

# Patología tiroidea. Clasificación. Evaluación de la función tiroidea. Anticuepos antitiroideos. Tiroglobulina. Imagen en tiroides: ultrasonografía, gammagrafía, TAC y PET. Punción-aspiración de tiroides

G. Martínez Díaz-Guerra, A. Serraclará Pla,  
E. Jódar Gimeno y F. Hawkins Carranza

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Universidad Complutense. Madrid. España.

## Clasificación de la patología tiroidea

En general, los pacientes con patología tiroidea presentan alguna de las situaciones siguientes:

1. Síntomas derivados de la exposición de tejidos periféricos a concentraciones elevadas de hormona tiroidea (tirotoxicosis y/o hipertiroidismo) (tabla 1).
2. A veces, los pacientes debutan con alguna complicación típica de una forma específica de hipertiroidismo (enfermedad de Graves) como son el exoftalmos con oftalmopatía o, más raramente, una dermatopatía tiroidea.
3. Síntomas de deficiencia de hormona tiroidea o hipotiroidismo (tabla 2).

### PUNTOS CLAVE

**Pruebas de función tiroidea.** La valoración inicial de la función tiroidea debe hacerse siempre mediante la determinación de los niveles de tirotrópina sérica • Se requiere un ensayo de tirotrópina de tercera generación (sensibilidad funcional < 0,02 mUI/l) • La interpretación de los niveles de tiroxina y triyodotironina totales en suero requiere conocer aquellas situaciones clínicas que modifican su unión a las proteínas ligadoras • Es preferible la determinación de hormona libre a la de hormona total, aunque los métodos actuales tienen limitaciones.

**Anticuerpos antitiroideos.** La determinación de anticuerpos antitiroideos debe hacerse ante la sospecha de enfermedad autoinmune tiroidea • La medición de los anticuerpos anti-receptor de tirotrópina permite confirmar la existencia de un hipertiroidismo de causa autoinmune (enfermedad de Graves) • La tiroglobulina sérica es utilizada como marcador tumoral en el carcinoma diferenciado de tiroides • Su correcta valoración requiere la determinación conjunta de anticuerpos anti-tiroglobulina.

**Pruebas de imagen tiroidea.** La ecografía tiroidea de alta resolución es el método de imagen de elección para la valoración de la patología nodular tiroidea • El diagnóstico diferencial entre nódulos benignos y malignos requiere la realización de una punción-aspiración con aguja fina de las lesiones, guiada por ecografía en el caso de nódulos no palpables o de pequeño tamaño • La gammagrafía tiroidea debe realizarse ante todo nódulo tiroideo que se presente con tirotrópina suprimida para descartar autonomía tiroidea • El rastreo corporal total con <sup>131</sup>I se utiliza para detectar metástasis funcionantes de cáncer diferenciado tiroideo, conjuntamente con la determinación de tiroglobulina sérica • La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear son los métodos radiológicos de elección para la evaluación del bocio con crecimiento intratorácico, y para la evaluación de la oftalmopatía hipertiroidea • La tomografía por emisión de positrones está indicada en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, en presencia de tiroglobulina sérica elevada y rastreo corporal con <sup>131</sup>I negativo.

**TABLA 1**  
**Clasificación de la tirotoxicosis**

**Producción excesiva y sostenida de hormonas tiroideas (hipertiroidismo)**

- Enfermedad de Graves
- Bocio tóxico multinodular
- Adenoma tóxico (enfermedad de Plummer)
- Inducido por yodo (Jod-Basedow)
- Raras
  - Adenoma hipofisario productor de TSH
  - Resistencia hipofisaria a T3 y T4
  - Tumor trofoblástico

**Sin hipertiroidismo**

- Tiroiditis linfocítica con tirotoxicosis transitoria (tiroiditis indolora, tiroiditis silente, tiroiditis postparto)
- Tiroiditis subaguda
- Tiroiditis de otra causa
  - Amiodarona
  - Postradiación
  - Palpación vigorosa
- Ingesta de hormona tiroidea
  - Sobresustitución
  - Tratamiento supresivo con T4
  - Tirotoxicosis facticia
- Raras
  - Struma ovarii
  - Carcinoma tiroideo folicular metastásico

TSH: tiotropina; T3: tiroxina; T4: triyodotironina.

**TABLA 2**  
**Clasificación del hipotiroidismo**

**Hipotiroidismo primario**

- Tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto)
  - Con bocio
  - Forma atrófica idiopática
- Postablato (iatrogénico)
  - Tratamiento con yodo-131 (<sup>131</sup>I)
  - Posttiroidectomía
  - Radioterapia externa
- Hipotiroidismo transitorio
  - Tiroiditis silente
  - Tiroiditis postparto
  - Tiroiditis subaguda granulomatosa (de De Quervain)

**Fármacos**

- Tionamidas
- Litio
- Amiodarona
- Interferón- $\alpha$
- Inhibidores de tiroquinasa (sunitinib)

**Déficit o exceso de yodo**

- Enfermedades infiltrativas
  - Estruma de Riedel
  - Hemocromatosis, sarcoidosis, amiloidosis

**Congénito**

- Agenesia o disgenesia tiroidea
- Defectos enzimáticos de la síntesis hormonal

**Hipotiroidismo central**

- Déficit de TSH
  - Hipopituitarismo
  - Déficit aislado de TSH
- Déficit de TRH

**Resistencia generalizada a hormonas tiroideas**

TRH: hormona liberadora de tiotropina; TSH: tiotropina.

**TABLA 3**  
**Clasificación de las neoplasias tiroideas**

**Tumores epiteliales primarios**

*De células foliculares*

- Adenoma folicular
- Carcinomas
  - Diferenciados
    - Papilar
    - Folicular
  - Poco diferenciados
    - Insular
    - Otros
  - Indiferenciados
    - Anaplásico

*De células C*

- Carcinoma medular

*Mixtos de células C y foliculares*

- Carcinoma mixto folicular-medular

**Tumores no epiteliales primarios**

*Linfoma tiroideo*

*Sarcomas*

**Carcinoma metastásico**

*Mama*

*Riñón*

*Otros*

4. Aumento del tamaño de la glándula (bocio), que puede ser difuso, o nodular. Las neoplasias tiroideas –benignas y malignas– se presentan como lesiones nodulares únicas o múltiples, palpables o no (ver clasificación de las neoplasias tiroideas en tabla 3).

5. Otra situación clínica frecuente en el momento actual como consecuencia de la amplia disponibilidad de las prueba de función tiroidea son las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas (triyodotironina [T3], tiroxina [T4]) y tiotropina (TSH) en pacientes relativamente asintomáticos o que presentan otras enfermedades no relacionadas con el tiroides (síndrome del “enfermo eutiroides”), alteraciones en las pruebas de función tiroidea inducidas por fármacos o situaciones como la gestación, e hipertiroidismos o hipotiroidismos detectados en fase preclínica o “subclínicos”.

## Evaluación de la función tiroidea. Pruebas de laboratorio

### Tiotropina sérica

En presencia de una función hipotálamo-hipofisaria normal, existe una correlación inversa entre los niveles de T4 libre (T4L) y TSH. Los cambios en los niveles de T4 total (T4T), como consecuencia de alteraciones en los niveles de globulina ligadora de tiroxina (TBG), o de fármacos que compiten con la T4 por su unión a la TBG, no afectan a los niveles de TSH. La hipófisis es extraordinariamente sensible a mínimos aumentos o descensos en las concentraciones de hormonas tiroideas, respondiendo con un cambio en los niveles de TSH en escala logarítmica. Los niveles de TSH están aumentados en el hipotiroidismo y bajos o indetectables en la tirotoxicosis. Por ello, en ausencia de enfermedad hipotálamo-hipofisaria, la TSH es un marcador muy fiable de la función tiroidea, así como de la adecuación del tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas.

Diferentes guías clínicas aconsejan la determinación inicial de TSH para la valoración de la función tiroidea, por ser más coste-efectiva que la realización de un panel que incluya T4L+TSH, o T4L+T3 libre (T3L), pero se requiere un ensayo de TSH de tercera generación (sensibilidad funcional [SF] < 0,02 mUI/l). La detección de niveles de TSH por debajo de lo normal es muy importante para detectar el hipertiroidismo leve o subclínico, que se han asociado con un mayor riesgo de fibrilación auricular en pacientes ancianos. También es importante poder distinguir la supresión leve de la TSH (0,02-0,4 mUI/l) tí-

TABLA 4

**Causas de discrepancia entre tirotropina y hormonas tiroideas**

**TSH elevada sin disminución de T4 libre o T3 libre**

Hipotiroidismo subclínico

Sustitución inadecuada

Fallo glandular leve

Aumento reciente en la dosis de tiroxina

Fármacos

Síndromes de secreción inapropiada de TSH

Artefacto de laboratorio

**TSH disminuida sin aumento de T4 libre o T3 libre**

Hipertiroidismo subclínico

Sobredosificación de tiroxina

Hiperfunción leve

Nódulo autónomo

Descenso reciente en la dosis supresora de tiroxina

Tirotoxicosis tratada (enfermedad de Graves, bocio nodular tóxico)

Tiroiditis en resolución (fase tirotóxica)

Enfermedades no tiroideas

Fármacos

Hipotiroidismo central

TSH: tirotropina; T3: tiroxina; T4: triyodotironina.

pica de los pacientes eutiroides hospitalizados con enfermedades extratiroides (por ejemplo, en tratamiento con glucocorticoides o dopamina), de la profunda supresión de la TSH de los pacientes hipertiroides.

La nomenclatura de los métodos de determinación de TSH se basa precisamente en su sensibilidad clínica, es decir, la capacidad de discriminar entre hipertiroidismo y eutiroidismo. Para considerar sensible un ensayo, el solapamiento entre los valores de TSH entre pacientes hipertiroides y clínicamente eutiroides debe ser inferior al 5% e idealmente menor del 1%<sup>1</sup>. Actualmente se acepta que lo que determina la sensibilidad de estos ensayos es su precisión interensayo. Así, se define la SF como el valor de TSH que se asocia con un coeficiente de variación del 20% a lo largo de diferentes determinaciones durante un período de 6-8 semanas. Los métodos de primera generación corresponderían según esta nomenclatura a los antiguos radioinmunoensayos (RIA), cuya SF era 1-2 mU/l. Los de segunda generación corresponden a los ensayos inmunoradiométricos (IRMA), diez veces más sensibles que los anteriores (SF = 0,1-0,2 mU/l). Los inmunoensayos más usados en la actualidad (tercera generación) no utilizan radioisótopos, sino moléculas que emiten fluorescencia (ensayos de inmunofluorescencia [IFMA]), quimioluminiscencia (ICMA) o bioluminiscencia (IBMA), lo que ha permitido aumentar su sensibilidad (SF = 0,01-0,02 mU/l) y automatizar muchos de ellos. Existen ensayos de cuarta generación, que han permitido aumentar todavía más el rango entre límite inferior de la normalidad y el límite de sensibilidad (0,005-0,01 mU/l)<sup>2</sup>.

Dependiendo del laboratorio el rango inferior de la normalidad para TSH es de 0,4-0,5 mU/l, mientras que el rango superior es 4,0-5,0 mU/l. No obstante, el valor medio de TSH para individuos sanos, sin anticuerpos antitiroideos detectables, se sitúa en 1,0-1,5 mU/l, por lo que el límite superior de la normalidad (asumiendo una distribución gaussiana) correspondería a 2,5 mU/l. Por este motivo, las guías clínicas actuales aconsejan, a la hora de elaborar los rangos de normalidad de TSH, excluir a todos aquellos voluntarios sanos con anticuerpos antitiroideos detectables (anti-peroxidasa [TPO-Ab] y anti-tiroglobulina [Tg-Ab]) medidos con un inmunoensayo sensible, y situar el límite superior de la normalidad en 2,5 mU/l<sup>3</sup>.

A veces puede existir discordancia entre los niveles de TSH y hormonas tiroideas (tabla 4). Una de las situaciones más frecuentes es la presencia de niveles de TSH por encima de lo normal, en ausencia de signos o síntomas de hipotiroidismo, y con niveles normales de hormonas tiroideas (T4, T3). Suele encontrarse en la fase inicial de la tiroiditis de Hashimoto o también en pacientes con capacidad limitada de sintetizar hormona tiroidea debido a cirugía tiroidea previa, tratamiento con radioyodo, o deficiencia severa de yodo. Es motivo de controversia si esto debe considerarse una forma leve de hipotiroidismo ("hipotiroidismo subclínico"), o un estado compensado en el que el paciente se mantiene eutiroides gracias a la estimulación crónica de una menor cantidad de tejido tiroideo funcionante a través de la hipersecreción de TSH. El tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo puede normalizar los niveles de hormonas tiroideas antes de que lo haga la TSH, pudiendo ser necesarios hasta 3-6 meses de tratamiento para normalizar la TSH en casos de hipotiroidismo grave o de larga evolución. En el tratamiento de la tirotoxicosis, la TSH puede mantenerse suprimida unas semanas después de haber normalizado las concentraciones de T4L con antitiroideos.

Cuando la falta de correlación inversa entre TSH y concentraciones de hormonas tiroideas es persistente a lo largo del tiempo se deben sospechar otras posibilidades. Niveles bajos de hormonas tiroideas sin aumento paralelo de TSH, en presencia de síntomas de hipofunción, sugieren hipotiroidismo central (hipotálamo-hipofisario). La resistencia congénita del receptor de TSH se asocia con hipertiropinemia persistente con niveles normales de T4 y T3. La secreción inapropiada de TSH se manifiesta como niveles de TSH no suprimidos en presencia de niveles aumentados de T4L y T3L, e implica la existencia de un defecto en la *feedback* negativo que regula la secreción de TSH. Cuando se acompaña de síntomas y signos de tirotoxicosis, la causa suele ser un adenoma hipofisario productor de TSH, o bien una resistencia aislada de las células tirotropas de la hipófisis a las hormonas tiroideas. Niveles normales o elevados de TSH, junto con niveles aumentados de T4L y T3L, sin signos clínicos de hipo o hipertiroidismo, son típicos del síndrome de resistencia a hormonas tiroideas.

Un hallazgo frecuente en diversas enfermedades extratiroides graves agudas o crónicas son niveles de TSH normales o bajos en presencia de niveles bajos de T3, e incluso T4. Durante la fase de recuperación de estas enfermedades, puede producirse un aumento transitorio en los niveles de TSH<sup>4</sup>.

Un hallazgo frecuente en diversas enfermedades extratiroides graves agudas o crónicas son niveles de TSH normales o bajos en presencia de niveles bajos de T3, e incluso T4. Durante la fase de recuperación de estas enfermedades, puede producirse un aumento transitorio en los niveles de TSH<sup>4</sup>.

## T4 y T3 totales en suero

El 99,97% de la T4 circulante va unida a proteínas: TBG, prealbúmina ligadora de T4 (TBPA), o albúmina. La T3 también se liga a proteínas, aunque menos que la T4 (99,7%). Técnicamente es más fácil medir la concentración total (libre + ligada a proteínas) de hormonas tiroideas (T4T, T3T), que se encuentran en el rango nanomolar, que la hormona libre (T4L, T3L), que se encuentra en el rango de picomoles. Los niveles de normalidad varían entre laboratorios, pero habitualmente son 5-12 µg/dl para T4T y 60-180 ng/dl para T3T. Los métodos más utilizados para su determinación en la actualidad son ELISA, o inmunoensayos de fluorescencia o quimioluminiscencia, que han desplazado al RIA clásico.

Los niveles de T3T y T4T aumentan en la tirotoxicosis y disminuyen en el hipotiroidismo. A la hora de interpretar

sus valores, deben tenerse siempre en cuenta fármacos, enfermedades o situaciones que modifican los niveles circulantes de proteínas ligadoras. Entre las más frecuentes están el embarazo, el tratamiento con estrógenos o la hepatopatía crónica, que aumentan los niveles de TBG circulante y por tanto los niveles de T4 y T3 en ausencia de patología tiroidea. El aumento de TBG puede ser también congénito, aunque esto último es más raro. En la hipertiroidemia disalbuminémica familiar (FDH) la causa del aumento de T4T es la existencia de una forma anómala de albúmina, heredada con carácter autosómico dominante, que presenta una mayor afinidad por la tiroxina.

Tanto en la tirotoxicosis como en el hipotiroidismo el cociente T3T/T4T está aumentado respecto a los individuos eutiroides. Este aumento es debido a un mayor incremento de T3T en la tirotoxicosis, y a una menor disminución de ésta frente a la T4T en el hipotiroidismo. *En general, la determinación de T3T es más sensible para el diagnóstico de hipertiroidismo, y la de T4T para el diagnóstico de hipotiroidismo.*

A veces no se mantiene la proporción entre los niveles de T3T y T4T, o incluso se modifican en sentido contrario. El síndrome de T3-toxicosis se caracteriza por aumento de la concentración de T3T, con T4T y T4L normales, debido a una secreción preferente de T3 por la glándula más que a la conversión periférica de T4 a T3. La ingestión de dosis farmacológicas de T3 produce tirotoxicosis con descenso marcado en los niveles de T4T y aumento del cociente T3T/T4T. Un patrón similar puede observarse en algunos pacientes tratados con anti-tiroideos, en los que puede normalizarse la T4T, pero no la T3T.

La causa más frecuente de discordancia entre los niveles de T3T y T4T es un descenso selectivo en los niveles de T3T como consecuencia de una menor conversión de T4 a T3 en los tejidos periféricos. Esto ocurre en numerosas enfermedades no tiroideas agudas o crónicas, así como en la deprivación calórica. Los niveles de T3T se encuentran incluso más bajos que en los pacientes con hipotiroidismo primario sin evidencia clínica de hipometabolismo (síndrome del "eutiroidismo enfermo").

Por último, algunos fármacos producen cambios en los niveles de T3T sin aparentes efectos metabólicos. Los glucocorticoides disminuyen los niveles de T3T al interferir la conversión periférica de T4. El fenobarbital reduce los niveles de T3T al estimular la degradación intracelular de la hormona. Otros fármacos tienen múltiples efectos, incluyendo inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo o inhibición de la hormonogénesis.

## T4 libre y T3 libre

La fracción libre de las hormonas es la que tiene actividad biológica, interaccionando a nivel intracelular con los receptores nucleares. Esta supone en realidad una mínima parte de la concentración total de hormonas (el 0,02% en el caso de T4L y el 0,2% en el caso de T3L). Sin embargo, el interés de su determinación radica en que tienen una mayor correlación con los efectos fisiológicos de la hormona, y que sus niveles no se ven afectados por enfermedades o fármacos

que alteran las concentraciones de proteínas ligadoras o la unión de estas a la T3 y T4.

Con pocas excepciones, los niveles de T4L y T3L están aumentados en la tirotoxicosis, disminuidos en el hipotiroidismo y normales en el eutiroidismo, incluso en presencia de modificación en los niveles de TBG. La T4L puede encontrarse normal, o incluso baja, en pacientes con T3-toxicosis, o tras la ingesta de dosis farmacológicas de T3. Ocasionalmente pueden encontrarse niveles aumentados o disminuidos de T4L en el curso de distintas enfermedades graves extratiroideas, sin anomalías aparentes en el estado metabólico dependiente de las hormonas tiroideas. En esta situación es más frecuente encontrar niveles disminuidos de T3L, como consecuencia de una menor conversión de T4 a T3 en los tejidos periféricos. Pueden encontrarse aumentados los niveles de T4L y T3L en ausencia de datos clínicos de hipermetabolismo en pacientes con resistencia a hormonas tiroideas.

La determinación de los niveles de T4L y T3L es técnicamente compleja. Los métodos de referencia constan de una primera fase de separación física de ambas fracciones –la libre y la que va unida a proteínas–. En una siguiente fase se requiere un inmunoensayo de muy alta sensibilidad para detectar las concentraciones de T4L en rango de picomoles, comparado con la hormona total, que se encuentra en concentraciones de nanomoles. La separación de ambas fracciones se puede hacer mediante diálisis de equilibrio, a través de una membrana semipermeable, por ultrafiltración, o por cromatografía de adsorción. Este último método se basa en la capacidad de la hormona libre de penetrar en el interior de columnas de Sephadex LH-20. La hormona ligada a proteínas es eluida antes de la fracción libre, que es detectada con un RIA sensible. Aunque estos métodos son considerados el patrón oro para la detección de hormona libre, su nivel de complejidad y el alto precio hacen que la mayoría de los laboratorios clínicos no disponga de esta técnica. Por este motivo, la mayor parte de los laboratorios clínicos utilizan *kits* comerciales que permiten estimar las concentraciones de T4L aunque no la miden directamente. Estos métodos son inmunoensayos comparativos en los que se utilizan calibradores cuyos valores han sido previamente asignados por algún método de referencia, como la diálisis de equilibrio. Los más utilizados son los inmunoensayos competitivos automatizados que utilizan la técnica del anticuerpo marcado. También están disponibles para la T3L, pero son menos utilizados. Los rangos de referencia con este tipo de inmunoensayos suelen ser 0,7-1,8 ng/dl (9-23 pmol/l) para T4L, y 23-50 ng/dl (3,5-7,7 pmol/l) para T3L<sup>5</sup>.

Por último, los métodos indirectos como el índice de T4L (*free T4 index*, FT4I) son menos utilizados en la actualidad. Se basan en una corrección matemática de la hormona total, teniendo en cuenta la concentración de TBG, que puede hacerse: a) mediante un inmunoensayo que mide TBG y calculando la *ratio* entre hormona total y TBG, y b) calculando el índice de ligazón de hormonas tiroideas o THBI (*thyroid hormone-binding index*). Clásicamente, este se obtenía a través de la prueba de captación de T3-resina (*T3-resin uptake*). La captación de T3 marcada por la resina es función inversa de la concentración de TBG en el suero problema. El THBI (o THBR, *thyroid hormone-binding ratio*) es el valor normalizado de la captación de T3 y su valor medio por de-

finición es 1, considerándose normal el rango de 0,83 a 1,16. El FT4I se obtiene multiplicando el valor de la hormona total (T4T) por THBI. Con este método se obtienen valores normales de FT4I y FT3I en presencia de anomalías leves en los niveles de TBG (por ejemplo, durante el embarazo), pero pueden dar valores anormales en anomalías congénitas de la TBG, FDH, o presencia de autoanticuerpos frente a hormonas tiroideas, y fármacos o enfermedades extratiroideas que afectan directa o indirectamente a la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas. Para terminar, la necesidad de realizar dos pruebas consecutivas para obtener el índice de hormona libre (determinación de los niveles de hormona total primero, seguido de la estimación de la concentración de TBG) disminuye el coste-efectividad<sup>6</sup>.

En resumen, ningún método o *kit* proporciona valores de T4L correctos en todas las situaciones en las que se han descrito alteraciones en la unión a proteínas.

## Autoanticuerpos específicos tiroideos

Las pruebas para la determinación de anticuerpos contra antígenos específicos tiroideos (TPO-Ab, Tg-Ab, anti-receptor de TSH [TR-Ab]) se utilizan en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes tiroideas (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto). Los métodos de medición de estos autoanticuerpos han evolucionado mucho desde los primeros métodos semicuantitativos de hemaglutinación y fijación del complemento hasta los automatizados inmunométricos actuales, más específicos y que utilizan antígenos recombinantes. Existen, no obstante, importantes diferencias en la sensibilidad y especificidad de los diversos métodos disponibles, que dificultan la realización de estudios comparativos<sup>7</sup>.

## Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea

Antes denominados anticuerpos anti-microsomales. El principal antígeno es la enzima peroxidasa, una proteína glucosilada de 100 kD localizada en los microsomas de la célula folicular tiroidea. Los TPO-Ab actúan probablemente como agente citotóxico en el proceso destructivo de la glándula, típico de la tiroiditis autoinmune. Hasta un 10% de adultos sanos eutiroideos puede presentar positividad de estos anticuerpos. En el estudio NHANES realizado en cerca de 17.000 sujetos sin antecedentes de enfermedad tiroidea, se detectaron en el 12,6% de los sujetos estudiados utilizando un inmunoensayo competitivo<sup>8</sup>. La presencia de autoanticuerpos detectables en individuos sanos puede reflejar la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune subclínica, pero también depende del límite de detección, que varía de unos métodos a otros. Los resultados deben expresarse en unidades internacionales (UI). Los TPO-Ab se detectan en el 70-80% de los pacientes con enfermedad de Graves, y en el 95% de pacientes con tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica o tiroiditis postparto. Los títulos más altos suelen encontrarse en la tiroiditis de Hashimoto, y pueden variar dependiendo del grado de actividad de la enfermedad. La prevalencia de TPO-Ab detectables está aumentada en pa-

cientes con enfermedades autoinmunes extratiroideas, como la diabetes mellitus tipo 1 o la anemia perniciosa.

No se aconseja su medición seriada una vez establecido el diagnóstico de enfermedad autoinmune tiroidea, ya que el objetivo del tratamiento es compensar la disfunción tiroidea asociada, y no modificar la respuesta inmunológica. Su presencia en individuos sanos eutiroideos se considera un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo primario en los siguientes años o décadas. En las mujeres en edad reproductora, también se han asociado a un riesgo mayor de infertilidad, aborto<sup>9</sup>, muerte fetal, preeclampsia, parto pretérmino, tiroiditis postparto y depresión.

## Anticuerpos anti-tiroglobulina

Fueron los primeros autoanticuerpos tiroideos identificados en las enfermedades tiroideas autoinmunes, en las que se asocian a la presencia de TPO-Ab. Pueden determinarse por ELISA y más recientemente por inmunoensayos de quimioluminiscencia. A pesar de la mayor sensibilidad de estos métodos, la variabilidad intermétodo es aún mayor que en los TPO-Ab. Son positivos en cerca del 60% de pacientes con tiroiditis de Hashimoto y en el 30% de pacientes con enfermedad de Graves. En individuos normales pueden ser positivos hasta en el 10%, y en el 3% de estos en ausencia de TPO-Ab y con función tiroidea normal. No se considera necesaria su determinación rutinaria añadida a la de TPO-Ab para evaluar la presencia de enfermedad autoinmune tiroidea, salvo en formas de presentación atípicas, como oftalmopatía o dermatopatía aisladas.

Su principal aplicación clínica está en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. La presencia de Tg-Ab interfiere la determinación de tiroglobulina (Tg), marcador tumoral del carcinoma tiroideo papilar o folicular. Por ello, las guías clínicas actuales recomiendan la utilización de una prueba sensible para detectar Tg-Ab antes de medir los niveles de Tg sérica. El 20% de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tiene Tg-Ab positivos por métodos de inmunoensayo. Además, las determinaciones seriadas de Tg-Ab pueden servir como parámetro independiente para valorar recidivas. Los pacientes tiroidectomizados por carcinoma tiroideo con Tg-Ab positivos suelen negativizar los niveles pocos años después de la cirugía. En estos pacientes la reaparición de los anticuerpos puede indicar la existencia de una recidiva, independientemente de que aumente o no la Tg sérica<sup>10</sup>.

## Anticuerpos anti-receptor de TSH

Son anticuerpos dirigidos contra epítomos del dominio extracelular del receptor de TSH, generalmente del subtipo IgG1. Existen dos clases de TR-Ab que pueden encontrarse en las enfermedades tiroideas autoinmunes: los estimulantes (TS-Ab), que causan el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves, y los inhibidores (TB-Ab), que bloquean la unión de TSH a su receptor. Pueden encontrarse aislados o en combinación, en la enfermedad de Graves (70-95%), y son más específicos que los TPO-Ab. Los TB-Ab pueden encontrarse en el 20% de los casos de tiroiditis de Hashimo-

to<sup>11</sup>. Las concentraciones relativas de las dos clases de TR-Ab pueden modular la severidad del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves, y pueden variar también en respuesta al tratamiento antitiroideo o al embarazo.

Su determinación es de utilidad en el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo sin otros datos de enfermedad de Graves (oftalmopatía, dermatopatía). También son utilizados para estimar el riesgo de remisión o recidiva en la enfermedad de Graves tratada con antitiroideos<sup>12</sup>, y para predecir el riesgo de disfunción tiroidea neonatal por el paso transplacentario de TR-Ab. Su relación con el curso de la oftalmopatía tiroidea es más discutida<sup>13</sup>.

Existen distintos métodos para su cuantificación; en el momento actual los más utilizados son los llamados ensayos de radioreceptor. Se basan en la competición entre la inmunoglobulina anormal y la TSH marcada con un radioisótopo ( $I^{125}$ ) por la unión a un receptor de TSH solubilizado procedente de células tiroideas porcinas o TSH recombinante humana expresada en células de mamífero<sup>14</sup>. Estos ensayos detectan tanto los anticuerpos estimulantes como los inhibidores, por lo que los anticuerpos detectados se denominan globalmente inmunoglobulinas inhibitoras de la unión al tiroideo (*thyroid binding inhibitory immunoglobulins*, TBII) o Ig que desplazan a la TSH (*thyrotropin-displacing immunoglobulins*, TDI)<sup>15</sup>. La diferenciación entre TS-Ab y TB-Ab sólo puede hacerse por métodos de bioensayo, que miden la producción de AMP cíclico en distintas líneas celulares que expresan el receptor de TSH.

## Tiroglobulina sérica

La Tg es una glucoproteína de 660 kD compuesta de dos subunidades idénticas unidas de forma no covalente. Constituye la prohormona de la T4 y T3, y por lo tanto sólo es sintetizada por las células tiroideas foliculares, y es cosecretada junto con la T4 y T3 a la circulación general. La determinación de la Tg en suero proporciona información acerca de la presencia o ausencia de tejido tiroideo normal o neoplásico. Por este motivo su aplicación clínica principal es la de servir como marcador tumoral en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado tiroideo (papilar o folicular) tras la tiroidectomía<sup>16</sup> (véase actualización "Carcinoma de tiroides").

La Tg es secretada tanto por las células tiroideas normales como por las neoplásicas, por lo que su determinación no tiene valor para el diagnóstico diferencial de cáncer tiroideo frente a la patología nodular tiroidea benigna (nódulos únicos o bocio multinodular).

La secreción de Tg está regulada por la TSH, por lo que existe una correlación positiva entre ambas. Niveles elevados de Tg reflejan aumento de la actividad secretora por estimulación tiroidea o por daño del tejido tiroideo. Valores altos de Tg sérica pueden encontrarse en diversas patologías tiroideas no tumorales como la enfermedad de Graves o la fase precoz de la tiroiditis subaguda. Niveles extremadamente altos de Tg son típicos del cáncer papilar o folicular metastásico. Cuando no existe tejido tiroideo o es escaso (atireosis congénita, posttiroidectomía) los niveles de Tg son bajos o indetectables, así como durante la administración de hormona tiroidea a dosis supresoras de la TSH.

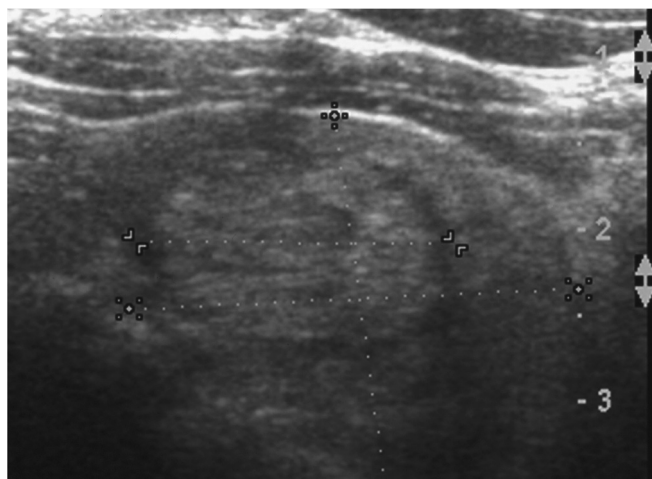


Fig. 1. Ecografía tiroidea. Proyección transversal del lóbulo izquierdo con nódulo de 20 mm de aspecto benigno. Nótese la hiperecogenicidad respecto al parénquima vecino, y el halo hipocóico que lo rodea.

Otras aplicaciones de la determinación de Tg sérica incluyen el diagnóstico diferencial de: a) adenocarcinoma metastásico de origen desconocido; b) en el hipotiroidismo neonatal, para diferenciar atireosis congénita de otras causas de hipotiroidismo, y c) diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis facticia.

Los métodos de medida de la Tg incluyen desde los más antiguos RIA, a los IRMA, ELISA e ICMA más actuales<sup>17</sup>. Son métodos específicos y capaces de detectar Tg en el 90% de los individuos sanos eutiroideos. La variabilidad intermétodo es elevada (30%), lo que debe ser tenido en cuenta al tomar decisiones por el clínico. Las determinaciones seriadas deben hacerse siempre con el mismo método, especialmente en pacientes con cáncer de tiroides. Antes de la determinación de Tg, debe comprobarse siempre la existencia en el suero de Tg-Ab. La presencia de TPO-Ab no interfiere la determinación de Tg. En individuos normales, la concentración de Tg sérica oscila desde < 1 a 25 ng/ml, con un valor medio de 5-10 ng/ml.

## Métodos de imagen tiroidea

### Ecografía tiroidea (ultrasonografía)

En el momento actual es la técnica de imagen más utilizada para obtener información anatómica del tiroides, fundamentalmente referida a la existencia, número, localización y características de los nódulos tiroideos (fig. 1). Sus ventajas incluyen una alta sensibilidad, la ausencia de radiaciones ionizantes y un precio asequible. Los métodos actuales permiten obtener imágenes tiroideas de alta resolución, utilizando frecuencias de ultrasonido de hasta 13 MHz. Esto permite detectar nódulos de tan sólo 2-3 mm de diámetro. La frecuencia de la ultrasonografía (US) se relaciona de forma directa con la resolución espacial y de forma inversa con la capacidad de profundizar en los tejidos.

La amplia difusión de esta técnica, unida a su alta sensibilidad, enfrenta al clínico a un problema cada vez más frecuente: la gran cantidad de nódulos tiroideos, clínicamente

silentes (no palpables, generalmente menores de 1-1,5 cm), detectados en ocasiones durante la evaluación mediante US de otras enfermedades no tiroideas<sup>18</sup>. La gran mayoría de estos “incidentalomas” tiroideos son benignos, pero el 5-7% puede albergar un carcinoma tiroideo.

Entre sus limitaciones hay que destacar su baja especificidad, ya que no existe buena correlación con los hallazgos histopatológicos, y la alta variabilidad interobservador para determinar cambios en el tamaño de los nódulos tiroideos<sup>19</sup>. No permite explorar la región retro e infraclavicular, por lo que no sirve para evaluar el bocio intratorácico.

Las aplicaciones actuales de la US incluyen:

1. Completar el estudio de pacientes con enfermedad nodular tiroidea, así como comprobar en su seguimiento si aumenta el número o tamaño de los nódulos.

2. Distinguir entre nódulos sólidos y quísticos.

3. Búsqueda de nódulos no palpables en individuos con riesgo alto de cáncer tiroideo (por ejemplo, por irradiación cervical durante la infancia o adolescencia).

4. Detectar recidivas cervicales no palpables o adenopatías en el seguimiento de pacientes tiroidectomizados por cáncer de tiroides.

5. Dirigir la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en el caso de nódulos no palpables o excesivamente pequeños, así como adenopatías cervicales sospechosas<sup>20</sup>.

6. Aumentar la sensibilidad de la PAAF de lesiones parcialmente quísticas o que han sido ya puncionadas sin obtener material suficiente para diagnóstico.

7. Evaluación de nódulos tiroideos coexistentes con hiperparatiroidismo antes de la paratiroidectomía.

Aunque no hay ningún dato ecográfico totalmente específico del cáncer tiroideo, se han señalado algunas características ecográficas que hacen al nódulo “sospechoso” de malignidad: a) nódulo hipoeoico respecto al parénquima normal; b) presencia de microcalcificaciones (aproximadamente 1 mm); c) márgenes irregulares; d) halo incompleto; e) vascularización central; f) altura mayor que anchura, y g) crecimiento documentado<sup>21</sup>.

## Gammagrafía tiroidea

La gammagrafía proporciona información morfofuncional tiroidea, aunque ha perdido terreno en los últimos años en favor de la ecografía y de las pruebas de laboratorio<sup>22</sup>.

Los isótopos más habitualmente utilizados son <sup>123</sup>I y especialmente el pertechnetato (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>) por su menor dosis de irradiación corporal, y porque permite obtener imágenes 20 minutos tras su administración. El <sup>131</sup>I se utiliza para la realización de rastreo corporal total para detectar metástasis funcionantes de cáncer tiroideo. Las células foliculares tiroideas captan también pertechnetato, pero sólo el yodo puede ser organificado y almacenado como Tg. En condiciones normales, el isótopo se distribuye de forma homogénea en ambos lóbulos, mientras que la captación parcheada puede encontrarse en la tiroiditis, o más típicamente en el bocio multinodular.

La principal utilidad de la gammagrafía tiroidea es el estudio del nódulo tiroideo solitario. Los nódulos pueden clasificarse, de

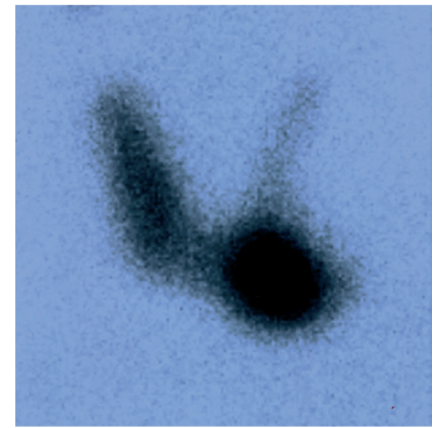


Fig. 2. Gammagrafía tiroidea (tecnecio). Se observa un nódulo hipercaptador en el polo inferior del lóbulo izquierdo, con anulación parcial del tejido tiroideo vecino.

acuerdo a su comportamiento en la gammagrafía, en hiperfuncionantes, hipofuncionantes o indeterminados (fig. 2). Hasta un 5% de los nódulos funcionantes con pertechnetato puede ser hipofuncionante con el yodo<sup>23</sup>. La diferenciación entre benignidad y malignidad no puede deducirse del comportamiento gammagráfico. No obstante, los nódulos hiperfuncionantes que anulan la captación del tejido tiroideo vecino (nódulos “autónomos”) y que se presentan con TSH suprimida, virtualmente siempre son benignos.

El rastreo corporal total se utiliza para detectar metástasis funcionantes de carcinoma tiroideo, conjuntamente con la determinación de los niveles séricos de Tg. Habitualmente se administran 2-10 mCi de <sup>131</sup>I tras la tiroidectomía total y con TSH máximamente estimulada (suspendiendo el tratamiento sustitutivo con L-tiroxina). Más recientemente, se utiliza el estímulo con TSH humana recombinante (rhTSH) para evitar la suspensión prolongada del tratamiento sustitutivo<sup>24</sup>.

Otras aplicaciones de la gammagrafía tiroidea son:

1. Detección de variantes anatómicas y localización de tejido tiroideo ectópico (hemigiagenesia tiroidea, tiroides lingual, *struma ovarii*).

2. Diagnóstico de la atireosis congénita.

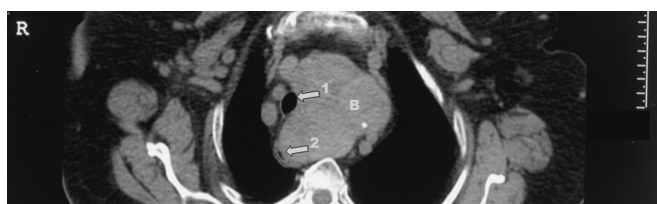
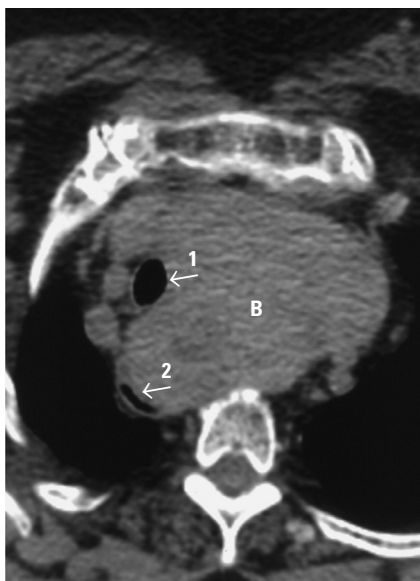
3. Determinar el origen de masas cervicales o mediastínicas anormales.

4. Evaluar la presencia de tejido residual tiroideo tras tiroidectomía.

La administración previa de compuestos yodados (por ejemplo, contrastes radiológicos) puede bloquear la captación del isótopo, y dar una imagen de gammagrafía “blanca”. Está absolutamente contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

## Tomografía axial computarizada y tomografía por emisión de positrones

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son los métodos radiológicos de elección para la evaluación del bocio con crecimiento intratorácico, así como en la evaluación de masas mediastínicas sospechosas de corresponder a un tiroides intratorácico. Proporcionan información anatómica precisa del grado de



**Fig. 3.** Arriba: imagen de tomografía axial computarizada correspondiente a un bocio gigante intratorácico (B). Abajo: corte realizado a nivel esternal, donde se aprecia el gran desplazamiento traqueal (flecha 1) y esofágico (flecha 2) a la derecha.

afectación o desplazamiento de las estructuras vecinas (fig. 3), imprescindible antes de la cirugía. La TAC también puede detectar pequeñas metástasis pulmonares de cáncer tiroideo, no visibles en la radiografía de tórax. La administración de contrastes yodados antes de la realización de la TAC interfiere en la captación posterior de <sup>131</sup>I, lo que debe ser tenido en cuenta en los pacientes a los que se va a realizar un rastreo o a administrar una dosis terapéutica de <sup>131</sup>I. Por último, TAC y RMN cada vez son más utilizadas en la evaluación de la oftalmopatía de la enfermedad de Graves.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa (FDG) es especialmente útil en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y alta sospecha de enfermedad residual o metastásica (Tg sérica elevada y rastreo corporal con <sup>131</sup>I negativo). En ellos, además de localizar la recidiva o metástasis, la PET puede proporcionar información pronóstica, existiendo correlación inversa entre la supervivencia y el índice glucolítico de las lesiones más activas<sup>25</sup>. La TAC-PET fusiona las imágenes de la PET con las de la TAC, permitiendo una localización más precisa. El estímulo con rhTSH puede incrementar la sensibilidad de la PET para detectar las metástasis<sup>26</sup>.

## Punción aspiración de tiroides

Aunque se han utilizado diferentes métodos para obtener tejido tiroideo por biopsia, en la actualidad la PAAF es el pro-

cedimiento más generalizado por la sencillez de la técnica, que requiere, sin embargo, una evaluación citológica correcta por un citopatólogo con experiencia.

Es considerada por muchos la técnica más sensible y específica para las lesiones tiroideas, con una precisión del 95%, un valor predictivo positivo del 89-98% y un valor predictivo negativo del 94-99%<sup>27</sup>.

Cuando los nódulos son difíciles de palpar y/o son sólo detectables por US u otra técnica de imagen, la PAAF puede combinarse con US tiroidea.

Existen cuatro categorías principales citológicas que se pueden obtener por la PAAF:

1. No diagnóstica; insuficiente tejido para hacer el diagnóstico.
2. Benigna; incluye el 70% de las punciones: adenomas coloides o macrofoliculares, tiroiditis linfocitaria crónica (Hashimoto), tiroiditis granulomatosa subaguda, tiroiditis subaguda, quistes tiroideos y enfermedad de Graves.
3. Indeterminada o sospechosa; incluye lesiones microfoliculares (neoplasias foliculares).
4. Malignas; representan el 5-10% de las punciones y se diagnostican como carcinoma papilar, carcinoma medular, linfomas tiroideos, cáncer anaplásico y metastásico.

Una limitación de esta técnica es la capacidad para diferenciar el cáncer folicular de los adenomas celulares o microfoliculares, por lo que aproximadamente un 20% de todas las PAAF se informa como indeterminada<sup>28</sup>. Se estima que para el diagnóstico de carcinoma folicular se requiere invasión capsular o vascular, lo que no puede observarse mediante esta técnica. Del 5 al 20% de estas lesiones microfoliculares se ha comprobado que era neoplasia maligna en el estudio histopatológico<sup>29</sup>. Un problema similar plantean las neoplasias de células de Hürthle, en las que la PAAF no puede distinguir adenomas benignos o carcinoma de célula de Hürthle. Estos últimos son más agresivos que los carcinomas foliculares diferenciados, con metástasis muchas veces resistentes a la terapia postquirúrgica. Se están estudiando diferentes aproximaciones para identificar las citologías malignas. Recientemente, se ha descrito que menos del 80% de los carcinomas foliculares presenta tinción positiva con peroxidasa en el estudio inmunohistoquímico. La utilidad en estudios experimentales de la combinación de la determinación de proteína C reactiva sérica con Tg y/o mRNA del receptor de TSH en el material de la PAAF requiere confirmación. Por último, diferentes marcadores celulares (galactina-3, ciclooxigenasa-2) han sido también evaluados en el estudio de estas lesiones<sup>30-32</sup>.

## Bibliografía

● Importante    ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larsen PR, Spencer CA. American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays. Clin Chem. 1991;37:2002-8.



2. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum TSH assays. *Clin Chem*. 1996;42:140-5.
3. ●● Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
4. Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? *N Engl J Med*. 1995;333:1562-3.
5. Sheehan CP, Christofides ND. One-step, labeled-antibody assay for measuring free thyroxin. Performance in a multicenter trial. *Clin Chem*. 1992;38:19-25.
6. Midgley JC. Direct and indirect free thyroxine assay methods: theory and practice. *Clin Chem*. 2001;47:1353.
7. Marcocci C, Chiovato L. Thyroid -directed antibodies. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's "The Thyroid". Philadelphia: JB Lippincott; 2000. p. 414-31.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum thyrotropin, thyroxine, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-99.
9. Bussen S, Steck T, Dietl J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Hum Reprod*. 2000;15:545-8.
10. Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1994;4:199-202.
11. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev*. 1988;9:106-21.
12. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid*. 1998;8:119-24.
13. Gerding MN, van der Meer JWC, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol*. 2000;52:267-71.
14. Schott M, Feldkamp J, Bathan C, Fritzen R, Scherbaum WA, Seissler J. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. *Horm Metab Research*. 2000;32:429-35.
15. Costagliola S, Morganthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:90-7.
16. ●● Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky B, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433-41.
17. ● Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24:841-63.
18. ● Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126:226-31.
19. Brauer VF, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R. Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid*. 2005;15:1169-75.
20. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid*. 2000;10:235-41.
21. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM*. 2007;100:29-35.
22. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2493-8.
23. Reschini E, Ferrari C, Castellani M, Matheoud M, Paracchi A, Marotta G. The trapping-only nodules of the thyroid gland: prevalence study. *Thyroid*. 2006;16:757-62.
24. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JS, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1997;337:888-96.
25. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:498-505.
26. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:91-5.
27. Clark DP, Faquin WC. Thyroid cytopathology. China: Springer; 2005. p. 1-29.
28. Hawkins F, Bellido D, Bernal C, Rigopoulou D, Ruiz Valdepeñas MP, Lazaro E, et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer*. 1987;59:1206-9.
29. Kelman AS, Rathana A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid*. 2001;11:271-7.
30. Henry JF, Denizot A, Porcelli A, Villafane M, Zoro P, García S, et al. Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration of thyroid nodules. *World J Surg*. 1994;18:529-34.
31. Wagner K, Arciaga R, Siperstein A, Milas M, Warshawsky I, Sethu S, et al. Thyrotropin receptor/thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood and fine-needle aspiration cytology: diagnostic synergy for detecting thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1921-4.
32. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol*. 1999;17:3494-502.

Páginas web

- [www.endotext.org/](http://www.endotext.org/)
- [www.thyroidmanager.org/](http://www.thyroidmanager.org/)
- [www.utdol.com/utd/login.do](http://www.utdol.com/utd/login.do)