

ORIGINAL

Utilidad clínica de la ecografía tiroidea en los pacientes con hipotiroidismo primario

Lluís García González^a y Luis García Pascual^{b,*}^a Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España^b Unidad de Endocrinología, Centre Mèdic Àptima Mútua de Terrasa, Terrasa, Barcelona, España

Recibido el 8 de julio de 2021; aceptado el 4 de noviembre de 2021

Disponible en Internet el 10 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo;
Tiroiditis crónica
autoinmune;
Ecografía tiroidea

Resumen

Antecedentes y objetivo: A pesar del valor de la ecografía en la observación de la tiroiditis crónica así como del bocio nodular, con frecuencia esta exploración solo se indica a los pacientes con hipotiroidismo si clínicamente se les aprecia bocio o una masa tiroidea palpable. El objetivo del estudio es evaluar la utilidad clínica de la ecografía en los pacientes con hipotiroidismo primario sin sospecha clínica de bocio nodular. En concreto, analizar su rendimiento en el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo y evaluar su aportación en la detección y caracterización de patología nodular tiroidea subclínica coexistente.

Pacientes y método: Estudio prospectivo observacional transversal sobre 114 pacientes con hipotiroidismo primario de etiología tiroiditis crónica o idiopática, sin síntomas ni palpación cervical sospechosos de bocio nodular, a quienes se les realizó un estudio hormonal tiroideo, serológico de anticuerpos antitiroideos, una ecografía tiroidea y cuando procedió, un estudio citológico de los nódulos encontrados.

Resultados: La ecografía permitió reconocer la tiroiditis crónica como causa del hipotiroidismo en el 19% de los pacientes que tuvieron el estudio serológico negativo, detectó nódulos mayores de 9 mm en 22 pacientes (16 con anticuerpos antitiroideos) sobre los cuales se realizó estudio citológico en 18 casos y fueron intervenidos quirúrgicamente 5 con resultado de carcinoma en 2.

Conclusiones: La ecografía tiroidea resulta útil en el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo primario así como en la detección de bocio nodular coexistente no sospechado pero clínicamente relevante, por lo que debería indicarse en el estudio inicial los pacientes con hipotiroidismo primario.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 23566LGP@comb.cat (L. García Pascual).

KEYWORDS

Hypothyroidism;
Chronic autoimmune
thyroiditis;
Thyroid
ultrasonography

Clinical usefulness of thyroid ultrasonography in patients with primary hypothyroidism

Abstract

Background and objective: Despite the value of ultrasonography in the detection of chronic thyroiditis as well as in nodular goitre, it is often only indicated in patients with hypothyroidism if a palpable goitre or a thyroid mass is identified. The objective of the study is to evaluate the clinical usefulness of thyroid ultrasonography in patients with primary hypothyroidism without clinical suspicion of nodular goitre. And more specifically, to analyse its value in the aetiological diagnosis of hypothyroidism, and to evaluate its contribution in the detection and characterisation of coexisting subclinical thyroid nodular disease.

Patients and method: Prospective cross-sectional observational study of 114 patients with primary hypothyroidism of chronic thyroiditis or idiopathic aetiology, without symptoms or cervical palpation suspected of nodular goitre, who underwent a thyroid function test, a serological study of antithyroid antibodies, a thyroid ultrasound and, when appropriate, a cytological study of the nodules found.

Results: Ultrasound allowed chronic thyroiditis to be recognised as the cause of hypothyroidism in 19% of patients who had a negative serological study, and detected nodules larger than 9 mm in 22 patients (16 with antithyroid antibodies). A cytological study was performed in 18 of the cases. Five patients underwent surgery, with carcinoma found in two of them.

Conclusions: Thyroid ultrasound is useful in the aetiological diagnosis of primary hypothyroidism as well as in the detection of a coexisting, unsuspected, but clinically relevant nodular goitre, so this examination should be indicated in the initial study of patients with primary hypothyroidism.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La tiroiditis crónica (TC) es la principal causa del hipotiroidismo primario¹⁻³. Habitualmente se diagnostica por los datos clínicos, hormonales y principalmente en base a la detección en el suero de los anticuerpos antitiroideos. Debido a que el estudio serológico puede resultar falsamente negativo en al menos una cuarta parte de los casos⁴⁻⁵, el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo no se realiza correctamente en ese grupo de pacientes. Por otra parte, hay estudios que demuestran que la ecografía tiroidea puede poner de manifiesto una TC hasta en el 34% de los pacientes que tienen un estudio serológico negativo con TC demostrada histológicamente³⁻⁶. Por tanto, en los pacientes con hipotiroidismo primario, la tasa de diagnósticos etiológicos correctos puede aumentar cuando se añade al estudio clínico y serológico la valoración ecográfica tiroidea.

Establecer el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo tiene interés ya que permite excluir otras causas, prever su evolución natural y conocer la comorbilidad asociada. Es bien sabido que la progresión del hipotiroidismo es más rápida en los pacientes con TC^{3,7} y especialmente en las mujeres embarazadas con TC, quienes con independencia del hipotiroidismo, tienen un mayor riesgo de aborto y parto prematuro⁸⁻⁹, por lo cual son pacientes que necesitan una mayor vigilancia y un tratamiento hormonal sustitutivo más precoz⁸. Por otra parte, algunos estudios han demostrado una mayor incidencia de cáncer asociada a la TC, de linfoma y de carcinoma papilar, que aparecen como nódulos tiroideos con las características típicas ecográficas de los nódulos tiroideos malignos^{1,10}.

Aunque en la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo no se recomienda empezar el tratamiento hormonal sustitutivo hasta que la tirotrópina no supera los 10 mUI/l⁷, algunos condicionantes pueden modificar este proceder. Entre ellos, la presencia de bocio nodular puede hacer recomendable la anticipación del tratamiento³. Algunos estudios han demostrado una reducción de las recurrencias posquirúrgicas de bocio nodular en los pacientes que reciben tratamiento hormonal sustitutivo^{11,12}, otros han constatado la reducción del volumen de los nódulos y una menor tasa de aparición de nuevos nódulos tiroideos al conseguir mantener con el tratamiento a base de levotiroxina unos valores normales o infranormales de tirotrópina¹³⁻¹⁷, y otros estudios han comunicado una reducción en la incidencia de carcinoma papilar de tiroides en los pacientes con TC que son tratados con levotiroxina¹⁸, todo lo cual demuestra la influencia de los niveles de tirotrópina sobre el desarrollo y crecimiento de los nódulos tiroideos. La ecografía tiroidea en los pacientes con hipotiroidismo podría resultar de utilidad para detectar bocio nodular coexistente, que aun siendo clínicamente silente, podría motivar la indicación de iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo aunque el nivel de tirotrópina no fuese superior a 10 mU/l.

A pesar del rendimiento de la ecografía en el diagnóstico de la TC así como en el diagnóstico y caracterización del bocio nodular, esta exploración no se suele indicar a los pacientes con hipotiroidismo primario excepto si clínicamente se les aprecia una anomalía glandular o una masa tiroidea palpable^{5,19}. Esto es debido probablemente a que subyace la idea de que el hipotiroidismo es un trastorno funcional y la ecografía es útil para evaluar las alteraciones

estructurales. Por tanto, la indicación de la ecografía tiroidea en los pacientes que se presentan por hipotiroidismo primario puede ser un tema de interés.

El objetivo del estudio es evaluar la utilidad clínica de la ecografía tiroidea en los pacientes con hipotiroidismo primario sin sospecha clínica de bocio nodular. En concreto, analizar su rendimiento en el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo, y por otra parte, evaluar su aportación en la detección y caracterización de patología nodular tiroidea subclínica coexistente.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional transversal basado en la práctica clínica habitual en un centro clínico extrahospitalario. Entre julio de 2020 y marzo de 2021 se han incluido consecutivamente 114 pacientes mayores de 18 años remitidos por hipotiroidismo primario (tirotropina sérica aumentada y tiroxina libre sérica normal o disminuida) previamente no estudiado ni tratado, en quienes se descartaron otras causas distintas de la TC y de la idiopática. A todos se les realizó una ecografía cervical en la primera visita y se les programó una nueva determinación hormonal de tirotropina, tiroxina libre y anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina al cabo de 6-8 semanas. En función de los hallazgos ecográficos, cuando estuvo indicado²⁰, se les realizó un estudio citológico de su patología nodular tiroidea, y según los resultados obtenidos se indicó un tratamiento quirúrgico²¹. Se excluyeron los pacientes con sospecha clínica de bocio nodular (síntomas de tumor cervical o palpación de bocio irregular) debido a que en ellos no tiene sentido investigar la utilidad del examen ecográfico tiroideo puesto que está ampliamente recomendado, las gestantes porque sus valores hormonales de referencia son diferentes así como el criterio de tratamiento sustitutivo⁷, y aquellos que normalizaron espontáneamente los valores de tirotropina y tiroxina libre en el control analítico de las 6-8 semanas para evitar la inclusión de pacientes con hipotiroidismo transitorio. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Asistencial Mútua de Terrassa. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Las variables recogidas de cada paciente fueron: datos personales: edad, sexo, peso, talla; analíticas: valores de tirotropina y de tiroxina libre séricas iniciales (sin recibir tratamiento con levotiroxina), de anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina (si uno o ambos resultaron positivos se consideró que los anticuerpos antitiroideos fueron positivos); patrón ecográfico (a: normal; b: patrón típico de TC; c: patrón típico de TC con nódulos; d: patrón nodular sin hallazgos típicos de TC), mayor diámetro de los nódulos cuando los hubiera, resultado del estudio citológico según la clasificación de Bethesda²¹ y tipo de lesión anatomopatológica encontrada en la pieza reseca de los pacientes intervenidos quirúrgicamente.

La ecografía tiroidea y la punción ecoguiada para estudio citológico de los nódulos tiroideos se realizó por un mismo operador (LGP) con amplia experiencia, en un ecógrafo Toshiba modelo Aplio 300 con una sonda lineal de 10 MHz, siguiendo la clasificación ecográfica de riesgo de malignidad de los nódulos y las indicaciones de estudio citológico de la guía de la American Thyroid Association²⁰. La

ecogenicidad del tiroides fue evaluada por comparación con los músculos adyacentes (esternohioideo, esternotiroideo y esternocleidomastoideo). Se consideró un patrón típico de TC el definido por hipoecogenicidad glandular homogénea o heterogeneidad difusa con o sin septos hiperecogénicos o múltiples pequeñas áreas de ecogenicidad alterada con bordes mal definidos (pseudonódulos)¹⁰. La tirotropina y la tiroxina libre se determinaron mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscente (valores normales 0,30-4,20 mUI/l y 0,61-1,12 ng/dl respectivamente) y los anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina se determinaron por electroquimioluminiscencia (negativos < 9 UI/ml y < 60 UI/ml respectivamente).

El tamaño de la muestra se calculó en base a la estimación del porcentaje de pacientes que pueden ser diagnosticados de TC por ecografía dentro del conjunto de sujetos que tienen el estudio serológico negativo pero TC histológica demostrada. Según el estudio de Guan et al.⁵, esa cifra es del 34%. En nuestro caso al ser pacientes con hipotiroidismo sin histología demostrada de TC cabe suponer que ese porcentaje será algo inferior puesto que en algunos casos la etiología del hipotiroidismo será idiopática; en una muestra de 55 pacientes se ha comprobado que esa cifra es del 19%. Se ha empleado la fórmula $N = (Z_{\alpha/2} P(1-P)) / i^2$ donde N es el número de sujetos necesarios, $Z_{\alpha/2}$ el valor de la distribución normal tipificada correspondiente al riesgo α fijado (5%) en las pruebas estadísticas bilaterales, P el valor de la proporción que se supone existe en la población (19%), e i la precisión con la que se estima el parámetro (7,5%)²². El tamaño de muestra así estimado fue de 105 sujetos.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas. El análisis univariante de las diferencias entre variables continuas y categóricas para datos agrupados se investigó con la prueba t de Student o el análisis de la varianza; la relación entre variables categóricas se investigó con la prueba de Ji al cuadrado. La concordancia diagnóstica entre los hallazgos de la ecografía tiroidea y el resultado de los anticuerpos antitiroideos se midió con el índice Kappa (0 a 0,20 concordancia escasa; 0,21 a 0,40 concordancia débil; 0,41 a 0,60 concordancia moderada; 0,61 a 0,80 concordancia buena; 0,81 a 1 concordancia muy buena). La significación estadística se estableció en $p < 0,05$ (2 colas). El análisis estadístico se realizó con el software Epidat, versión 3.1 (Servizo Galego de Saúde, Galicia, España).

Resultados

Se han incluido 114 pacientes con hipotiroidismo primario, 104 mujeres y 10 hombres, con una edad media de $43,4 \pm 14$ años, TSH $16,2 \pm 37,7$ mUI/l, tiroxina libre $0,89 \pm 0,23$ ng/dl, y uno o ambos anticuerpos antitiroideos positivos en el 63,2% de los casos (tabla 1).

La ecografía tiroidea sirvió para diagnosticar TC en el 19% de los pacientes con hipotiroidismo primario y anticuerpos antitiroideos negativos. La concordancia diagnóstica para la TC entre el patrón ecográfico y el resultado de los anticuerpos antitiroideos fue moderada (índice Kappa 0,58 -intervalo de confianza al 95%: 0,43- 0,73-).

Así mismo, la ecografía puso de manifiesto la presencia de bocio nodular clínicamente no sospechado en el 42,1% de estos pacientes. El 45,8% de los nódulos detectados fueron

Tabla 1 Características de los pacientes incluidos en el estudio

	Total de casos (n = 114)	Casos con Ac TIR negativos (n = 42)	Casos con Ac TIR positivos (n = 72)	Valor p *
Edad (media ± DE, años)	43,4 ± 14	40,2 ± 14,1	45,3 ± 13,8	ns
Sexo:				ns
Mujeres (n)	104	37	67	
Hombres (n)	10	5	5	
Peso (media ± DE, Kg)	70,1 ± 13,9	72,6 ± 15	68,7 ± 13	ns
Talla (media ± DE, cm)	162,5 ± 7,8	163,4 ± 7,9	161,9 ± 7,9	ns
IMC (media ± DE, Kg/m ²)	26,6 ± 5,2	27,2 ± 5,3	26,3 ± 5,1	ns
Tirotropina (media ± DE, mUI/l)	16,2 ± 37,7	6,7 ± 2,9	21,6 ± 46,7	< 0,01
Tiroxina libre (media ± DE, ng/dl)	0,89 ± 0,23	0,98 ± 0,19	0,85 ± 0,23	< 0,01
Patrón ecográfico:				< 0,001
Normal (n)	27	20	7	
Tiroiditis (n)	39	4	35	
Tiroiditis con nódulos (n)	26	4	22	
Nódulos sin tiroiditis (n)	22	14	8	
Tamaño del nódulo (media ± DE, mm)	11,2 ± 7,5	10,2 ± 6,3	12 ± 8,1	ns
Nódulos < 10 mm (n)	26	12	15	
Nódulos ≥ 10 mm (n)	22	6	16	ns
Citología del nódulo (n)	18	5	13	ns
Bethesda I	0	0	0	
Bethesda II	13	4	9	
Bethesda III	3	0	3	
Bethesda IV	1	0	1	
Bethesda V	0	0	0	
Bethesda VI	1	1	0	
Intervención quirúrgica (n)	5	1	4	ns
Carcinoma (n)	2	1	1	ns
Linfoma (n)	0	0	0	ns

Ac TIR: anticuerpos antitiroideos; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

* Valor de p al comparar los casos con Ac TIR negativos frente a los casos con Ac TIR positivos.

mayores de 9 mm. De los 48 pacientes con bocio nodular, 39 casos tuvieron valores de tirotropina menores de 10 mUI/l. A partir de los hallazgos ecográficos, se llevó a cabo un estudio citológico de los nódulos en 18 pacientes cuyo resultado fue indeterminado en 4 casos (3 Bethesda III y 1 Bethesda IV) y maligno en uno. Se realizó una intervención quirúrgica de tiroidectomía en 5 pacientes cuyo estudio anatomopatológico definitivo resultó benigno en 3 casos y maligno en dos (tabla 1). Uno de ellos, mujer de 52 años, tuvo un microcarcinoma papilar múltiple de hasta 9 mm de tamaño pT1a(m)N0bM0, y la otra paciente, mujer de 26 años, un carcinoma folicular mínimamente angioinvasivo de 36 mm pT2N0bM0 con un microcarcinoma papilar de 8 mm sincrónico pT1aN0bM0.

La relación entre el tamaño de los nódulos tiroideos y el índice de masa corporal (IMC) así como el número de casos con un valor de tirotropina igual o inferior a 10 mUI/l o superior a 10 mUI/l se muestra en la tabla 2.

Discusión

La ecografía tiroidea en los pacientes con hipotiroidismo primario nos ha permitido el diagnóstico de TC en el 19% de

aquellos con anticuerpos antitiroideos negativos. Asimismo ha detectado patología nodular subclínica en el 42,1% de los pacientes con hipotiroidismo, cuyos nódulos han resultado ser mayores de 9 mm en el 45,8% de los casos. El 81,2% de los pacientes con nódulos tenían valores de tirotropina inferiores a 10 mUI/l. La información de la ecografía ha conducido a la realización de una punción ecoguiada para estudio citológico en el 15,7% de los pacientes con hipotiroidismo primario y de su resultado se ha indicado una intervención quirúrgica en el 4,4% de los casos con resultado de carcinoma en el 1,7%.

Muchos estudios han valorado positivamente el papel de la ecografía tiroidea en el diagnóstico de la TC, incluso en fases precoces del proceso cuando aún no hay hipotiroidismo. Uno de los primeros fue el de Gutekunst et al.²³ en pacientes con TC demostrada citológicamente, en donde la ecografía tuvo una sensibilidad diagnóstica del 94,6% y una especificidad superior al 95%. Los anticuerpos antitiroideos estuvieron ausentes en el 13% y tuvieron un título bajo en el 17% de estos pacientes. En el estudio de Nordmeyer et al.⁶ todos los pacientes con anticuerpos antitiroideos en situación funcional de eutiroidismo o hipotiroidismo tuvieron hallazgos ecográficos de tiroiditis crónica. La ecografía además sirvió para establecer la ausencia de tiroiditis crónica

Tabla 2 Relación entre el tamaño de los nódulos tiroideos, el IMC (Kg/m²) y el número de pacientes con un valor de tirotrópina inferior o igual a 10 mU/l o superior a 10 mU/l

Tamaño del nódulo tiroideo	Total de casos	IMC (media ± DE)* (kg/m ²)	TSH ≤ 10 mU/l (n)	TSH > 10 mU/l (n)
Sin nódulo	66	25,7 ± 4,4	52	14
Menor 10 mm	26	27,9 ± 5,1	21	5
10 – 19 mm	16	26,7 ± 4,8	13	3
20 – 29 mm	4	29,8 ± 8,5	3	1
30 – 39 mm	2	32,9 ± 17	2	0

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

* p: ns.

en otro grupo amplio de pacientes. En el estudio de Peder sen et al.⁴, sobre 452 pacientes con ecografía típica de TC, se confirmó mediante estudio citológico y de anticuerpos antitiroperoxidasa que el 78% tenían TC frente a un 7% de pacientes diagnosticados de TC en un grupo de 100 controles con ecografía normal. La positividad de los anticuerpos antitiroperoxidasa y la elevación de la TSH fueron del 66,8% y 64,4% en el grupo de ecogenicidad alterada y del 10% y 2% respectivamente en el grupo de ecogenicidad normal. En un estudio reciente⁵ de 277 pacientes con histología probada de TC, se evaluó el rendimiento diagnóstico del estudio serológico y de la ecografía tiroidea. Los resultados mostraron una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 63,9% y 89,4% para el estudio serológico y del 49,1% y 88,9% para la ecografía. Los valores predictivo positivo y negativo fueron del 75,3% y 83,1% para el estudio serológico y del 69% y 77,6% para la ecografía. De los 100 sujetos con TC histológica y estudio serológico negativo, la ecografía evidenció signos de TC en 34 de ellos. En conclusión, la ecografía tiroidea ha demostrado un valor propio y complementario al del estudio serológico para el diagnóstico de TC, y por tanto, puede ayudar a realizar el correcto diagnóstico etiológico del hipotiroidismo primario. En nuestro estudio, el 79% de los pacientes con estudio serológico positivo tuvieron hallazgos ecográficos de TC lo cual revalida el valor diagnóstico de TC de la ecografía. A su vez, de los pacientes con estudio serológico negativo, el 81% tampoco tuvo hallazgos ecográficos de TC, lo cual indica la utilidad de la ecografía para descartar TC como etiología del hipotiroidismo. Sin embargo, la concordancia diagnóstica para TC entre la serología y la ecografía fue solo moderada. Estas cifras podrían ser superiores si pudiéramos conocer en qué sujetos hay falsos resultados serológicos, como a menudo ocurre en los pacientes con títulos bajos de anticuerpos antitiroideos en los que realmente no existe una verdadera TC, o también, en aquellos con TC que aún no exhiben positividad de dichos anticuerpos^{3,5,7,23}. Teniendo en cuenta que hoy en día la ecografía tiroidea ha pasado a ser una prueba que cada vez más se puede practicar fácilmente durante la primera consulta del paciente, su rapidez de ejecución y los resultados que aporta le confieren un interés adicional respecto al análisis serológico de los anticuerpos antitiroideos que requieren de una nueva extracción sanguínea y de una demora de días o semanas hasta conocer su resultado.

El diagnóstico etiológico del hipotiroidismo resulta de utilidad clínica al poder prever su curso evolutivo. El marcador específico de la TC consiste en la presencia de anticuerpos

antitiroideos en el suero de los pacientes, lo cual refleja la infiltración linfocitaria progresiva que acabará ocasionando el fracaso glandular¹. Debido a esta patogenia, la progresión del hipotiroidismo es más frecuente y más rápida que en los pacientes con hipotiroidismo idiopático³, lo que también se refleja en nuestra serie de pacientes donde aquellos con anticuerpos positivos tuvieron un valor de tirotrópina significativamente superior. Este mayor riesgo de hipotiroidismo y más rápida progresión del mismo también se ha visto en gestantes con anticuerpos antitiroideos en las que la causa más común de la deficiencia tiroidea es su infratratamiento³. Con independencia de los efectos adversos del hipotiroidismo materno en la mujer gestante, las mujeres embarazadas con TC tienen un mayor riesgo de aborto y parto prematuro^{8,9}. Además, la TC disminuye la capacidad funcional de la glándula aumentando 8 veces el riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo debido al deterioro en la respuesta fisiológica estimuladora del embarazo mediada por la hormona beta-gonadotropina coriónica sobre el tiroides^{8,9}. Por este motivo, en las pacientes con hipotiroidismo por TC la progresión del hipotiroidismo es más intensa en el primer trimestre de la gestación, con lo cual es necesario una vigilancia más estrecha y un tratamiento hormonal sustitutivo más precoz^{3,8}. Desafortunadamente, para el diagnóstico clínico de TC, la detección de anticuerpos antitiroideos en el suero puede dar resultados falsamente negativos entre el 26 y 36% de las ocasiones^{4,5}. En este sentido, nuestro estudio demuestra la utilidad de la ecografía tiroidea para establecer el diagnóstico etiológico de TC en el 19% de los pacientes con hipotiroidismo primario de etiología idiopática o por TC cuyo estudio serológico fue negativo, lo cual nos permitió una mayor proporción de diagnósticos etiológicos correctos, con las consecuencias clínicas que de ello se derivan.

Otro aspecto interesante del diagnóstico etiológico del hipotiroidismo resulta del conocimiento de sus comorbilidades. Aunque la incidencia de linfoma tiroideo es muy pequeña, el riesgo de esta neoplasia es mucho mayor en los pacientes con TC, llegando a cifrarse hasta en 67 veces más frecuente^{1,10}. Así mismo la incidencia de carcinoma papilar de tiroides es superior en los pacientes con TC, tanto en la primera observación como durante su seguimiento evolutivo, y aparece con signos de mayor agresividad como son la mayor frecuencia de variantes histológicas agresivas, multicentricidad, extensión extratiroidea, invasión vascular y metástasis ganglionares^{10,18,24,25}. En el estudio de Fiore et al.¹⁸ sobre 13.738 pacientes remitidos para estudio

citológico de bocio nodular se documentó una mayor incidencia de carcinoma papilar en los casos con TC nodular respecto de aquellos con bocio nodular sin TC (9,4% vs. 6,4%; $p=0,008$), que además, ocurrió a una edad más temprana ($39,6 \pm 13,1$ años vs. $44,2 \pm 15,1$ años; $p<0,003$) y con una mayor frecuencia de metástasis ganglionares (35,5% vs. 25,3%; $p=0,03$). Por otra parte, la incidencia de TC es 2,77 veces superior en los pacientes con cáncer papilar de tiroides respecto a una población control, y, en el grupo de pacientes con cáncer de tiroides, la TC es 1,99 veces más frecuente cuando la variedad de cáncer es la papilar²⁶. Estas relaciones sugieren que los pacientes con TC tienen una predisposición aumentada para desarrollar carcinoma papilar de tiroides. Los hallazgos ecográficos de los nódulos malignos en los pacientes con TC son similares a los de la población general¹⁰ con lo cual la indicación de estudio citológico a partir de los hallazgos ecográficos no cambia para estos pacientes. Nuestro estudio no fue específicamente diseñado para evaluar la incidencia de cáncer de tiroides en los pacientes con hipotiroidismo o TC. Este aspecto se consideró un objetivo secundario para valorar la relevancia clínica de la patología nodular coexistente puesta de manifiesto en la ecografía tiroidea realizada a pacientes que consultaron por hipotiroidismo primario sin sospecha clínica de bocio nodular. En estas circunstancias, haber diagnosticado carcinoma en el 1,7% del total de pacientes con hipotiroidismo, o dicho de otra manera, en el 11,1% de los casos biopsiados o en el 40% de los operados, nos parece clínicamente relevante puesto que estas cifras son mayores que las reportadas en las series de nuestro entorno de pacientes estudiados por bocio nodular²⁷. Asimismo, los casos de carcinoma diagnosticados no tenían extensión extraglandular, probablemente gracias al diagnóstico precoz en base al examen ecográfico llevado a cabo.

Excepto en las pacientes gestantes, en general se recomienda tratar el hipotiroidismo cuando el nivel de tiroxina es superior a 10 mU/l y, en algunos casos, siendo inferior a 10 mU/l, las guías clínicas permiten considerar el tratamiento sustitutivo si el paciente tiene síntomas de hipotiroidismo, anticuerpos antitiroideos, enfermedad cardiovascular aterosclerótica o insuficiencia cardíaca o factores de riesgo para ambas condiciones⁷. Sin embargo, otras situaciones particulares podrían influir en la decisión de iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes con hipotiroidismo y valores de tiroxina inferiores a 10 mU/l. La coexistencia de bocio nodular puede ser un motivo para anticipar el tratamiento³. La tiroxina actúa como un factor de crecimiento sobre las células foliculares tiroideas, y también sobre los nódulos tiroideos^{25,28}. La terapia hormonal con levotiroxina (a dosis supresoras y no supresoras de la tiroxina) puede disminuir la recurrencia posquirúrgica de bocio nodular especialmente en pacientes expuestos a radiación o residentes en áreas de deficiencia de yodo^{11,12}, puede reducir el tamaño de los nódulos tiroideos benignos^{14,16,17} y prevenir la aparición de nuevos nódulos^{13,15}. En el estudio de Fiore et al.¹⁸ sobre 848 pacientes con nódulos cuya citología fue sugestiva o indicativa de carcinoma papilar y 12.890 pacientes con nódulos con citología benigna, encontraron que el nivel sérico de tiroxina fue el principal factor asociado a la presencia de carcinoma papilar; asimismo el grupo de pacientes con TC nodular tratados con

levotiroxina redujo el nivel de tiroxina y también la incidencia de carcinoma papilar. En consecuencia, el estudio ecográfico en los pacientes con hipotiroidismo puede poner de manifiesto la posible coexistencia de bocio nodular que aunque fuese clínicamente silente podría constituir una indicación para iniciar el tratamiento hormonal con levotiroxina a pesar de que el nivel de tiroxina no fuese superior a 10 mU/l. Hasta nuestro conocimiento, esta serie es la primera en documentar que un 42% de los pacientes que consultaron por hipotiroidismo primario sin sospecha clínica de bocio nodular eran portadores asintomáticos de nódulos, y de ellos el 81% tenían valores de tiroxina inferiores a 10 mU/l, con lo cual podrían beneficiarse del tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Visto el rendimiento de la ecografía tiroidea para el diagnóstico de la TC así como para la detección y caracterización del bocio nodular, en la actualidad no suele indicar esta exploración a los pacientes con hipotiroidismo primario excepto si clínicamente se les aprecia una anomalía glandular (sin especificar si de tipo difuso o nodular) o una masa tiroidea palpable^{5,19}. Sin embargo, la ecografía detecta nódulos hasta en el 50% de los pacientes con una exploración clínica cervical normal, un tercio de los cuales son mayores de 20 mm, y se considera que un tamaño de los nódulos igual o superior a 10 mm es relevante²⁹. En nuestra serie, los pacientes no tenían sospecha clínica de bocio nodular pero en el 42% se apreciaron nódulos ecográficos y casi el 46% de ellos tuvieron nódulos de 10 o más mm de tamaño. A pesar de que no hallamos una relación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal de los pacientes y el tamaño de los nódulos tiroideos, los casos con nódulos tenían un índice de masa corporal en rango de sobrepeso u obesidad que fue superior en aquellos con nódulos de mayor tamaño, lo cual, al margen de una posible relación etiopatogénica, podría explicar los nódulos de relativo gran tamaño no hubiesen sido percibidos clínicamente. En algunas guías sobre hipotiroidismo como en la de la American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association⁷ ni siquiera se trata la cuestión de cuándo realizar la exploración ecográfica tiroidea a los pacientes con hipotiroidismo. En el «Documento de consenso sobre la utilización y requerimientos técnicos de la ecografía tiroidea en los servicios de endocrinología y nutrición» publicado por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición³⁰ se consideran indicaciones de la ecografía tiroidea la evaluación de anomalías funcionales tiroideas (hipo- e hipertiroidismo) y la tiroiditis. Sin embargo, en el Manual de Endocrinología y Nutrición de la misma Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, en su capítulo 28 «Hipotiroidismo»³¹, no se considera el estudio ecográfico en los pacientes con hipotiroidismo. En el capítulo 33 de este mismo manual titulado «Diagnóstico por imagen en la patología tiroidea», se dice que la ecografía no está indicada en la evaluación de la sospecha de disfunción tiroidea ni en el estudio de la tiroiditis de Hashimoto³². En el mismo manual, capítulo 56 «Ecografía cervical en patología tiroidea y paratiroidea» se argumenta que la ecografía puede ser de utilidad en la enfermedad tiroidea difusa y en concreto, en la tiroiditis crónica autoinmune, para establecer el diagnóstico de TC cuando el estudio serológico es negativo y para descartar

la presencia de lesiones focales tanto independientes de una eventual tiroiditis como ligada a esta³³. Esta falta de acuerdo probablemente viene determinada, además de por criterios economicistas donde los haya, porque la ecografía suele usarse para evaluar alteraciones estructurales de la glándula mientras que el hipotiroidismo es un trastorno funcional y no se tiene en cuenta la intersección entre ambas patologías a pesar de que a menudo se reconoce.

El estudio tiene algunas limitaciones. Al tratarse de un operador único en la interpretación de la ecografía puede haber un sesgo en este sentido. La mayor amplificación de la imagen ecográfica seleccionada en algunos pacientes pudo haber enmascarado el patrón heterogéneo hipoecoico de la TC, mientras que una menor amplificación pudo conducir a un falso diagnóstico de TC⁴.

En conclusión, la ecografía tiroidea en los pacientes con hipotiroidismo primario resulta útil para realizar el diagnóstico etiológico, especialmente cuando el estudio serológico es negativo, puede poner de manifiesto la presencia de bocio nodular no percibido que indique un tratamiento sustitutivo precoz del hipotiroidismo, y puede detectar la malignidad asociada. Por todo ello la ecografía tiroidea debería indicarse en el estudio inicial de los pacientes con hipotiroidismo primario. Estos hallazgos deberían confirmarse en futuros estudios, y en caso afirmativo, también sería útil definir la periodicidad del control ecográfico en los pacientes con TC con y sin bocio nodular, así como evaluar la relación coste-beneficio de dichos procedimientos.

Autoría/colaboradores

Cada autor ha contribuido materialmente en la investigación y preparación del artículo. Lluís García González: concepción y diseño del estudio, interpretación de resultados, escritura del borrador y aprobación de la versión final.

Luis García Pascual: concepción y diseño del estudio, adquisición y análisis de datos, interpretación de resultados, revisión crítica del borrador y aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348:2646–55.
- Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36:595–615.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29:76–131.
- Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000;10:251–9.
- Guan H, Silva de Moraes N, Stuart J, Ahmadi S, Marqusee E, Kim MI, et al. Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto's thyroiditis with gold standard histopathology. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:539–44.
- Nordmeyer JP, Shafeh TA, Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;122:391–5.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22:1200–35.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiouet Ch, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315–89.
- Korevaar TIM, Steegers EAP, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:69–77.
- Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, et al. Hashimoto thyroiditis: part 2, sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis. *AJR*. 2010b; 195:216–22.
- Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Raffaelli M, Tondolo V, Alesina PF, et al. Predictive factors for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in an endemic area: results of a multivariate analysis. *Surgery*. 2004;136:1247–51.
- Subbiah S, Collins BJ, Schneide AB. Factors related to the recurrence of thyroid nodules after surgery for benign radiation-related nodules. *Thyroid*. 2007;17:41–6.
- Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:780–3.
- Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, Gogas-Yavuz D, Deynell O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol*. 2002;57:621–8.
- Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4928–34.
- Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4154–9.
- Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of Thyroid Hormone Suppression for Benign Thyroid Nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133:391–6.
- Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:429–37.
- Sweeney LB, Stewart Ch, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician*. 2014;90:389–96.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1–133.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27:1341–6.
- Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Tamaño de la muestra. *Métodos de investigación. Clínica epidemiológica 2*. Madrid: Harcourt; 2000. p. 105–18.
- Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinologica (Copenh)*. 1989;121:129–35.

24. Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis – an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaringol.* 2018;84:729–35.
25. Boi F, Pani F, Calò PG, Lai ML, Mariotti S. High prevalence of papillary thyroid carcinoma in nodular Hashimoto's thyroiditis at the first diagnosis and during the follow-up. *J Endocrinol Invest.* 2018;41:395–402.
26. Sing B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP, et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management and outcome. *Surgery.* 1999;126:1070–6.
27. García Pascual L, Surrallés ML, Mortius X, González Mínguez C, Viscasillas G, Lao X. Punción-aspiración ecoguiada con aguja fina de nódulos tiroideos con valoración citológica in situ: eficacia diagnóstica, prevalencia y factores predictores de los resultados de categoría Bethesda I. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66:495–501.
28. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1134–45.
29. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764–71.
30. Martín-Hernández T, Díez JJ, Díaz-Soto G, Torres Cuadro A, Navarro González E, Oleaga Alday A, et al. Documento de consenso sobre la utilización y requerimientos técnicos de la ecografía tiroidea en los servicios de endocrinología y nutrición. [consultado 13 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.seen.es/docs/apartados/1214/Documento.Consenso.Ecografia.Revisado.pdf>.
31. Elviro Peña MR, Guijarro de Armas MG. Manual de Endocrinología y Nutrición. 28. Hipotiroidismo. [consultado 13 Jun 2020]. Disponible en: <https://manual.seen.es/article?id=55114c0f-8058-4ef6-8492-2bcdac18103c>.
32. Navarro E, Romero A. Manual de Endocrinología y Nutrición. 33 Diagnóstico por imagen en la patología tiroidea. [consultado 13 Jun 2020]. Disponible en: <https://manual.seen.es/article?id=55114c5a-4c20-4167-9f71-2bcdac18103c>.
33. Larrache Latasa J, Pons Renedo MJ. Manual de Endocrinología y Nutrición. 56 Ecografía cervical en patología tiroidea y paratiroidea. [consultado 13 Jun 2020]. Disponible en: <https://manual.seen.es/article?id=5ac5d92d-efd0-4cc6-9ef0-75b7ac18103c&keywords=ecograf%C3%ADa>.