares, encontrándose mutaciones en el gen RET (protooncogén). Esto permite el diagnóstico precoz en los familiares del paciente (véase el apartado dedicado a MEN-2 en el Capítulo 09) (MIR 10-11, 160).

Calcitonina y CEA sirven de marcadores tumorales para detectar enfermedad residual después del tratamiento quirúrgico. Puede producir otra serie de péptidos (ACTH, CRH, CEA, etc.) y dar lugar a síndromes por sobreproducción de los mismos (p. ej., síndrome de Cushing ectópico por producción de ACTH).

	Papilar	Folicular	Medular	Anaplásico	Linfoma
Epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> Distribución bimodal: 2.^a - 3.^a década/edad media 85-90% de los tumores del epitelio folicular Relación con radiación en la infancia 	<ul style="list-style-type: none"> Edad avanzada 5-10% de los tumores del epitelio folicular 	<ul style="list-style-type: none"> Cuatro formas: Esporádico (75%) MEN-2A MEN-2B Familiar no MEN 	<ul style="list-style-type: none"> 6.^a-7.^a décadas < 5% de los tumores del epitelio folicular 	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres 55-75 años < 5% de todos los tumores tiroideos Relación con tiroiditis de Hashimoto y anticuerpos antiperoxidasa positivos
Derivado del epitelio folicular	Sí	Sí	No	Sí	No
Anatomía patológica	<ul style="list-style-type: none"> Papilas con células y elementos foliculares Calcificaciones en "granos de arena" o cuerpos de psamoma (típicas pero raras) 	<p>La invasión vascular y/o de la cápsula lo diferencia del adenoma folicular benigno</p>	<ul style="list-style-type: none"> Acúmulo de células C con sustancia amiloide Multicéntrico en formas familiares 	<ul style="list-style-type: none"> Células gigantes y fusiformes Difícil de diferenciar de linfomas o sarcomas 	Linfoma B difuso de células grandes
Crecimiento, diseminación y metástasis	Crecimiento lento con invasión de estructuras vecinas y diseminación linfática	Crecimiento lento pero diseminación hemática precoz, con metástasis a pulmón, hueso y SNC	Adenopatías calcificadas y metástasis a SNC y hueso	Crecimiento rápido con gran invasión local, ulcerando la piel	-
Marcador	Tiroglobulina	Tiroglobulina	Calcitonina/CEA	-	-
I-131	Sí	Sí	No	No	No
Pronóstico	El mejor	Subtipo Hürthle: peor evolución	Malo	El peor (supervivencia de meses)	Variable

Tabla 11. Tumores malignos del tiroides

Recuerda

La presencia de tejido amiloideo en una histología del tiroides siempre debe hacer pensar en carcinoma medular de tiroides, independientemente de que se describan papillas, acúmulos de células foliculares o focos de anaplasia.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la cirugía (tiroidectomía total con linfadenectomía central profiláctica), siempre descartando previamente la presencia de feocromocitoma (MIR 14-15, 231). La radioterapia y la quimioterapia convencional tienen un papel paliativo en el tratamiento de la enfermedad residual. Cuando el carcinoma medular se asocia con la presencia de feocromocitoma, primero hay que operar el feocromocitoma y después el carcinoma medular e hiperparatiroidismo. El tratamiento con fármacos inhibidores de las tirosina-cinásas (vandetanib y cabozantinib) ha demostrado retrasar la progresión de la enfermedad frente a placebo en pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado.

Recuerda

Ante todo carcinoma medular de tiroides, es obligado el estudio genético de mutaciones en el gen RET (protooncogén).

D. Tumores del epitelio folicular

Carcinoma papilar

Es el tumor tiroideo más frecuente (85-90%) y de mejor pronóstico; tiene una frecuencia de presentación bimodal, con un pico entre la segunda y la tercera décadas, y un segundo pico más tardío en la edad media de la vida, siendo más frecuente su aparición en áreas yodo-suficientes. Es una lesión de crecimiento lento que se propaga a través de la cápsula tiroidea hacia estructuras vecinas del cuello, sobre todo ganglios linfáticos, siendo infrecuente la diseminación hematogena (MIR 14-15, 204; MIR 09-10, 71). El pronóstico depende de la edad del paciente, la afectación ganglionar fuera del compartimento central y la presencia de metástasis a distancia. Los pacientes con tumores < 4 cm, limitados a la glándula tiroidea o con mínima extensión extratiroidea y sin afectación metastásica a distancia tienen un pronóstico excelente. Se ha descrito, en cerca del 50% de los casos de carcinoma papilar de tiroides, la existencia de mutaciones en el gen BRAF; esta mutación podría conferir un peor pronóstico, al asociarse a invasión extratiroidea y diseminación linfática.

La presencia de afectación linfática se asocia con un mayor riesgo de recurrencia. El carcinoma papilar es el que aparece más frecuentemente relacionado con la radiación craneocervical durante la infancia. La anatomía patológica se caracteriza por la presencia de papillas recubiertas de células atípicas. Es rara, pero diagnóstica, la presencia de calcificaciones en grano de arena o cuerpos de psamoma, y siempre existen asociados elementos foliculares.

Carcinoma folicular

Representa el 5-10% de los tumores tiroideos. Tiene tendencia a presentarse en sujetos de edad avanzada. La anatomía patológica se asemeja al

epitelio tiroideo normal, es encapsulado y sólo se diferencia del adenoma folicular benigno por la presencia de invasión de la cápsula o vascular (MIR 10-11, 74). El carcinoma folicular se propaga principalmente por vía hemática y el paciente puede presentar metástasis en pulmón, hueso (osteolíticas) o SNC. Las metástasis pueden llegar a producir hiperfunción tiroidea por el exceso de producción de T4 y T3 (aunque esto es raro). Un subtipo de carcinoma folicular, el carcinoma de células de Hürthle, tiende a ser más invasor, presenta diseminación linfática y es menos sensible al tratamiento con I-131.

Carcinoma anaplásico

Representa menos del 5% de los cánceres tiroideos. Es una lesión de aparición tardía en la sexta-séptima décadas de la vida, aunque puede diagnosticarse a cualquier edad. Es de crecimiento rápido, invade y comprime estructuras vecinas y puede ulcerar la piel. A pesar de la cirugía radical, el pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia de meses. No es útil en su tratamiento el I-131, pues no lo concentra. Puede confundirse con un linfoma o un sarcoma, por lo que a veces es necesario recurrir a tinciones inmunohistoquímicas para tiroglobulina (aunque no puede producir tiroglobulina en cantidades significativas, si se detecta en la inmunohistoquímica).

Recuerda

La neoplasia maligna más frecuente y de mejor pronóstico de la glándula tiroidea es el carcinoma papilar de tiroides que deriva de las células foliculares y junto con el carcinoma folicular constituyen lo que se conoce como carcinomas diferenciados de tiroides. El carcinoma papilar suele ser multifocal y presentar afectación linfática regional.

El carcinoma folicular es más agresivo, su diagnóstico requiere demostrar infiltración vascular o capsular (es necesario el estudio de anatomía patológica de la pieza y no sólo la PAAF para diferenciarlo del adenoma folicular) y presenta diseminación hematogena, no linfática.

Tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (papilar y folicular)

(Figura 16)

A. Tratamiento quirúrgico

En el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) el tratamiento inicial es siempre la cirugía. Ante una PAAF con resultado de malignidad, el tratamiento quirúrgico de elección es la **tiroidectomía total**. Cuando un paciente ha sido sometido a una hemitiroidectomía porque la PAAF realizada no era concluyente para malignidad y se confirma la presencia de un CDT, o el cáncer ha sido un hallazgo incidental en una tiroidectomía subtotal por otro motivo, se debe **completar la tiroidectomía total**.

En relación con la extirpación de ganglios linfáticos existe más controversia, pero como norma general se acepta que:

- Se debe realizar una linfadenectomía central o laterocervical terapéutica si existe afectación ganglionar clínica o radiológica demostrada.
- Se debe realizar una linfadenectomía central profiláctica en carcinoma papilar > 4 cm (no en folicular) o con extensión extratiroidea aunque no exista afectación ganglionar clínica operatoria.

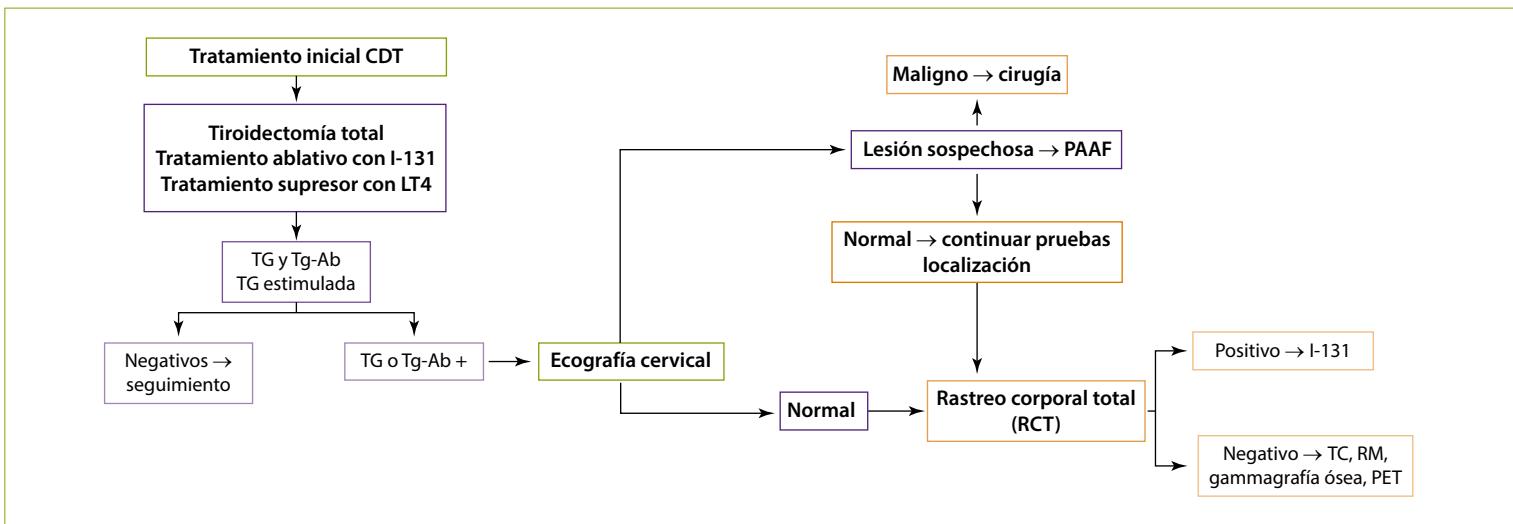


Figura 16. Tratamiento inicial y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

B. Radioyodo

Después del tratamiento quirúrgico inicial, el abordaje clásico del CDT incluye la ablación de los restos tiroideos con I-131 bajo cantidades altas de TSH conseguidas mediante hipotiroidismo por interrupción de tratamiento con levotiroxina o bajo estímulo agudo mediante administración de TSH recombinante. El objetivo de este tratamiento es destruir los restos de tejido tiroideo sano y restos tumorales que puedan haber quedado tras la cirugía inicial eliminando toda fuente de producción de TG. Los pacientes con carcinomas papilares unifocales ≤ 1 cm o multifocales con todos los focos menores de 1 cm y sin factores de riesgo de recurrencia (**Tabla 12**) no precisan la administración de dosis ablativa de I-131 (**MIR 15-16, 90**).

CDT: factores de riesgo de recurrencia tras cirugía

- Edad ≥ 55 años
- Amplia extensión extratiroidea
- Invasión vascular
- Variante histológica agresiva (cualquiera que no sea la variante clásica: variante sólida, células altas, columnar, carcinoma insular, Hürthle pobremente diferenciado)
- Afectación ganglionar
- Metástasis a distancia
- Resección tumoral incompleta
- Niveles muy elevados de tiroglobulina

Tabla 12. Factores de riesgo de recurrencia tras cirugía inicial en el CDT

C. Tratamiento supresor con L-T4

Los pacientes operados deben recibir tratamiento con hormona tiroidea, ya que presentan un hipotiroidismo posquirúrgico. La recomendación clásica consistía en mantener dosis suprafisiológicas con el objetivo de mantener una TSH suprimida, de tal manera que los posibles restos tumorales que pudiesen quedar tras la cirugía no tengan el estímulo trófico de la TSH para aumentar de tamaño. En pacientes sin evidencia de enfermedad y bajo riesgo de recurrencia, el objetivo de TSH será entre 0,5-2 µUI/ml, es decir, en el límite bajo de la normalidad. Se recomienda mantener el tratamiento supresor (TSH < 0,1 µUI/ml) en aquellos pacientes con evidencia de persistencia de enfermedad (tiroglobulina positiva o pruebas de imagen patológicas).

D. Seguimiento del CDT. Determinación de tiroglobulina

En las revisiones de los pacientes con CDT se debe hacer determinaciones de **tiroglobulina** (TG), que servirá como marcador tumoral. En condiciones ideales, si con la cirugía y la dosis ablativa de I-131 se han eliminado todos los restos de tejido tiroideo sano y restos tumorales, la TG debería ser indetectable. Es obligado determinar simultáneamente la presencia de **anticuerpos anti-tiroglobulina** (TG-Ab), dado que su positividad puede interferir en la interpretación de las cifras de TG (disminuye los valores de esta última cuando se determina por métodos modernos de IRMA). La persistencia o aumento del título de anticuerpos antitiroglobulina se considera también como un marcador tumoral, dado que traduce la probable existencia de restos tumorales contra los que se están desarrollando los anticuerpos (**Tabla 13**).

Excepciones al tratamiento clásico del CDT		
No precisan tiroidectomía total (hemitiroidectomía suficiente)	Requieren linfadenectomía central profiláctica	No precisan radioyodo
Lesión unifocal < 1 cm Variante clásica Sin adenopatías Sin historia familiar Sin antecedente RT	Lesión > 4 cm Afectación extratiroidea extensa	Hemitiroidectomía exclusiva Tumor uni o multifocal con focos < 1 cm y sin factores de riesgo de recurrencia

Tabla 13. Resumen de excepciones al tratamiento clásico del CDT

E. Pruebas de imagen

- **Ecografía tiroidea.** En caso de imagen sospechosa (restos en lecho quirúrgico, adenopatías) se realiza una PAAF para descartar malignidad. En caso de confirmar malignidad, la cirugía es habitualmente la primera elección.
- **Rastreo corporal total (RCT).** Es una prueba isotópica que permite localizar la presencia de tejido con avidez por el yodo. Se realiza de rutina tras el tratamiento ablativo para intentar localizar posibles focos de tejido tumoral tras la cirugía. Se realiza en aquellos pacientes con evidencia bioquímica de enfermedad en los que no se ha localizado la misma mediante ecografía cervical. Si una lesión capta en el RCT, es susceptible de tratamiento con I-131. La realización de RCT y los tratamientos con I-131 también requieren la suspensión transitoria del tratamiento supresor con levotiroxina o la administración previa de TSHr.

Recuerda

Al determinar las concentraciones de tiroglobulina en el seguimiento del CDT se deben evaluar conjuntamente los títulos de anticuerpos antitiroglobulina, pues su presencia puede dar lugar a falsos negativos en los niveles de tiroglobulina.

F. Otras actuaciones

Si los marcadores tumorales son positivos pero el RCT es negativo, se seguirán realizando pruebas de imagen para intentar localizar los restos tumorales (TC, RM, gammagrafía ósea, PET). Los casos que presenten captación en PET suelen ser más agresivos y es menos probable que respondan a tratamiento con I-131.

El paciente, en estos casos, puede beneficiarse de una reintervención quirúrgica para resecar el tumor residual, frecuentemente en adenopatías, o valorar radioterapia externa o quimioterapia (menor eficacia).

Recientemente se ha demostrado beneficio de ciertos quimioterápicos (inhibidores de las tirosina-cinasas, sorafenib y lenvatinib) en el tratamiento de los carcinomas papilares y foliculares refractarios a las terapias hasta aquí comentadas. La radioterapia externa puede indicarse en

casos de metástasis concretas, como en el hueso, en caso de ser especialmente dolorosas o suponer riesgo neurológico importante (como las metástasis vertebrales).

Preguntas

MIR

- MIR 18-19, 17
- MIR 17-18, 8
- MIR 16-17, 15, 86
- MIR 15-16, 3, 81, 90
- MIR 14-15, 96, 97, 204, 231
- MIR 13-14, 17, 18
- MIR 12-13, 68
- MIR 11-12, 83, 133, 213
- MIR 10-11, 74, 160, 213
- MIR 09-10, 19, 20, 71



Atlas de imagen

Ideas Clave

- ✓ La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo es la prueba más útil para descartar malignidad en el estudio diagnóstico del nódulo tiroideo. La presencia de proliferación folicular (neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular) en la PAAF de un nódulo tiroideo obliga a realizar hemitiroidectomía para determinar si existe malignidad (infiltración vascular o capsular en el tejido).
- ✓ El carcinoma papilar es más frecuente y de mejor pronóstico. Habitualmente es multifocal y con afectación linfática regional (no hematólica). El carcinoma folicular es más agresivo, aumenta su frecuencia en zonas con déficit de yodo y presenta diseminación hematólica (no linfática). El tratamiento clásico del carcinoma diferenciado de tiroides (papilar y folicular) se basa en la tiroidectomía total, seguida de tratamiento ablativo con I-131 y tratamiento con levotiroxina en dosis supresoras (conseguir TSH suprimida con T4 normal).
- ✓ La tiroglobulina es el mejor marcador de seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (papilar y folicular), y su positividad obliga a exploraciones complementarias (ecografía, radiología y/o TC de tórax, rastreo corporal, PET) para localizar enfermedad residual.
- ✓ El carcinoma medular de tiroides deriva de las células C o parafoliculares, y en su histología es característica la presencia de sustancia amiloide. Su tratamiento es quirúrgico (mala respuesta a quimioterapia y radioterapia, y ausencia de respuesta al I-131, al no derivar del epitelio folicular). Antes de la intervención de un carcinoma medular de tiroides debe descartarse la presencia de un feocromocitoma asociado. El seguimiento se realiza mediante la determinación de calcitonina y todos los pacientes

tienen indicación de estudio del gen RET (asociado a formas familiares: carcinoma medular familiar y MEN tipo 2A y tipo 2B).

- ✓ La determinación de TSH es el mejor método de cribado del hipertiroidismo primario. La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más frecuente de hipertiroidismo en edades tempranas-medias de la vida (poco frecuente en niños), es mucho más frecuente en mujeres, presenta clara predisposición genética y es característica la presencia de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TSI), presentando una gammagrafía hipercaptante de forma difusa. Los tratamientos de primera elección son los antitiroideos (metimazol, carbimazol y propiltiouracilo en primer trimestre de la gestación), excepto en grandes bocio con clínica compresiva, en los que será la cirugía, y en personas mayores o cuando se produce recidiva de la enfermedad, en los que se prefieren tratamientos con menores índices de recurrencia (I-131 o cirugía).
- ✓ El I-131 está contraindicado como tratamiento del hipertiroidismo en gestantes y durante la lactancia, o ante sospecha de malignidad (p. ej., presencia de nódulo hipocaptante). No se recomienda su administración en niños y adolescentes. Debe administrarse con mucha precaución y con cobertura de corticoides en boclos compresivos y en pacientes con oftalmopatía de Graves grave (se prefiere la cirugía en estos casos).
- ✓ La presencia de características clínicas de hipertiroidismo en un paciente con TSH suprimida y T4L elevada, gammagrafía hipocaptante y tiroglobulina baja debe orientar hacia un hipertiroidismo facticio (ingesta subrepticia de tiroxina).

- ✓ La tiroiditis subaguda se caracteriza por la presencia de dolor y aumento de la sensibilidad local, junto a fiebre y malestar general. Presenta gammagrafía tiroidea hipocaptante con VSG aumentada, y el tratamiento son los AINE y, si no cede la sintomatología local, corticoides junto con β -bloqueantes para el control sintomático del hipertiroidismo.

- ✓ La TSH constituye el mejor marcador analítico en caso de sospecha de hipotiroidismo primario, que será también el marcador de seguimiento y el objetivo del tratamiento es normalizar sus valores.

Casos

Clínicos

Paciente de 37 años que acude a nuestra consulta por palpitaciones, nerviosismo y pérdida de peso de 4 kg en el último mes. Niega dolor cervical anterior, sensación distérmica, exposición a contrastes yodados o toma de productos de herbolario. Madre con hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Aporta una analítica con TSH 0,03 mcU/ml (0,35–4,78), T4 libre 1,83 ng/ml (0,8–1,5). ¿Cuál de las siguientes posibilidades le parece menos probable con esta presentación clínica?

- 1) Tirotoxicosis facticia.
- 2) Enfermedad de Graves-Basedow.
- 3) Tiroiditis de De Quervain.
- 4) Adenoma tóxico.

RC: 3

A la paciente reseñada, se le realiza un panel de anticuerpos antitiroides, siendo anti-TPO, anti-TG y TSI negativos, así como una gammagrafía tiroidea, cuya imagen se adjunta. ¿Cuál de los diagnósticos le parece más probable?

- 1) Tirotoxicosis facticia.
- 2) Enfermedad de Graves-Basedow.
- 3) Tiroiditis de De Quervain.
- 4) Adenoma tóxico.

RC: 1



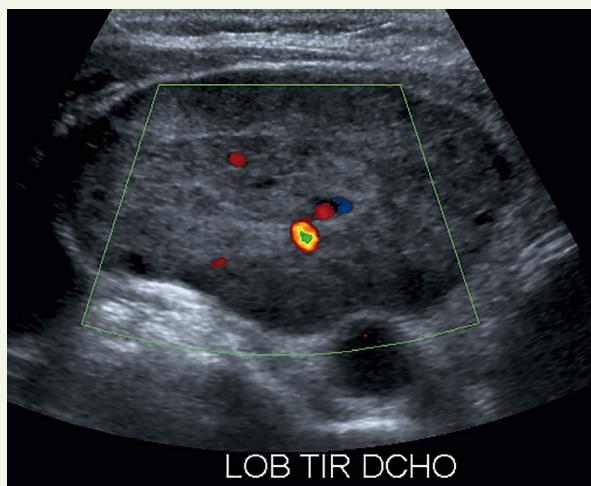
Varón de 41 años que acude a consulta remitido de su médico de familia por hallazgo de bultoma cervical anterior izquierdo detectado durante el afeita-

do hace 15 días. El bulto se desplaza con la deglución y tiene consistencia normal. Su médico de familia le ha solicitado unas pruebas de función tiroidea, que mostraron una TSH de 0,02 mcU/ml (0,35–4,78). Está visiblemente preocupado porque su madre fue operada de un carcinoma papilar de tiroides hace años. ¿Cuál es la siguiente prueba diagnóstica a solicitar?

- 1) PAAF ecoguiada urgente.
- 2) Tiroglobulina.
- 3) Calcitonina.
- 4) Gammagrafía tiroidea.

RC: 4

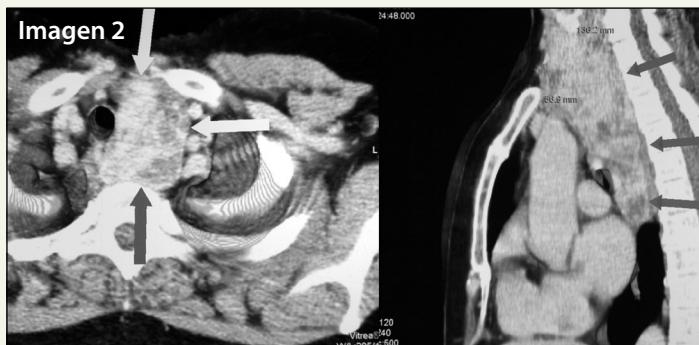
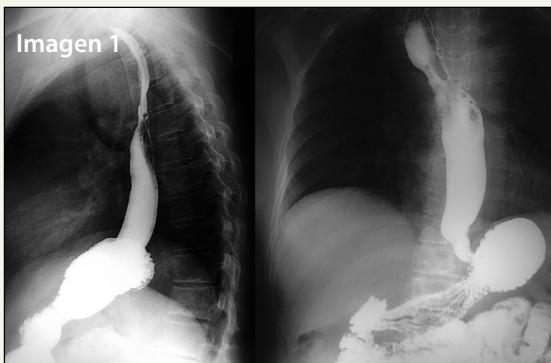
El paciente anterior acude a revisión con los resultados de la gammagrafía solicitada, que muestra hipercaptación difusa en istmo y lóbulo tiroideo derecho, compatible con enfermedad de Graves, con presencia de un gran nódulo frío ocupando el lado izquierdo. Aporta una ecografía que se realizó en la privada, que describe nódulo profundamente hipoecogénico de 4 cm en lóbulo tiroideo izquierdo (imagen). Le aconsejaron realizar una PAAF, que informan como atipia folicular de significado incierto. ¿Cuál es la actitud más recomendable?



- 1) Vigilancia periódica con ecografía y cirugía si la lesión crece.
- 2) Valoración quirúrgica previa petición de PAAF.
- 3) Determinación de tiroglobulina junto con anticuerpos antitiroides.
- 4) Solicitar un PET-TC para estudio de extensión.

RC: 2

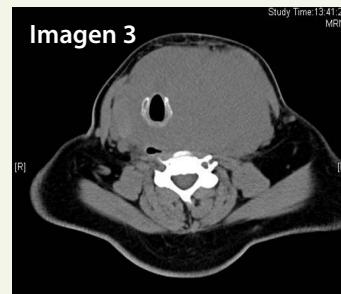
Mujer de 64 años con antecedentes de bocio multinodular normofuncionante de más de 10 años de evolución, y sin otros antecedentes patológicos de interés, que consulta por disfagia progresiva de 6 meses de duración. Se solicita estudio con bario en el que se observa compresión de vía digestiva a nivel esofágico alto junto con desplazamiento posterior y lateral derecho del mismo por aparente lesión extraesofágica mediastínica superior (Imagen 1). Ante la sospecha de bocio endotorácico se solicita TC torácica para valoración de mediastino superior en el que se observa bocio multinodular endotorácico que compromete vía digestiva (Imagen 2). El perfil tiroideo es normal ¿Cuál sería la actitud terapéutica más adecuada en este caso?



- 1) Tratamiento supresor con levotiroxina.
- 2) Hemitiroidectomía para liberación de vía digestiva.
- 3) Tiroidectomía subtotal o casi total.
- 4) Istmectomía.

RC: 3

Mujer de 54 años con antecedentes personales de tiroiditis de Hashimoto en tratamiento sustitutivo con 75 µg/día de levotiroxina. Refiere tumoreación anterocervical con crecimiento progresivo no doloroso de 1 mes de evolución junto con disnea y estridor en decúbito. En el estudio de la tumoreación se realiza TC cervicotorácica (Imagen 3) que muestra importante aumento de tamaño de glándula tiroidea que engloba completamente la tráquea sin nodularidad aparente, aunque sí imágenes hipodensas compatibles con zonas quísticas. Esta imagen tiroidea conocida como "signo del donut" es característica de una neoplasia tiroidea:



- 1) Linfoma tiroideo.
- 2) Carcinoma papilar de tiroides.
- 3) Carcinoma medular de tiroides.
- 4) Carcinoma anaplásico de tiroides.

RC: 1