

Universitat de València

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

La ecografía Doppler con flujo en color en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Enfermedad de Graves-Basedow.

PROGRAMA DOCTORADO 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Olalla Rubio Puchol

Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición.

DIRIGIDA POR:

Dr. D. Agustín Ángel Merchante Alfaro

Profesor asociado. Departamento Medicina. Facultad de Medicina y Odontología.

Universitat Jaume I Castelló.

Dr. D. Sergio Martínez Hervás

Profesor titular de Universidad. Departamento Medicina. Facultad Medicina y Odontología.

Universitat de València.

Octubre 2021

Universitat de València

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

La ecografía Doppler con flujo en color en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Enfermedad de Graves-Basedow.

PROGRAMA DOCTORADO 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Olalla Rubio Puchol

Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición.

DIRIGIDA POR:

Dr. D. Agustín Ángel Merchante Alfaro

Profesor asociado. Departamento Medicina. Facultad de Medicina y Odontología.

Universitat Jaume I Castelló.

Dr. D. Sergio Martínez Hervás

Profesor titular de Universidad. Departamento Medicina. Facultad Medicina y Odontología.

Universitat de València.

Octubre 2021

Dr. D. **Agustín Ángel Merchante Alfaro**. Profesor asociado. Departamento Medicina. Facultad de Medicina y Odontología. Universitat Jaume I Castelló.

Dr. D. **Sergio Martínez Hervás**. Profesor titular de Universidad. Departamento Medicina. Facultad Medicina y Odontología. Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada "**La ecografía Doppler con flujo en color en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Enfermedad de Graves-Basedow**", corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Olalla Rubio Puchol, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 12 de Octubre de 2021.



Dr D. Agustín Ángel Merchante Alfaro



Dr D. Sergio Martínez Hervás

Agradecimientos.

Al finalizar este trabajo, deseo expresar mi gratitud a aquellas personas que de alguna u otra forma han contribuido a su realización.

A Vicente, mi pareja, mi compañero, mi guía. Él me aporta calma, serenidad, y ha sido mi gran apoyo durante la realización de este proyecto. Sin él, no habría sido posible. Parte de esta tesis es tuya.

A Joan, mi hijo. Por quererme tal y como soy.

Al pequeño que viene en camino.

A Antonio y Concha, mis padres, por inculcarme el valor del sacrificio y el esfuerzo diario para poder conseguir nuestras metas. Por ser positivos y hacerme creer que puedo lograr lo que me proponga.

A Paula, mi hermana, por ser el alma de la familia.

A mis abuelos, que allá donde estén siempre me han ayudado y dado fuerzas para seguir.

A Ángel, porque sin su impulso no hubiese empezado este proyecto. Por ayudarme siempre que lo he necesitado.

A Sergio, porque sin su gran ayuda y paciencia, no habría logrado terminar este trabajo.

A Julio, Radiólogo, que me enseñó los secretos de la ecografía Doppler tiroidea.

A mis compañeros de trabajo del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Arnau de Vilanova de Valencia y Hospital Clínico Universitario de Valencia. De todos vosotros he aprendido mucho, gracias. A Sandra, por querer tanto nuestra especialidad y haberme contagiado durante mi residencia su entusiasmo por la ecografía. A Susana, por ayudarme con el proyecto durante mi baja maternal.

A mis amigos. A Leyre, que siempre me ha apoyado con la tesis y ayudado durante todos estos años. A Amparo y Marta, porque os siento siempre cerca. A Arnau, por estar siempre ahí, aunque ya casi no nos vemos.

A los pacientes, cuya atención clínica he compartido durante la realización de este trabajo. Ellos son siempre, el principal estímulo y los destinatarios de todo nuestro trabajo clínico e investigador.

Y a todas las personas que forman parte de mi vida y que, aunque ellas no lo sepan, han aportado su granito de arena durante estos seis años y han hecho que este trabajo vea la luz.

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

I. INTRODUCCIÓN.....	3
1. Enfermedad de Graves-Basedow.....	3
1.1. Definición y causas de tirotoxicosis.....	3
1.1.1. Tirotoxicosis con hipertiroidismo.....	3
1.1.2. Tirotoxicosis sin hipertiroidismo.....	3
1.1.3. Diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis.....	4
1.2. Definición de la EGB.....	4
1.3. Epidemiología de la EGB.....	5
1.4. Patogenia de la EGB.....	5
1.5. Manifestaciones clínicas de la EGB.....	6
1.5.1 Oftalmopatía de Graves.....	7
1.6. Diagnóstico de la EGB.....	8
1.6.1. Diagnóstico de laboratorio del hipertiroidismo.....	8
1.6.2. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo.....	9
1.6.2.1 Anticuerpos antirreceptor de TSH.....	10
1.6.2.2. Captación de yodo radioactivo.....	11
1.6.2.3. Gammagrafía con I-123 o Tecnecio-99m.....	11
1.7. Tratamiento de la EGB.....	12
1.7.1. Betabloqueantes.....	13
1.7.2. Antitiroideos de síntesis.....	13
1.7.2.1. Tipos y mecanismo de acción.....	13
1.7.2.2. Dosis de antitiroideos de síntesis.....	13
1.7.2.3. Pacientes candidatos a tratamiento con antitiroideos de síntesis.....	14
1.7.2.4. Seguimiento.....	15
1.7.2.5. Efectos adversos.....	15
1.7.2.5.1. Afectación hepática.....	16
1.7.2.5.2. Alteraciones cutáneas.....	16
1.7.2.5.3. Agranulocitosis.....	16
1.7.2.6. Duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis.....	17
1.7.2.7. Remisión y recidiva con antitiroideos de síntesis.....	18
1.7.3. Yodo radioactivo.....	19
1.7.3.1. Pacientes candidatos a yodo radioactivo.....	19

1.7.3.2. Ventajas y desventajas del yodo radioactivo.....	20
1.7.4. Cirugía tiroidea.....	20
1.7.4.1. Pacientes candidatos a cirugía tiroidea.....	20
1.7.4.2. Ventajas y desventajas de la cirugía tiroidea.....	21
2. Ecografía tiroidea.....	21
2.1. Generalidades.....	21
2.2. Ecografía tiroidea modo B con escala de grises en tiempo real.....	22
2.2.1. Volumen tiroideo.....	23
2.2.2. Ecogenicidad del parénquima.....	24
2.3. Ecografía Doppler tiroidea.....	25
2.3.1. Efecto Doppler.....	25
2.3.1.1 Representación de la señal Doppler cualitativa.....	26
2.3.1.2. Representación de la señal Doppler cuantitativa.....	27
2.3.2. Aspectos técnicos fundamentales.....	27
2.3.3. Parámetros Doppler usados en patología tiroidea.....	29
2.3.3.1. Parámetros cuantitativos.....	29
2.3.3.2. Parámetros cualitativos.....	32
3. Revisión de la literatura: La ecografía Doppler con flujo en color en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la EGB.....	33
3.1. La ecografía Doppler en el diagnóstico de la EGB.....	33
3.1.1. Estudios que evalúan la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB.....	35
3.1.1.1. Estudios que evalúan la velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con tiroiditis.....	35
3.1.1.2. Estudios que evalúan la velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con tiroiditis.....	36
3.1.1.3. Estudios que evalúan la velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con sujetos control.....	36
3.1.1.4. Estudios que evalúan la velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con sujetos control.....	36
3.1.2. Estudios que evalúan la arteria tiroidea superior en el diagnóstico de la EGB.....	37
3.1.2.1. Estudios que evalúan la velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea superior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con tiroiditis.....	37
3.1.2.2. Estudios que evalúan la velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea superior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con tiroiditis.....	39

3.1.3. Estudios que evalúan el patrón vascular intratiroideo en el diagnóstico de la EGB	39
3.1.4. Estudios que evalúan el índice de resistencia e índice de pulsatilidad en el diagnóstico de la EGB.	40
3.2. Evolución de la vascularización durante el transcurso de la EGB.	40
3.3. Factores predictivos de aumento de vascularización en la EGB.....	41
3.3.1. Anticuerpos antirreceptor de TSH.....	41
3.3.2. TSH.	42
3.3.3. T4L y/o T3L.	42
3.3.4. Volumen tiroideo.	43
3.3.5. Hipoecogenicidad tiroidea.	43
3.3.6. Presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca.	43
3.3.7. Captación en la gammagrafía tiroidea.....	43
3.3.8. Parámetros clínicos.....	43
3.3.9. Otros parámetros analíticos.....	44
3.3.10. Factores histopatológicos.	44
3.4. La ecografía Doppler en el tratamiento de la EGB.	44
3.5. Factores predictores de recidiva en la EGB.	45
3.5.1 Edad.....	45
3.5.2 Sexo.....	46
3.5.3. Tabaco.....	48
3.5.4. Oftalmopatía de Graves.....	48
3.5.5 TSH, T4L y T3L.....	49
3.5.6. Ratio T3/T4.	51
3.5.7. Tiempo en normalizar la TSH.	51
3.5.8. Tiempo de tratamiento.....	51
3.5.9. Anticuerpos antirreceptor de TSH.....	53
3.5.10. Volumen tiroideo.....	55
3.5.11. Ecogenicidad tiroidea.	57
3.5.12. Velocidad de pico sistólico.	58
3.5.13. Velocidad de pico diastólico.	59
3.5.14. Índice de resistencia e índice de pulsatilidad.	60
3.5.15. Scores predictivos, revisiones sistemáticas y metaanálisis de factores de riesgo y recidiva de la EGB.	60

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	65
III. HIPÓTESIS.....	69
IV. OBJETIVOS.....	73
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	77
1. Diseño del estudio.....	77
1.1. Tipo de estudio.....	77
1.2. Sujetos de estudio.....	77
1.3. Criterios de selección.....	77
1.3.1. Criterios de inclusión.....	77
1.3.2. Criterios de exclusión.....	78
1.4. Procedimiento.....	78
1.4.1. Fase 1. En esta fase se incluyen los pacientes con EGB y los pacientes con tiroiditis.....	78
1.4.2. Fase 2. En esta fase se incluyen solo los pacientes con EGB.....	79
2. Parámetros recogidos.....	79
2.1. Variables personales y antropométricas.....	79
2.2. Variables clínicas.....	79
2.3. Variables analíticas.....	80
2.4. Parámetros ecográficos.....	81
2.5. Gammagrafía tiroidea.....	83
3. Consideraciones éticas.....	84
4. Análisis estadístico.....	84
VI. RESULTADOS.....	87
1. Descripción de la muestra: características basales.....	87
1.1. Variables personales y antropométricas.....	88
1.2. Variables clínicas.....	88
1.3. Variables analíticas.....	89
1.4. Parámetros ecográficos.....	89
1.5. Gammagrafía tiroidea.....	95
2. Evaluación de la ecografía Doppler en el diagnóstico de la EGB.....	96
2.1. Curva COR de la gammagrafía tiroidea con Tecnecio-99m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.....	96
2.2. Curva COR de los TRAb para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.....	97

2.3. Curva COR de la velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.	98
2.4. Curva COR de la velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.	99
2.5. Curva COR de la velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.	100
2.6. Curva COR de la velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.	101
2.7. Curva COR del índice de resistencia medio de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.	102
2.8. Curva COR del índice de resistencia medio de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.	103
2.9. Curva COR del índice de pulsatilidad medio de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.	104
2.10. Curva COR del índice de pulsatilidad medio de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.	105
3. Correlación entre la vascularización y el resto de los parámetros ecográficos, analíticos y clínicos.	106
3.1. Correlaciones en el grupo completo (control, EGB y tiroiditis).	106
3.1.1. Correlación entre los parámetros ecográficos.	106
3.1.2. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos.	106
3.1.3. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos.	107
3.2. Correlaciones en el grupo de EGB.	107
3.2.1. Correlación entre los parámetros ecográficos.	107
3.2.2. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos.	108
3.2.3. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos.	108
3.3. Correlaciones en el grupo tiroiditis.	109
3.3.1. Correlación entre los parámetros ecográficos.	109
3.3.2. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos.	109
3.3.3. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos.	109
4. Asociación entre el flujo tiroideo y la dosis de tiamazol para establecer el eutiroidismo.	110
4.1. Correlación entre parámetros ecográficos basales, analíticos basales, dosis de tiamazol basal y parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo.	111
4.2. Correlación entre parámetros ecográficos basales, analíticos basales, dosis de tiamazol basal y datos analíticos y dosis de tiamazol en la visita de eutiroidismo.	111

4.3. Correlación entre datos ecográficos en la visita de eutiroidismo y dosis de tiamazol para conseguir el eutiroidismo.	112
4.4. Datos ecográficos y analíticos basales y dosis bajas o altas de tiamazol en la visita de eutiroidismo.	112
4.5. Correlación entre datos ecográficos y analíticos basales y mayor necesidad de tiamazol en la visita de eutiroidismo.	113
5. Asociación entre el flujo tiroideo y la dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.	113
5.1. Correlación entre datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita basal y la dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.	113
5.2. Correlación entre datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita de eutiroidismo y dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.	114
5.3. Datos ecográficos y analíticos basales y mayor o menor necesidad de dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.	115
5.4. Correlación entre datos ecográficos y analíticos basales y mayor o menor necesidad de dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.	115
6. Valor de la ecografía Doppler y el resto de los parámetros clínicos y analíticos en el momento del diagnóstico de la EGB en la predicción de recidiva de la EGB.	116
6.1. Parámetros ecográficos, clínicos y analíticos de la visita basal en función de presencia o no de recidiva de la EGB.	116
6.2. Diferencias en necesidad tratamiento y tiempo tratamiento entre grupo recidiva y no recidiva de la EGB.	117
6.3. Correlación entre los parámetros analíticos en la visita basal y recidiva de la EGB.	117
6.4. Correlación entre los parámetros ecográficos en la visita basal y recidiva de la EGB.	117
6.5. Correlación entre parámetros clínicos basales y recidiva de la EGB.	118
6.6. Correlación entre parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo y recidiva de la EGB.	118
7. Valor de la ecografía Doppler y de los parámetros analíticos en el momento de suspender el tratamiento con tiamazol en la predicción de recidiva de la EGB.	119
7.1. Parámetros ecográficos y analíticos en el momento de suspender el tratamiento con tiamazol en función de presencia o no de recidiva de la EGB.	119
7.2. Correlación entre los parámetros analíticos en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y recidiva de la EGB.	119
7.3. Correlación entre los parámetros ecográficos en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y recidiva de la EGB.	119
8. Evolución del flujo tiroideo y los parámetros analíticos a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.	120

8.1. Evolución del volumen tiroideo a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.	120
8.2. Evolución de la VPS m ATI a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.....	120
8.3. Evolución de la VPD m ATI a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.	121
8.4. Evolución de los parámetros analíticos (TSH, T4L y TRAb) a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.....	121
VII. DISCUSIÓN.....	125
1. Valor de la ecografía Doppler tiroidea en el diagnóstico diferencial entre la EGB y la tiroiditis.....	125
2. Relación entre la vascularización tiroidea y el resto de los parámetros ecográficos, clínicos y analíticos.....	128
3. Valor de la ecografía Doppler tiroidea en la planificación de la dosis con antitiroideos de síntesis en la EGB.	130
4. Valor de la ecografía Doppler tiroidea en la predicción de recidiva de la EGB.....	132
5. Evolución del flujo tiroideo a lo largo de la EGB.....	134
VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PUNTOS FUERTES.....	139
IX. CONCLUSIONES.....	143
X. BIBLIOGRAFÍA.	147
XI. ANEXOS.....	157
ANEXO 1. Informe del Comité Ético.	157
ANEXO 2. Hoja de información al paciente.	159
ANEXO 3. Consentimiento informado.	161
ANEXO 4. Cuaderno de recogida de datos.....	162
ANEXO 5. Certificado acreditación en ecografía tiroidea.....	166

Abreviaturas.

Abreviatura	Significado
A	Velocidad sistólica máxima
ABC	Área bajo la curva
Ac TPO	Anticuerpos antiperoxidasa
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
AP	Anteroposterior
ATA	American Thyroid Association
ATI	Arteria tiroidea inferior
ATS	Arteria tiroidea superior
B	Velocidad diastólica final o mínima
BMN	Bocio multinodular
CAS	Clinical Activity Score
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COR	Característica operativa del receptor
CV	Coefficiente de Variación
D	Derecha
DM-1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM-2	Diabetes Mellitus tipo 2
E	Especificidad
EEUU	Estados Unidos de América
EGB	Enfermedad de Graves-Basedow
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ETA	European Thyroid Association
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardíaca
FPR	Frecuencia repetición del pulso
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GPT	Transaminasa glutámico pirúvica
GREAT	Graves' Recurrent Events After Therapy
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión arterial
I	Izquierda
IC	Intervalo confianza
IgE	Inmunoglobulina E
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (Somatomedina C)
IMC	Índice de Masa Corporal
IP	Índice de Pulsatibilidad
IP m	Índice de Pulsatibilidad medio
IR	Índice de Resistencia
IR m	Índice de Resistencia medio

I-123	Yodo-123
I-131	Yodo-131
keV	Kilo-electronvolts
L	Longitudinal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
lpm	Latidos por minuto
l.s.n.	Límite superior normalidad
M	Velocidad media
mCi	Milicurios
MHz	Megahercio
n.s.	No significativa
OG	Oftalmopatía de Graves
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
PTU	Propiltiuracilo
RAIU	Captación yodo radioactivo
RR	Riesgo relativo
S	Sensibilidad
T	Transversal
TBF	Tissue Blood Flow
TBII	Inmunoglobulina inhibitoria de la unión a tirotropina
Tecnecio-99m	Tecnecio 99 pertechnetato
Tg	Tiroglobulina
TI-RADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System
TRAb	Anticuerpos antirreceptor de TSH
TSAb	Inmunoglobulina estimulante de tiroides
TSI	Inmunoglobulina estimulante de tiroides
TSH	Tirotropina
T3	Triyodotironina
T3L	Triyodotironina libre
T3T	Triyodotironina total
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina libre
T4T	Tiroxina total
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VSG	Velocidad de sedimentación globular
VPD	Velocidad de pico diastólico
VPD-ATI	Velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior
VPD-ATS	Velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea superior
VPD m ATI	Velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VPS	Velocidad de pico sistólico
VPS-ATI	Velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior

VPS-ATS	Velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea superior
VPS m ATI	Velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior
VPS m ATS	Velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea superior
vs	versus

Índice de tablas.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis.	4
Tabla 2. Manifestaciones de la EGB.	6
Tabla 3. Valoración actividad de la OG: Índice CAS.	7
Tabla 4. Valoración de la gravedad de la OG: clasificación de EUGOGO.	8
Tabla 5. Mecanismo de acción de los antitiroideos de síntesis.	13
Tabla 6. Dosis inicial de metimazol en función de niveles de T4L.	14
Tabla 7. Efectos adversos de los antitiroideos de síntesis.	16
Tabla 8. Estudios que evalúan el tiempo en el que se produce la recidiva tras un primer ciclo con antitiroideos de síntesis.	19
Tabla 9. Ventajas y desventajas del I-131.	20
Tabla 10. Ventajas y desventajas de la cirugía tiroidea.	21
Tabla 11. Patrón vascular intratiroideo en el mapeado Doppler según la clasificación de Vitti.	32
Tabla 12. Estudios que evalúan la VPS-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.	35
Tabla 13. Estudios que evalúan la VPD-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.	36
Tabla 14. Estudios que evalúan la VPS-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con sujetos control.	36
Tabla 15. Estudios que evalúan la VPD-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con sujetos control.	37
Tabla 16. Estudios que evalúan la VPS-ATS en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.	38
Tabla 17. Estudios que evalúan la VPD-ATS en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.	39
Tabla 18. El aumento de vascularización en los pacientes con EGB es independiente del aumento de las hormonas tiroideas.	42
Tabla 19. Estudios que analizan la edad como factor predictor de recidiva de la EGB.	46
Tabla 20. Estudios que analizan el sexo como factor predictor de recidiva de la EGB.	47
Tabla 21. Estudios que analizan el tabaco como factor predictor de recidiva de la EGB.	48
Tabla 22. Estudios que analizan la OG como factor predictor de recidiva de la EGB.	49
Tabla 23. Estudios que analizan la TSH, T4L y T3L como factor predictor de recidiva de la EGB.	50
Tabla 24. Estudios que analizan la ratio T3/T4 como factor predictor de recidiva de la EGB. ...	51

Tabla 25. Estudios que analizan el tiempo en normalizar la TSH como factor predictor de recidiva de la EGB.....	51
Tabla 26. Estudios que analizan el tiempo de tratamiento como factor predictor de recidiva de la EGB.....	52
Tabla 27. Estudios que analizan los TRAb como factor predictor de recidiva de la EGB.	55
Tabla 28. Estudios que analizan el volumen tiroideo como factor predictor de recidiva de la EGB.....	57
Tabla 29. Estudios que analizan la VPD como factor predictor de recidiva de la EGB.....	59
Tabla 30. Parámetros incluidos en el score GREAT y el GREAT+.	61
Tabla 31. Recurrencia de la EGB en función del score GREAT y GREAT+.	61
Tabla 32. Índice Wayne: Score de síntomas y signos para el diagnóstico de hipertiroidismo.	80
Tabla 33. Variables personales y antropométricas.	88
Tabla 34. Variables clínicas.....	89
Tabla 35. Variables analíticas.	89
Tabla 36. Volumen tiroideo y ecogenicidad del parénquima.....	89
Tabla 37. Nódulos tiroideos.	90
Tabla 38. Comparación de los parámetros Doppler cuantitativos entre la arteria tiroidea inferior derecha e izquierda en grupo control.	90
Tabla 39. Comparación de los parámetros Doppler cuantitativos entre la arteria tiroidea inferior derecha e izquierda en grupo con EGB.....	90
Tabla 40. Comparación de los parámetros Doppler cuantitativos entre la arteria tiroidea inferior derecha e izquierda en grupo con tiroiditis.	90
Tabla 41. Parámetros Doppler cuantitativos.	91
Tabla 42. Patrón vascular intratiroideo en el mapeado Doppler.....	91
Tabla 43. Gammagrafía tiroidea.....	95
Tabla 44. Correlación entre los parámetros ecográficos en el grupo completo (control, EGB, tiroiditis).	106
Tabla 45. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos en el grupo completo (control, EGB, tiroiditis).....	106
Tabla 46. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos en el grupo completo (control, EGB, tiroiditis).....	107
Tabla 47. Correlación entre los parámetros ecográficos en el grupo de EGB.....	107
Tabla 48. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos en el grupo de EGB.	108
Tabla 49. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos en el grupo de EGB.	108
Tabla 50. Correlación entre los parámetros ecográficos en el grupo de tiroiditis.....	109

Tabla 51. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos en el grupo de tiroiditis.	109
Tabla 52. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos en el grupo de tiroiditis..	109
Tabla 53. Datos clínicos, ecográficos y analíticos en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.....	110
Tabla 54. Correlación entre parámetros ecográficos basales, analíticos basales, dosis de tiamazol basal y parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB. ...	111
Tabla 55. Correlación entre parámetros ecográficos basales, analíticos basales, dosis de tiamazol basal, datos analíticos y dosis de tiamazol en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.....	111
Tabla 56. Correlación entre datos ecográficos visita eutiroidismo y dosis de tiamazol para conseguir el eutiroidismo en el grupo de EGB.....	112
Tabla 57. Datos ecográficos y analíticos basales y dosis bajas o altas de tiamazol en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.....	112
Tabla 58. Correlación entre datos ecográficos y analíticos basales y mayor necesidad de tiamazol en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.....	113
Tabla 59. Correlación entre datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita basal y la dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.	113
Tabla 60. Correlación entre datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita de eutiroidismo y dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.	114
Tabla 61. Datos ecográficos y analíticos basales y mayor o menor necesidad de dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.....	115
Tabla 62. Correlación entre datos ecográficos y analíticos basales y mayor o menor necesidad de dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.....	115
Tabla 63. Parámetros ecográficos, clínicos y analíticos de la visita basal en función de presencia o no de recidiva de la EGB.....	116
Tabla 64. Diferencias en necesidad tratamiento y tiempo tratamiento entre grupo recidiva y no recidiva de la EGB.	117
Tabla 65. Correlación entre el tiempo de tratamiento y la presencia de recidiva de la EGB..	117
Tabla 66. Correlación entre los parámetros analíticos en la visita basal y recidiva de la EGB.	117
Tabla 67. Correlación entre los parámetros ecográficos en la visita basal y recidiva de la EGB.	117
Tabla 68. Correlación entre parámetros clínicos basales y recidiva de la EGB.....	118
Tabla 69. Correlación entre parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo y la presencia o no de recidiva de la EGB.	118
Tabla 70. Parámetros ecográficos y analíticos en el momento de suspender el tratamiento con tiamazol en función de presencia o no de recidiva de la EGB.....	119

Tabla 71. Correlación entre los parámetros analíticos en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y recidiva de la EGB.....	119
Tabla 72. Correlación entre los parámetros ecográficos en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y recidiva de la EGB.....	119
Tabla 73. Evolución del volumen tiroideo a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB. Comparación con grupo control y grupo tiroiditis.....	120
Tabla 74. Evolución de la VPS m ATI a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB. Comparación con grupo control y grupo tiroiditis.....	121
Tabla 75. Evolución de la VPD m ATI a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB. Comparación con grupo control y grupo tiroiditis.....	121
Tabla 76. Evolución de los parámetros analíticos (TSH, T4L y TRAb) a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.....	122
Tabla 77. Revisión de la literatura de la comparación del volumen tiroideo en la EGB comparado con pacientes con tiroiditis o controles.....	126
Tabla 78. Estudios que evalúan la curva COR de la VPS-ATI en el diagnóstico de la EGB comparando con la tiroiditis.	127
Tabla 79. Estudios que evalúan la curva COR de la VPD-ATI en el diagnóstico de la EGB comparando con la tiroiditis.	128

Índice de figuras.

Figura 1. Ecografía tiroidea de glándula tiroides normal.....	22
Figura 2. Medición volumen tiroideo.....	23
Figura 3. Ecogenicidad de una glándula tiroides normal.....	24
Figura 4. Corte transversal del lóbulo tiroideo derecho. Parénquima hipoecogénico.....	25
Figura 5. Doppler color o Doppler con flujo en color.	26
Figura 6. Power color o Doppler potencia o Power Doppler.....	27
Figura 7. Doppler espectral.....	27
Figura 8. Doppler espectral II.....	28
Figura 9. Representación esquemática vascularización tiroidea.	30
Figura 10. Parámetros Doppler cuantitativos.	31
Figura 11. Imagen de TBF calculado en la imagen longitudinal del lóbulo tiroideo derecho. .	31
Figura 12. Corte longitudinal del lóbulo tiroideo derecho con patrón vascular III según la clasificación de Vitti.....	32
Figura 13. Clasificación TI-RADS.....	82
Figura 14. Descripción de la muestra.....	87
Figura 15. VPS m ATI basal en el grupo control, EGB y tiroiditis.....	92
Figura 16. VPD m ATI basal en el grupo control, EGB y tiroiditis.....	93
Figura 17. IR m basal en el grupo control, EGB y tiroiditis.	94
Figura 18. IP m basal en el grupo control, EGB y tiroiditis.....	95
Figura 19. Curva COR de la gammagrafía tiroidea con Tecnecio-99m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.....	96
Figura 20. Curva COR de los TRAb para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.....	97
Figura 21. Curva COR de la VPS m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.....	98
Figura 22. Curva COR de la VPS m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.....	99
Figura 23. Curva COR de la VPD m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.....	100
Figura 24. Curva COR de la VPD m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.....	101
Figura 25. Curva COR del IR m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.....	102

Figura 26. Curva COR del IR m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.
..... 103

Figura 27. Curva COR del IP m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control
+ tiroiditis..... 104

Figura 28. Curva COR del IP m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.
..... 105

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN.

1. Enfermedad de Graves-Basedow.

1.1. Definición y causas de tirotoxicosis.

La tirotoxicosis es un término que hace referencia a un estado clínico resultante de una acción inapropiadamente elevada de las hormonas tiroideas en los tejidos debido generalmente a unos niveles inapropiadamente altos de hormonas tiroideas en los tejidos¹.

1.1.1. Tirotoxicosis con hipertiroidismo.

El hipertiroidismo es una forma de tirotoxicosis debido a una síntesis y secreción inapropiadamente alta de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroidea^{1,2}. Se caracteriza por captación normal o alta de yodo radioactivo².

El hipertiroidismo puede ser clínico o subclínico. Se define hipertiroidismo clínico cuando la tirotropina (TSH) está disminuida y la tiroxina libre (T4L) y/o triyodotironina libre (T3L) están elevadas. Se define hipertiroidismo subclínico cuando la TSH está disminuida y la T4L y la T3L están en rango de normalidad³.

La prevalencia del hipertiroidismo clínico es del 0,5-0,8% en Europa y del 0,5% en Estados Unidos (EEUU)². En áreas yodo suficientes, la causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves-Basedow (EGB) (80%), seguido del bocio multinodular (BMN) tóxico y del adenoma tóxico². El hipertiroidismo parece ser ligeramente más frecuente en la raza blanca que en otras razas².

1.1.2. Tirotoxicosis sin hipertiroidismo.

La tirotoxicosis sin hipertiroidismo está causada por fuentes extratiroideas de hormona tiroidea o por liberación de hormona tiroidea preformada a la circulación. Se caracteriza por una captación baja de yodo radioactivo². La tirotoxicosis sin hipertiroidismo es menos frecuente que el hipertiroidismo y es generalmente transitoria. Las causas de tirotoxicosis son^{1,2}:

- Tiroiditis con liberación de hormonas preformadas a la circulación (tiroiditis silente, postparto y subaguda).
- Tirotoxicosis inducida por fármacos (litio, interferón α y amiodarona).
- Tirotoxicosis facticia o yatrogénica por ingestión de excesivas cantidades de hormona tiroidea.
- Fuentes extratiroideas endógenas de hormona tiroidea (struma ovarii, cáncer de tiroides con metástasis funcionales o tumor ovárico con tejido tiroideo funcional).

1.1.3. Diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis.

En los pacientes con tirotoxicosis se debe realizar el diagnóstico diferencial entre diversas entidades, las principales, se recogen en la tabla 1⁴.

Enfermedad	Características	Función tiroidea	Captación radioyodo	Otras exploraciones
EGB	Síntomas y signos de EGB (ver apartado 1.5).	T4 y T3 elevadas (generalmente más elevación de T3 que T4).	Captación elevada homogénea y simétrica.	Elevación TRAb.
Tiroiditis silente	Síntomas de hipertiroidismo leve de corta duración. Periodo postparto.	T4 y T3 elevadas (generalmente igual elevación de T3 que T4).	Baja captación.	Ac TPO generalmente positivos.
Tiroiditis subaguda	Dolor en lecho tiroideo. Síntomas de hipertiroidismo de corta duración. Tras infección vírica.	T4 y T3 elevadas (generalmente igual elevación de T3 que T4).	Baja captación.	Autoinmunidad tiroidea generalmente negativa.
Bocio multinodular tóxico	Variabilidad en inicio y gravedad. Zonas yodo suficientes: más frecuente en gente de avanzada edad. Zonas yodo deficientes: más frecuente en gente joven.	Elevación de T3. T4 puede estar baja, normal o alta.	Captación aumentada con distribución parcheada.	Autoinmunidad tiroidea generalmente negativa.
Nódulo solitario hiperfuncionante	Variabilidad en inicio y gravedad. Aumenta con la edad. Más frecuente en mujeres.	Elevación de T3. T4 puede estar baja, normal o alta.	Captación aumentada focal en el nódulo hiperfuncionante y supresión del resto de la glándula.	Autoinmunidad tiroidea generalmente negativa.
Hipertiroidismo inducido por yodo	Rápido inicio de síntomas tras exposición al exceso de yodo (contraste, medicación).	Elevación de T3. T4 puede estar baja, normal o alta.	Captación variable, dependiendo de la dosis, forma del yodo y el tiempo requerido para la excreción.	Normalmente en el seno de un bocio multinodular de base o en áreas de yodo deficiencia.
Ingesta exógena de hormona tiroidea	Síntomas variables, relacionados con la duración de la ingestión.	Refleja el contenido del preparado de hormona tiroidea, normalmente elevación T4.	Baja captación.	Tg sérica generalmente baja.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis.

EGB: Enfermedad de Graves-Basedow. T4: tiroxina. T3: triyodotironina. TRAb: anticuerpos antirreceptor de TSH. Ac TPO: anticuerpos antiperoxidasa. Tg: tiroglobulina.

1.2. Definición de la EGB.

La EGB es una enfermedad autoinmune órgano específica cuyas manifestaciones mayores se deben a autoanticuerpos circulantes que estimulan el receptor de TSH dando lugar a hipertiroidismo y bocio. Puede acompañarse de orbitopatía infiltrativa y oftalmopatía y, ocasionalmente, de dermatopatía infiltrativa⁵. La histología tiroidea es compatible con una tiroiditis autoinmune con presencia de infiltrado linfocítico⁵.

La EGB fue descrita por primera vez por Parry en 1825, pero se conoce como EGB debido a la gran cantidad de publicaciones que realizaron estos dos médicos en relación a la enfermedad⁵.

1.3. Epidemiología de la EGB.

La EGB afecta aproximadamente al 0,5% de la población^{2,4}. La EGB es la causa más prevalente de hipertiroidismo en áreas yodo suficientes, con 20-30 casos anuales por 100.000 individuos⁶. El 3% de mujeres y el 0,5% de hombres desarrollan EGB durante su vida⁶.

La ratio mujer/hombre se sitúa entre 5:1 y 10:1⁴. La concordancia de EGB entre gemelos monocigotos es del 17-35%^{2,4}, sugiriendo una baja penetrancia. El pico de incidencia se sitúa entre los 30 y 50 años de edad, aunque puede ocurrir a cualquier edad⁷. El 30% de pacientes con EGB tienen antecedentes familiares que también tienen EGB o tiroiditis de Hashimoto⁶.

1.4. Patogenia de la EGB.

La causa de la EGB se considera que es multifactorial. Se produce como consecuencia de la pérdida de la inmunotolerancia y el desarrollo de autoanticuerpos que estimulan las células tiroideas foliculares debido a su unión con el receptor de TSH².

Se postulan diversos factores que podrían ser desencadenantes de la EGB⁷:

- Genéticos. Se han identificado genes que confieren una mayor susceptibilidad a desarrollar la EGB, como por ejemplo genes que codifican para tiroglobulina o para el receptor de TSH. Se ha identificado hipermetilación de varios genes, incluyendo aquellos que codifican para el receptor de TSH y proteínas implicadas en la señalización de células T.
- Factores ambientales, como la ingesta dietética de yodo, tabaquismo, sexo femenino, infecciones y estrés emocional.
- El tratamiento con alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti CD52, puede inducir EGB.

El hipertiroidismo por EGB se produce por la presencia de autoanticuerpos activadores IgG1 que se unen y activan el receptor de TSH. La generación oligoclonal de estos anticuerpos, principalmente por las células B intratiroideas, refleja el origen autoinmune de la enfermedad. Esta activación estimula la hipertrofia e hiperplasia folicular, causando aumento de tamaño de la glándula tiroidea. Estos anticuerpos estimulan la producción de hormonas tiroideas sin tener el control del eje hipotálamo hipofisario⁷.

El receptor de TSH también interacciona con los receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en la superficie de los tirocitos y de los fibroblastos orbitarios, por lo que la interacción de los anticuerpos antirreceptor de TSH activa ambos receptores⁶.

Los linfocitos T y B también son necesarios para el desarrollo de la EGB. Las células epiteliales tiroideas expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II que tienen el potencial de presentar antígenos a los linfocitos T. Las células infiltrantes como las células B y T y las células presentadoras de antígeno producen interleuquinas 1 β , 6 y 12; interferón-gamma; factor necrosis tumoral α ; ligando CD40 y otras citoquinas. Estas citoquinas, activan y mantienen la inflamación y alteran el comportamiento de las células epiteliales tiroideas.

Además de los autoanticuerpos activadores, también existen los autoanticuerpos bloqueadores del receptor de TSH que pueden llevar a hipotiroidismo. El balance entre autoanticuerpos estimuladores y bloqueadores determinan los niveles de hormonas tiroideas⁷.

Además de los anticuerpos antirreceptor de TSH, con frecuencia los pacientes con EGB presentan anticuerpos contra la Tg y la peroxidasa tiroidea. Estos anticuerpos no tienen rol patológico en la EGB⁷.

1.5. Manifestaciones clínicas de la EGB.

Los síntomas de la EGB incluyen pérdida de peso, intolerancia al calor, temblor, insomnio, aumento de la frecuencia de deposiciones, debilidad muscular proximal, irregularidad menstrual, irritabilidad, disfunción eréctil, ginecomastia y reducción de la libido. Además, se asocia con una disminución en la calidad de vida debido a que los niveles elevados de hormonas tiroideas producen alteraciones del sueño y labilidad emocional y alteraciones cosméticas (bocio y oftalmopatía)⁴. Los síntomas más comunes son pérdida de peso, fatiga, intolerancia al calor, temblor y palpitaciones, ocurriendo en más del 50% de los pacientes.

Los signos de la EGB incluyen taquicardia, bocio, hiperreflexia, proptosis y exoftalmos. La presencia de bocio difuso es lo más frecuente en pacientes con EGB, pero muchos pacientes que viven en áreas yodo deficientes pueden tener bocio nodular coexistente⁷.

En un 1-4% de los pacientes aparece dermatopatía tiroidea. Casi siempre se asocia con oftalmopatía grave². Se localiza más frecuentemente en la región pretibial, pero puede aparecer en cualquier lugar, especialmente tras traumatismo en la piel. Los pacientes con dermatopatía pueden presentar también acropaquias⁷.

Las manifestaciones de la EGB dependen de la edad del paciente, gravedad y duración del hipertiroidismo y comorbilidades del paciente^{7,2}. En el paciente de avanzada edad, es menos probable que la EGB se presente con los síntomas clásicos, y puede presentarse como pérdida de peso, disminución del apetito o depresión (conocido como hipertiroidismo apático). Además, a partir de los 50-60 años⁷, es frecuente que se presente como afectación cardiovascular, especialmente fibrilación auricular (FA). La probabilidad de presentar FA en mayores de 60 años con hipertiroidismo es tres veces mayor que la de los pacientes eutiroideos de la misma edad². Sin embargo, la presencia de bocio es menos frecuente (<50%) que en pacientes jóvenes (la mayoría)⁷.

Las manifestaciones por aparatos de la EGB se presentan en la tabla 2.

Sistema	Manifestación clínica
Hipofisario	TSH suprimida.
Cardíaco	Taquicardia y aumento de la contractibilidad.
Hepático	Aumento de la producción periférica de T3. Reducción de colesterol total, colesterol LDL y lipoproteína a.
Esquelético	Aumento del recambio óseo. Osteopenia, osteoporosis y fracturas.
Reproductivo femenino	Menstruaciones irregulares, reducción de la libido.
Reproductivo masculino	Disfunción eréctil, reducción libido.
Graso	Reducción de la masa grasa.
Metabólico	Aumento de la termogénesis y del consumo de oxígeno.
Muscular	Debilidad muscular proximal. Fatigabilidad. Parálisis tirotóxica periódica.
Tiroideo	Aumento de la producción de T4 y T3.

Tabla 2. Manifestaciones de la EGB. Adaptada de⁴. LDL: lipoproteína de baja densidad.

1.5.1 Oftalmopatía de Graves.

Un tercio de los pacientes con EGB presentan oftalmopatía de Graves (OG), de la cual el 5% es moderada-grave. El pico de incidencia de la OG es a los 50-60 años, siendo los casos graves más frecuentes a mayor edad¹. El rol del sexo para la aparición de la OG es controvertido. Estudios recientes no identifican clara asociación, estudios antiguos ven más asociación en hombres. Probablemente esto se deba a los cambios en el patrón de tabaquismo de la población en los últimos años.

La historia natural de la OG comprende un deterioro rápido inicial con mejoría gradual, explicado mediante el modelo de Rundle que comprende dos fases⁸:

- Primera fase, de inflamación activa, que puede ser de gravedad variable y puede progresar. En esta fase estará indicada la medicación antiinflamatoria/inmunosupresora si la OG es moderada/grave. Esta fase puede durar hasta 3 años⁷.
- Segunda fase, de estabilización o residual: mejora de la inflamación, que lleva a la fibrosis. En esta fase estaría indicada la cirugía rehabilitadora.

Para evaluar la OG se recomienda valorar la actividad mediante el índice CAS (*Clinical Activity Score*) y la gravedad mediante la clasificación de EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*)^{1, 9}. Sin embargo, no tiene por qué haber una correlación entre actividad y gravedad, sobre todo al inicio y al final de la evolución de la OG. El índice CAS y la clasificación de EUGOGO se muestran en las siguientes tablas 3 y 4.

Elementos	Cada visita	Comparación con visita previa	Score
Dolor retrobulbar espontáneo	x		1
Dolor con los movimientos oculares	x		1
Enrojecimiento palpebral	x		1
Enrojecimiento conjuntival	x		1
Edema de la carúncula	x		1
Edema palpebral	x		1
Edema conjuntival	x		
Incremento de la proptosis ≥ 2 mm durante un período de 1 a 3 meses		x	
Disminución movimientos oculares $\geq 5^\circ$ en cualquier dirección		x	
Disminución de la agudeza visual ≥ 1 línea en la tabla de Snellern		x	

Tabla 3. Valoración actividad de la OG: Índice CAS. En la primera visita se valoran 7 ítems, cada uno de los cuales suma un punto. A partir segunda visita se valoran 10 ítems. Un índice de 3 o más indica actividad de OG. Adaptado de Ross et al¹.

Grado	Retracción parpebral	Tejidos blandos	Proptosis	Diplopía	Exposición corneal	Status nervio óptico
Leve	< 2 mm	Afectación leve	< 3 mm	Transitoria o ausente	Ausente	Normal
Moderado	≥ 2 mm	Afectación moderada	≥ 3 mm	Inconstante	Leve	Normal
Grave	≥ 2 mm	Afectación grave	≥ 3 mm	Constante	Leve	Normal
Amenaza de pérdida de la visión					Grave	Compresión

Tabla 4. Valoración de la gravedad de la OG: clasificación de EUGOGO. Adaptado de Ross et al¹.

1.6. Diagnóstico de la EGB.

1.6.1. Diagnóstico de laboratorio del hipertiroidismo.

La medición de TSH es altamente sensible y específica para detectar niveles anormalmente bajos cuando los niveles de hormonas tiroideas son altos². Debe realizarse como test de *screening* inicial cuando se sospeche hipertiroidismo. La TSH es más sensible que la determinación de T4 y T3 para evaluar el hipertiroidismo. No obstante, cuando se sospeche un hipertiroidismo, la precisión diagnóstica mejora si se determina tanto TSH como T4L en el momento de diagnóstico inicial⁶. La determinación de T4 total (T4T) y T3 total (T3T) está influenciada por la unión a proteínas. Los ensayos que estiman la T3L están menos validados y son menos robustos que los de T4L¹. La relación entre la T4L y la TSH, cuando el eje hipofisario-tiroideo está intacto, es una relación inversa: pequeños cambios en T4L producen grandes cambios en concentraciones de TSH¹.

En el hipertiroidismo clínico tendremos unos niveles de T4L y/o T3L elevados con niveles de TSH disminuidos (normalmente <0,01 mUI/L con un ensayo de tercera generación)¹. En el hipertiroidismo leve, los niveles de T4 pueden ser normales y sólo la T3 suele estar elevada, con TSH baja o indetectable (recibe el nombre de T3-toxicosis, representa estadios iniciales de hipertiroidismo causados por EGB o por un nódulo tiroideo autónomo funcionante).

Los niveles de T3 y T4 pueden ser superiores en la EGB que en la tiroiditis^{1, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}. En un estudio en el que se comparaba pacientes con EGB sin tratamiento con pacientes con tiroiditis destructiva¹¹ observaron que los pacientes con EGB presentaban cifras de T4L y T3L más elevadas que los pacientes con tiroiditis destructiva (T4L 66,9±26,5 pmmol/L en la EGB vs 49,2±20,9 pmmol/L en la tiroiditis destructiva y T3L de 34,2± 19,2 pmmol/L en la EGB vs 15,6±7,4 pmmol/L en la tiroiditis destructiva).

La ratio de T3T vs T4T puede ser útil para orientar la etiología de la tirotoxicosis. Una glándula hiperactiva produce más T3 que T4. La T3 estará elevada más que la T4 en la tirotoxicosis causada por hipertiroidismo, mientras que la T4 estará más elevada que la T3 en la tirotoxicosis causada por tiroiditis. Se ha propuesto que la ratio T3T/T4T >20 es indicativa de EGB y BMN tóxico y <20 de tiroiditis postparto o silente¹⁷. No obstante, hay trabajos que observan solapamiento de la ratio T3T/T4T entre ambas entidades. En el estudio de Malik et al¹⁸, en el 94% de los pacientes con tiroiditis la ratio T3T/T4T era < 20, pero también en el 69% de los pacientes con EGB. En el caso de la ratio T3T/T4T ≥ 20, se observó en el 33% de los pacientes con EGB y en el 5% de los pacientes con tiroiditis.

También hay autores que utilizan la ratio T3L/T4L. En el trabajo de Izumi et al¹² se evaluó la ratio T3L/T4L y se observó que en la EGB fue significativamente superior ($0,399 \pm 0,089$) que en la tiroiditis silente ($0,304 \pm 0,072$) y en la tiroiditis subaguda ($0,335 \pm 0,057$). El 78,6% de los pacientes con tiroiditis tenían la ratio T3L/T4L $< 0,3$. El punto de corte de la ratio T3L/T4L $< 0,3$ ofreció una sensibilidad del 52,4% y una especificidad del 91,3% para el diagnóstico de tiroiditis. Sin embargo, hay otros trabajos que no ven utilidad en el ratio T3L/T4L en el diagnóstico diferencial entre EGB y tiroiditis¹⁵.

En la monitorización, los niveles de TSH pueden permanecer suprimidos durante 2 meses o más a pesar de la normalización de T4 y T3. Tras la supresión, TSH es el estándar para monitorizar y ajustar tratamiento¹.

1.6.2. Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo.

En las últimas guías de práctica clínica de la *American Thyroid Association* (ATA)¹ aconsejan que si la causa del hipertiroidismo no es aparente mediante la presentación clínica y la evaluación bioquímica inicial, deberá realizarse un test diagnóstico dependiendo de la experiencia y recursos disponibles. Plantean cuatro opciones:

1. Medición de TRAb.
2. Determinación de captación de yodo radioactivo (RAIU).
3. Realización de ecografía tiroidea Doppler con flujo en color.
4. Realización de gammagrafía con Yodo-123 (I-123) o Tecnecio 99 pertechnetato (Tecnecio-99m) (debe realizarse cuando la presentación clínica sugiera adenoma tóxico o BMN tóxico).

En un paciente con bocio simétrico, inicio reciente de orbitopatía e hipertiroidismo moderado-grave, el diagnóstico de EGB es muy probable y no sería imprescindible la realización de más pruebas complementarias. Por el contrario, en un paciente tiorotóxico con un tiroides no nodular y sin orbitopatía, sí que deberán solicitarse pruebas para determinar la etiología¹.

El test diagnóstico inicial puede estar influenciado por el tratamiento que vayamos a elegir. Por ejemplo, si se plantea tratamiento médico pediremos TRAb con el objetivo de que sirva como marcador de remisión. Si se decide administrar tratamiento con Yodo-131 (I-131) elegiremos una gammagrafía para facilitar el cálculo de la dosis de I-131.

En una encuesta europea realizada en 2013 a 147 miembros de la *European Thyroid Association* (ETA)¹⁹, para confirmar la etiología del hipertiroidismo el 85,6% utilizaban los TRAb, el 70,6% la ecografía tiroidea y sólo el 37,7% estudios isotópicos. Además, se compararon los resultados con una encuesta previa²⁰ realizada en 1986. Se observó un incremento en la determinación de TRAb y ecografía tiroidea, y un descenso en la solicitud de estudios isotópicos. Por otro lado, comparando con una encuesta realizada en 2011 a especialistas de EEUU²¹, en dicho país se solicitan con menor frecuencia los TRAb (58,1%) y la ecografía tiroidea (17,1%). Sin embargo, se solicitan con mayor frecuencia estudios isotópicos (gammagrafía tiroidea 45,3% vs 31,5% en Europa y RAIU 65,4% vs 6,2% en Europa).

Dos encuestas posteriores a la encuesta europea de 2013¹⁹, confirman la tendencia ascendente en la solicitud de la ecografía tiroidea para el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo. En

una encuesta realizada en 2015 a miembros de la Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos²², el 93,9% solicitaban TRAb, el 92,1% ecografía tiroidea y el 25% gammagrafía con Tecnecio-99m. Sólo una minoría solicitaba captación de yodo radioactivo (en torno a un 10%). En una encuesta realizada en 2016 a 263 endocrinólogos franceses²³, se determinaron TRAb en un 57,8%, ecografía tiroidea en un 93,8% de los pacientes y la gammagrafía en un 40,3% de los pacientes.

En cuanto a las tiroiditis, la diferenciación entre la tiroiditis subaguda y silente suele ser clínica¹. La tiroiditis subaguda suele ser dolorosa, con niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG) elevados (>50 y a veces >100 mm/h). La tiroiditis silente suele ocurrir en el primer año tras el parto (tiroiditis postparto), a menudo existe una historia personal o familiar de enfermedad autoinmune y suele haber niveles elevados de Ac TPO¹.

Además de las pruebas complementarias comentadas anteriormente para evaluar la etiología, existen otras exploraciones que el clínico debe considerar en la evaluación de un paciente con EGB⁴:

- Si el paciente presenta un ritmo cardiaco irregular deberá realizarse un electrocardiograma para determinar si existe FA.
- Realizar una densitometría ósea en mujeres postmenopáusicas y otros pacientes con riesgo de pérdida de masa ósea.
- Los grandes bocios que asocien obstrucción aérea o esofágica pueden causar disnea o disfagia, valorar realizar tomografía computarizada cervical (sin uso de contraste) o resonancia magnética cervical.

1.6.2.1 Anticuerpos antirreceptor de TSH.

Los TRAb son marcadores específicos de la EGB⁶. Con respecto a los ensayos de TRAb en el laboratorio clínico se pueden clasificar en²⁴:

1. Ensayos de inhibición de la unión de TSH (TBII: inmunoglobulina inhibitoria de la unión a tirotropina). No miden actividad estimulante directamente, sino que detectan inmunoglobulinas en el suero, que bloquean la unión de TSH a su receptor⁶. Estos ensayos son los que se utilizan con mayor frecuencia para determinar TRAb en los laboratorios clínicos. Se determinan mediante inmunoquimioluminiscencia o radioinmunoanálisis y existen 3 tipos de inmunoglobulinas detectadas por este método: estimulantes, bloqueantes y neutras. Estos ensayos sólo indican la presencia o ausencia de TRAb y sus concentraciones, pero no indican su actividad funcional⁶. Ello explica las fluctuaciones entre hipo e hipertiroidismo, por cambios en la actividad funcional de dichos anticuerpos que se da en un pequeño porcentaje de pacientes.

Un metaanálisis de 21 estudios²⁵ mostró que las concentraciones de TRAb medidos por ensayos de unión de segunda y tercera generación tienen una sensibilidad y especificidad del 97% y 99% respectivamente para el diagnóstico de la EGB. Aunque también pueden observarse niveles elevados de TRAb en pacientes con tiroiditis^{26, 27, 28}. El aumento de título de TRAb durante el curso de la tiroiditis puede ser debido a los antígenos que emergen como resultado de la destrucción de la glándula tiroidea²⁷. El aumento del título de TRAb tras la inflamación glandular que se produce tras el

tratamiento con I-131 es un buen ejemplo. Se ha descrito la positividad de TRAb con ensayos de unión de tercera generación en el 9,2% de los casos con tiroiditis silente y en un 6,7% de los casos con tiroiditis subaguda²⁸.

2. Bioensayos del receptor de TSH que utilizan células para la detección de inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (TSAb o TSI) que estimulan la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) o la captación de yodo. Sin embargo, estos ensayos no están disponibles de manera rutinaria debido a que son técnicamente costosos y caros²⁷. Los TSAbs son altamente sensibles y marcadores de las manifestaciones extratiroideas de la EGB, así como de utilidad para predecir hipertiroidismo fetal o neonatal⁶. La incorporación de TSAbs en el diagnóstico de hipertiroidismo hace que se diagnostique antes el hipertiroidismo y se ahorran un 47% de gastos comparando con la realización de gammagrafía tiroidea²⁹.

Las últimas guías de práctica clínica europeas⁶ consideran los TRAb como una herramienta sensible y específica para el diagnóstico rápido de la EGB (recomendación fuerte de alta calidad). Estas guías aconsejan, cuando sea técnicamente posible, que diferenciar la funcionalidad de los TRAb podría ser útil en pacientes con EGB durante el embarazo y postparto, así como para la predicción de manifestaciones extratiroideas.

Las últimas guías de práctica clínica americanas¹ consideran que la determinación de TRAb es coste efectiva porque su positividad confirma el diagnóstico de la causa más frecuente de tirotoxicosis (la EGB), pero si es negativo no nos distingue entre las otras etiologías.

1.6.2.2. Captación de yodo radioactivo.

La RAIU mide el porcentaje de radioyodo administrado que se concentra dentro del tejido tiroideo tras un intervalo fijo de tiempo, normalmente 24 horas¹.

La captación estará normalmente aumentada en pacientes con EGB y normal o alta en BMN, a no ser que haya habido una exposición reciente al yodo (por ejemplo, radiocontraste). La captación estará prácticamente ausente en pacientes con tiroiditis silente, postparto o subaguda y en aquellos con excesiva ingesta facticia de hormona tiroidea. Además, la captación de la gammagrafía puede ser baja tras exposición a contraste yodado 1-2 meses previos o con ingesta de una dieta rica en yodo como algas.

La RAIU tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90% para el diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis³⁰.

Las últimas guías americanas¹, aconsejan la realización de RAIU como una de las opciones para averiguar la etiología del hipertiroidismo cuando no se haya averiguado mediante otras pruebas (excepto durante embarazo y lactancia). No se realiza de forma habitual en nuestro medio.

1.6.2.3. Gammagrafía con I-123 o Tecnecio-99m.

La gammagrafía da una imagen planar de la glándula tiroides usando una gamma cámara, para evaluar la variabilidad potencial en la concentración del radioisótopo dentro del tejido tiroideo¹. Cualquiera de los dos tipos de gammagrafía es útil para determinar la etiología de hipertiroidismo. La exposición corporal total a la radiación es menor con el Tecnecio-99m que

con el I-123. La medición de la captación de Tecnecio utiliza pertecnetato, que es captado por la glándula tiroides, pero no organificado.

Hasta en un 12% de los casos de EGB la captación con Tecnecio-99 m es normal^{31, 27}. Estos pacientes podrían estar en fase inicial de la enfermedad. Los pacientes con EGB y captación con Tecnecio-99 m normal tienen una clínica menos florida (bocio más pequeño, menores niveles de T3 y T4, menor ratio T3/T4, infrecuente asociación con exoftalmos, menores necesidades de antitiroideos de síntesis) que los pacientes con EGB y aumento de captación³¹.

Según la última guía de práctica clínica americana¹ deberá realizarse gammagrafía:

- Como una de las alternativas de exploraciones complementarias a elegir cuando no esté clara la etiología del hipertiroidismo.
- Si la presentación clínica sugiere adenoma tóxico o BMN. En el adenoma tóxico existe una captación focal en la zona del adenoma con una supresión del resto del parénquima y lóbulo contralateral. En el BMN hay múltiples áreas de aumento focal y zonas suprimidas. Si la autonomía es muy extensa, la imagen puede ser difícil de diferenciar de la EGB.

La última guía europea⁶, aconseja solicitarla cuando exista hipertiroidismo junto con una glándula tiroides nodular y también previo a la administración de yodo radioactivo.

1.7. Tratamiento de la EGB.

Existen tres opciones de tratamiento: tratamiento médico, tratamiento con I-131 y cirugía tiroidea^{1, 2, 7}.

La elección del tratamiento de primera línea difiere según las regiones geográficas². En Europa la primera opción suelen ser los antitiroideos de síntesis y en EEUU la primera opción suele ser el I-131^{2, 19}. En la encuesta europea realizada en 2013 a 147 miembros de la ETA¹⁹, el 83,8% de los médicos preferían el tratamiento médico como primera opción de tratamiento, I-131 en un 14,1% y tiroidectomía en un 2,1%. En otra encuesta realizada en 2011²¹ a 730 integrantes de diferentes sociedades con diversas procedencias, observaron que los participantes procedentes de EEUU pautaban con menor frecuencia antitiroideos de síntesis que en Europa (40,5% vs 85,7%). No obstante, aunque en EEUU tradicionalmente el I-131 siempre ha sido el tratamiento de primera opción, existe una tendencia en los últimos años al aumento de uso del tratamiento médico y disminución del tratamiento con I-131¹. En la encuesta anteriormente mencionada²¹, los encuestados procedentes de EEUU preferían el I-131 como primera opción en un 58,6% y en una encuesta previa publicada en 1990³², era la opción preferida en un 69%. En cuanto a los antitiroideos de síntesis, eran la primera opción en un 40,5% en EEUU en 2011 frente al 30% en 1990.

Las últimas guías europeas de práctica clínica en EGB⁶ aconsejan que los pacientes con nuevo diagnóstico de EGB deben ser tratados con antitiroideos de síntesis y considerar I-131 o cirugía en pacientes que prefieran estos tratamientos (recomendación fuerte con alta calidad de la evidencia). No obstante, la guía americana¹, indica que los pacientes con EGB de inicio pueden optar por cualquiera de las tres modalidades de tratamiento: antitiroideos de síntesis, I-131 o cirugía, y que debe discutirse con el paciente cada una de las opciones, incluyendo la logística, beneficio, expectativa de recuperación, efectos adversos, costes e inconvenientes. Contemplan

también la posibilidad de tratamiento crónico a largo plazo con antitiroideos de síntesis en determinadas ocasiones.

En un metaanálisis en el que analizaron 8 estudios³³, se observó que la probabilidad de recidiva es superior con tratamiento médico que con I-131 y con tratamiento médico que con cirugía. No se observaron diferencias de recidiva entre I-131 o cirugía. En todos los estudios excepto en uno, los pacientes eran tratados con antitiroideos de síntesis durante al menos 18 meses. Sin embargo, en una revisión sistemática de la literatura³⁴ sí que se objetivó superioridad de la cirugía frente al I-131 (la cirugía fue 3,44 veces más probable de ser exitosa que el I-131).

1.7.1. Betabloqueantes.

Se recomienda beta bloqueante en todos los pacientes con tirotoxicosis sintomática, especialmente en pacientes ancianos y en pacientes con frecuencia cardíaca en reposo que exceda los 90 latidos por minuto (lpm) o con enfermedad coexistente cardiovascular¹. El propranolol suele ser el de elección, ya que, además, bloquea la conversión periférica de T4 a T3²¹. Se recomienda usar un betabloqueante cardiosselectivo (β -1 selectivo) en el caso de pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o fenómeno de Raynaud.

Entre las ventajas del uso de bloqueantes se encuentra la rápida mejoría de la sintomatología del hipertiroidismo. Sin embargo, tienen una serie de inconvenientes ya que no modifican el curso de la enfermedad y, además, deben ser usados con precaución en caso de coexistencia de asma, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o fenómeno de Raynaud^{7,4,1}.

1.7.2. Antitiroideos de síntesis.

1.7.2.1. Tipos y mecanismo de acción

Los principales antitiroideos de síntesis son propiltiuracilo (PTU), carbimazol, y el metabolito activo de carbimazol, metimazol⁶. Carbimazol no es una sustancia activa, sino que tiene que descarboxilarse a metimazol en el hígado. El mecanismo de acción de los antitiroideos de síntesis se resume en la tabla 5.

Inhibición intratiroidea de:
- Oxidación/ organificación yodo.
- Acoplamiento de yodotirosina.
- Biosíntesis tiroglobulina.
- Crecimiento células foliculares.
Inhibición extratiroidea de la conversión T4/T3

Tabla 5. Mecanismo de acción de los antitiroideos de síntesis.

1.7.2.2. Dosis de antitiroideos de síntesis.

Metimazol tiene mayor vida media intratiroidea y permite una posología diaria una vez al día. El PTU, por su menor vida media, requiere una administración 2-3 veces al día^{4,1}. Si se usan dosis elevadas de metimazol (por ejemplo, de 15 a 20 mg dos veces al día) sí que se aconseja repartirlo en dos veces al día puesto que su duración de acción es algo inferior a 24 horas¹.

En cuanto a la dosis de tratamiento de la EGB, las últimas guías de práctica clínica publicadas por la ATA en 2016¹ aconsejan que las dosis de inicio de metimazol sean en función de los niveles de T4 libre como se detalla en la tabla 6.

Dosis inicial de metimazol	Niveles T4L
5-10 mg	>1-1,5 veces l.s.n.
10-20 mg	>1,5-2 veces l.s.n.
30-40 mg	>2-3 veces l.s.n.

Tabla 6. Dosis inicial de metimazol en función de niveles de T4L. Adaptado de¹.

L.s.n. = límite superior normalidad.

La guía Europea de 2018⁶ sugiere las siguientes dosis de inicio:

- Metimazol 10 -30 mg/día.
- Carbimazol 15-40 mg/día.
- PTU 100 mg/8 h.

También hay un régimen alternativo en el que se administran de forma combinada con antitiroideos de síntesis a altas dosis y levotiroxina (bloqueo-sustitución), de tal forma que se dan dosis diarias de metimazol de 30 mg junto con suplementación de levotiroxina para evitar el hipotiroidismo⁶. El tratamiento basado en bloqueo-sustitución, no está recomendado generalmente, puesto que ha demostrado una mayor incidencia de efectos adversos¹. En un metaanálisis³⁵ en el que se evaluaron 12 trabajos que compararon tratamiento con pauta bloqueo-sustitución con solo antitiroideos de síntesis observaron que no había diferencia en la tasa de recurrencia (51% vs 54%, respectivamente). En cambio, el régimen bloqueo-sustitución tenía más probabilidad de efectos adversos que el tratamiento con solo antitiroideos de síntesis (rash en el 10% vs 5% y agranulocitosis en 9 pacientes vs 3 pacientes). La probabilidad de suspender el tratamiento fue mayor en el grupo bloqueo-sustitución que en el de antitiroideos de síntesis solo (RR=1,89; IC 95% 1,25-2,85). Por el contrario, en un metaanálisis posterior que evalúa 20 estudios³⁶ se observó lo contrario, que el régimen bloqueo-sustitución presentaba menor riesgo de recidiva que el tratamiento con antitiroideos de síntesis solo (RR=0,64; IC 95% 0,52-0,78), sin observar diferencias en la probabilidad de recidiva entre ambos regímenes³⁷.

En una encuesta europea realizada a 147 miembros de la ETA¹⁹, metimazol fue el antitiroideo de síntesis más usado (79,3%), seguido por carbimazol (17,9%) y por PTU (2,9%). Hay que destacar que carbimazol no está disponible en muchos países europeos. La mayoría (67,3%) usan una dosis diaria inicial de 20-30 mg de metimazol, un 13,3% 40 mg y un 4,1% 10 mg. El método de ajuste progresivo fue usado por el 36,4% de los respondedores, y el método combinado, por el 25,7% en todos los casos, y por el 37,9% en casos seleccionados.

1.7.2.3. Pacientes candidatos a tratamiento con antitiroideos de síntesis.

Según la guía de la ATA de 2016¹ las siguientes situaciones clínicas irían a favor de tratamiento con antitiroideos de síntesis:

- Alta probabilidad de remisión (especialmente mujeres, con enfermedad leve, bocios pequeños y TRAb positivos a bajo título).
- Embarazo.
- Ancianos.
- Comorbilidades que aumenten el riesgo quirúrgico o limiten la esperanza de vida.
- Incapacidad de seguir las normas de protección radiológica.
- Falta de acceso a un cirujano experto.
- OG moderada a grave activa.
- Deseo de control bioquímico rápido.

Las últimas guías europeas de práctica clínica en EGB⁶ aconsejan que pacientes con nuevo diagnóstico de EGB deben ser tratados con antitiroideos de síntesis.

1.7.2.4. Seguimiento.

La dosis inicial de antitiroideos de síntesis debe reducirse progresivamente de forma paralela a la mejoría del hipertiroidismo (método de ajuste progresivo o *titration regimen*)⁶. La función tiroidea debe revisarse 3-4 semanas tras el inicio y ajustar la dosis en función de los niveles de T4L y T3L. La TSH puede persistir suprimida varios meses y, por tanto, no es un indicativo sensible de respuesta precoz al tratamiento. La dosis de mantenimiento suele oscilar entre 2,5 y 10 mg de metimazol y entre 50 y 100 mg de PTU.

1.7.2.5. Efectos adversos.

En la tabla 7 se detallan los posibles efectos adversos del tratamiento con antitiroideos de síntesis. Las últimas guías americanas¹ sugieren que antes de iniciar el tratamiento se realice una analítica con hemograma y perfil hepático incluyendo bilirrubina y transaminasas. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para recomendar la realización rutinaria de hemograma y función hepática, ya que estos efectos adversos suelen ser bruscos y sintomáticos y no se prevén realizando analíticas seriadas¹. Se debe realizar hemograma si aparece fiebre y dolor faríngeo para descartar agranulocitosis y evaluar la función hepática en aquellos pacientes que experimenten síntomas de hepatitis. Los pacientes deben ser advertidos de las reacciones adversas del tratamiento médico y las pautas de actuación en caso de presentar síntomas compatibles y preferiblemente deben facilitárselas por escrito^{1, 4}.

Comunes (1-5%)	Rash cutáneo. Urticaria. Artralgia, poliartritis. Fiebre. Leucopenia transitoria y leve.
Raros (0,2-1%)	Gastrointestinal. Alteraciones en gusto y olfato. Agranulocitosis.
Muy raros (<0,1%)	Anemia aplásica. Trombocitopenia. Vasculitis. Hepatitis. Hipoglucemia. Colestasis.

Tabla 7. Efectos adversos de los antitiroideos de síntesis. Adaptado de⁶.

1.7.2.5.1. Afectación hepática.

El hipertiroidismo per se puede elevar las transaminasas en un 30% de los pacientes¹. Se desaconseja iniciar los antitiroideos de síntesis si existe una elevación de transaminasas 5 veces por encima del límite de normalidad o por 3 veces por encima del límite de normalidad durante el seguimiento. La hepatotoxicidad generalmente es de inicio brusco y rápidamente progresiva. Se ha descrito que la afectación es dosis dependiente en el caso de metimazol⁶. Si se opta por monitorizar, generalmente ocurre en los 120 primeros días del inicio del tratamiento. La hepatotoxicidad por metimazol se ha descrito como típicamente colestásica mientras que PTU puede causar necrosis hepática fulminante, precisando en algunos casos trasplante hepático³⁸. En un trabajo reciente de Wang et al³⁹, metimazol se asoció con una mayor ratio de hepatitis que PTU y no hubo diferencias en la incidencia de colestasis. El fallo hepático fue más frecuente con PTU.

1.7.2.5.2. Alteraciones cutáneas.

En cuanto a las reacciones alérgicas, si aparecen reacciones cutáneas menores, deben manejarse con tratamiento antihistamínico sin suspender el tratamiento médico¹. Pueden resolverse espontáneamente⁶. Si persisten los síntomas, debe suspenderse el tratamiento y cambiar a l-131 o cirugía, o cambiar a otro antitiroideo de síntesis cuando l-131 o cirugía no es una opción. Si la reacción es seria, no se recomienda prescribir otro antitiroideo de síntesis. En un trabajo que evaluaba efectos adversos del tratamiento médico⁴⁰ se cambió de antitiroideo de síntesis a 71 pacientes con efectos adversos menores. De entre los que se cambiaron de metimazol a PTU, un 34% volvieron a presentar efectos adversos menores y de los que se cambiaron de PTU a metimazol, un 30% volvieron a presentar efectos adversos menores.

1.7.2.5.3. Agranulocitosis.

La agranulocitosis suele ocurrir en los 3 primeros meses tras iniciar el tratamiento y se debe realizar un hemograma si aparecen estos síntomas. La guía ATA 2016¹ desaconseja iniciar tratamiento con antitiroideos de síntesis si las cifras de neutrófilos basales son $<1000/\text{mm}^3$. En este trabajo⁴¹ se vio que la agranulocitosis ocurrió en el 85% de los casos los primeros 90 días y que en los pacientes que tenían más de 1 análisis previo al desarrollo de la agranulocitosis,

el 53% tenían un hemograma normal 2 semanas previas. Por tanto, si se opta por monitorizar, el máximo beneficio se obtendrá en los primeros 90 días.

1.7.2.6. Duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis.

En las últimas guías americanas de hipertiroidismo¹ se recomienda mantener el tratamiento médico durante 12-18 meses y suspenderlo si en ese momento la TSH y los TRAb son normales (grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia alto). En esta guía clínica, sugieren medir los TRAb antes de retirar el tratamiento con antitiroideos de síntesis (grado de recomendación fuerte). En la guía previa de 2011⁴² hacían la misma recomendación en relación a los TRAb, pero con un grado de recomendación débil y recomendaban suspender el tratamiento tras 12-18 meses del mismo solo si la TSH era normal. Esto es debido a la evidencia publicada entre 2011 y 2016 con relación al tratamiento a largo plazo con antitiroideos de síntesis. Las guías Europeas de 2018⁶ hacen una recomendación similar a la guía americana de 2016.

La recomendación de tratar entre 12-18 meses se deriva de una revisión sistemática³⁵ en la que no se observa mejoría en la tasa de remisión por una duración del tratamiento mayor a 18 meses. Esta evidencia se extrae de dos estudios que usaron el tratamiento durante más de 18 meses sin encontrar diferencias significativas en la recidiva. Posteriormente a esta revisión los mismos autores han realizado un metaanálisis⁴³ con conclusiones similares: la duración óptima del tratamiento de la EGB parece ser entre 12-18 meses sin observarse beneficio de duraciones de tratamiento superiores. Un metaanálisis posterior no observa relación entre la duración el tratamiento con antitiroideos de síntesis y el ratio de recurrencia³⁶.

El determinar los TRAb antes de decidir la suspensión del tratamiento permite clasificar a los pacientes en dos grupos¹:

- Pacientes con TRAb positivos al finalizar el ciclo de tratamiento de 12-18 meses: recidivarán en un 80-100% de los casos, pueden continuar el tratamiento médico monitorizando la función tiroidea cada 4-6 meses y repetir los anticuerpos cada 1-2 años, considerando retirar el tratamiento si se negativizan los anticuerpos antirreceptor de TSH. La guía Europea plantea que además de continuar el tratamiento médico repitiendo los TRAb a los 12 meses, también se puede optar por el I-131 o cirugía.

- Pacientes con TRAb negativos al finalizar el ciclo de tratamiento de 12-18 meses: recidivarán un 20-30% de los casos. Es razonable suspender la medicación tras un primer ciclo de tratamiento de 12-18 meses si la función tiroidea es normal. Aconsejan seguimiento para detectar de forma precoz la recidiva: los primeros seis meses cada 2-3 meses y si remisión (eutiroideo durante más de un año), al menos control anual.

Como se ha comentado anteriormente, en la última guía americana se considera la opción de tratamiento a largo plazo con antitiroideos de síntesis en pacientes con TRAb positivos tras un primer ciclo de tratamiento de 12-18 meses. Esta recomendación está basada en la evidencia publicada entre 2011 y 2016 en relación a tratamiento a largo plazo con ATS^{44, 45, 46}. Se resumen a continuación los dos estudios publicados más significativos con relación al tratamiento crónico con bajas dosis de ATS:

- Estudio retrospectivo de 238 pacientes⁴⁵ que, tras estar en remisión (al menos 12 meses de eutiroidismo clínico en ausencia de ATS), recidivan tras un primer ciclo de antitiroideos de síntesis durante 12-24 meses. Un grupo recibió tratamiento con bajas

dosis de metimazol (3 primeros meses con 10-20 mg y descenso posterior a dosis de mantenimiento de $3,98 \pm 1,7$ mg -rango 2,5-7,5 mg-) y otro grupo en tratamiento con I-131 y levotiroxina a los que se da una dosis fija de 15 milicurios (mCi) de I-131. La elección de un tratamiento u otro la hacía el paciente. El seguimiento en el primer grupo fue de $5,9 \pm 3,4$ años y en el segundo grupo de $6,7 \pm 2,9$ años. Las características basales de ambos grupos eran similares. Durante el seguimiento, el eutiroidismo siempre fue superior en el grupo de metimazol que en el grupo de I-131. En cambio, el porcentaje de hipotiroidismo clínico o subclínico fue superior en el grupo de I-131.

- Estudio prospectivo en el que se incluyen 128 pacientes⁴⁶ con recidiva de EGB. Se inicia tratamiento de entre 7,5 a 30 mg de metimazol, en función de la gravedad de los síntomas y función tiroidea y se reduce de forma progresiva según análisis. Cuando llegan a una dosis de 2,5 mg se subdividen en 2 grupos. El grupo 1: 2,5 mg durante 5 meses y se suspende el tratamiento cuando presentan hipotiroidismo subclínico o clínico y el grupo 2: 2,5 mg a días alternos durante 5 meses y se suspende si aparece hipotiroidismo clínico o subclínico. Durante el seguimiento, a los 48 meses había más recidivas en el grupo 1 (33,33%) que en el grupo 2 (15,38%). Este artículo concluye que hay que considerar una segunda tanda de tratamiento médico si hay recidiva, y que los factores asociados a la remisión son: discontinuación de antitiroideos de síntesis gradual y cifras de TSH altas o normal/altas en el momento de parar el tratamiento.

Posteriormente a la publicación de estos trabajos, se ha publicado un estudio randomizado a largo plazo⁴⁷ que demuestra el beneficio de continuar el tratamiento a largo plazo con antitiroideos de síntesis a bajas dosis. Tras un primer ciclo de tratamiento con metimazol de 18 a 24 meses, los pacientes se aleatorizan a continuar con el tratamiento o suspenderlo. El seguimiento fue de 48 meses tras la suspensión de metimazol. En el grupo en que se mantiene metimazol (total de tratamiento de 95 ± 22 meses) existe un 15% de recurrencia y en el grupo en el que se suspende (total de tratamiento 19 ± 3 meses) la recurrencia fue del 53%.

1.7.2.7. Remisión y recidiva con antitiroideos de síntesis

La última guía de hipertiroidismo ATA 2016¹ considera remisión si el paciente tiene TSH, T4L y T3T en rango un año tras suspender el tratamiento con antitiroideos de síntesis. La remisión global tras un curso de tratamiento médico varía entre el 30 y el 50%⁴⁸. Las diferencias geográficas en la ingesta de yodo es uno de los motivos en la variación en la ratio de remisión. Los máximos porcentajes de remisión (50-55%) se consiguen con 12-18 meses de tratamiento⁶. Usar dosis más altas de metimazol (60-80 mg/día) no mejora la remisión, pero sí aumenta el riesgo de efectos adversos, por lo que no se recomiendan¹. La recidiva ocurre dentro de los seis meses tras la suspensión del tratamiento en el 75% de los pacientes, mientras que solo el 10% de los pacientes presentan una recidiva después de 18 meses de suspender el tratamiento⁴⁹.

Todos los pacientes deben recibir seguimiento durante el primer año tras suspender el tratamiento y, posteriormente, de forma anual. Si el paciente con EGB recidiva tras un primer ciclo de tratamiento médico, se debe considerar tratamiento definitivo con I-131 o tiroidectomía. También se puede continuar de forma crónica con metimazol a bajas dosis⁶.

En la tabla 8 se recogen diferentes estudios que evalúan el tiempo en el que se produce la recidiva tras suspender los antitiroideos de síntesis. No se incluyen estudios que hayan usado el tratamiento bloqueo-sustitución.

Estudio	n	Tiempo de tratamiento con antitiroideos de síntesis	Tiempo de seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Recidiva (%)	Momento recidiva tras suspender antitiroideos de síntesis
Baldini et al ⁵⁰	49	Al menos 12 meses (rango 12-24 meses)	Al menos 18 meses (media 29,1±6,3)	20,4	3,9±1,5 meses (rango 3-16 meses)
Vitti et al ⁵¹	306	12-18 meses (4% menos de 12 meses, 15% más de 18 meses)	Media 28±16 meses (rango 9-60 meses)	64	11,1±21 meses (rango 1-42 meses)
Varsamidis et al ⁵²	40	12-21 meses (16,4±8,1 meses de media)	Al menos 4 meses (28,09±8,48 semanas)	45	11,30±3,3 semanas
Struja et al ⁵³	741	22±20 meses	14±22 meses	50,1	4 meses (el 43,3% recurrieron dentro de los 2 primeros meses)

Tabla 8. Estudios que evalúan el tiempo en el que se produce la recidiva tras un primer ciclo con antitiroideos de síntesis.

1.7.3. Yodo radioactivo.

El I-131 se administra de forma oral. La actividad puede ser fija (por ejemplo, 15 mCi), o calculada basándose en el tamaño del bocio y la captación tiroidea. La irradiación causa daño celular tiroideo y muerte celular. Esto lleva a una disminución de la función tiroidea y/o a una reducción del tamaño tiroideo⁶.

1.7.3.1. Pacientes candidatos a yodo radioactivo.

Existen diversas situaciones clínicas en las que se podría optar por el I-131 como primera opción de tratamiento¹:

- Mujeres en edad fértil planeando embarazo en el futuro (pasados 6 meses tras la administración de I-131).
- Individuos con comorbilidades que aumenten riesgo quirúrgico.
- Pacientes con cirugía previa o irradiación cervical previa.
- No acceso a cirujano con amplia experiencia en cirugía de la glándula tiroides.
- Contraindicación para antitiroideos de síntesis o dificultad de conseguir el eutiroidismo con tratamiento con antitiroideos de síntesis.
- Recidiva tras un primer ciclo con antitiroideos de síntesis.

1.7.3.2. Ventajas y desventajas del yodo radioactivo.

Las ventajas y desventajas del tratamiento con I-131^{1, 4, 7} se exponen en la tabla 9.

Ventajas	Desventajas
Tratamiento ambulatorio. Tratamiento definitivo. Bajo coste. Pocos efectos adversos. Reduce bocio de forma efectiva	Daño potencial radiación. Tiroiditis por radiación. Disminución efectividad con aumento tamaño bocio. Riesgo hipotiroidismo. Sialoadenitis. Puede empeorar oftalmopatía tiroidea. Contraindicado en embarazo y lactancia. Concepción contraindicada hasta 6 meses después del tratamiento tanto en hombres como en mujeres.

Tabla 9. Ventajas y desventajas del I-131.

Si se usan antitiroideos de síntesis antes del tratamiento con I-131 debe suspenderse alrededor de una semana antes y después del tratamiento con I-131 para no disminuir la eficacia del I-131⁶. Debe realizarse una prueba de embarazo 48 horas antes del tratamiento en cualquier mujer en edad reproductiva que vaya a someterse a tratamiento con I-131. No hay evidencia de efectos adversos en fertilidad a largo plazo, aborto, mortalidad neonatal o defectos congénitos en la descendencia. La función tiroidea se normaliza entre 3-12 meses tras el tratamiento con I-131 en el 50-90% de los pacientes. Puede necesitarse repetir dosis. La incidencia de hipotiroidismo es del 5 al 50% tras el primer año, seguido de una incidencia de hipotiroidismo anual del 3 al 5%⁶.

1.7.4. Cirugía tiroidea.

Es el tratamiento menos usado en la EGB de reciente diagnóstico (entre el 0,7 y el 2,1% de los casos)^{19, 21}.

1.7.4.1. Pacientes candidatos a cirugía tiroidea.

Hay situaciones en las que se podría optar por esta opción frente a los antitiroideos de síntesis o al I-131^{1, 4}:

- Mujeres planeando embarazo en un plazo inferior a 6 meses tras comprobar hormonas tiroideas normales.
- Bocios grandes (≥ 80 g) o con compresión sintomática.
- Baja captación con el I-131.
- Sospecha de malignidad.
- Nódulos tiroideos grandes especialmente si son más de 4 cm y no funcionantes o hipocaptantes en gammagrafía.
- Hiperparatiroidismo coexistente que tenga indicación quirúrgica.

- Cuando los niveles de TRAb son particularmente altos.
- OG moderada a grave.
- Pacientes con contraindicación o no deseo de tratamiento con antitiroideos de síntesis o I-131.
- Paciente que necesitan tratamiento rápido y definitivo.
- Recidiva tras un primer ciclo con antitiroideos de síntesis.

1.7.4.2. Ventajas y desventajas de la cirugía tiroidea.

Las ventajas y desventajas del tratamiento de la EGB con cirugía^{1, 4, 6, 7} se expone en la tabla 10.

Ventajas	Desventajas
No recurrencia hipertiroidismo No riesgo irradiación Rápido control hipertiroidismo. No efecto negativo en el curso de la OG Recurrencia extremadamente rara. Resultados histológicos definitivos.	Riesgo hipoparatiroidismo postquirúrgico Riesgo parálisis nervio laríngeo recurrente Hipotiroidismo permanente Riesgos anestesia Hospitalización Coste Cicatriz quirúrgica Complicaciones menores 1-2% (sangrado, infección). Complicaciones mayores 1-4% (hipoparatiroidismo, daño nervio laríngeo recurrente). Si se debe realizar durante el embarazo, debe realizarse en segundo trimestre.

Tabla 10. Ventajas y desventajas de la cirugía tiroidea.

OG: Oftalmopatía de Graves.

Si se elige cirugía, debe realizarse tiroidectomía total, ya que tiene el mismo riesgo de complicaciones que la tiroidectomía subtotal bilateral y el riesgo de hipertiroidismo recurrente es menor⁶. Debe realizarse por un cirujano experto con un volumen anual alto de tiroidectomías. Debe conseguirse el eutiroidismo con antitiroideos de síntesis antes de la cirugía para evitar exacerbación peri o postoperatoria de la tirotoxicosis. La deficiencia de vitamina D debe corregirse para reducir el riesgo postquirúrgico de hipocalcemia. Puede darse una solución con yoduro potásico 10 días antes de la cirugía, y es útil para disminuir la vascularización tiroidea y el sangrado intraoperatorio.

2. Ecografía tiroidea.

2.1. Generalidades.

Los transductores habitualmente usados son de alta frecuencia, de entre 7,5 y 15,0 megahercios (MHz), ya que ofrecen una mayor penetración de los ultrasonidos (hasta 5 cm) e imágenes de gran definición, con una resolución de 0,7-1,0 mm. Es preferible usar transductores de red lineal en lugar de transductores sectoriales debido a que los primeros tienen un campo de visión cercana más amplio y permiten combinar las imágenes de escala de grises de alta frecuencia con la ecografía Doppler color⁵⁴.

La exploración debe hacerse con el paciente en decúbito supino y con el cuello extendido. Se puede colocar una almohada bajo los hombros para mejorar la exposición del cuello⁵⁴. Se debe examinar la glándula en los planos transversal y longitudinal. La exploración debe ampliarse lateralmente para abarcar la región de la arteria carótida y la vena yugular y así poder identificar posibles adenopatías, superiormente adenopatías submandibulares e inferiormente adenopatías supraclaviculares patológicas.

La glándula tiroidea se encuentra en la parte anteroinferior del cuello (compartimento infrahioideo), en un espacio delimitado por el músculo, la tráquea, el esófago, las arterias carótidas y las venas yugulares. Está formada por dos lóbulos situados a ambos lados de la tráquea y unidos en la línea media por el istmo. El tamaño y forma de los lóbulos tiroideos varía considerablemente en los pacientes sin alteraciones tiroideas. Las personas altas suelen tener los lóbulos laterales con una forma longitudinal alargada en las proyecciones sagitales, mientras que en los individuos más bajos la glándula es más ovalada. Por esto, las dimensiones normales de los lóbulos varían dentro de unos márgenes muy amplios. En los adultos, la longitud media es de 40-60 mm y el diámetro anteroposterior medio de 13-18 mm. El istmo tiene un grosor medio de 4-6 mm⁵⁴.

A continuación, la figura 1 muestra un corte transversal por ecografía.

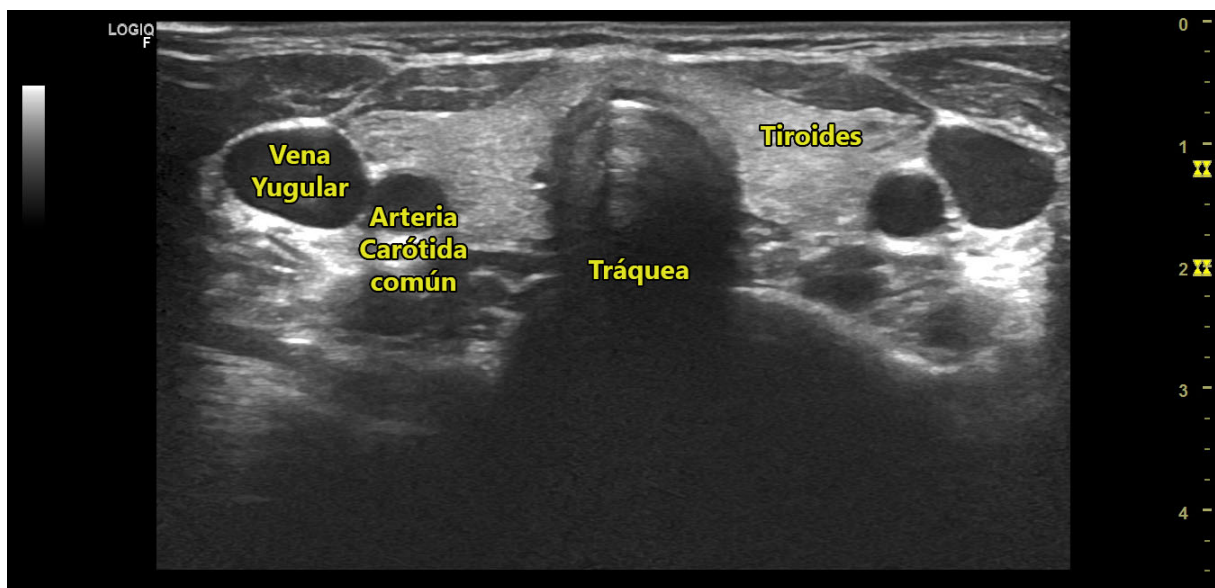


Figura 1. Ecografía tiroidea de glándula tiroidea normal. Corte transversal. Fuente: elaboración propia.

2.2. Ecografía tiroidea modo B con escala de grises en tiempo real.

La forma principal de presentación de la imagen ecográfica es el modo B con escala de grises en tiempo real, en la que se emplean las variaciones en la intensidad o brillo para indicar las señales reflejadas de distinta amplitud. Cuando se representa una imagen sobre un fondo negro las señales de mayor intensidad son blancas, la ausencia de señal es negra y las señales de intensidad intermedia son grises⁵⁴.

El modo B permite calcular el volumen tiroideo y evaluar la ecogenicidad del parénquima.

2.2.1. Volumen tiroideo.

El volumen tiroideo puede calcularse mediante parámetros lineales o mediante fórmulas matemáticas (más exacto). Hasta en un tercio de los casos, la medición ecográfica del volumen tiroideo difiere del tamaño estimado durante la exploración física.

- Parámetros lineales: el diámetro anterosuperior es el más exacto, ya que es relativamente independiente de una posible asimetría entre las dimensiones de ambos lóbulos. Se considera que la glándula tiroidea está aumentada de tamaño cuando el diámetro anterosuperior supera los 2 cm.
- Método matemático: el más usado se basa en la fórmula de un elipsoide con un factor de corrección (longitud x anchura x grosor x 0,52 para cada lóbulo)⁵⁵. El error medio estimado con este método se sitúa en torno al 15%⁵⁴. La figura 2 muestra cómo deben medirse los ejes de la glándula tiroides.

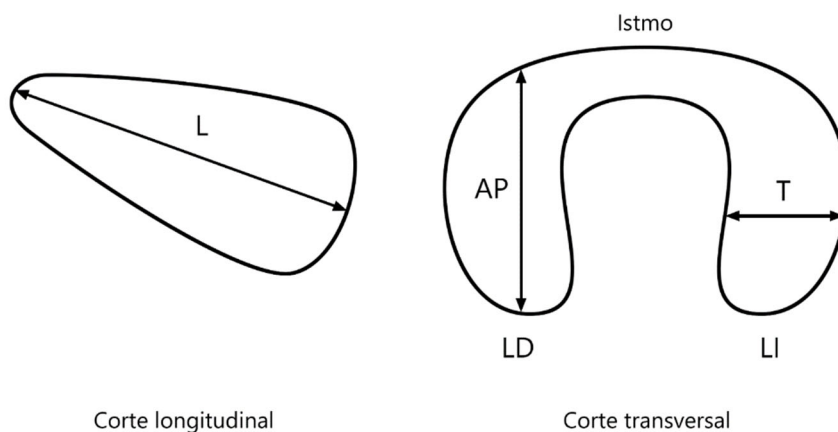


Figura 2. Medición volumen tiroideo. El esquema muestra como los lóbulos tiroideos deben medirse en el eje anteroposterior (AP), transversal (T) y longitudinal (L). Fuente: elaboración propia.

LD: Lóbulo derecho. LI: Lóbulo izquierdo.

El volumen normal medio se estima que es ≤ 18 mL en varones y ≤ 14 mL en mujeres^{51, 56}.

El volumen tiroideo puede disminuir en los pacientes con EGB tras tratamiento con antitiroideos de síntesis. En el estudio de Baldini et al⁵⁰ se evalúa el volumen tiroideo en diferentes fases de la EGB comparándolo con un grupo control. Los pacientes con EGB evaluados un mes tras suspender el tratamiento médico, el volumen tiroideo fue inferior ($16,5 \pm 10,1$ cm³) que en pacientes no tratados ($21,1 \pm 13,4$ cm³) y en aquellos que estaban en tratamiento ($20,7 \pm 12,2$ cm³), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

2.2.2. Ecogenicidad del parénquima.

El parénquima tiroideo normal tiene una ecogenicidad homogénea, media o alta. La delgada línea hiperecogénica que delimita los lóbulos tiroideos corresponde a la cápsula, que a menudo puede identificarse en la ecografía⁵⁴.

La ecogenicidad de la glándula tiroidea es debida a su estructura folicular: la interfaz entre las células tiroideas y el coloide produce una elevada impedancia acústica, causando ondas sonoras de alta frecuencia. Esto produce una mayor ecogenicidad relativa a los músculos del cuello y mayor o igual a las glándulas submandibulares, lo cual es muy importante para comparar la glándula correctamente y clasificarla de forma adecuada^{55, 57}

Generalmente la ecogenicidad de la glándula se establece de forma cualitativa (normal/hipoecoica) evaluando la diferencia de ecogenicidad del parénquima tiroideo con los músculos tiroideos adyacentes. El problema es que esta forma de evaluar la ecogenicidad es subjetiva y depende de la impresión visual del investigador. Por otro lado, existen autores que hacen una gradación de la hipoecogenicidad. Esta gradación es subjetiva y depende del investigador. Zingrillo et al⁵⁸ clasifican la hipoecogenicidad de la siguiente manera:

- 0: Ausente.
- 1: Leve cuando se compara con una glándula tiroides normal.
- 2: Moderada. Claramente reconocible cuando se compara con una glándula tiroides normal.
- 3: Marcada. Comparable con la ecoestructura de la musculatura cervical.

En la figura 3 se observa una glándula tiroides normal y en la figura 4 una glándula tiroides hipoecogénica.

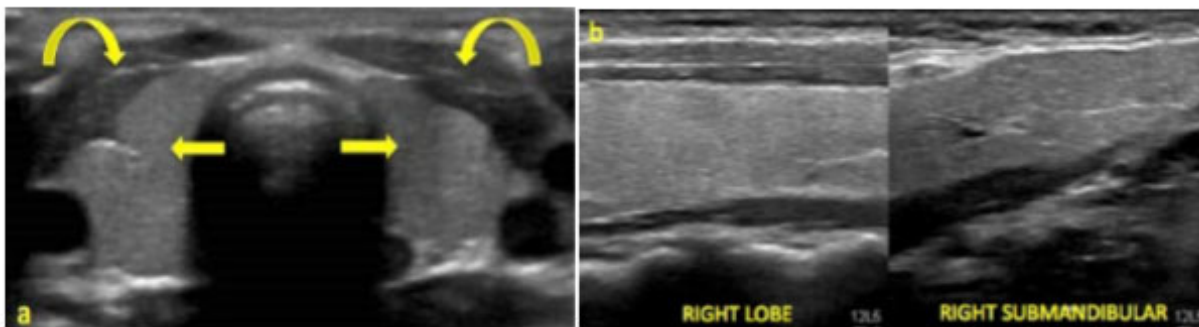


Figura 3. Ecogenicidad de una glándula tiroides normal. En la figura 3a se observa que la ecogenicidad es superior a los músculos adyacentes y en la figura 3b que es igual o superior a las glándulas submandibulares. Fuente: Santos et al⁵⁵.

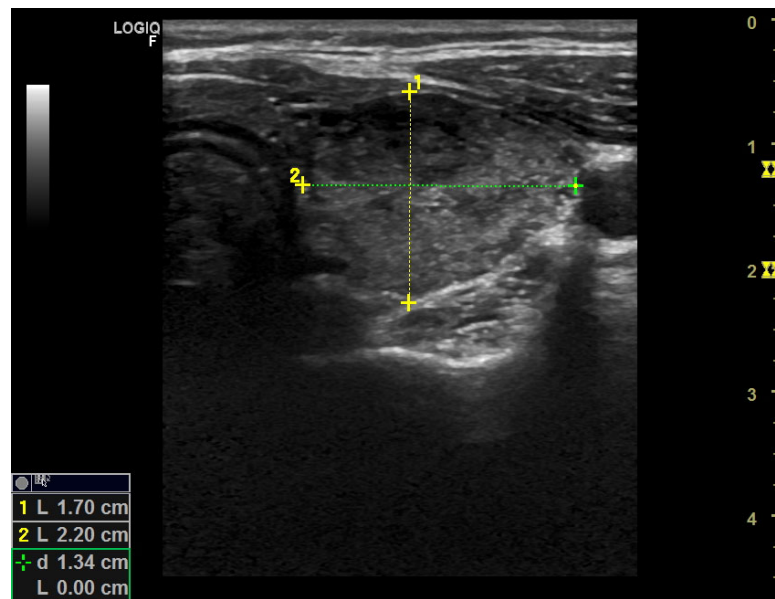


Figura 4. Corte transversal del lóbulo tiroideo derecho. Parénquima hipocogénico. Patrón 2 (hipocogenicidad moderada) según la clasificación de Zingrillo et al⁵⁸. Fuente: elaboración propia.

Existen autores⁵⁹ que realizan una medición objetiva de la ecogenicidad tiroidea. Para ello, transforman en una escala numérica la escala de grises, obteniendo una variación intra e interensayo <5%. Caracterizan los niveles de ecogenicidad tiroidea mediante la densidad media de tejido.

La ecogenicidad de la glándula tiroides está disminuida en la mayoría de las causas de tirotoxicosis (EGB, tiroiditis subaguda y tiroiditis de Hashimoto), por lo que hay un solapamiento en términos de ecogenicidad entre EGB y tiroiditis^{18, 60}. La hipocogenicidad se debe a la reducción del contenido coloideo, infiltración linfocítica y al aumento del flujo intratiroideo⁵⁹. En un trabajo de Vitti se observa que el 87% de los pacientes con EGB (no tratados y tratados) presentan hipocogenicidad y también el 91% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto⁶⁰.

Hay autores que correlacionan la presencia de hipocogenicidad con mayor frecuencia de positividad de TRAb^{59, 61}, recidiva del hipertiroidismo⁶¹, presencia de TSH disminuida⁵⁹ y oftalmopatía activa⁵⁹. Esto sugiere que la hipocogenicidad tiroidea podría asociarse con una forma de enfermedad más activa. Además, hay autores que observan menor hipocogenicidad en los pacientes con EGB en remisión que en los pacientes con tratamiento activo^{58, 59}.

2.3. Ecografía Doppler tiroidea.

2.3.1. Efecto Doppler.

El efecto Doppler describe el cambio de frecuencia que se produce en cualquier onda cuando existe movimiento relativo entre la fuente emisora y el receptor. Esta diferencia de frecuencia se denomina cambio de frecuencia Doppler o, simplemente frecuencia Doppler. Cuando existe movimiento, al acercarse la fuente emisora las ondas son percibidas por el receptor con mayor

frecuencia. En cambio, al alejarse, se percibirán con menor frecuencia. Por tanto, se detectará cambio de frecuencia o frecuencia Doppler, cuya magnitud dependerá fundamentalmente de la velocidad del movimiento y del ángulo de incidencia entre la trayectoria de las ondas y el receptor. En la práctica clínica empleamos el efecto Doppler para valorar el movimiento de la sangre. El transductor actúa como fuente estática emitiendo una onda de ultrasonidos sobre el vaso. Si hay movimiento, esta onda es reflejada por los hematíes, que constituyen el mayor componente de la sangre, actuando el transductor como receptor.

La representación en imagen del efecto Doppler da lugar a imágenes de ecografía Doppler. La representación de la señal Doppler puede hacerse de manera cualitativa o cuantitativa⁵⁴.

2.3.1.1 Representación de la señal Doppler cualitativa.

- **Doppler color o Doppler con flujo en color.** El cambio de frecuencia Doppler se codifica en escala de color: rojo-azul según la dirección del flujo (el flujo es rojo si se acerca al transductor y azul si se aleja). El color es de mayor o menor intensidad según la velocidad del flujo sea mayor o menor, tal y como se muestra en la figura 5. Proporciona una imagen de la dirección y velocidad del flujo sanguíneo a través de un tejido, por lo que es más útil en estudios vasculares.

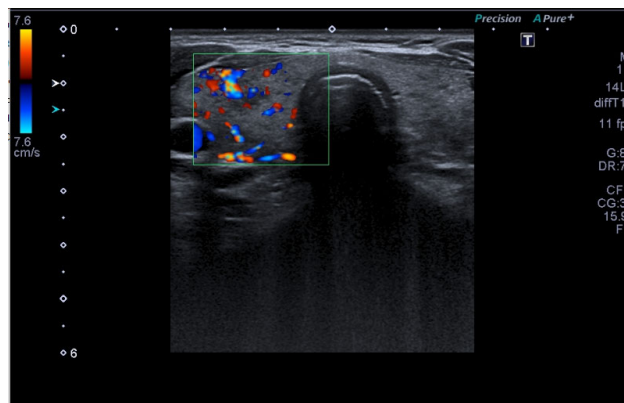


Figura 5. Doppler color o Doppler con flujo en color. Fuente: elaboración propia.

- **Power color o Doppler potencia o Power Doppler.** Representa la potencia integrada de la señal Doppler en lugar de su cambio de frecuencia. Señala la presencia de flujo en una estructura, pero no da información sobre la velocidad ni la dirección del flujo (figura 6). La ventaja del Power Doppler es que tiene un aumento de sensibilidad para detectar bajos grados de flujo y es menos dependiente del ángulo de incidencia entre el transductor y el vaso sanguíneo. Es generalmente la técnica preferida para evaluar la vascularización del tejido tiroideo.

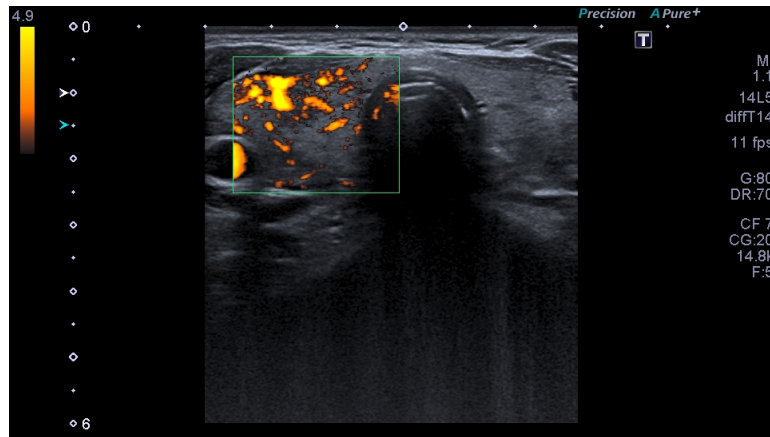


Figura 6. Power color o Doppler potencia o Power Doppler. Fuente: elaboración propia.

2.3.1.2. Representación de la señal Doppler cuantitativa.

- **Doppler espectral.** Analiza la velocidad del flujo del vaso insonado en función del tiempo. La morfología de la onda obtenida ilustra la hemodinámica de dicho vaso, tal y como se muestra en la figura 7.

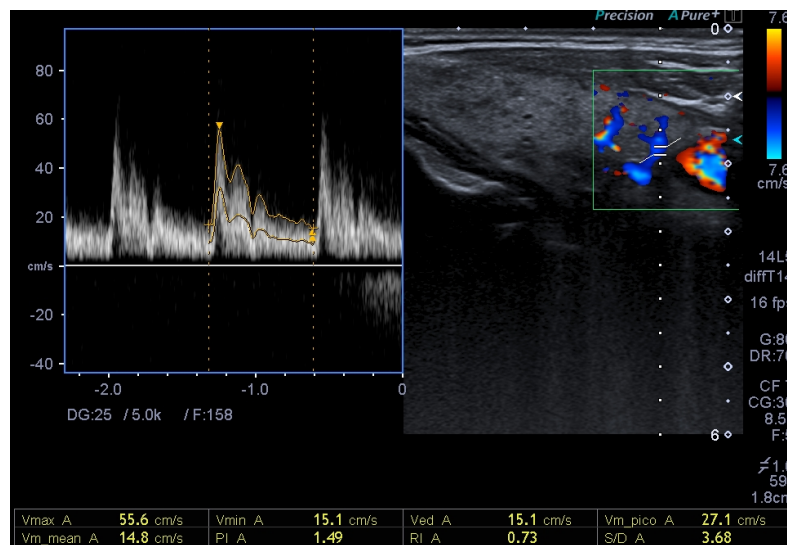


Figura 7. Doppler espectral. Fuente: elaboración propia.

2.3.2. Aspectos técnicos fundamentales.

Para realizar una adecuada exploración Doppler hay varios factores técnicos a considerar⁵⁴:

- **Abordaje.** El transductor debe posicionarse de manera que la estructura vascular a estudiar forme un ángulo de menos de 60° (preferiblemente entre 45 y 60°) con el haz de ultrasonidos (ángulo de insonación). Si el ángulo de insonación es de 90°, no veremos señal Doppler color (falsa ausencia de flujo) y según sea mayor o menor de 90° el sentido del flujo detectado cambia (rojo-azul).

- **Ángulo Doppler.** Se aplica al Doppler espectral. No hay que confundir el ángulo Doppler con el ángulo de insonación. Una vez se obtiene la imagen en escala de grises, para medir la velocidad de flujo hay que ajustar el ángulo Doppler, debiendo ser paralelo a la pared del vaso. Se recomienda que las mediciones Doppler se hagan con ángulos menores de 60° , puesto que por encima de 60° , cambios relativamente leves del ángulo Doppler se acompañan de cambios notables en el coseno y pueden ocasionar un error sustancial en la estimación de la velocidad.
- **Ventana de color.** Debe ser lo más estrecha posible (sobre todo en anchura) y con una correcta angulación. También es importante que se localice lo más superficial posible, ya que implica mayor número de fotogramas por segundo y la imagen se formará más rápidamente.
- **Cursor.** El cursor debe localizarse en el centro del vaso para maximizar la detección del flujo, tal y como se muestra en la figura 8. El tamaño o anchura del cursor debe ser el menor posible para evitar la señal errónea de los vasos adyacentes o del flujo marginal, aunque no demasiado pequeño que pueda parecer que no hay flujo.

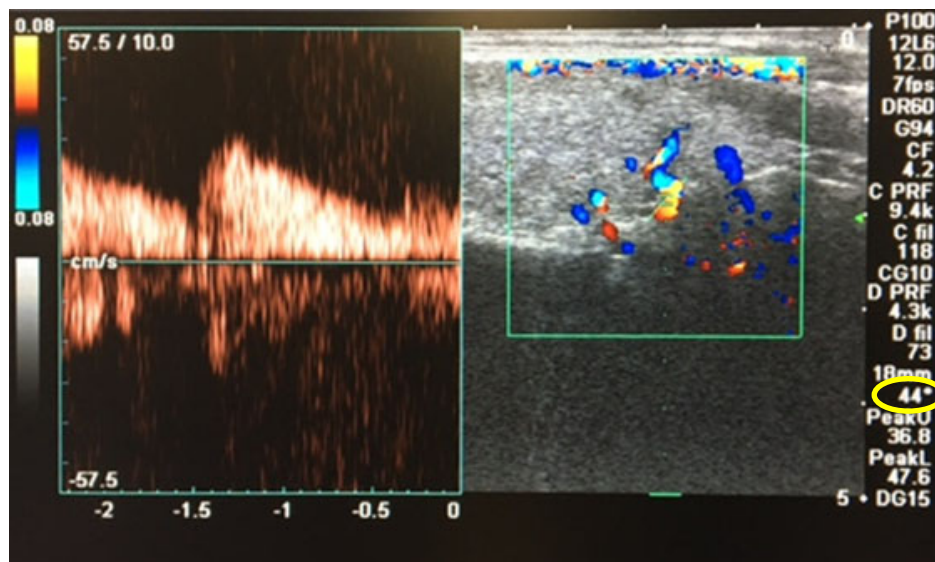


Figura 8. Doppler espectral II. En la imagen de la derecha se observa el cursor en el centro del vaso, con adecuado ángulo Doppler.
Fuente: elaboración propia.

- **Ganancia de color.** Debe estar correctamente ajustada. Hace referencia a la amplificación de los datos obtenidos. Modificando la ganancia se consigue una mejor o peor detección del flujo, pero si en un vaso no hay flujo, aunque se aumente la ganancia no se va a detectar ya que sólo amplifica la señal. En el caso de la ganancia de color, se aconseja que el color rellene la luz del vaso, de una pared a otra. En el caso de la ganancia espectral, lo ideal es que sea aquella que permita delinear correctamente el contorno de la onda superior e inferiormente.
- **Frecuencia de repetición de pulso (FRP).** Es un parámetro que ajusta el operador que define la tasa o frecuencia a la que el transductor va a emitir pulsos de ultrasonido para muestrear. Está relacionada con la velocidad del flujo a estudiar: si ésta es alta, requiere una alta tasa de muestreo para obtener datos fiables y por tanto el FRP ha de ser alto. Los cambios en el FRP implican cambios en la escala de velocidad, en el rango de velocidades representadas mediante Doppler color (representado en una barra de color) o Doppler espectral. La escala de velocidad

debe ajustarse a la velocidad del flujo a medir, de manera que ésta se encuentre dentro del rango de velocidades que se incluyen en la escala. Por eso es interesante conocerla de antemano.

Si la FRP es demasiado alta podemos no detectar el flujo y si es muy baja se producirá un fenómeno denominado aliasing. El aliasing es un artefacto originado por el empleo de un insuficiente FRP (si éste es menor del doble de la desviación de frecuencia detectada). Consiste en una inadecuada representación de la velocidad y la dirección del flujo, tanto en el espectro Doppler gráfico como en el color. Si aparece aliasing, en primer lugar, podemos intentar cambiar la línea de base, en segundo lugar, podemos subir el FRP y en tercer lugar podemos ajustar el ángulo de insonación ya que si es demasiado amplio puede sobreestimar la velocidad del flujo.

- **Línea de base.** Se puede modificar tanto en Doppler espectral como en Doppler color. Bajar la línea de base implica que vamos a enfatizar el flujo anterógrado y el rango de velocidades detectadas cuando el flujo se dirija hacia el transductor será mayor y reducirá el aliasing asociado a un flujo anterógrado alto. El rango de velocidades retrógradas detectadas será menor y por tanto la escala de velocidad y el PRF no se modifican.

2.3.3. Parámetros Doppler usados en patología tiroidea.

El análisis Doppler permite determinar la velocidad del flujo y calcular la resistencia al flujo. Todavía está por determinar cuál es el mejor parámetro para un correcto diagnóstico de la EGB mediante la ecografía Doppler. Los parámetros más usados en patología tiroidea son:

2.3.3.1. Parámetros cuantitativos.

- **Velocidad de pico sistólico o velocidad sistólica máxima, velocidad de pico diastólico o velocidad diastólica mínima y velocidad media.**

La velocidad de pico sistólico (VPS) de las arterias tiroideas se puede realizar tanto en las arterias superiores como inferiores. El ángulo Doppler, como se ha comentado anteriormente, debe ser inferior a 60° y la corrección del ángulo debe ajustarse paralelo a la pared del vaso⁶². La medición de las arterias tiroideas inferiores está menos influenciada por el flujo de la arteria carótida externa. La arteria tiroidea inferior (ATI) se localiza en el eje transversal cruzando posteriormente la arteria carótida común, y en el plano longitudinal paralela a la arteria carótida común, tal y como se muestra en la figura 9. La ATI se origina en el tronco tirocervical, que a su vez tiene su origen en la arteria subclavia. En la figura 8 se muestra la medición de la VPS en la ATI (VPS-ATI) en el plano longitudinal. Normalmente, la velocidad sistólica máxima alcanza los 20-40 cm/s en las arterias tiroideas principales y los 15-30 cm/s en las arterias intraparenquimatosas. Habitualmente suele usarse en práctica clínica en el diagnóstico diferencial de EGB y tiroiditis.

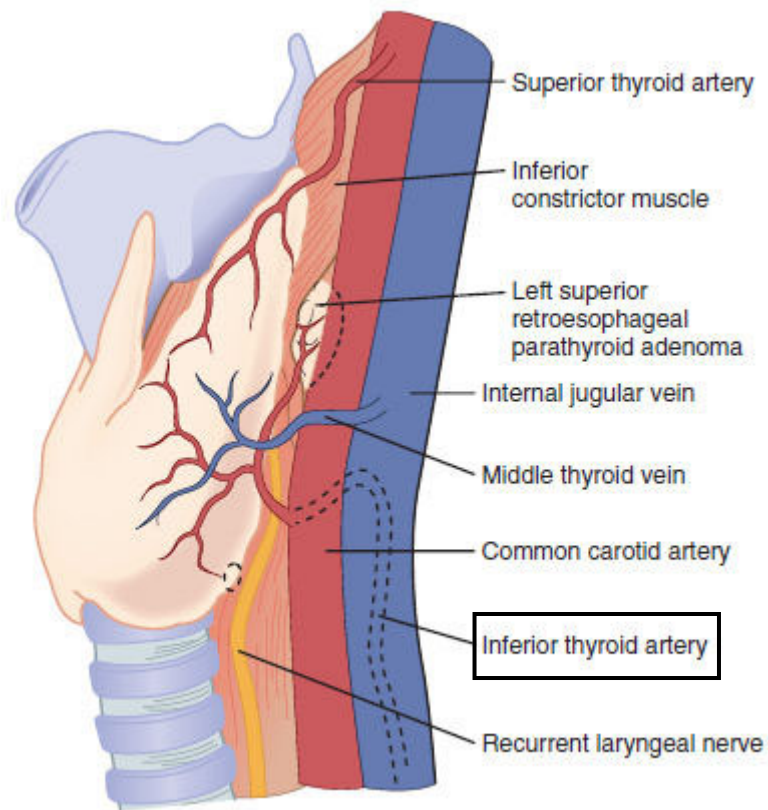


Figura 9. Representación esquemática vascularización tiroidea. Fuente: Townsend et al⁶³.

- Índice de resistencia (IR).

Se obtiene mediante la fórmula de Pourcelot⁶²: $\text{Velocidad sistólica máxima} - \text{Velocidad diastólica mínima} / \text{Velocidad sistólica máxima}$.

- Índice de pulsatilidad (IP).

Se obtiene mediante la fórmula de Gosling and King⁶²: $\text{Velocidad sistólica máxima} - \text{Velocidad diastólica mínima} / \text{Velocidad media}$.

En la figura 10 se puede observar un resumen de los parámetros Doppler cuantitativos.

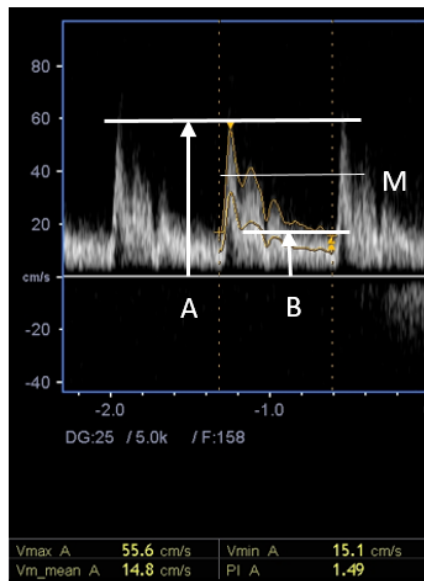


Figura 10. Parámetros Doppler cuantitativos. Velocidad sistólica máxima (A), velocidad diastólica final o mínima (B) y velocidad media (M). Los índices empleados habitualmente son el IR ($(A-B)/A$) y el IP ($(A-B)/M$). Fuente: elaboración propia.

-Número de vasos por cm^2 ⁶⁴. La vascularización intratiroidea se cuantificó como el número de vasos por centímetro cuadrado medido en la vista longitudinal más grande por un proceso similar al que se usa para contar las células sanguíneas en una cámara Burker.

-Tissue Blood Flow (TBF). Ratio de píxeles con flujo tiroideo entre el total de píxeles de la región estudiada usando un software. Sugestivo de EGB si $> 3,8\%$ ⁶⁵. Las ventajas de este método según los autores es que es fácil de realizar y no requiere experiencia técnica. La desventaja es que las imágenes deben ser capturadas y procesadas por un software después de realizar el estudio ecográfico. En la figura 11 se muestra un ejemplo de medición de TBF.



Fig. 1. a Measurement of peak systolic velocity of the STV. b TBF was calculated on a sagittal image of the right thyroid lobe.

Figura 11. Imagen de TBF calculado en la imagen longitudinal del lóbulo tiroideo derecho. Fuente: Hiraiwa et al (65).

-**Área de flujo sanguíneo tiroideo.** Se calcula como área de flujo sanguíneo tiroideo/área tiroidea x 100 (%)¹³. Sugestivo de EGB si >8%.

2.3.3.2. Parámetros cualitativos.

- Patrón vascular intratiroideo en el mapeado Doppler.

Es una medida cualitativa del grado de vascularización de la glándula tiroidea. La clasificación de Vitti es una de las más populares en la bibliografía^{60, 66}. En la tabla 11 se explica la clasificación de Vitti.

Patrón vascular	Características
Patrón 0	El flujo sanguíneo está limitado a las principales arterias periféricas. El flujo parenquimatoso está ausente o limitado a los vasos subcapsulares.
Patrón I	Presencia de flujo sanguíneo parenquimatoso con distribución parcheada.
Patrón II	Aumento claro del flujo con distribución parcheada.
Patrón III	Marcado aumento de flujo con distribución difusa y homogénea, incluyendo el llamado "infierno tiroideo".

Tabla 11. Patrón vascular intratiroideo en el mapeado Doppler según la clasificación de Vitti⁶⁰.

Las glándulas tiroideas sanas muestran ausencia de vascularización en el parénquima o mínimos spots intraparenquimatosos (patrón 0)⁶⁶. En la figura 12 se observa un ejemplo de glándula tiroidea con patrón vascular III de la clasificación de Vitti.

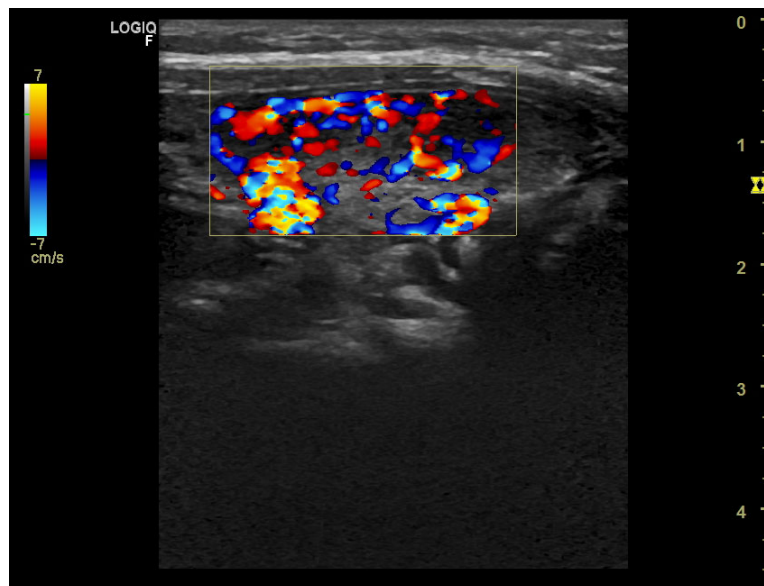


Figura 12. Corte longitudinal del lóbulo tiroideo derecho con patrón vascular III según la clasificación de Vitti. Fuente: elaboración propia.

3. Revisión de la literatura: La ecografía Doppler con flujo en color en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la EGB.

3.1. La ecografía Doppler en el diagnóstico de la EGB.

Es fundamental realizar un correcto diagnóstico diferencial en el momento del diagnóstico entre las diferentes causas de tirotoxicosis porque el manejo es diferente. La ausencia de signos específicos de EGB (oftalmopatía, cambios en la piel), puede hacer difícil el diagnóstico diferencial con la tiroiditis, especialmente cuando la EGB es leve o subclínica^{18, 27, 30, 67}. El diagnóstico de una tiroiditis subaguda es sencillo, pero en ocasiones es difícil diferenciar una tiroiditis silente de una EGB si no se realiza gammagrafía¹³. El inicio de una tirotoxicosis en el postparto precoz es generalmente de origen destructivo, pero también puede deberse a una EGB. En estos casos, si la paciente está con lactancia materna, no puede realizarse una gammagrafía. Los TRAb son útiles para el diagnóstico de la EGB, ya que del 99 al 100% de los pacientes con EGB presentan anticuerpos positivos. No obstante, se puede tardar varios días en obtener el resultado de los TRAb o la gammagrafía tiroidea¹¹.

Ralls et al, en el año 1987⁶⁸, fueron los primeros que usaron la ecografía Doppler para mostrar que existe un aumento del flujo tiroideo en la EGB. Desde entonces, se ha usado para averiguar la etiología de la tirotoxicosis. La ecografía Doppler tiroidea permite diferenciar entre EGB y tiroiditis destructiva. En el caso de la EGB el flujo a nivel de las arterias tiroideas y del tejido intratiroideo está aumentado y en el caso de tiroiditis disminuido. Diversos trabajos demuestran una sensibilidad y especificidad en torno al 90-95% en el diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis con la ecografía Doppler^{13, 67}. Cada vez más autores proponen la ecografía Doppler como primera herramienta para el diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis^{67, 69, 70}, ya que entre otras ventajas, no presenta las limitaciones de la gammagrafía tiroidea con Tecnecio-99m.

En la última guía de práctica clínica europea⁶, se considera a la ecografía tiroidea (usando escala de grises, flujo color y power Doppler) como la prueba de imagen recomendada para respaldar el diagnóstico de EGB, con un grado de recomendación fuerte y una calidad de evidencia alta. En las guías de práctica clínica de la ATA¹ aconsejan que si la causa del hipertiroidismo no es aparente mediante la presentación clínica y la evaluación bioquímica inicial, deberá realizarse un test diagnóstico dependiendo de los recursos y expertos disponibles. Plantean cuatro opciones, entre ellas la realización de ecografía tiroidea con flujo en color.

Entre las **ventajas de la ecografía Doppler tiroidea** encontramos^{1, 6, 42}:

- Prueba rápida y no invasiva.
- Diagnóstico rápido, ahorro de costes y del número de visitas del paciente.
- No expone al paciente a radiación ionizante.
- Diferencia entre EGB y tiroiditis destructiva.
- Diferencia entre los subtipos de hipertiroidismo por amiodarona.

- En los casos de adenoma tóxico o BMN, permite caracterizar las formaciones nodulares.
- No presenta las contraindicaciones de la gammagrafía tiroidea.

Entre las **limitaciones de la ecografía Doppler** tiroidea encontramos^{70, 71}:

- El grado de vascularización es muy variable en pacientes con tiroiditis destructiva, pudiendo variar desde ausente hasta aumentada en el estadio de recuperación de la tiroiditis.
- En casos leves de EGB y en casos de EGB en tratamiento médico, el grado de hipervascularización es menos pronunciado.
- Las imágenes obtenidas dependen en mucha medida del equipo y de la experiencia del investigador.
- Los estudios que evalúan la ecografía Doppler en la tirotoxicosis suelen tener un tamaño muestral pequeño.

Queda por determinar cuál es el mejor parámetro de ecografía Doppler para un diagnóstico correcto de la EGB. Como anteriormente se ha comentado, la evaluación del flujo tiroideo puede ser tanto cualitativa (evaluación visual de la vascularización tiroidea) como cuantitativa (medición de la VPS en la arteria tiroidea inferior y superior, IR, IP o número de vasos/cm²). El estudio de la vascularización de forma cualitativa puede tener solapamiento entre la EGB y otras causas de tirotoxicosis²⁷. El uso de la VPS de las arterias tiroideas se ha ido implementando en los últimos años. El parámetro más comúnmente utilizado en la literatura es la VPS-ATI, aunque hay autores que defienden que la medición de la VPS de la arteria tiroidea superior (VPS-ATS) es más sencilla⁷¹. Ueda et al⁷² defienden que la ATI es la que contribuye más al flujo tiroideo⁵², es fácil de identificar y tiene un bajo coeficiente de variación inferior al 5,2%.

Diversos trabajos concluyen que no existen diferencias entre la medición de flujo de la arteria tiroidea derecha e izquierda inferiores o superiores^{14, 52, 65, 67}. Por lo tanto, la arteria tiroidea unilateral inferior se puede utilizar para hacer el diagnóstico diferencial de tirotoxicosis.

Existen casos en los que los TRAb pueden estar elevados en las tiroiditis y la medición de la VPS puede ayudar a diagnosticar correctamente al paciente. El aumento de título de TRAb durante el curso de la tiroiditis puede ser debido a los antígenos que emergen como resultado de la destrucción de la glándula tiroidea. El aumento del título de TRAb tras la inflamación glandular que se produce tras el tratamiento con I-131 es un buen ejemplo. En el trabajo de Zuhur et al²⁷ se vio que un 6,5% de los casos de EGB tuvo TRAb negativos y fueron positivos en un 9% de pacientes con tiroiditis silente. La VPS-ATI no fue baja en ningún caso de EGB con TRAb negativo. La VPS-ATI no fue elevada en ningún caso de tiroiditis con TRAb positivos.

Existen casos en los que la gammagrafía puede estar disminuida en la EGB y la medición de la VPS puede ayudar a diagnosticar correctamente al paciente. En el estudio de Zuhur et al²⁷, un 9% de los pacientes con EGB tenían captación de la gammagrafía con Tecnecio-99m disminuida, y en sólo dos de esos casos la VPS-ATI estuvo disminuida. La captación disminuida por gammagrafía está descrita en hasta un 10% de pacientes con EGB³¹, y podría ser debido a su realización en fases iniciales de la enfermedad.

Existen casos en los que la captación de la gammagrafía podría estar aumentada en la tiroiditis y la medición de la VPS podría diagnosticar correctamente al paciente. Las tiroiditis, si están en fase de resolución, pueden ocasionalmente mostrar captación aumentada en la imagen de medicina nuclear, dando una imagen similar a la EGB. En el estudio de Ahmad et al¹⁸, 3 pacientes con captación aumentada de gammagrafía con Tecnecio-99m se diagnosticaron de tiroiditis, pero estos pacientes fueron correctamente diagnosticados por la ecografía Doppler como tiroiditis, debido a una disminución de la velocidad de la VPS.

3.1.1. Estudios que evalúan la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB.

3.1.1.1. Estudios que evalúan la velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con tiroiditis.

A continuación, se exponen los estudios que evalúan la VPS-ATI en el diagnóstico de la EGB en comparación con la tiroiditis destructiva. La mayoría de los trabajos usan el punto de corte de 30 o 40 cm/s como los que mejor sensibilidad y especificidad ofrecen para el diagnóstico diferencial entre la EGB y la tiroiditis destructiva.

En la tabla 12 se recogen diferentes estudios que evalúan la utilidad de la VPS-ATI en el diagnóstico diferencial entre la EGB y la tiroiditis destructiva.

Estudio	n EGB/ Tiroiditis destruictiva /Control	VPS-ATI (cm/s)			Punto de corte EGB (cm/s)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	Precisión diagnóstica (%)
		EGB	Tiroiditis destruictiva	Control							
Donkol et al ⁶⁷	18/8/-	68,9±31,6#	30,6±20,3		40	88,9	87,5	94,1	77,8		88,5
Kumar et al ⁷³	34/31/-	57,6±13,1#	22,4±5,4		40	96	95				
Merchant et al ⁷⁴	29/16/-	61,6±3,1#	28,8±3		40	89,7	93,8				
Ahmad et al ¹⁸	46/19/-	45,85±14,49 #	15,83± 8,15		30	91	89	95	80	0,97	91
Zuhur et al ²⁷	150/79/71	59±24,6 * #	21,4±5,3	17,2±4,4 &	30	95,3	94,9	97,3	91,5	0,98	95
Bogazzi et al ¹⁶	49/12/24	15±3	4,2±1,1	4,8±1,2							

Tabla 12. Estudios que evalúan la VPS-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.

*p<0,05 comparando EGB vs control

#p<0,05 comparando EGB vs tiroiditis

&p<0,05 comparando controles vs tiroiditis

VPS-ATI: velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva.

3.1.1.2. Estudios que evalúan la velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con tiroiditis.

En la tabla 13 se recogen diferentes estudios que evalúan la utilidad de la velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior (VPD-ATI) en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.

Estudio	n EGB/Tiroiditis destruktiva/ Control	VPD-ATI (cm/s)			Punto de corte diagnóstico EGB (cm/s)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	Precisión diagnóstica
		EGB	Tiroiditis destruktiva	Control							
Donkol et al ⁶⁷	18/8/-	31,3 ±16,6#	12,8±9,4								
Zuhur et al ²⁷	150/79/71	25,2±11,2*#	9,8±2,9	7,6±2,3&	13,2	89,3	88,6	93,7	81,4	0,95	89

Tabla 13. Estudios que evalúan la VPD-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.

*p<0,05 comparando EGB vs control

#p<0,05 comparando EGB vs tiroiditis

&p<0,05 comparando controles vs tiroiditis

VPD-ATI: velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva.

3.1.1.3. Estudios que evalúan la velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con sujetos control.

En la tabla 14 se recogen diferentes estudios que evalúan la utilidad de la VPS-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con sujetos control.

Estudio	n EGB/Control	VPS-ATI (cm/s)		Punto de corte diagnóstico EGB (cm/s)	S (%)	E (%)	VPP	VPN	ABC	Precisión diagnóstica
		EGB	Control							
Castagnone et al ⁶⁴	11/10	74±12,7	24,6±6,0							
Varsamidis et al ⁵²	40/16	81,3±6,2*	26±3,8							
Banaka et al ⁷⁵	29/48	87,7±46,4*	19,5±8,7							
Nagasaki et al ⁷⁶	47/22	84,0±12,9*	20,0±2,0							
Han et al ⁷⁷	137/119	45,96±27,57*	21,98±10,39	25	80	77	80	77	0,82	0,789

Tabla 14. Estudios que evalúan la VPS-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con sujetos control.

*p<0,05 comparando EGB vs control.

VPS-ATI: velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva.

3.1.1.4. Estudios que evalúan la velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con sujetos control.

En la tabla 15 se recogen diferentes estudios que evalúan la utilidad de la VPD-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con sujetos control.

Estudio	n EGB/Control	VPD-ATI (cm/s)		Punto de corte diagnóstico EGB	S (%)	E (%)	VPP	VPN	ABC	Precisión diagnóstica
		EGB	Control							
Varsamidis et al ⁵²	40/16	30,8±3,3*	9±1,2							
Banaka et al ⁷⁵	48/29	38±20,9*	8,0±3,5							
Han et al ⁷⁷	137/119	17,62±11,93*	9,17±5,83							

Tabla 15. Estudios que evalúan la VPD-ATI en el diagnóstico diferencial de la EGB con sujetos control.

*p<0,05 comparando EGB vs control

VPD-ATI: velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva

3.1.2. Estudios que evalúan la arteria tiroidea superior en el diagnóstico de la EGB.

Un reciente metaanálisis³⁰ en el que se incluyen 11 estudios con 1052 pacientes (706 pacientes con EGB y 364 con tiroiditis destructiva), concluye que la ecografía Doppler tiroidea tiene una sensibilidad y especificidad para diferenciar EGB de tiroiditis destructiva de 0,86 (IC 95% 0,80–0,90) y 0,93 (IC 95% 0,86–0,97), respectivamente, con una ABC de 0,94 (IC 95% 0,92–0,96). Los puntos de corte de la VPS de la arteria tiroidea superior (VPS-ATS) para el diagnóstico de la EGB en los diferentes estudios variaron entre 29,4 cm/s y 87 cm/s, siendo el más común usado entre 40 y 50 cm/s (8/11 trabajos). Los autores apuntan a que diferencias entre los trabajos en los valores de VPS-ATS con otros trabajos podrían deberse a diferencias anatómicas, raciales o diferentes localizaciones de medición^{71, 78}.

3.1.2.1. Estudios que evalúan la velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea superior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con tiroiditis.

En la tabla 16 se recogen diferentes estudios que evalúan la utilidad de la VPS-ATS en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.

Estudio	N EGB/ Tiroiditis destruictiva/ Control	VPS-ATS (cm/s)			Punto de corte EGB (cm/s)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	Precisión diagnóstica (%)
		EGB	Tiroiditis destruictiva	Control							
Kim et al ⁷⁸	40/20/60	78,96±29,04 * #	29,97±14,6 7	17,55±4 ,99	41,3		85			0,950	
Uchida et al ¹¹	44/13	78,48±36,28 * #	28±12,84	20,76± 7,77&	45	83, 7	92, 3			0,941	
Zhao et al ⁷¹ estudio retrospectivo	103/32/30	70,16±32,6#	38,86±21,5	32,95± 4,57	50,5	71	97	98,6	50,8	0,879	77
Zhao et al ⁷¹ estudio prospectivo	118/51/30	67,93 (56- 95,7) * #	33 (27-40)	32,95± 4,57	50,5	81	96	98	69,1	0,944	85,8
Karakas et al ⁷⁹	17/7/18	138 (107- 301) * #	54 (37-59)	37 (24- 68)	87	100	100	100	100	1	
Hiraiwa et al ⁶⁵	68/33/25	58,9 (49,3- 79,5) * #	25,6 (17,4- 33,9)	24,1 (18,6- 27,3)	43	87	100	100	79	0,956	
Chen et al ¹⁵	168/52/30	75,51±2,80 * #	33,16 ± 2,33	32,62± 3,51	45,25	80, 4	81, 4			0,825	

Tabla 16. Estudios que evalúan la VPS-ATS en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.

*p<0,05 comparando EGB vs control

#p<0,05 comparando EGB vs tiroiditis

&p<0,05 comparando controles vs tiroiditis

VPS-ATS: velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea superior. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva.

En el artículo de Kim et al⁷⁸ se analizó mediante la curva característica operativa del receptor (COR) la posibilidad de distinguir la causa de tirotoxicosis entre la VPS-ATS (0,9506), los TRAb (0,9988) y la gammagrafía¹. Aunque las ABC de los anticuerpos y de la gammagrafía fueron superiores que en la VPS-ATS, no hubo diferencias estadísticamente significativas (p=0,159). Los autores concluyen que la medición de la VPS-ATS en el diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis tiene la suficiente sensibilidad y especificidad.

En el estudio de Uchida et al¹¹ se observó que el 11,4% de pacientes con EGB no tratados tenían VPS-ATS media (VPS m ATS) < 45 cm/s. Volvieron a realizar la curva COR para un punto de corte de 20 cm/s, que ofrecía la mayor sensibilidad (100%) para diferenciar entre EGB y tiroiditis destructiva, pero con una baja especificidad (34,6%). Los autores concluyen que la discriminación entre EGB y tiroiditis destructiva es difícil si los valores de VPS m ATS están entre 20 y 45 cm/s.

En el estudio de Zhao et al⁷¹ presentaron dos muestras de pacientes. Una retrospectiva, con 103 pacientes con EGB y 32 pacientes con tiroiditis, y otra prospectiva con 118 pacientes con EGB y 51 con tiroiditis. Además, analizaron 30 pacientes eutiroideos. Hallaron el mejor punto de corte diagnóstico de la VPS-ATS de la cohorte de pacientes retrospectiva y lo validaron en la cohorte de pacientes prospectiva. La VPS derecha, izquierda y media en el grupo eutiroideo fue significativamente inferior que en el grupo de tiroiditis. En el estudio retrospectivo el punto de corte óptimo fue 50,5 cm/s. Cuando se aplica al estudio prospectivo, mejora la S y la precisión mientras que la especificidad se mantiene igual. Se realizó una comparación del área bajo la curva COR de la media de la VPS y de los TRAb y fueron comparables, sin existir diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, las ABC de la VPS-ATS y de los TRAb fueron significativamente superiores que la de la ratio T3L/T4L: 0,901 (IC 95% 0,839-0,963) vs

0,902 (IC 95% 0,893-0,964) vs 0,629 (IC 95% 0,517-0,741), respectivamente. Los autores analizaron las discrepancias entre medición de la VPS-ATS y los TRAb que hubo en el estudio prospectivo. De los 51 pacientes con tiroiditis, en 15 hubo elevación de los TRAb y en 2 elevación de VPS-ATS como en la EGB. En los dos pacientes con elevación de VPS-ATS como en la EGB, se postuló que la fiebre que presentaban los pacientes (tenían una tiroiditis subaguda) podría haber producido un aumento de la velocidad de flujo.

3.1.2.2. Estudios que evalúan la velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea superior en el diagnóstico de la EGB: diagnóstico diferencial con tiroiditis.

En la tabla 17 se recogen diferentes estudios que evalúan la utilidad de la VPD-ATS en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.

Estudio	N EGB/Tiroiditis destruictiva/Control	VPD-ATS (cm/s)			Punto de corte diagnóstico EGB (cm/s)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	Precisión diagnóstica
		EGB	Tiroiditis destruictiva	Control							
Karakas et al ⁷⁹	17/7/18	60 (31- 147) * #	25 (15-28)	15 (4- 26) &	29	100	100	100	100	1	

Tabla 17. Estudios que evalúan la VPD-ATS en el diagnóstico diferencial de la EGB con tiroiditis.

*p<0,05 comparando EGB vs control

#p<0,05 comparando EGB vs tiroiditis

&p<0,05 comparando controles vs tiroiditis

VPD-ATS: velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea superior. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva

3.1.3. Estudios que evalúan el patrón vascular intratiroideo en el diagnóstico de la EGB

En el artículo de Kumar et al⁷³ evalúan 34 pacientes con EGB y 31 con tiroiditis destructiva. Evaluaron el patrón vascular intratiroideo, de tal forma que 1-2 se consideraba vascularización disminuida y 3-4 vascularización aumentada. Observaron que 32/34 pacientes con EGB tenían vascularización aumentada y 30/31 pacientes con tiroiditis destructiva tenían vascularización disminuida.

En el trabajo de Vitti et al⁶⁰ evaluaron la VPS-ATI y el patrón vascular intratiroideo en pacientes con EGB y tiroiditis de Hashimoto. Para la evaluación del patrón vascular intratiroideo usaron la clasificación de Vitti (de 0 a III). Los pacientes con EGB sin tratar (18 pacientes), 17 presentaban patrón III y 1 patrón II. En los pacientes con EGB tratados con ATS (17 pacientes), 3 tuvieron patrón 0, 5 patrón I, 5 patrón II y 4 patrón III. En los pacientes con tiroiditis de Hashimoto eutiroideos (24 pacientes), 13 tuvieron patrón 0, 10 patrón I y 1 patrón II. Observaron que el patrón vascular intratiroideo según el mapeado Doppler estaba directamente relacionado con la velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior ($r=0,52$; $p<0,0001$), tanto para pacientes con EGB como para pacientes con tiroiditis de Hashimoto. La VPS media (cm/s) según el patrón vascular (tanto para EGB como para tiroiditis), fue: tipo 0: $18\pm 3,7$; tipo I $21,4\pm 8,5$; tipo II: $42,4\pm 23$; tipo III 45 ± 14 .

En el artículo de Bogazzi et al¹⁶ observaron que los pacientes con hipertiroidismo no tratado (n=49) tenían en un 80% de los casos un patrón III (clasificación de Vitti) y un 20% patrón II. En el caso de los pacientes con tiroiditis subaguda (n=12), el 100% tuvo un patrón vascular 0. Observaron que el patrón vascular intratiroideo no siempre es superponible a la velocidad de pico sistólico de las arterias intraparenquimatosas tiroideas.

En el estudio de Arslan et al⁸⁰ evaluaron 23 pacientes con EGB y 20 controles. Evaluaron la vascularización mediante una escala subjetiva a través del Power Doppler (0: normal, 1: leve aumento, 2: moderado aumento y 3: marcado aumento). De los 23 pacientes con EGB, 4 pacientes tuvieron hipervascularización leve, 12 moderada y 7 marcadamente aumentada. Todos los pacientes control tuvieron patrón vascular 0.

3.1.4. Estudios que evalúan el índice de resistencia e índice de pulsatilidad en el diagnóstico de la EGB.

Hay autores que observan un aumento del IR e IP en pacientes con hipertiroidismo por EGB respecto a controles. En el estudio de Wang et al⁶², observaron que el IR e IP fueron superiores en pacientes con EGB no tratados respecto a pacientes bien controlados (IR/IP medias 0,79/1,36 vs 0,51/0,66, $p < 0,05$). No obstante, no encontraron diferencias entre pacientes EGB no tratados o con EGB en tratamiento mal controlados (IP/IR medias 0,79/1,36 vs 0,74/1,24).

No obstante, hay otros trabajos en los que no encuentran diferencias. En el estudio de Zuhur et al²⁷, en el que comparan el IR de 105 pacientes con EGB, 79 pacientes con tiroiditis silente y 71 controles eutiroideos, no encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes. En el artículo de Karakas et al⁷⁹ evalúan las diferencias en el flujo tiroideo entre 17 pacientes con EGB, 7 pacientes con hashitoxicosis y 18 controles eutiroideos. No encontraron diferencias entre el IR de los 3 grupos: grupo EGB 0,83 (0,66-1), grupo tiroiditis 0,77 (0,73-1) y grupo controles eutiroideos 0,82 (0,72-1,16). En el estudio de Varsamidis⁵² evalúan las diferencias entre un grupo con EGB antes de iniciar el tratamiento (n=40) y controles (n=16) y no encontraron diferencias en el IR entre ambos grupos ($0,62 \pm 0,02$ vs $0,64 \pm 0,02$). En el trabajo de Castagnone⁶⁴ comparan 11 pacientes con EGB antes del inicio del tratamiento y 10 controles y no observan diferencias en el IR ($0,63 \pm 0,06$ vs $0,55 \pm 0,02$, $p = 0,37$). En el trabajo de Banaka⁷⁵ comparan 29 pacientes con EGB hipertiroideos con 48 controles y no observan diferencias en el IR ($0,56 \pm 0,1$ vs $0,58 \pm 0,1$, $p = 0,533$). En el estudio de Han⁷⁷ comparan 119 pacientes eutiroideos con 137 pacientes hipertiroideos (de los cuales 103 tienen EGB) y no observan diferencias en el IR o IP. Estos autores explican como posible causa de la diferencia de resultados con respecto al estudio de Wang⁶², la diferencia en la frecuencia del transductor que han usado (Wang 7,5 MHz y Han 10 MHz).

3.2. Evolución de la vascularización durante el transcurso de la EGB.

Diferentes estudios han evaluado la vascularización en pacientes con EGB sin tratamiento y con tratamiento^{11, 50, 81}. En general observan que, aunque suele producirse una disminución de la vascularización con el tratamiento con antitiroideos de síntesis, no llega a normalizarse y ser similar a pacientes control eutiroideos. La reducción de la vascularización no es precoz, los

cambios hormonales y la mejoría clínica casi siempre preceden a la disminución del flujo tiroideo⁸².

Kumar et al⁸¹ evalúan la vascularización mediante VPS-ATI en pacientes con EGB en diferentes momentos de tratamiento. Comparan EGB sin tratamiento (n=31), EGB con tratamiento médico, pero hipertiroideos (n=26) y EGB con tratamiento médico, pero eutiroideos (n=23). Observaron que la VPS-ATI fue significativamente superior en los pacientes hipertiroideos (bien sin tratamiento o hipertiroideos con tratamiento, $61,5 \pm 19,5$ y $42,9 \pm 24,7$ cm/s respectivamente) respecto a los eutiroideos ($32,2 \pm 12,9$ cm/s).

En el estudio de Baldini et al⁵⁰ evaluaron 88 pacientes con EGB y establecieron 3 grupos. Grupo 1: pacientes hipertiroideos sin tratamiento; grupo 2: pacientes eutiroideos tras 6 meses de tratamiento; grupo 3: pacientes eutiroideos 1 mes tras suspender los antitiroideos de síntesis tras hacer una primera tanda de 12 a 24 meses de tratamiento. Hicieron comparativa de la vascularización (flujo tiroideo arteria tiroidea inferior mediante TBF y número de vasos por cm^2) entre los 3 grupos. Concluyeron que los pacientes del grupo 1 y grupo 2 tenían vascularización similar. Los pacientes del grupo 3 tenían los parámetros de vascularización significativamente inferiores que los del grupo 1. Por tanto, este estudio concluye que, en los pacientes en tratamiento, los antitiroideos de síntesis tienen un efecto insignificante en la vascularización tiroidea, aunque consiga un completo control de los síntomas.

En el estudio de Uchida et al 2010¹¹ evalúan el flujo tiroideo mediante la VPS m ATS entre pacientes con EGB tratados y sin tratar (sin especificar dosis de antitiroideos de síntesis ni tiempo de tratamiento). Observaron que la VPS m ATS en pacientes con EGB sin tratamiento fue significativamente superior que en el grupo control, el grupo de tiroiditis destructiva y el grupo de EGB con tratamiento. En el grupo de EGB con tratamiento fue también significativamente superior que el grupo de tiroiditis destructiva y el grupo control. En el grupo de tiroiditis destructiva fue ligeramente, pero significativamente superior al grupo control. Estos hallazgos sugieren que el flujo tiroideo no se normaliza durante el tratamiento de la EGB. Los niveles de TRAb en el grupo de EGB con tratamiento persistía elevado ($12,9 \pm 17$ UI/L en el grupo EGB sin tratamiento vs $5,5 \pm 10,7$ UI/L en el grupo con tratamiento, siendo el valor de normalidad < 1 UI/L).

3.3. Factores predictivos de aumento de vascularización en la EGB.

Existen diferentes hipótesis en cuanto a las causas que originan un aumento de vascularización en la EGB. A continuación, se revisan los más relevantes en la práctica clínica habitual.

3.3.1. Anticuerpos antirreceptor de TSH.

Hay trabajos que observan que el aumento de la vascularización en la EGB se correlaciona con los niveles de TRAb^{16, 18, 27, 65, 72}. En el trabajo de Hiraiwa et al⁶⁵ encontraron una correlación débil ($r = 0,26$, $p < 0,05$) entre la VPS-ATS y los niveles de TRAb, hipotetizando que los niveles de TRAb contribuyen en el aumento de la VPS-ATI. Los autores concluyen que probablemente la correlación es débil porque existen otros factores no identificados que también regulan el flujo

tiroideo. Por el contrario, otros autores⁸³ no observan correlación entre los niveles de TRAb y el aumento de vascularización en la EGB.

3.3.2. TSH.

Hay trabajos que observan una correlación negativa entre los parámetros de vascularización tiroidea y los niveles de TSH⁷². Otros autores⁶⁵ no logran encontrar correlación.

3.3.3. T4L y/o T3L.

En cuanto a si los niveles de hormonas tiroideas se correlacionan con un aumento de vascularización en la EGB, existe discrepancia entre los diferentes autores. Algunos observan que el aumento de vascularización es independiente del aumento de los niveles de T4L y/o T3L^{16, 65, 72, 76, 83}, y otros sí que ven correlación positiva^{11, 18, 27, 66}.

En el trabajo de Hiraiwa et al⁶⁵ observan que el aumento de vascularización es independiente de los niveles elevados de hormonas tiroideas. Observaron que los pacientes con tiroiditis silente y los pacientes control eutiroideos, a pesar de tener diferencias en la función tiroidea, no presentaban diferencias en la elevación de VPS-ATS. En cambio, sí que existían diferencias en el grado de vascularización entre los pacientes con EGB y los pacientes con tiroiditis, tal y como se muestra en la tabla 18.

	EGB	Tiroiditis silente	Controles eutiroideos
n	68	33	25
TSH (μU/mL)	0,005 (0,005-0,008)* #	0,006 (0,005-0,014)*	1,510 (1,330-2,280)
T4L (pmol/L)	56,76 (37,07-86,49) * #	28,31 (23,42-60,88)*	15,70 (14,54-17,50)
VPS-ATS (cm/s)	58,9 (49,3-79,5)* #	25,6 (17,4-33,9)	24,1 (18,6-27,3)

Tabla 18. El aumento de vascularización en los pacientes con EGB es independiente del aumento de las hormonas tiroideas. Adaptado de Hiraiwa et al⁶⁵.

*p<0,05 respecto a control

#p<0,05 respecto a tiroiditis silente

VPS-ATS: Velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea superior.

En el estudio de Bogazzi et al¹⁶ observan que el aumento de vascularización se observa en pacientes con TSH elevada (principalmente pacientes con TSH-oma, y en menor grado, pacientes con hipotiroidismo no tratado con tiroiditis de Hashimoto) y en pacientes con EGB sin tratamiento, independientemente de los niveles de hormonas tiroideas (elevadas en TSH-oma y EGB y bajas en pacientes hipotiroideos). Estos autores exponen una posible explicación a la no influencia del exceso de hormonas tiroideas en el aumento de vascularización tiroidea. Las células humanas endoteliales contienen receptores de hormonas tiroideas, pero no producen endotelina en respuesta a la estimulación de las hormonas tiroideas. La endotelina es un péptido de 21 aminoácidos que es tanto vasoconstrictor como estimulador del músculo liso, y podría tener un papel en la modulación del flujo sanguíneo.

3.3.4. Volumen tiroideo.

Existen trabajos que encuentran correlación positiva entre el volumen tiroideo y el aumento de flujo tiroideo en la EGB^{65, 72, 83}. Otros autores no encuentran asociación^{11, 66, 76}.

3.3.5. Hipoecogenicidad tiroidea.

En el estudio de Saleh et al⁸³ observan una correlación leve a moderada entre el grado de hipoecogenicidad y los parámetros de vascularización tiroidea. Hipotetizan que el aumento de flujo tiroideo está aumentado debido a la presencia de inflamación en estadios precoces de la enfermedad. Dado que la hipoecogenicidad es debida al menos en parte a la infiltración inflamatoria, explicaría la correlación descrita.

3.3.6. Presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca.

En cuanto a la velocidad de pico de la arteria carótida común, en el estudio de Hiraiwa⁶⁵ no se observó correlación entre la VPS-ATS y la VPS de la arteria carótida. Tampoco encontraron correlación entre la VPS media y la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) o frecuencia cardíaca (FC). Estos hallazgos indican que el aumento de output cardiaco y velocidad de pico carotídeo causado por el hipertiroidismo es independiente de la elevación de la VPS en pacientes con EGB.

En el artículo de Karakas et al⁷⁹ observaron que la VPS y la VPD de la arteria carótida común es significativamente superior en el grupo de EGB con respecto al grupo control, sin encontrar diferencias con el grupo de tiroiditis. No obstante, sí que encontraron diferencias estadísticamente significativas en la VPS-ATS entre el grupo de EGB y tiroiditis. Estos hallazgos respaldan la tesis del artículo de Hiraiwa et al⁶⁵ de que la velocidad de pico carotídeo causado por el hipertiroidismo es independiente de la elevación de la VPS en pacientes con EGB.

3.3.7. Captación en la gammagrafía tiroidea.

Existen trabajos que observan una correlación entre la captación de la gammagrafía con Tecnecio-99m y el aumento de flujo tiroideo^{18, 27}. Otros autores no encuentran esta correlación⁸³.

3.3.8. Parámetros clínicos.

La edad no se encontró como parámetro predictor de aumento de vascularización en el estudio de Ueda et al⁷². Otros trabajos no encontraron asociación⁷⁶.

El índice tabáquico sí que tuvo una correlación positiva con el aumento de vascularización en varios trabajos^{72, 76}.

3.3.9. Otros parámetros analíticos.

En el estudio de Nagasaki et al⁷⁶ se encontró una correlación negativa entre los niveles de colesterol total, LDL colesterol y lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol) y la VPS-ATI. No encontraron correlación con los niveles de triglicéridos.

En el estudio de Nagasaki et al⁷⁶ se encontró una correlación positiva entre los niveles de inmunoglobulina E (IgE) y la VPS-ATI. Los niveles de IgE elevados en pacientes con EGB sin tratamiento se han asociado con la gravedad de la enfermedad. Un estudio ha demostrado que el aumento de IgE se correlaciona con la mayor recurrencia de la EGB tras suspender el tratamiento médico⁸⁴.

En el estudio de Nagasaki et al⁷⁶ no se encontró correlación entre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la VPS-ATI. Se hipotetiza que el aumento de flujo tiroideo resultante de un aumento progresivo en la densidad vascular, tiene una correlación positiva con la expresión en tejido tiroideo^{78, 85} y los niveles sanguíneos del VEGF⁸⁶. En cambio, en el artículo de Ueda et al⁷² sí que encuentran una correlación positiva.

3.3.10. Factores histopatológicos.

En el trabajo de Huang et al⁸⁷ realizaron ecografía Doppler la mañana de la cirugía en 52 pacientes que se iban a intervenir de tiroidectomía total por EGB. Observaron que el flujo tiroideo tenía una correlación positiva con el peso de la glándula tiroides y con la densidad de microvasos. Estos pacientes llevaban antitiroideos de síntesis y llegaban eutiroides a la cirugía. Estos datos implican que otras causas diferentes del eje hipotálamo hipofisario están implicados en la hiperplasia y aumento de vascularización en la EGB.

3.4. La ecografía Doppler en el tratamiento de la EGB.

Como se ha comentado previamente, las últimas guías de práctica clínica publicadas por la ATA en 2016¹ aconsejan que la dosis de inicio de los antitiroideos de síntesis sean en función del nivel de T4L, de tal forma que a más nivel de T4L, más cantidad de antitiroideos. Las guías puntualizan que estas dosis deben adaptarse a las características individuales del paciente, como son los síntomas, el tamaño glandular y los niveles de T3. No obstante, en la práctica clínica se encuentran pacientes en los que la dosis de antitiroideos de síntesis no se adecua a estas recomendaciones. Existen pacientes que son muy sensibles a bajas dosis de tratamiento, desarrollando hipotiroidismo, mientras que otros precisan de altas cantidades para lograr el eutiroidismo.

Sería interesante tener una herramienta adicional además de los niveles de T4L para predecir la necesidad de dosis de tratamiento antitiroideo. La evaluación del flujo tiroideo podría ser de utilidad para predecir la necesidad de antitiroideos de síntesis. Existen escasas publicaciones al respecto en la literatura.

En el estudio de Saleh et al⁸⁸ se evaluó si había una asociación entre la dosis de antitiroideos de síntesis necesaria para reestablecer el eutiroidismo y el flujo tiroideo (evaluado mediante el *Color Pixel Density* obtenido mediante software). 23 pacientes diagnosticados de EGB se realizaron una ecografía Doppler cuando llevaban al menos 12 semanas de tratamiento antitiroideo (media de 39 semanas). En este trabajo vieron que había una correlación positiva estadísticamente significativa ($r=0,79$, $p<0,0001$) entre el flujo tiroideo y la dosis de metimazol

necesaria para conseguir eutiroidismo. No encontraron correlación entre la dosis de antitiroideos de síntesis y el volumen tiroideo, VPS, el grado de hipoecogenicidad tiroidea o la duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis. En este trabajo realizan una regresión lineal simple para predecir el tratamiento de mantenimiento de metimazol en función de los valores del flujo tiroideo.

En el estudio de Nagasaki et al⁷⁶ evaluaron si la medición de la VPS-ATI en la fase pretratamiento de los pacientes con EGB podía predecir la dosis de mantenimiento de metimazol. Definieron esta dosis de mantenimiento como la dosis necesaria para mantener el eutiroidismo durante al menos 12 meses tras inicio del tratamiento. Objetivaron que la VPS-ATI se correlacionaba de forma positiva con la dosis de mantenimiento de metimazol ($r=0,520$, $p=0,0033$), pero no con la duración del tratamiento ni con la dosis total de metimazol. La VPS m ATI (velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior) de pacientes que necesitaron más de 10 mg de metimazol en la fase de mantenimiento fue significativamente superior que los pacientes que precisaron 5 mg ($132,79\pm 18,72$ vs $65,11\pm 5,18$ cm/s, $p=0,0003$). Tras la realización de una regresión múltiple se observó que los niveles de VPS-ATI y de T4L fueron los que se asociaban de forma positiva y significativa con la dosis de mantenimiento de metimazol. Esto sugiere que unas mayores cifras de VPS-ATI indicarían una reducción de la sensibilidad a metimazol.

En el trabajo de Kumar et al⁸¹, comparan la VPS-ATI de pacientes con EGB sin tratamiento ($n=31$), EGB con tratamiento con antitiroideos de síntesis pero hipertiroideos ($n=26$) y EGB con tratamiento con antitiroideos de síntesis pero eutiroides ($n=23$). En este trabajo observaron que la dosis de antitiroideos presentaba una correlación lineal con la VPS-ATI en los dos grupos con tratamiento, siendo la $r=0,5777$ ($p < 0,05$) en el grupo de EGB hipertiroideo con tratamiento médico y de $r=0,5788$ ($p < 0,05$) en el grupo eutiroides con antitiroideos de síntesis.

3.5. Factores predictores de recidiva en la EGB.

A continuación, se va a realizar un análisis de la literatura de los diferentes factores predictores de recidiva de la EGB. Se dividen los trabajos entre aquellos que analizan el factor predictor de recidiva al inicio del tratamiento con antitiroideos de síntesis y los que lo analizan en el momento de la suspensión del tratamiento médico.

3.5.1 Edad

En la tabla 19 se recogen diferentes estudios que analizan la edad como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	Edad como factor predictor de recidiva de la EGB
Kimball et al ⁸⁹	221	Al menos 12 meses (rango 12-96 meses)		Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	70,1	- No factor predictor. OR 1,275 (0,607-2,680), p=0,322. - Sí diferencias cuando se subdivide por sexos: > Mujeres que remiten son más jóvenes que las que recidivan: 41 (34-50) vs 46 años (37-57), p=0,043. > Hombres que remiten son más mayores que los que recidivan: 57 (49-64) vs 46 años (40-54), p=0,044.
Vos et al ⁴⁸	178	1 año	2 años		37	-Los pacientes que recurrieron fueron 6 años más jóvenes que los que no recurrieron: 40 (30-50) vs 46 años (38-55), p=0,02. -Edad <40 años, HR 1,76 (1,07-2,88), p=0,02.
Zimmermann-Belsing et al ⁹⁰	129	Mediana 18 meses (rango 6-30 meses)	Mediana 18 meses (rango 11-49 meses)		44	-Los pacientes que recidivaron fueron más jóvenes que los que no recidivaron (38 vs 46 años, p<0,05).
Allahabadi et al ⁹¹	536	18 meses	9 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	63	-Los pacientes <40 años tenían más probabilidades de no lograr remisión que los ≥40 años (% remisión 32,6 vs 47,8%, p=0,01).
Ueda et al ⁷²	79	Al menos 12 meses	Al menos 3 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	50,63	-No se vieron diferencias entre los pacientes que recidivaron y los que no recidivaron (43,6 vs 39,3 años, p=0,3861).
Vitti et al ⁵¹	306	12-18 meses (4% menos de 12 meses, 15% más de 18 meses)	Media 28±16 meses (rango 9-60 meses)		64	-Los porcentajes de recidiva según edad fueron: ≤20 años, 76,4%; 21-39 años, 67,4%; >40 años, 47%, p=0,002.

Tabla 19. Estudios que analizan la edad como factor predictor de recidiva de la EGB.

OR: Odds Ratio. HR: Hazard Ratio

3.5.2 Sexo

En la guía ATA de 2016 se hace referencia a una menor probabilidad de remisión tras tratamiento con antitiroideos de síntesis en varones. Usan como referencia 4 artículos, pero existen muchos más que no se incluyen en esta guía. La mayoría de estos trabajos no estaban diseñados específicamente para evaluar el sexo como factor predictor de recurrencia, sino que lo evalúan junto con muchas otras variables. Además, la mayoría no usan la definición de la ATA para definir remisión (eutiroidismo tras 12 meses sin tratamiento médico). En el artículo de Diker-Cohen et al⁹² evalúan 19 artículos que evalúan el sexo como factor predictor de remisión tras tratamiento con antitiroideos de síntesis y en la mayoría (16/19) no observan que el sexo sea un factor negativo de remisión. En la tabla 20 se recogen diferentes estudios que analizan la edad como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	Sexo como factor predictor de recidiva de la EGB
Allahabadia et al ⁹¹	536 (92 varones)	18 meses	9 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	63	-El sexo masculino se asoció a menos probabilidad de remisión tras el tratamiento médico (19,6% de remisión en varones vs 40% en mujeres, $p < 0,01$, OR 0,37 (0.17-0,79). -No hubo diferencias en las características clínicas basales entre hombres y mujeres salvo que los hombres tuvieron cifras más elevadas de T3L al diagnóstico que las mujeres ($24,3 \pm 1,5$ vs $21 \pm 0,6$ pmol/L, $p = 0,04$). -La presencia de enfermedad más grave de base en los hombres comparando con las mujeres, debería atribuir la peor evolución de la enfermedad en los hombres más que a diferencias de sexo en la respuesta a los antitiroideos de síntesis.
Magri et al ⁵⁶	231 (50 varones)	Rango 12-18 meses	5 años	Eutiroidismo al menos 3 meses tras suspender antitiroideos de síntesis Recidiva precoz: ≤ 1 año tras finalizar tratamiento Recidiva tardía: > 1 año tras finalizar tratamiento	46 global - Precoz 34,6 - Tardía 11,2	-Observaron que en ambos momentos la recidiva fue superior en los hombres (recidiva precoz 48% varones vs 30,9% mujeres $p = 0,024$ y recidiva tardía 16% hombres vs 9,9% mujeres diferencia n.s.). -Como posibles explicaciones a esta diferencia, observaron que al diagnóstico presentaban un mayor volumen tiroideo medido por ecografía tiroidea ($31,53 \pm 20,76$ en hombres vs $20,59 \pm 10,46$ mL en mujeres, $p = 0,0001$) y mayor frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad autoinmune (43,9% en hombres vs 22,1% en mujeres, $p = 0,004$). No se observó que los varones tuvieran mayor gravedad de la tirotoxicosis.
Diker-Cohen et al ⁹²	235 (64 hombres)	Duración media de 24 meses en hombres y 20 meses en mujeres, $p = 0,55$	$6,6 \pm 7$ años en hombres y $7,6 \pm 6$ años en mujeres ($p = 0,06$)	Eutiroidismo tras al menos 12 meses tras suspender tratamiento	14 hombres vs 20 mujeres, $p = 0,32$	-No encontraron diferencias en las ratios de recurrencia entre ambos sexos. -Las únicas diferencias en las características basales fueron que los hombres presentaban tabaquismo activo con una prevalencia del doble con respecto a las mujeres (31% hombres vs 15% mujeres, $p = 0,009$) y los niveles de T4L más elevados en hombres ($46,9 \pm 21,9$ vs $4,07 \pm 17,5$ pmol/L, $p = 0,06$).
Schleusener et al ⁹³	451	12 meses	Al menos 12 meses	Eutiroidismo al menos 12 meses tras suspender tratamiento	50,3	-No diferencias entre sexo femenino (recurrencia 49%) vs masculino (recurrencia 51%), $p = 0,039$.

Tabla 20. Estudios que analizan el sexo como factor predictor de recidiva de la EGB.

OR: Odds Ratio. n.s. no significativa

3.5.3. Tabaco

En la tabla 21 se recogen diferentes estudios que analizan el tabaco como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	Tabaco como factor predictor de recidiva de la EGB
Vos et al ⁴⁸	178	1 año	2 años		37	-No hubo diferencias en hábito tabáquico entre los pacientes que recidivaron y los que no (45% vs 38%, p=0,27).
Kimball et al ⁸⁹	221	Al menos 12 meses (rango 12-96 meses)		Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	70,1	-No factor predictor en toda la muestra o en mujeres. -Sí factor predictor de recidiva en hombres: OR 11,077 (1,245-98,548), p=0,013.
Tun et al ⁹⁴	184	18 meses (rango 17-20 meses)	4 años	Eutiroidismo al menos 12 meses tras suspender tratamiento	31 primer año 70 cuarto año	-No hubo diferencias en hábito tabáquico entre los pacientes que recidivaron y los que no (no se muestran datos en el estudio).
Ueda et al ⁷²	79	Al menos 12 meses	Al menos 3 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	50,63	-No hubo diferencias en hábito tabáquico entre los pacientes que recidivaron y los que no recidivaron.
Diker-Cohen et al ⁹²	235 (64 hombres)	Duración media de 24 meses en hombres y 20 meses en mujeres, p=0,55.	6,6±7 años en hombres y 7,6±6 años en mujeres, p=0,06.	Eutiroidismo tras al menos 12 meses tras suspender tratamiento	14 hombres vs 20 mujeres, p=0,32	-En un análisis univariante el tabaquismo no fue factor predictor de remisión.

Tabla 21. Estudios que analizan el tabaco como factor predictor de recidiva de la EGB.

OR: Odds Ratio.

3.5.4. Oftalmopatía de Graves

En la tabla 22 se recogen diferentes estudios que analizan el tabaco como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	OG como factor predictor de recidiva de la EGB
Vos et al ⁴⁸	178	1 año	2 años		37	-La prevalencia de OG entre los pacientes que recurrieron y los que no recurrieron fue similar (21% vs 15%, p=0,30).
Kimball et al ⁸⁹	221	Al menos 12 meses (rango 12-96 meses)		Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	70,1	Factor predictor de recidiva. OR 1,778 (0,993-3,180), p=0,037.
Vitti et al ⁵¹	306	12-18 meses (4% menos de 12 meses, 15% más de 18 meses)	Media 28±16 meses (rango 9-60 meses)		64	-Presencia oftalmopatía, recidiva 71,9%, ausencia oftalmopatía, recidiva 57,8%, p=0,008.
Schleusener et al ⁹³	451	12 meses	Al menos 12 meses	Eutiroidismo al menos 12 meses tras suspender tratamiento	50,3	-La presencia o no de oftalmopatía al inicio o al final del tratamiento no se asoció con la probabilidad de recidiva.
Diker-Cohen et al ⁹²	235 (64 hombres)	Duración media de 24 meses en hombres y 20 meses en mujeres, p=0,55	6,6±7 años en hombres y 7,6±6 años en mujeres, p=0,06	Eutiroidismo tras al menos 12 meses tras suspender tratamiento	14 hombres vs 20 mujeres, p=0,32	-En un análisis univariante la presencia de oftalmopatía no fue factor predictor de remisión.

Tabla 22. Estudios que analizan la OG como factor predictor de recidiva de la EGB.

OG: Oftalmopatía de Graves. OR: Odds Ratio.

3.5.5 TSH, T4L y T3L

En la tabla 23 se recogen diferentes estudios que analizan la TSH, T4L y T3L como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	TSH, T4L y T3L como factor predictor de recidiva de la EGB
TSH, T4 y T3 determinadas antes de iniciar el tratamiento con antitiroideos de síntesis						
Vos et al ⁴⁸	178	1 año	2 años		37	-Los pacientes que recurrieron, tuvieron cifras de T4L al inicio del tratamiento superiores que los que no recurrieron (53,6 vs 45 pmol/L, p=0,05, T4L elevada si >23 pmol/L). -En el análisis multivariante, una cifra de T4L ≥40 pmol/L se asoció con un HR de recurrencia de 1,67 (0,91-3,05) aunque de forma no estadísticamente significativa.
Tun et al ⁹⁴	184	18 meses (rango 17-20 meses)	4 años	Eutiroidismo al menos 12 meses tras suspender tratamiento	31 primer año 70 cuarto año	-No hubo diferencias en cifras de T4L y T3 total al inicio del tratamiento entre los pacientes que recidivaron y no recidivaron (T4L 33 vs 31,5 pmol/L, p=0,302, y T3T 5,1 vs 4,5 nmol/L p=0,166).
Zimmermann-Belsing et al ⁹⁰	129	Mediana 18 meses (rango 6-30 meses)	Mediana 18 meses (rango 11-49 meses)		44	-No hubo diferencias entre los pacientes que recidivaron y no recidivaron en las cifras de T4L y T3L al inicio del tratamiento (283 vs 268 nmol/L y 7,9 vs 7,1 nmol/L, respectivamente).
Diker-Cohen et al ⁹²	235 (64 hombres)	Duración media de 24 meses en hombres y 20 meses en mujeres, p=0,55	6,6±7 años en hombres y 7,6±6 años en mujeres, p=0,06	Eutiroidismo tras al menos 12 meses tras suspender tratamiento	14 hombres vs 20 mujeres, p= 0,32	-En un análisis univariante los niveles de T3L y T4L al diagnóstico no fueron factor predictor de remisión (p=0,132 y p=0,091, respectivamente).
TSH, T4 y T3 determinadas en el momento de suspender el tratamiento con antitiroideos de síntesis						
Ueda et al ⁷²	79	Al menos 12 meses	Al menos 3 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	50,6	-Los niveles de T4L no fueron diferentes entre el grupo de recidiva y el grupo de no recidiva (1,2±0,3 vs 1,2±0,2 ng/dL, p=0,91). -Sí hubo diferencias en los niveles de T3L (3,4±0,8 vs 3,1±0,3 pg/mL, p=0,01). Un punto de corte de T3L de 3,6 pg/mL obtuvo una sensibilidad del 100%, especificidad 33% y VPP 60% para la predicción de recidiva. -El valor de TSH fue significativamente inferior en el grupo de recidiva que en el grupo de no recidiva (1,29± 1,97 en el grupo de recidiva vs 2,05±1,34 mUI/L, p=0,0313). Para un punto de corte de TSH de 2,2 mUI/L, se predijo recidiva con una sensibilidad de 46%, especificidad 85% y VPP 76% (p=0,049).
Baldini et al ⁵⁰	49	Al menos 12 meses (rango 12-24 meses)	Al menos 18 meses (media 29,1±6,3)		20,4	-No hubo diferencias en niveles de T3L, T4L o TSH entre los pacientes que recidivaban y los que no.

Tabla 23. Estudios que analizan la TSH, T4L y T3L como factor predictor de recidiva de la EGB.

HR: Hazard Ratio. VPP: valor predictivo positivo.

3.5.6. Ratio T3/T4.

En la tabla 24 se recogen diferentes estudios que analizan la ratio T3/T4 como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	Ratio T3/T4 como factor predictor de recidiva de la EGB
Ratio T3/T4 determinada en el momento de suspender el tratamiento con antitiroideos de síntesis						
Ueda et al ⁷²	79	Al menos 12 meses	Al menos 3 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	50,6	-Hubo una tendencia a valores inferiores de la ratio T3L/T4L en el grupo de recidiva, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($2,59 \pm 0,5$ vs $2,83 \pm 0,69$, $p = 0,06$). -Una ratio T3L/T4L de 2,8 obtuvo una sensibilidad del 76%, especificidad 41% y VPP del 56% para la predicción de recidiva.
Baldini et al ⁵⁰	49	Al menos 12 meses (rango 12-24 meses)	Al menos 18 meses (media $29,1 \pm 6,3$)		20,4	-No se encontró que la ratio T3L/T4L fuera un factor predictivo de recurrencia.

Tabla 24. Estudios que analizan la ratio T3/T4 como factor predictor de recidiva de la EGB.

3.5.7. Tiempo en normalizar la TSH.

En la tabla 25 se recogen diferentes estudios que analizan el tiempo en normalizar la TSH como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	Tiempo en normalizar TSH como factor predictor de recidiva de la EGB
Tun et al ⁹⁴	184	18 meses (rango 17-20 meses)	4 años	Eutiroidismo al menos 12 meses tras suspender tratamiento	31 primer año 70 cuarto año	-Los pacientes que recidivaron tardaron más en normalizar la TSH que los pacientes que no recidivaron (6 vs 4 meses, $p = 0,018$). -Los pacientes que recidivaron tardaron más en normalizar la T4L que los pacientes que no recidivaron (2 vs 1 mes, $p < 0,001$).

Tabla 25. Estudios que analizan el tiempo en normalizar la TSH como factor predictor de recidiva de la EGB.

3.5.8. Tiempo de tratamiento.

En la tabla 26 se recogen diferentes estudios que analizan el tiempo de tratamiento como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	Tiempo de tratamiento como factor predictor de recidiva de la EGB
Kimball et al ⁸⁹	221	Al menos 12 meses (rango 12-96 meses)		Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	70,1	Pacientes que remitían conseguían antes el eutiroidismo que los pacientes que no remitían: 5 meses (3-7) vs 7 meses (4-10), p=0,0006.
Ueda et al ⁷²	79	Al menos 12 meses	Al menos 3 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	50,6	-No se observaron diferencias en la duración de la EGB entre los pacientes que recidivaron y los que no recidivaron (4,1 vs 2,7 años, p=0,15).
Zimmermann-Belsing et al ⁹⁰	129	Mediana 18 meses (rango 6-30 meses)	Mediana 18 meses (rango 11-49 meses)		44	-No hubo diferencias en el tiempo de tratamiento entre los pacientes que recidivaron y los que no.
Diker-Cohen et al ⁹²	235	Duración media de 24 meses en hombres y 20 meses en mujeres, p=0,55	6,6±7 años en hombres y 7,6±6 años en mujeres, p=0,06	Eutiroidismo tras al menos 12 meses tras suspender tratamiento	14 hombres vs 20 mujeres, p=0,32.	-Los pacientes que remitían eran tratados por períodos más cortos de tiempo comparando con los pacientes sin remisión (27±42 vs 45±43 meses de media, p=0,003). -Es lógico pensar que aquellos pacientes que conseguían antes el eutiroidismo paraban antes el tratamiento. No obstante, la duración de tratamiento fue mayor que la recomendada por la ATA. Como era un estudio retrospectivo, la duración del tratamiento no fue predeterminada. Puede que sobreestimaran los casos de no remisión puesto que pacientes estuvieron más de 18 meses en tratamiento.
Vitti et al ⁵¹	306	12-18 meses (4% menos de 12 meses, 15% más de 18 meses)	Media 28±16 meses (rango 9-60 meses)		64	-No hubo diferencias entre la duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis y recurrencia. Recurrencia en 75% pacientes tratados <12 meses vs 62,9% pacientes tratados >12 meses, p=0,7.

Tabla 26. Estudios que analizan el tiempo de tratamiento como factor predictor de recidiva de la EGB.

ATA: American Thyroid Association.

3.5.9. Anticuerpos antirreceptor de TSH.

En la tabla 27 se recogen diferentes estudios que analizan los TRAb como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	TRAb como factor predictor de recidiva de la EGB
TRAb determinados en el momento del diagnóstico						
Vos et al ⁴⁸	178	1 año	2 años		37	-Los pacientes que recurrieron tuvieron cifras de TRAb más elevados que los que no recurrieron (9,7 vs 7,2 UI/l, p=0,02). -En el análisis multivariante, TRAb ≥ 20 UI/l se asoció con un HR de recurrencia de 2,47 (1,24-4,93), p=0,01.
Vitti et al ⁵¹	306	12-18 meses (4% menos de 12 meses, 15% más de 18 meses)	Media 28 \pm 16 meses (rango 9-60 meses)		64	-85% recidiva si TRAb >30 vs 53% con TRAb ≤ 30 U/l, p<0,0002. -Los niveles de TRAb elevados predijeron recidiva con una sensibilidad del 42,5%, especificidad del 87%, VPP 85% y VPN 46,5%.
Tun et al ⁹⁴	184	18 meses (rango 17-20 meses)	4 años	Eutiroidismo al menos 12 meses tras suspender tratamiento	31 primer año 70 cuarto año	-Los pacientes que recidivaron tuvieron niveles de TRAb superiores que los que no recidivaron (8,8 vs 5,7 UI/L, p=0,003). -En un análisis de regresión binaria logística los niveles de TRAb al diagnóstico se asociaron de forma independiente con recidiva con una HR de 10,6, p=0,38. -Unos niveles >12 UI/L al diagnóstico se asociaron con un 84% riesgo de recurrencia durante 4 años de seguimiento comparando con un 57% cuando los niveles de TRAb fueron <5 UI/L.
Zimmermann-Belsing et al ⁹⁰	129	Mediana 18 meses (rango 6-30 meses)	Mediana 18 meses (rango 11-49 meses)		44	-No se encontraron diferencias en TRAb entre los pacientes que recidivaron y los que no recidivaron (6,4 vs 8,6 UI/L, p=n.s.).
Magri et al ⁵⁶	231 (50 varones)	Rango 12-18 meses	5 años	Eutiroidismo al menos 3 meses tras suspender antitiroideos de síntesis Recidiva precoz: ≤ 1 año tras finalizar tratamiento Recidiva tardía: > 1 año tras finalizar tratamiento	46 global -Precoz 34,6 -Tardía 11,2	-Los niveles de TRAb al diagnóstico se correlacionan en un modelo multivariante con recidiva a 5 años.
Diker-Cohen et al ⁹²	235 (64 hombres)	Duración media de 24 meses en hombres y 20 meses en mujeres, p=0,55	6,6 \pm 7 años en hombres y 7,6 \pm 6 años en mujeres, p=0,06	Eutiroidismo tras al menos 12 meses tras suspender tratamiento	14 hombres vs 20 mujeres, p=0,32	-En un análisis univariante los niveles de TRAb no fueron factor predictor de remisión, p=0,061.
Struja et al ⁹⁵	4346	12-18 meses	Al menos 12 meses		53,4	-En el metaanálisis realizado observan que los niveles de TRAb se relacionan con la probabilidad de recidiva.

TRAb determinados en el momento de suspender el tratamiento con antitiroideos de síntesis						
Tun et al ⁹⁴	184	18 meses (rango 17-20 meses)	4 años	Eutiroidismo al menos 12 meses tras suspender tratamiento	31 primer año 70 cuarto año	-Niveles >1,5 UI/L, posibilidad de recidiva a 1 año 47% y a 4 años 82%. Niveles <0,9 UI/L, posibilidad de recidiva era inferior (22% a 1 año y 58% a 4 años).
Zimmermann-Belsing et al ⁹⁰	129	Mediana 18 meses (rango 6-30 meses)	Mediana 18 meses (rango 11-49 meses)		44	-No se encontraron diferencias en TRAb entre los pacientes que recidivaron y los que no recidivaron (1,4 vs 1,1 UI/L, p=n.s.).
Ueda et al ⁷²	79	Al menos 12 meses	Al menos 3 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	50,6	-Los niveles de TRAb fueron superiores en el grupo de recidiva que en el de no recidiva (13,3 vs 4,2%, p=0,04). -TRAb presentaron una sensibilidad del 85%, especificidad 46% y VPP 62% para la predicción de recidiva.
Vitti et al ⁶¹	105	12-18 meses	6-60 meses (media 13 meses)		83	-El 72% de los pacientes que recidivaron y el 33% de los que permanecieron eutiroides tuvieron TRAb positivos al finalizar el tratamiento con metimazol, p<0,002. La positividad de los TRAb al finalizar el tratamiento tuvo una sensibilidad del 66% y una especificidad del 74% para predecir recidiva.
Vitti et al ⁵¹	306	12-18 meses (4% menos de 12 meses, 15% más de 18 meses)	Media 28±16 meses (rango 9-60 meses)		64	-El 97,5% de pacientes con TRAb >30 U/L recidivaron vs el 52,6% con TRAb disminuidos, p<0,001. -Los niveles de TRAb elevados tenían una sensibilidad del 28,5%, especificidad del 99%, VPP 97,5% y VPN 47,3% para predecir recidiva.
Baldini et al ⁵⁰	49	-Al menos 12 meses (rango 12-24 meses)	Al menos 18 meses (media 29,1±6,3)		20,4	-Los niveles de TRAb sí fueron superiores en el grupo de recidiva con respecto al de no recidiva (18,1±9,4 vs 8,4±5,4 U/L, p=0,001). -Los niveles de TRAb fueron un factor predictivo positivo (RR 8,2; p=0,001).
TRAb determinados en el momento del diagnóstico y tras suspender el tratamiento con antitiroideos de síntesis						
Zingrillo et al ⁵⁸	39	12-24 meses (media 18±5 meses)	12-24 meses		25,6 a los 12 meses y 44,7 a los 24 meses	-No hubo diferencias en los niveles de TRAb basales entre los pacientes con o sin recidiva hasta los 12 meses de seguimiento tras suspender el tratamiento -Los niveles de TRAb en el momento de retirar el tratamiento fue significativamente superior en el grupo de recidiva vs el grupo de remisión. La sensibilidad fue del 53% y la especificidad del 86% para predecir recidiva.

Tabla 27. Estudios que analizan los TRAb como factor predictor de recidiva de la EGB.

TRAb: anticuerpos antirreceptor de TSH. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. HR: Hazard Ratio. n.s.: no significativo.

3.5.10. Volumen tiroideo.

En la tabla 28 se recogen diferentes estudios que analizan el volumen tiroideo como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	Diagnóstico bocio	Volumen tiroideo como factor predictor de recidiva de la EGB
Volumen tiroideo como factor predictor al inicio del tratamiento con antitiroideos de síntesis							
Vos et al ⁴⁸	178	1 año	2 años		37	Inspección clasificación OMS 1960	-Los pacientes que recurrieron, tuvieron un mayor grado de bocio (grado II o III) que los que no recurrieron (grado II 15% vs 5% y grado III 6% vs 1%, p=0,02). -En el análisis multivariante, tener un bocio grado II-III se asoció con una HR para recurrencia de 2,59 (p=0,003).
Kimball et al ⁸⁹	221	Al menos 12 meses (rango 12-96 meses)		Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	70,1	Inspección (escala del 0 al 4)	-Factor predictor de recidiva: OR=3,817 (2,045-7,092), p=0,000015.
Allahabadia et al ⁹¹	536	18 meses	9 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	63	Inspección: -No/pequeño - Medio/grande	-La presencia de bocios grandes (tamaño medio/grande a la exploración física) se asoció con fallo en la respuesta al tratamiento médico.
Saleh et al ⁸³	24	14 meses	Al menos 18 meses (rango 18-39 meses).		53,8	Ecografía tiroidea	-El volumen tiroideo fue superior en los pacientes que recidivaron (52±18 mL) comparando con el grupo de remisión (25±13 mL, p=0,011). -Para un volumen tiroideo de 28 mL, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 83% para predecir recurrencia. -Para un volumen tiroideo de 50 mL, la sensibilidad fue del 43% y la especificidad del 100% para predecir recurrencia.
Magri et al ⁵⁶	231 (50 varones)	Rango 12-18 meses	5 años	Eutiroidismo al menos 3 meses tras suspender antitiroideos de síntesis Recidiva precoz: ≤ 1 año tras finalizar tratamiento Recidiva tardía: > 1 año tras	46 global -Precoz 34,6 - Tardía 11,2	Ecografía tiroidea	-El volumen tiroideo al diagnóstico se correlaciona en un modelo multivariante con recidiva a 5 años.

				finalizar tratamiento			
Vitti et al ⁵¹	306	12-18 meses (4% menos de 12 meses, 15% más de 18 meses)	Media 28±16 meses (rango 9-60 meses)		64	Ecografía tiroidea excepto en 30 sujetos que se hizo por exploración física	-Las probabilidades de recidiva en función del volumen tiroideo: >70 mL: 88% 41-70 mL: 69,3% ≤40 mL: 53%, p=0,0001
Volumen tiroideo como factor predictor en el momento de suspender los antitiroideos de síntesis							
Ueda et al ⁷²	79	Al menos 12 meses	Al menos 3 meses	Eutiroidismo al menos 6 meses tras suspender tratamiento	50,6	Ecografía tiroidea	-El volumen tiroideo fue superior en pacientes que recidivaron vs pacientes que no recidivaron (25,2±15,8 vs 17,3±10,5 mL, p=0,004). -Un volumen tiroideo de 20 mL obtuvo una sensibilidad del 76%, especificidad 60% y un VPP 66% para la predicción de recurrencia.
Baldini et al ⁵⁰	49	Al menos 12 meses (rango 12- 24 meses)	Al menos 18 meses (media 29,1±6,3)		20,4	Ecografía tiroidea	-El volumen tiroideo fue similar en pacientes que recaían respecto a los pacientes que no recaían (16,5±10,1 vs 16,1±10,5 cm3, p=n.s).

Tabla 28. Estudios que analizan el volumen tiroideo como factor predictor de recidiva de la EGB.

OMS: Organización Mundial de la Salud. HR: Hazard Ratio. OR: Odds Ratio. VPP: valor predictivo positivo. n.s.: no significativo.

3.5.11. Ecogenicidad tiroidea.

A continuación, se recogen diferentes estudios que analizan la ecogenicidad tiroidea como factor predictor de recidiva de la EGB.

En el estudio de Saleh et al⁸³ se analizó la ecogenicidad tiroidea como factor predictor de recidiva al inicio del tratamiento con antitiroideos de síntesis. Se estudiaron 24 pacientes con una duración media de tratamiento con antitiroideos de síntesis de 14 meses. El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de al menos 18 meses (rango 18-39 meses). La recidiva fue del 53,8%. La evaluación ecográfica de la ecogenicidad se hizo mediante el siguiente score: hipoecogenicidad leve/moderada/marcada. No encontraron correlación con recidiva, lo atribuyen a que el 77% tenía hipoecogenicidad marcada al inicio.

En el estudio de Vitti et al⁶¹ se analizó la ecogenicidad tiroidea como factor predictor de recidiva al inicio de tratamiento con antitiroideos de síntesis. Se estudiaron 105 pacientes con una duración de tratamiento con antitiroideos de síntesis entre 12 y 18 meses. El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de 6-60 meses (media 13 meses). La recidiva fue del 83%. La evaluación ecográfica de la ecogenicidad se hizo mediante el siguiente score:

hipoecogenicidad leve/moderada/grave. La recurrencia fue más frecuente si hipoecogenicidad tiroidea vs ecogenicidad normal (93% de pacientes con hipoecogenicidad recidivaron y el 55% con ecogenicidad normal recidivaron, $p < 0,0001$). El hallazgo de hipoecogenicidad tiroidea antes de iniciar el tratamiento obtuvo una sensibilidad del 72% y una especificidad del 81% para predecir recidiva.

En el estudio de Zingrillo et al⁵⁸ se analizó la ecogenicidad tiroidea como factor predictor de recidiva al inicio y en el momento de finalizar el tratamiento con antitiroideos de síntesis. Se estudiaron 39 pacientes con una duración de tratamiento con antitiroideos de síntesis de 12-24 meses (media 18 ± 5 meses). El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de 12-24 meses. La recidiva fue del 25,6% a los 12 meses y del 44,7% a los 24 meses. La evaluación ecográfica de la ecogenicidad se hizo mediante el siguiente score: 0= ausente, 1= leve cuando se compara con tejido tiroideo normal, 2= moderado cuando es similar al tejido tiroideo normal, 3= marcado cuando es similar a la ecoestructura de los músculos cervicales. No hubo diferencias en la ecogenicidad basal entre los pacientes con recidiva y sin recidiva. La ecogenicidad tiroidea fue en el grupo entero significativamente inferior tras retirar el tratamiento médico respecto a la ecografía basal ($1,1 \pm 1,1$ vs $2 \pm 0,8$, $p < 0,001$). A los 12 meses tras retirar el tratamiento con antitiroideos de síntesis, la ecogenicidad fue normal (score 0 y 1) en el 79,3% de los pacientes eutiroideos y en el 40% de los que recidivaban, $p < 0,05$. A los 24 meses tras retirar el tratamiento con antitiroideos de síntesis, la ecogenicidad fue normal en el 90,4% de los que estaban eutiroideos y en el 41,2% de los que recidivaban, $p < 0,05$. Concluyen que la hipoecogenicidad basal no puede usarse como índice de recidiva de la EGB y que la ausencia de hipoecogenicidad tiroidea tras el tratamiento con metimazol es un factor favorable pronóstico en la remisión del hipertiroidismo.

3.5.12. Velocidad de pico sistólico.

A continuación, se recogen diferentes estudios que analizan la VPS como factor predictor de recidiva de la EGB.

En el estudio de Saleh et al⁸³ se analizó la VPS como factor predictor de recidiva al inicio del tratamiento con antitiroideos de síntesis. Se estudiaron 24 pacientes con una duración media de tratamiento con antitiroideos de síntesis de 14 meses. El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de al menos 18 meses (rango 18-39 meses). La recidiva fue del 53,8%. La evaluación ecográfica de la VPS se hizo bilateral en la parte media de la arteria tiroidea superior y en la parte descendente de la arteria tiroidea inferior. Los pacientes que recidivaron tras suspender el tratamiento tuvieron, en el momento del diagnóstico, un promedio más alto de VPS-ATI que aquellos sin recidiva (139 ± 46 vs 71 ± 27 cm/s, $p = 0,015$). Para un VPS de 72 cm/s, la sensibilidad y especificidad para predecir recidiva fue del 100% y 77% respectivamente. Para una VPS de 116 cm/s, la sensibilidad para predecir recidiva fue del 71% y la especificidad del 100%.

En el estudio de Ueda et al⁷² se analizó la VPS como factor predictor de recidiva en el momento de suspender el tratamiento con antitiroideos de síntesis. Se estudiaron 79 pacientes con una media de duración de tratamiento con antitiroideos de síntesis de al menos 12 meses. El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de 3 meses. La recidiva fue del 50,63%. La evaluación ecográfica de la VPS se hizo en la ATI. Los pacientes que recidivaron tuvieron cifras más elevadas de VPS-ATI ($51,6 \pm 29,9$ vs $34,1 \pm 21,0$ cm/s, $p = 0,0010$). El mejor

punto de corte encontrado para predecir la recidiva fue una VPS-ATI de 32 cm/s (sensibilidad del 69% y especificidad del 88%). Mediante las curvas COR se objetivó que la VPS-ATI predecía mejor recidiva a 3 meses cuando se comparó con el resto de los parámetros. El ABC de la VPS-ATI fue de 0,798, mientras que la de T3L fue de 0,616, T3L/T4L 0,602 y TRAb 0,538.

En el estudio de Castagnone et al⁶⁴ se analizó la VPS como factor predictor de recidiva en el momento de suspender el tratamiento con antitiroideos de síntesis. Se estudiaron 56 pacientes con una media de duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis de al menos 12 meses. El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de 17,1±6,2 meses. Se examinaron 5 grupos en diferentes estadios de la enfermedad: 1 (n=11) pacientes recién diagnosticados de EGB sin tratamiento; 2 (n=12) en tratamiento con ATS eutiroideos tras 4-8 meses; 3 (n=21) remisión tras 15±7 días de parar tratamiento; 4 (n=12) recidiva hipertiroidismo tras un periodo en remisión; 5 (n=10) controles. La evaluación ecográfica de la VPS se hizo en la ATI. Los pacientes que recidivaron tenían mayores niveles de VPS-ATI con respecto a los pacientes en remisión (85,2±37,2 vs 38,2±7,3 cm/s, p=0,02).

En el estudio de Varsamidis et al⁵² se analizó la VPS como factor predictor de recidiva en el momento de suspender el tratamiento con antitiroideos de síntesis. Se estudiaron 40 pacientes con una duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis de 12-21 meses (16,4±8,1 meses de media). El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de al menos 4 meses (28,09±8,48 semanas). La recidiva fue del 45%. La evaluación ecográfica de la VPS se hizo en la ATI. La VPS en los pacientes en remisión fue de 28,9±5 vs 26±3,8 cm/s en pacientes control (n.s.). En los pacientes que recidivaron fue de 46,1±6,9 cm/s (p<0,02 respecto a grupo control). El punto de corte de VPS ATI de 35 cm/s predice la recidiva con una precisión del 85%. La sensibilidad fue del 83,3% y la especificidad del 86,3%.

3.5.13. Velocidad de pico diastólico.

En la tabla 29 se recogen diferentes estudios que analizan la VPD como factor predictor de recidiva de la EGB.

	n	Duración tratamiento antitiroideos de síntesis	Tiempo seguimiento tras suspender antitiroideos de síntesis	Definición remisión	Recidiva (%)	Evaluación ecográfica VPD	VPD como factor predictor de recidiva de la EGB
Estudios que analizan la VPD como factor predictor de recidiva al inicio del tratamiento con antitiroideos de síntesis							
Varsamidis et al⁵²	40	12-21 meses (16,4±8,1 meses de media)	Al menos 4 meses (28,09 ±8,48 semanas)	n	45	Arteria tiroidea inferior	-La VPD en los pacientes en remisión fue de 10,7±1,8 vs 9±1,2 cm/s en pacientes control (n.s.). En pacientes con recidiva fue de 16,4±3,2 cm/s, p<0,05 respecto a grupo control. -El punto de corte de 12 cm/s para la detección de recidiva tuvo una precisión del 85%. La sensibilidad fue de 77,7 % y la especificidad 90,9%.

Tabla 29. Estudios que analizan la VPD como factor predictor de recidiva de la EGB.

VPD: velocidad de pico diastólico.

3.5.14. Índice de resistencia e índice de pulsatilidad.

A continuación, se recogen diferentes estudios que analizan el IR e IP como factores predictores de recidiva de la EGB.

En el estudio de Wang et al⁶² se estudian 88 pacientes con una duración de tratamiento con antitiroideos de síntesis mínimo de 12 meses. El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de 12 meses. Se analizaron 5 grupos de pacientes: 1 (n=13) EGB sin tratamiento; 2 (n=14) EGB tras finalizar el tratamiento de al menos 12 meses; 3 (n=14) EGB eutiroideos tras tratamiento 12 meses; 4 (n=16) EGB hipertiroideos con TSH disminuida tras tratamiento de más de 12 meses; 5 (n=13) tiroiditis de Hashimoto eutiroideos. El IR e IP en EGB hipertiroideos no tratados (0,79 y 1,36 respectivamente) y en EGB hipertiroideos recibiendo tratamiento (0,74 y 1,24 respectivamente) fueron significativamente superiores al resto de pacientes (entre los que se incluían EGB eutiroideos tras tratamiento durante 12 meses, 0,51 y 0,66 respectivamente).

En este trabajo establecen un punto de corte de IR que establezca si los antitiroideos de síntesis deben suspenderse o debe indicarse tratamiento ablativo. No establecen un punto de corte de IP porque consideran que es un parámetro menos fiable, puesto que el IP se calcula a raíz de un cambio de frecuencia media, y puede presentar interferencia con el ruido del Doppler. Para establecer este punto de corte, evalúan la sensibilidad y la especificidad del IR en predecir el estado hipertiroideo de los pacientes. Un IR de $\geq 0,7$ se vio sólo en hipertiroideos no tratados y en EGB pobremente controlados. Un IR de $\geq 0,7$ tiene una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 100% para predecir el estado hipertiroideo en pacientes con EGB. Sugieren que si el paciente está hipertiroideo tras 12 meses de tratamiento y tiene un IR $\geq 0,7$, hay que valorar tratamiento ablativo. Si tiene una TSH normal y un IR $< 0,60$ se considera sugestivo de retirar tratamiento en pacientes con EGB bien controlada.

En el estudio de Castagnone et al⁶⁴ se estudiaron 56 pacientes con una media de duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis de al menos 12 meses. El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de $17,1 \pm 6,2$ meses. Se examinan 5 grupos en diferentes estadios de la enfermedad: 1 (n=11) pacientes recién diagnosticados de EGB sin tratamiento; 2 (n=12) en tratamiento con ATS eutiroideos tras 4-8 meses; 3 (n=21) remisión tras 15 ± 7 días de interrumpir el tratamiento; 4 (n=12) recidiva hipertiroidismo tras un periodo en remisión; 5 (n=10) controles. La evaluación ecográfica de la VPS se hizo en la ATI. No encontraron diferencias en IR entre los pacientes que recidivaban y los que estaban en remisión (grupo recidiva $0,56 \pm 0,03$ y grupo en remisión $0,61 \pm 0,03$, $p=0,37$).

En el estudio de Varsamidis et al⁵² se estudiaron 40 pacientes con una duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis de 12-21 meses ($16,4 \pm 8,1$ meses de media). El tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento fue de al menos 4 meses ($28,09 \pm 8,48$ semanas). La recidiva fue del 45%. No encontraron diferencias en el IR entre los pacientes que recidivaban y los que no.

3.5.15. Scores predictivos, revisiones sistemáticas y metaanálisis de factores de riesgo y recidiva de la EGB.

En el artículo prospectivo, multicéntrico y observacional de Vos et al⁴⁸ crean un modelo predictivo para calcular el riesgo de recurrencia en pacientes con EGB tras una tanda de

tratamiento con ATS, basándose en parámetros clínicos y genéticos previos al inicio del tratamiento. Llamaron al score GREAT (*Graves' Recurrent Events After Therapy*). Existe una variante basada en marcadores clínicos (GREAT) y otra variante que añade a los parámetros clínicos marcadores genéticos (GREAT+). El score GREAT se basa en la edad, niveles de T4L, concentración de TBII y tamaño del bocio según la OMS. Otros factores como tabaquismo, sexo, OG y Ac TPO, no se incluyeron por ser no significativos en el análisis univariante. Los pacientes fueron tratados mediante la pauta bloqueo sustitución durante un año y seguidos 2 años tras suspender el tratamiento. Siguió a 178 pacientes, de los cuales recidivaron el 37%. Los parámetros incluidos en el score GREAT y el GREAT+ se recogen en la tabla 30.

Marcador	GREAT score	GREAT + Score
Edad		
≥ 40 años	0	0
< 40 años	+1	+1
Niveles T4L (pmol/L)		
< 40	0	0
≥ 40	+1	+1
Niveles TBII (UI/L)		
< 6	0	0
6-19,9	+1	+1
≥ 20	+2	+2
Tamaño bocio*		
0-I	0	0
II-III	+2	+2
Polimorfismos HLA		
0	0	
1-2	+2	
3	+3	
Polimorfismo Ptpn22		
Tipo salvaje	0	
Tipo C/T	+1	
Score máximo	6	10
Riesgo estratificación	(Clase I) 2-3 (Clase II) 4-6 (Clase III)	(Clase I+) 3-4 (Clase II +) 5-6 (Clase III +) 7-10 (Clase IV +)

Tabla 30. Parámetros incluidos en el score GREAT y el GREAT+. Adaptado de Vos et al⁴⁸.

*Tamaño bocio: Grado 0: el tiroides no se palpa ni se ve con la cabeza levantada: grado I tiroides palpable y visible con la cabeza en cualquiera de las posiciones (normal o con la cabeza levantada): grado II tiroides fácilmente visible con la cabeza en posición normal: grado III tiroides visible a la distancia.

GREAT: *Graves' Recurrent Events After Therapy*. HLA: antígeno leucocitario humano.

La recurrencia en función del score se recoge en la tabla 31.

Score GREAT	Score GREAT +
Clase I 16%	Clase I + 4%
Clase II 44%	Clase II + 21%
Clase III 68%	Clase III + 49%
	Clase IV + 84%

Tabla 31. Recurrencia de la EGB en función del score GREAT y GREAT+. Adaptado de Vos et al⁴⁸.

GREAT: *Graves' Recurrent Events After Therapy*.

En otro trabajo de Struja et al⁵³ publicaron una validación externa del score GREAT⁴⁸. El score GREAT obtuvo una buena discriminación con una ABC de 0,66 (IC 95% 0,62-0,70). Los autores concluyen que el score GREAT presenta una buena validez externa. El estudio de validación externa usó una media de tratamiento superior al estudio de Vos et al⁴⁸ (12 meses en Vos et al versus 20-22 meses en el grupo de la validación externa, 20±8,7 en el grupo de no recidiva y 22±20 meses en el grupo de recidiva). Los autores no creen que estas diferencias tengan influencia en los resultados, ya que se ha visto que el tratamiento óptimo para la EGB es entre 12 y 18 meses, sin beneficio con más largas duraciones⁴³.

Otra diferencia entre el artículo retrospectivo⁵³ y el de Vos et al⁴⁸ es que en el retrospectivo usaron sólo antitiroideos de síntesis, mientras que en el de Vos et al usaron la estrategia bloqueo-sustitución, aunque los autores no creen que esto contribuya un sesgo. En el metaanálisis de Abraham et al⁴³ observaron que la estrategia bloqueo-sustitución tenía algo menos de recidiva, pero a expensas de más efectos adversos.

Entre las similitudes, el estudio retrospectivo tenía una población similar al de Vos et al con relación a sexo, edad, tabaquismo y niveles de T4L. El estudio retrospectivo tuvo más OG más grandes bocios y más recidiva. Los niveles de Ac TPO y TBII también eran mayores, pero usaron diferentes ensayos.

En el metaanálisis y revisión sistemática de Struja et al⁹⁵ se revisan 54 estudios con un total de 7595 participantes. Hubo un 48,7% de recidivas (el seguimiento mínimo fue de 12 meses tras suspender el tratamiento). Los siguientes parámetros se relacionaron significativamente con recidiva: OG, tabaquismo, volumen tiroideo medido por ecografía, tamaño del bocio, T4L, T3L, TRAb y TBII. No se encontró relación con recidiva: sexo, edad o niveles de T4T al diagnóstico.

En otro trabajo publicado por Orunesu et al⁹⁶, analizan 27 variables para predecir recidiva tras la suspensión de los antitiroideos de síntesis. Observaron que la combinación de siete variables en el momento del diagnóstico era capaz de predecir la recidiva o no en el 80% de los casos. Las variables fueron: FC, presencia de soplo tiroideo, síntomas psicológicos que requieren tratamiento psicotropo, anticuerpos antitiroglobulina, niveles de T4L, tabaquismo y volumen tiroideo.

En el metaanálisis publicado por He Shi et al³⁶ se revisan 20 estudios con 3242 pacientes. La recidiva fue del 51,9%, durante un periodo de seguimiento de al menos 12 meses tras suspender los antitiroideos de síntesis. En la metarregresión multivariante, observaron que la menor edad, el tamaño tiroideo, los niveles de T3L y T4L al inicio del tratamiento fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para la predicción de recidiva. No encontraron correlación en otras variables como el sexo, niveles de TRAb, duración del tratamiento médico, presencia de OG y tabaquismo.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El diagnóstico diferencial entre las diferentes causas de tirotoxicosis en el momento del diagnóstico es muy importante para su manejo, ya que el tratamiento de la EGB es diferente del de la tiroiditis. En la práctica clínica habitual, en presencia de hipertiroidismo y hallazgos clínicos típicos de EGB, el diagnóstico es sencillo. La ausencia de signos específicos de la EGB, como es la oftalmopatía, hace difícil el diagnóstico diferencial con la tiroiditis, especialmente cuando la enfermedad es leve²⁷. Cuando la presentación clínica de un paciente con hipertiroidismo no es típica de EGB, tradicionalmente la gammagrafía tiroidea ha sido el diagnóstico gold standard^{18, 42}. No obstante, no siempre está disponible y existe una demora de tiempo hasta que se obtiene el resultado¹¹.

La ecografía Doppler tiroidea es un método no invasivo que puede proporcionar información acerca del estado funcional de la glándula tiroidea de forma indirecta mediante el estudio de la vascularización²⁷. Cada vez más autores proponen la ecografía Doppler tiroidea como primera herramienta para el diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis^{1, 67, 70}. Se ha demostrado que existe un aumento del flujo a nivel de las arterias tiroideas y del tejido intratiroideo en la EGB. No obstante, presenta una serie de limitaciones⁷⁰. Por un lado, el grado de vascularización es muy variable en pacientes con tiroiditis destructiva, pudiendo variar desde ausente hasta aumentada en el estadio de recuperación de la tiroiditis. Otra limitación es que en casos leves de EGB y en casos de EGB en tratamiento médico, el grado de hipervascularización puede ser menos pronunciado.

En cuanto a la dosis de tratamiento de la EGB, las guías actuales de práctica clínica aconsejan dosis aproximadas de antitiroideos de síntesis para todos los pacientes. Las últimas guías de práctica clínica publicadas por la ATA en 2016¹ aconsejan que las dosis de inicio de metimazol sean en función de los niveles iniciales de T4L como se detalla en la tabla 6. Estas guías no personalizan la dosis de antitiroideos de síntesis en función de las características clínicas del paciente, y es bien sabido en la práctica clínica habitual que no todos los pacientes precisan la misma dosis. Hay trabajos⁷⁶ que plantean la utilidad de la ecografía Doppler tiroidea para estimar la dosis de antitiroideos de síntesis en el tratamiento de la EGB. En el caso de que existiera relación entre el grado de hipervascularización y la mayor necesidad de antitiroideos de síntesis, sería de gran utilidad para planificar el tratamiento.

En cuanto a la curación de la EGB, sería interesante predecir qué pacientes van a recidivar para planificar de forma precoz el tratamiento definitivo. El tratamiento inicial de la EGB en Europa es, generalmente, con antitiroideos de síntesis. Existe un elevado porcentaje de pacientes que remiten tras el tratamiento con antitiroideos de síntesis (la tasa de remisión se sitúa en torno a un 50-60%). En el momento actual las guías de práctica clínica no ofrecen unos factores consistentes para predecir la recidiva del paciente con EGB¹. Hay trabajos que demuestran que los pacientes que recidivan tras suspender el tratamiento médico en la EGB tienen una mayor vascularización en el momento de la suspensión del tratamiento que los que no recidivan⁶⁷.

Existe controversia de si la mayor vascularización en la EGB está más relacionada con la actividad del proceso autoinmune^{67, 50} o con otros parámetros, como los niveles de hormonas tiroideas, el grado de hipoecogenicidad del parénquima tiroideo y el volumen de la glándula tiroidea⁸³.

La utilidad de este trabajo en este contexto es evaluar la utilidad de la ecografía Doppler tiroidea como una herramienta básica en el manejo de esta enfermedad, tanto para el

diagnóstico, como para planificar el tratamiento, y evaluar la posibilidad de recidiva. En este contexto existen publicaciones en la literatura, con un diseño variable, en general con un tamaño muestral pequeño y de carácter retrospectivo.

III. HIPÓTESIS

III. HIPÓTESIS.

En base a lo anteriormente expuesto, en esta tesis doctoral se plantea verificar la siguiente hipótesis:

"La ecografía Doppler tiroidea podría ser una técnica útil para establecer el diagnóstico de la EGB, de forma tan fiable como la gammagrafía Tecnecio-99m, que, además, permitiría determinar la dosis de antitiroideos de síntesis que se precisará durante el tratamiento médico, y que podría contribuir a establecer la probabilidad de recidiva tras finalizar el tratamiento médico".

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS.

1. Establecer el valor de la ecografía Doppler tiroidea en el diagnóstico diferencial entre la EGB y la tiroiditis.

- Comparar la ecografía Doppler tiroidea con la gammagrafía Tecnecio-99m para establecer el diagnóstico de la EGB.
- Evaluar las diferencias ecográficas en el modo B entre el grupo de EGB y tiroiditis.
- Evaluar las diferencias ecográficas en el modo Doppler entre el grupo de EGB y tiroiditis.
- Establecer el punto de corte de los parámetros Doppler que permita el diagnóstico diferencial entre EGB y tiroiditis.

2. Evaluar la relación entre la vascularización tiroidea y el resto de los parámetros ecográficos, clínicos y analíticos.

3. Establecer el valor de la ecografía Doppler tiroidea en la planificación de la dosis con antitiroideos de síntesis.

- Evaluar si existe correlación entre el flujo tiroideo y la dosis de antitiroideos de síntesis que se necesitan para establecer el eutiroidismo.
- Evaluar si existe correlación entre el flujo tiroideo y la mayor o menor necesidad de tratamiento con antitiroideos de síntesis durante todo el transcurso de la EGB.

4. Establecer el valor de la ecografía Doppler tiroidea en la predicción de recidiva de la EGB.

- Evaluar si existe correlación entre los datos ecográficos, clínicos y analíticos previos al inicio del tratamiento con antitiroideos de síntesis y la presencia o no de recidiva.
- Evaluar si existe correlación entre los datos ecográficos y analíticos en el momento de suspender los antitiroideos de síntesis y la presencia o no de recidiva.

5. Evaluar la evolución del flujo tiroideo a lo largo de la EGB.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Diseño del estudio.

1.1. Tipo de estudio.

Estudio prospectivo en el que se incluyen pacientes remitidos a la Sección de Endocrinología del Hospital General Universitario de Castellón por tirotoxicosis por EGB o tiroiditis entre Abril de 2016 y Diciembre de 2017.

El proyecto recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón (Anexo I).

Todos los pacientes incluidos en el presente proyecto de tesis doctoral firmaron consentimiento informado.

1.2. Sujetos de estudio.

Se define como sujeto del estudio a todo aquel sujeto que cumpla los criterios de inclusión, no tenga ningún criterio de exclusión y firme el consentimiento informado.

El origen del sujeto son interconsultas recibidas desde Atención Primaria por tirotoxicosis. Las interconsultas son revisadas diariamente por el jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición, y las interconsultas por tirotoxicosis son asignadas a la doctoranda en menos de 7 días desde su realización desde Atención Primaria.

Los candidatos reclutados reúnen los criterios de inclusión presentados a continuación.

1.3. Criterios de selección.

1.3.1. Criterios de inclusión.

- Paciente con tirotoxicosis (TSH suprimida y T4L elevada) por EGB o tiroiditis destructiva que no han iniciado el tratamiento. Los pacientes con hipertiroidismo por EGB pasarán a la segunda fase del trabajo.
- Existencia de consentimiento informado firmado por el paciente.
- Se define sujeto con EGB aquel con TSH frenada con niveles elevados de T4L, TRAb elevados y captación aumentada con la gammagrafía con Tecnecio-99m.
- Se define sujeto con tiroiditis destructiva:

1. Tiroiditis silente si TSH suprimida y T4L elevada durante menos de 3 meses, sin clínica de tiroiditis subaguda o EGB \pm captación disminuida con la gammagrafía con Tecnecio-99m. Remisión espontánea del hipertiroidismo sin tratamiento con antitiroideos de síntesis. Puede presentar posterior desarrollo de hipotiroidismo primario.

2. Tiroiditis subaguda si TSH suprimida y T4L elevada, clínica de dolor tiroideo \pm fiebre o antecedente de infección vía respiratoria superior \pm captación disminuida con la gammagrafía con Tecnecio-99m. Remisión espontánea del hipertiroidismo sin tratamiento con antitiroideos de síntesis. Puede presentar posterior desarrollo de hipotiroidismo primario.

1.3.2. Criterios de exclusión.

- No debe cumplir ninguno de los siguientes:
- Paciente que no firma el consentimiento informado.
- Paciente que precisa inicialmente tratamiento definitivo quirúrgico o con I-131 y por tanto no puede realizar un ciclo de tratamiento con antitiroideos de síntesis.
- Embarazo o deseo de embarazo a corto plazo.
- Lactancia materna.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con antitiroideos previamente.
- Pacientes con historia previa de tiroidectomía, tratamiento con I-131 o irradiación cervical.
- Pacientes que hayan recibido o estén recibiendo medicamentos que contengan yodo (por ejemplo, amiodarona) o biotina.
- Exposición reciente a contrastes yodados.
- Hipertiroidismo subclínico.

1.4. Procedimiento.

Se estructura el estudio en 2 fases.

1.4.1. Fase 1. En esta fase se incluyen los pacientes con EGB y los pacientes con tiroiditis.

En la visita 1 se recogen las variables antropométricas, clínicas, analíticas y ecográficas que se detallan en el apartado "Parámetros recogidos". Se solicita gammagrafía tiroidea que se realiza en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Provincial de Castellón, ya que el Hospital General no cuenta con dicho servicio. La analítica y ecografía inicial se realizan en la fase tirotóxica antes de iniciar el tratamiento. La gammagrafía se realiza dentro del primer mes de inicio del tratamiento.

Se inicia tratamiento en la visita 1:

- Sujetos con EGB: sintomático en el caso de que lo precisen (betabloqueante) y tratamiento etiológico (tiamazol vía oral). La dosis inicial de tiamazol en la EGB será:
Tiamazol 10 mg si T4L entre 1,24 ng/mL y 2 ng/mL.

Tiamazol 20 mg si T4L entre 2 y 4 ng/mL.

Tiamazol 40 mg si T4L mayor a 4 ng/mL.

- Sujetos con tiroiditis destructiva: sintomático (betabloqueantes \pm antiinflamatorios/corticoides).

1.4.2. Fase 2. En esta fase se incluyen solo los pacientes con EGB.

Cada 3 meses se recogerán las variables antropométricas, clínicas, analíticas y ecográficas descritas en el apartado 2, con la excepción de los siguientes parámetros que sólo se recogen en la visita 1 (sexo, talla, comorbilidades, tabaquismo, antecedentes familiares y clínica de hipertiroidismo).

La dosis de tiamazol se ajustará según los niveles de hormonas tiroideas en los controles trimestrales:

- Si la TSH está disminuida y la T4L está normal se mantendrá la misma dosis.
- Si la TSH está disminuida y la T4L está aumentada se aumentará la dosis 5 mg/día.
- Si la TSH está normal y la T4L está normal se mantendrá la dosis.
- Si la TSH está aumentada o en rango superior normalidad y la T4L normal/baja se disminuirá la dosis 5 mg/día, excepto si el paciente está ya en tratamiento con 5 mg que se disminuye a 2,5 mg/día. Si el paciente estaba en tratamiento con 20 mg de tiamazol se reduce a 10 mg de tiamazol.

Se evalúa la retirada de tratamiento si TSH normal a los 12 meses. Antes de finalizar el tratamiento el paciente ha tenido que estar al menos 3 meses con tiamazol 2,5 mg/día. Si la TSH no es normal a los 12 meses, se mantiene el tratamiento un máximo de 18 meses.

Tras la suspensión del tratamiento, los pacientes se siguen al menos 12 meses más (visitas a los 3, 6 y 12 meses tras suspender el tratamiento) para evaluar la presencia o no de recidiva.

2. Parámetros recogidos.

2.1. Variables personales y antropométricas.

- Edad.
- Sexo.
- Peso y talla para cálculo del índice de masa corporal (IMC). $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$.
- FC, PAS y PAD.

2.2. Variables clínicas.

- Comorbilidades.
- Tabaquismo.

- Tratamientos farmacológicos concomitantes.
- Dosis de tiamazol (en el caso de sujetos con EGB).
- Antecedentes familiares de patología tiroidea.
- Evaluación de la presencia de Oftalmopatía de Graves. Se realizarán 2 escalas: clasificación gravedad OG (EUGOGO) y evaluación actividad en OG (CAS).
- Clínica de hipertiroidismo recogida mediante el Índice de Wayne^{97, 98}, tal y como se muestra en la tabla 32. El índice de Wayne contiene 9 síntomas y 10 signos. Algunos síntomas y signos tienen tanto score positivo como negativo. El score varía desde +45 a -25. Un score mayor de 19 implica hipertiroidismo y un score por debajo de 11 implica eutiroidismo. Un score entre 11 y 19 es indeterminado. Presenta una precisión diagnóstica del 85%⁹⁸.

Síntomas de reciente comienzo	Puntuación	Signos	Presente	Ausente
Disnea	+1	Tiroides palpable	+3	-3
Palpitaciones	+2	Soplo tiroideo	+2	-2
Cansancio	+2	Exoftalmos	+2	-
Preferencia al calor	-5	Retracción palpebral	+2	-
Preferencia al frío	+5	Retraso del párpado	+1	-
Sudor excesivo	+3	Hiperquinesis	+4	-2
Nerviosismo	+2	Manos calientes	+2	-2
Apetito: aumentado	+3	Manos húmedas	+1	-1
Apetito: disminuido	-3	Pulso cardíaco casual >80 lpm	-	-3
Aumento de peso	-3	>90 lpm	+3	-
Disminución de peso	+3	FA	+4	-

Tabla 32. Índice Wayne: Score de síntomas y signos para el diagnóstico de hipertiroidismo. Adaptado de⁹⁸.

lpm: latidos por minuto. FA: fibrilación auricular.

2.3. Variables analíticas.

Las analíticas se extrajeron de sangre venosa a primera hora de la mañana tras al menos 8 horas de ayunas. La analítica basal se extrajo antes del inicio del tratamiento con antitiroideos de síntesis en el caso de los pacientes con EGB. Las variables analíticas recogidas fueron:

- TSH Ultrasensible. Se determina por el método inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas (casa comercial Beckman Coulter, kit comercial Acces TSH 3rd IS y aparataje empleado UniCel Dxi-800); coeficiente de variación (CV) 4% y una sensibilidad analítica de 0,005 μ UI/mL. Valores de referencia 0,3-4 mUI/L.
- T4L. Se determina por el método inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas (casa comercial Beckman Coulter, kit comercial Acces Free T4, aparataje empleado UniCel Dxl 800). CV 6,9% y una sensibilidad analítica de 0,25 ng/dL. Valores de referencia 0,54-1,24 ng/dL.
- TRAb. Se determina por el método de inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas (casa comercial Roche, kit comercial Elecsys Anti-TSHR y aparataje empleado Cobas e 411); CV 6% y una sensibilidad analítica de 0,3 U/L. Valores de referencia 0-1,75 U/L.

- Ac TPO. Se determina por el método de inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas (casa comercial Beckman Coulter, kit comercial Acces TPO Antibody, aparataje empleado UniCel Dxl 800); CV 6,97% y una sensibilidad analítica de 0,25 UI/mL. Valores de referencia 1-9 UI/mL.
- Filtrado glomerular (FG). Se calcula por la fórmula del aclaramiento de creatinina CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Valor normal superior a 90 mL/min/1,73 m².
- Colesterol y triglicéridos. Se determinan por métodos enzimáticos fotolorimétricos. El colesterol HDL, tras precipitación con ácido fosfotúngstico-cloruro de magnesio. El colesterol LDL fue calculado por la fórmula de Friedewald. Valores de referencia colesterol 140-200 mg/dL. Valores de referencia colesterol HDL >35 mg/dL. Valores de referencia colesterol LDL <130 mg/dL.
- Gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Se determina por el método cinético colorimétrico con gamma-glutamilo-3-carboxil 4-nitroanilina y glicilglicina. CV <4,5%. Valores de referencia 7-50 UI/L.
- Transaminasa glutámico pirúvica (GPT). Se determina por método cinético acoplado su acción transaminasa a la acción de la enzima LDH en presencia de NADH. CV 2,3%. Valores de referencia 10-37 UI/L.
- Leucocitos y neutrófilos. Se determinan por el método impedancia óptica y fluorescencia (aparataje empleado SYSMEX XN 9000). Valores de referencia leucocitos 4,8-10,8 x10⁹/L. Valores de referencia neutrófilos 1,9-8 x10⁹/L.

2.4. Parámetros ecográficos.

Las ecografías fueron realizadas por la doctoranda, que cuenta con la acreditación en Ecografía Cervical y Técnicas por Ultrasonidos Nivel Básico I de la Sociedad de Española de Endocrinología y Nutrición (Anexo 5). El ecógrafo utilizado es el disponible en la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario de Castellón (Toshiba Nemio XG Modelo SSA-580 A), con una sonda lineal de 6 cm y con una frecuencia de 9 MHz. La ganancia color se ajustó para prevenir la aparición de artefactos. La posición del paciente es en decúbito supino y el cuello hiperextendido mediante la colocación de una almohada debajo de los hombros. La sonda se usa de forma suave sin ejercer compresión sobre la piel para prevenir la infraestimación de la intensidad vascular¹⁸. La primera ecografía se realiza sin que la doctoranda sepa el resultado de los TRAb y la gammagrafía.

Se determinan los siguientes parámetros en cada ecografía:

- **Volumen tiroideo.** Se evalúa mediante corte transversal y longitudinal, desestimando el istmo y se midió el diámetro anteroposterior (A), transverso (B) y longitudinal (C), mediante la fórmula de un elipsoide con un factor de corrección:

Volumen tiroideo (mL) = (A₁ × B₁ × C₁ × Factor de Corrección) + (A₂ × B₂ × C₂ × Factor de Corrección), donde el subíndice 1 hace referencia al lóbulo tiroideo derecho y el 2 al izquierdo. El factor de corrección empleado es 0,524 (π/6)^{55, 99}.

- **Ecogenicidad del parénquima.**

Se clasifica la ecogenicidad del parénquima en:

Hipoecogénica.

No hipoecogénica.

- Presencia de nódulos y características de estos si existieran. Se clasifican en función de la clasificación *Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS)*¹⁰⁰ del 1 al 5.

En la figura 13 se muestra la clasificación TI-RADS.

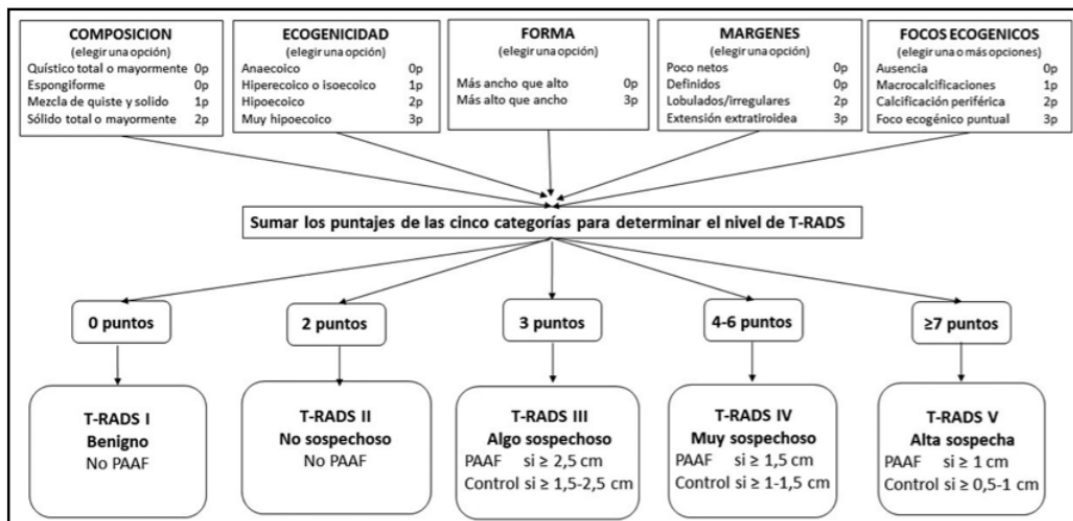


Figura 13. Clasificación TI-RADS. Fuente: Batallés et al¹⁰¹.

- Patrón vascular intratiroideo en el mapeado Doppler.

Se clasifica el patrón vascular según la clasificación de Vitti⁶⁰:

Patrón 0: El flujo sanguíneo está limitado a las principales arterias periféricas. El flujo parenquimatoso está ausente o limitado a los vasos subcapsulares.

Patrón I: Presencia de flujo sanguíneo parenquimatoso con distribución parcheada.

Patrón II: Aumento claro del flujo con distribución parcheada.

Patrón III: Marcado aumento de flujo con distribución difusa y homogénea, incluyendo el llamado "infierno tiroideo".

- VPS-ATI y VPD-ATI derecha e izquierda.

Las medidas de flujo se realizan en ambas arterias tiroideas inferiores (derecha e izquierda). La VPS media se obtuvo dividiendo la velocidad de la arteria tiroidea derecha e izquierda entre 2. Los valores obtenidos se expresan en cm/s.

El ángulo Doppler será de $\leq 60^\circ$. El ángulo de corrección del cursor será paralelo a la dirección del flujo sanguíneo^{62, 66}. La arteria tiroidea inferior se localiza en el eje

transversal cruzando posteriormente la arteria carótida común, y en el plano longitudinal paralela a la arteria carótida común. Los parámetros de ecografía Doppler de las arterias tiroideas inferiores se realizaron en el plano longitudinal de las partes ascendentes de las arterias, en las cuales los vasos están paralelos a las arterias carótidas comunes⁶⁷.

- IR. Se calcula directamente por el software del ecógrafo. Se obtiene mediante la fórmula de Pourcelot⁶².

Velocidad sistólica máxima – Velocidad final mínima diastólica / Velocidad sistólica máxima.

- IP. Se calcula directamente por el software del ecógrafo. Se obtiene mediante la fórmula de Gosling and King⁶².

Velocidad sistólica máxima – Velocidad final mínima diastólica / Cambio medio de velocidad.

2.5. Gammagrafía tiroidea.

Las gammagrafías tiroideas se realizan a todos los pacientes en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Provincial de Castellón. La gammagrafía se realiza dentro del primer mes de inicio del tratamiento.

El objetivo de la gammagrafía tiroidea es obtener imágenes de la glándula tiroidea tras la administración intravenosa de 6 mCi vía intravenosa de Perteneoctato de Tecnecio-99m. Se usa la gammacámara Symbia S-series Dual Head System 2010, número de serie 1481 (Siemens Medical Solutions USA inc.-Molecular Imaging). El nivel de energía de la gammacámara se ajustaba a 140 kilo-electronvolts (keV) y se seleccionaba un 20% de la ventana. Se realiza la adquisición de imágenes usando un colimador pin-hole, con proyección anterior y oblicuas anteriores a los 20 minutos de la administración del radiofármaco.

El paciente se sitúa en decúbito supino, con el cuello en hiperextensión con almohada bajo los hombros y con el tiroides centrado en el campo de visión. El procesado de las imágenes incluye modificación de brillo y contraste para optimización de las imágenes.

En la interpretación de las imágenes, se ve la distribución de la actividad y tiempo de adquisición. Se correlaciona siempre con la clínica, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos recientes del paciente. También se revisa si existe una ecografía de tiroides reciente. En el informe al clínico, se incluían los datos del paciente y motivo de consulta. El informe se resume en:

- Captación de tiroides: aumentada/disminuida.
- Distribución de la actividad homogénea/nodular.
- Si hay nódulos, hipo/hipercaptantes y localización.

3. Consideraciones éticas.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas por la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki, Los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Castellón y todos los sujetos incluidos firmaron el consentimiento informado.

4. Análisis estadístico.

El paquete estadístico utilizado para los análisis fue el SPSS v.15 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.). Las variables cuantitativas continuas se describieron como media y desviación estándar; las variables cualitativas, como número total y porcentajes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (bilateral). Para la comparación de las variables cuantitativas entre grupos se ha utilizado la prueba t de Student y ANOVA (2 o más grupos, respectivamente) para variables con distribución normal. Para la comparación de las variables cuantitativas sin distribución normal se ha utilizado el test de U de Mann-Whitney y la prueba H de Kruskal-Wallis (2 o más grupos, respectivamente). Para corregir factores de confusión en algunos estudios de comparación se ha utilizado el análisis por ANCOVA.

La comparación de las variables cualitativas entre grupos se realizó con el test de Chi cuadrado o el test de Fisher cuando la n era < 5 . Las asociaciones univariantes se analizaron con la prueba de Spearman o Pearson.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS.

1. Descripción de la muestra: características basales.

Se incluyeron 57 pacientes con EGB, 20 pacientes con tiroiditis (subaguda 7 y silente 13) y 18 pacientes control, tal y como se muestra en la figura 14.



Figura 14. Descripción de la muestra.

Los 5 pacientes que presentaban persistencia no lograron curación a pesar de un tratamiento más prolongado con antitiroideos de síntesis superior a 18 meses (duración media de tratamiento de $27,5 \pm 3$ meses). 3 pacientes recibieron I-131 y dos se sometieron a tiroidectomía total. Uno de los pacientes tratado con I-131 posteriormente se intervino por aparición de un cáncer papilar de tiroides.

2 pacientes recibieron tratamiento definitivo antes de finalizar el ciclo con antitiroideos de síntesis. Una paciente recibió I-131 por deseo gestacional a medio plazo y otra recibió I-131 por aparición de hepatitis E aguda que contraindicaba el uso de antitiroideos de síntesis.

Hubo 14 pacientes en los que se perdió el seguimiento (24,5% del total de pacientes con EGB). 3 pacientes revocaron el consentimiento informado de participación en el trabajo porque no deseaban realizarse ecografías seriadas. 4 pacientes cambiaron de área sanitaria y no deseaban desplazarse para la realización de las consultas. 1 paciente tuvo un intento de autólisis y abandonó el seguimiento. 2 pacientes asistieron a las consultas de forma irregular sin hacerse todos los controles ecográficos y analíticos estipulados previamente. 4 pacientes dejaron de acudir a las consultas por motivo desconocido.

El tiempo de seguimiento medio tras retirar el tratamiento con antitiroideos de síntesis en los pacientes que no recidivaron fue de $22,6 \pm 9,3$ meses (mínimo de 12 meses).

El momento de recidiva en los 12 pacientes que recidivaron fue de $8,7 \pm 5,9$ meses. 9 pacientes recidivaron antes del año de suspender los antitiroideos de síntesis y 3 pacientes después del año de suspender los antitiroideos de síntesis.

En las siguientes tablas (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43) se muestran las características basales de los tres grupos de pacientes (control, EGB y tiroiditis).

1.1. Variables personales y antropométricas.

	Control	EGB	Tiroiditis
n	18	57	20
Sexo (hombre/mujer)	8/10	8/49*	6/14
Edad (años)	39,6±10,0	43,8±13,9	47,3±15,4
Peso (kg)	64,3±12,6	66,7±15,1	65,7±11,4
Talla (m)	1,7±0,0	1,6±0,0*	1,6±0,0
IMC (kg/m ²)	21,8±2,9	25,6±5,2*	23,9±4,1
FC (lpm)	65,1±9,5	90,9±15,6*	82,9±21,8*
PAS (mmHg)	109,7±13,0	127,1±14,6*	120,5±15,1
PAD (mmHg)	64,8±8,5	74,8±10,2*	77,8±7,7*

Tabla 33. Variables personales y antropométricas.

*p<0,05 comparando con grupo control

#p<0,05 comparando con grupo tiroiditis

IMC: índice de Masa Corporal. FC: frecuencia cardiaca. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

1.2. Variables clínicas.

	Control	EGB	Tiroiditis
n	18	57	20
Comorbilidades			
- DM-2 (%)	0 (0)	2 (3,5)	1 (5)
- DM-1 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
- HTA (%)	1 (5,5)	7 (13)	2 (10)
- Cardiopatía isquémica (%)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)
- Dislipemia (%)	3 (16,7)	3 (5,3)	3 (15)
- FA (%)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)
- Osteoporosis (%)	0 (0)	3 (5,3)	0 (0)
- Microprolactinoma (%)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)
- Parálisis cerebral infantil (%)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)
- Celiaquía (%)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)
- Neoplasia mama (%)	0 (0)	2 (3,5)	0 (0)
- Asma alérgico (%)	0 (0)	1 (1,7)	1 (5)
- Psoriasis (%)	0 (0)	1 (1,7)	1 (5)
Tabaquismo			
- No fumador (%)	18 (100)	39* (68,4)	12* (60)
- Fumador (%)	0 (0)	13* (22,8)	3* (15)
- Exfumador (%)	0/18 (0)	5* (8,8)	5* (25)
Tratamiento			
- Ninguno (%)		0 (0)	11(55)
-Betabloqueantes (%)		24 (42,1)	8 (40)
-AINES (%)		0 (0)	5(25)
-Corticoides (%)		0 (0)	2 (10)
-Tiamazol (%)		57 (100)	0 (0)
Dosis tiamazol (mg)		16,67±5,12	
Antecedentes familiares de patología tiroidea			
- Presente (%)	2 (11,1)	15 (26,3)	5 (25)
- Ausente (%)	0 (0)	42 (73,7)	15 (75)
OG (%)			
- Leve (%)		6 (10,5)	
- Moderada (%)		4/6 (66,6)	
- Grave (%)		2/6 (33,3)	
Índice CAS medio		1,8±1,7	

Síntomas			
- Asintomático (%)		7 (12,3)	3 (15)
- Pérdida de peso (%)		35 (61,4)	11 (55)
- Palpitaciones (%)		38 (70,4)	8 (40)
- Temblor distal (%)		24 (42,1)	3 (15)
- Exoftalmos (%)		6(10,5)	0 (0)
- Otra clínica ocular (%)		5 (8,7)	0 (0)
- Astenia (%)		15 (26,3)	3 (15)
- Nerviosismo (%)		14 (24,6)	6 (30)
- Intolerancia al calor (%)		7 (13)	1 (5)
- Aumento ritmo deposicional (%)		11 (19,3)	0 (0)
- Insomnio (%)		3 (5,5)	0 (0)
- Dolor cervical (%)		0 (0)	7 (35)
Índice de Wayne		3,5±7,8	4,7±3,1

Tabla 34. Variables clínicas.

*p<0,05 comparando con grupo control

#p<0,05 comparando con grupo tiroiditis

DM-2: Diabetes Mellitus tipo 2. DM-1: Diabetes Mellitus tipo 1. HTA: hipertensión arterial. FA: fibrilación auricular. AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

1.3. Variables analíticas.

	Control	EGB	Tiroiditis
n	18	57	20
TSH (mUI/L)	1,8±0,7	0,0±0,0*	0,0±0,0*
T4L (ng/dL)	1,2±0,1	2,9±1,1*#	2,2±0,9*
TRAb (U/L)	0,7±0,1	11,9±9,0*#	0,7±0,4
Ac TPO (UI/mL)	25,5±68,1	249,6±304,4*	216,1±375,1
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	6,1±1,3	6,6±1,7	6,9±1,2
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	3,4±0,7	3,3±1,4	3,5±1,0
FG CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²)	88,3±3,6	113,5±21,3*	106,5±14,5*
Colesterol (mg/dL)	187,8±45,3	154,8±32,6*	176,2±55,4
Colesterol HDL (mg/dL)	63,7±19,4	52,5±11,8*	56,4±17,1
Colesterol LDL (mg/dL)	112,1±44,1	84,1±24,9*	103,2±41,0
Triglicéridos (mg/dL)	97,0±39,6	93,5±34,4	93,9±28,1
GPT (UI/L)	18,7±10,0	36,0±30,9*	26,4 ±13,6
GGT (UI/L)	20,4±9,7	32,6±20,5*	26,8±13,0

Tabla 35. Variables analíticas.

*p<0,05 comparando con grupo control

#p<0,05 comparando con grupo tiroiditis

FG: filtrado glomerular. CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

1.4. Parámetros ecográficos.

	Control	EGB	Tiroiditis
n	18	57	20
Volumen tiroideo (mL)	10,3±4,6	19,1±9,0*	15,9±10,1
Ecogenicidad parénquima			
-Hipoecogénica (%)	1 (5,6)	42*# (73,7)	5 (25)
-No hipoecogénica (%)	17 (94,4)	15*# (26,3)	15 (75)

Tabla 36. Volumen tiroideo y ecogenicidad del parénquima.

*p<0,05 comparando con grupo control

#p<0,05 comparando con grupo tiroiditis

	Control	EGB	Tiroiditis
n	18	57	20
Nódulos			
-Número de pacientes con nódulos (%)	4 (22,2)	12 (21)	3 (15)
-Número de nódulos	6	13	7
- TIRADS			
1	1	0	0
2	4	3	1
3	0	10	5
4	1	0	1
Tamaño medio nódulos (mm)	8,6±3,4	11,03±3,9	12,8±5,3

Tabla 37. Nódulos tiroideos.

	Arteria tiroidea inferior derecha	Arteria tiroidea inferior izquierda
VPS (cm/s)	16,5±6,2	15,5±5,7
VPD (cm/s)	6,7±4,1	6,3±3,7
IR	0,5±0,1	0,5±0,1
IP	1,1±0,6	1,2±0,7

Tabla 38. Comparación de los parámetros Doppler cuantitativos entre la arteria tiroidea inferior derecha e izquierda en grupo control.

*p<0,05 comparando arteria tiroidea inferior derecha con izquierda

VPS: velocidad de pico sistólico. VPD: velocidad de pico diastólico. IR: índice de resistencia. IP: índice de pulsatibilidad.

	Arteria tiroidea inferior derecha	Arteria tiroidea inferior izquierda
VPS (cm/s)	55,7±17,8	55,8±20,7
VPD (cm/s)	21,3±10,5	20,6±9,4
IR	0,5±0,2	0,5±0,1
IP	1,0±0,4	1,0±0,4

Tabla 39. Comparación de los parámetros Doppler cuantitativos entre la arteria tiroidea inferior derecha e izquierda en grupo con EGB.

*p<0,05 comparando arteria tiroidea inferior derecha con izquierda

VPS: velocidad de pico sistólico. VPD: velocidad de pico diastólico. IR: índice de resistencia. IP: índice de pulsatibilidad.

	Arteria tiroidea inferior derecha	Arteria tiroidea inferior izquierda
VPS (cm/s)	27,7±13,8	26,1±14,3
VPD (cm/s)	10,2±7,6	10,6±9,0
IR	0,4±0,1	0,4±0,1
IP	1,1±0,6	2,6±6,5

Tabla 40. Comparación de los parámetros Doppler cuantitativos entre la arteria tiroidea inferior derecha e izquierda en grupo con tiroiditis.

*p<0,05 comparando arteria tiroidea inferior derecha con izquierda

VPS: velocidad de pico sistólico. VPD: velocidad de pico diastólico. IR: índice de resistencia. IP: índice de pulsatibilidad.

Dado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros Doppler cuantitativos de la arteria tiroidea inferior derecha e izquierda, a partir de ahora se utilizarán los valores medios entre la arteria derecha e izquierda para cada parámetro: VPS m ATI, velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior (VPD m ATI), IR medio (IR m) e IP medio (IP m).

	Control	EGB	Tiroiditis
n	18	57	20
VPS-ATI D (cm/s)	16,5±6,2	55,7±17,8*#	27,7±13,8
VPD-ATI D (cm/s)	6,7±4,1	21,3±10,5*#	10,2±7,6
IR-ATI D	0,5±0,1	0,5±0,2	0,4±0,1
IP-ATI D	1,1±0,6	1,0±0,4	1,1±0,6
VPS-ATI I (cm/s)	15,5±5,7	55,8±20,7*#	26,1±14,3
VPD-ATI I (cm/s)	6,3±3,7	20,6±9,4*#	10,6±9,0
IR-ATI I	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1
IP-ATI I	1,2±0,7	1,0±0,4	1,1±0,6
VPS m ATI (cm/s)	16,0±5,8	55,7±18,7*#	26,9±13,8
VPD m ATI (cm/s)	6,5±3,8	20,9±9,3*#	10,4±8,2
IR m ATI	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1
IP m ATI	1,1±0,6	1,0±0,4	1,8±3,5

Tabla 41. Parámetros Doppler cuantitativos.

*p<0,05 comparando con grupo control

#p<0,05 comparando con grupo tiroiditis

VPS-ATI: velocidad de pico sistólico de la arteria tiroidea inferior. VPD-ATI: velocidad de pico diastólico de la arteria tiroidea inferior. IR-ATI: índice de resistencia de la arteria tiroidea inferior. IP-ATI: índice de pulsabilidad de la arteria tiroidea inferior. VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m ATI: índice de resistencia medio de la arteria tiroidea inferior. IP m ATI: índice de pulsabilidad medio de la arteria tiroidea inferior. D: derecha. I: izquierda

	Control	EGB	Tiroiditis
n	18	57	20
Patrón vascular			
-0 (%)	14 (77,7)	0*# (0)	1* (5)
-I (%)	4 (22,2)	5*# (8,8)	16* (80)
-II (%)	0 (0)	26*# (45,6)	3* (15)
-III (%)	0 (0)	26*# (45,6)	0* (0)

Tabla 42. Patrón vascular intratiroideo en el mapeado Doppler.

*p<0,05 comparando con grupo control

#p<0,05 comparando con grupo tiroiditis

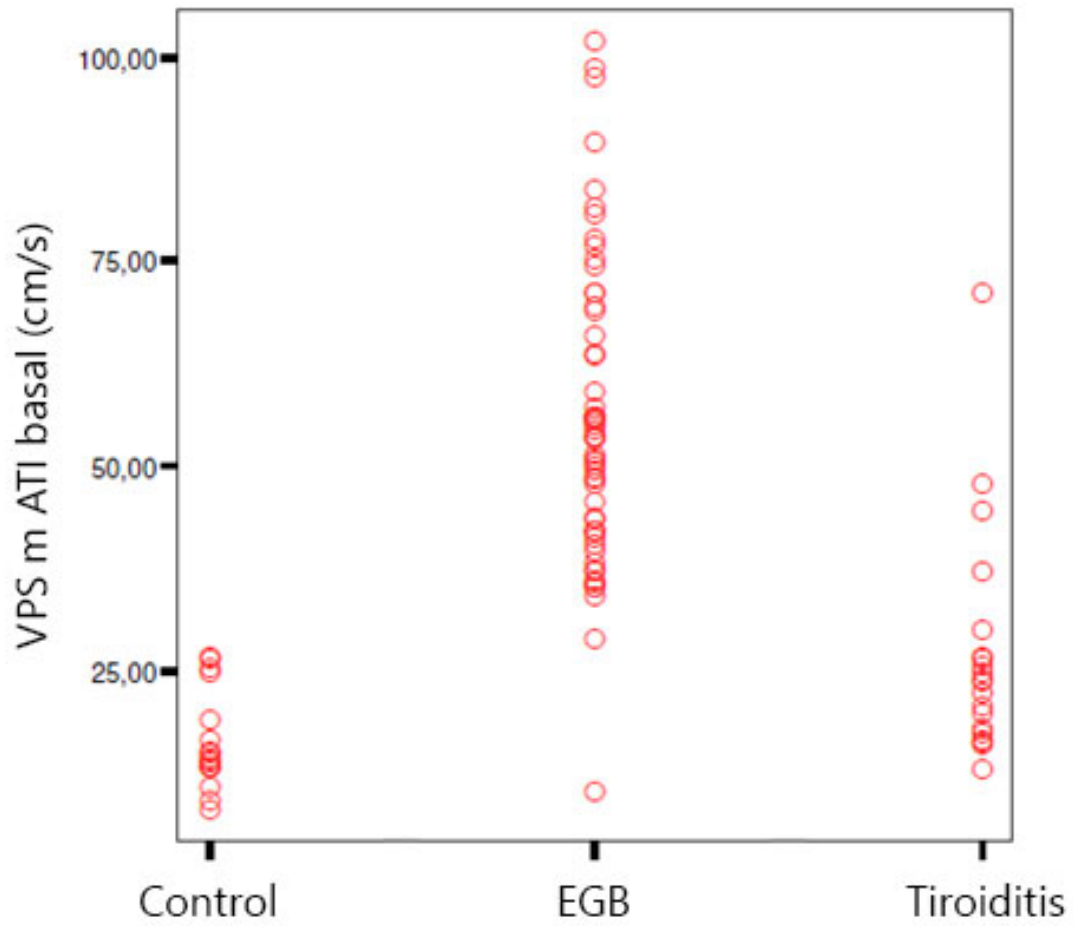


Figura 15. VPS m ATI basal en el grupo control, EGB y tiroiditis.
VPS m ATI: Velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior.

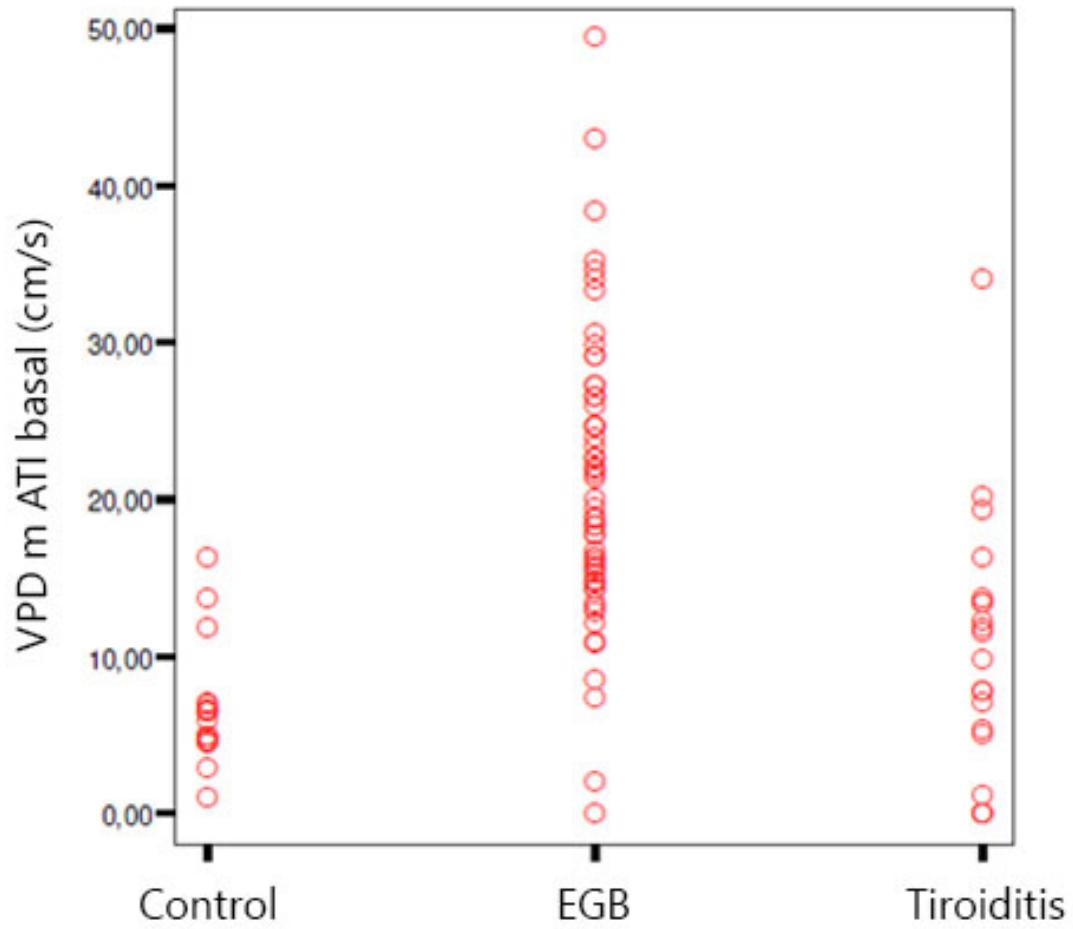


Figura 16. VPD m ATI basal en el grupo control, EGB y tiroiditis.

VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior.

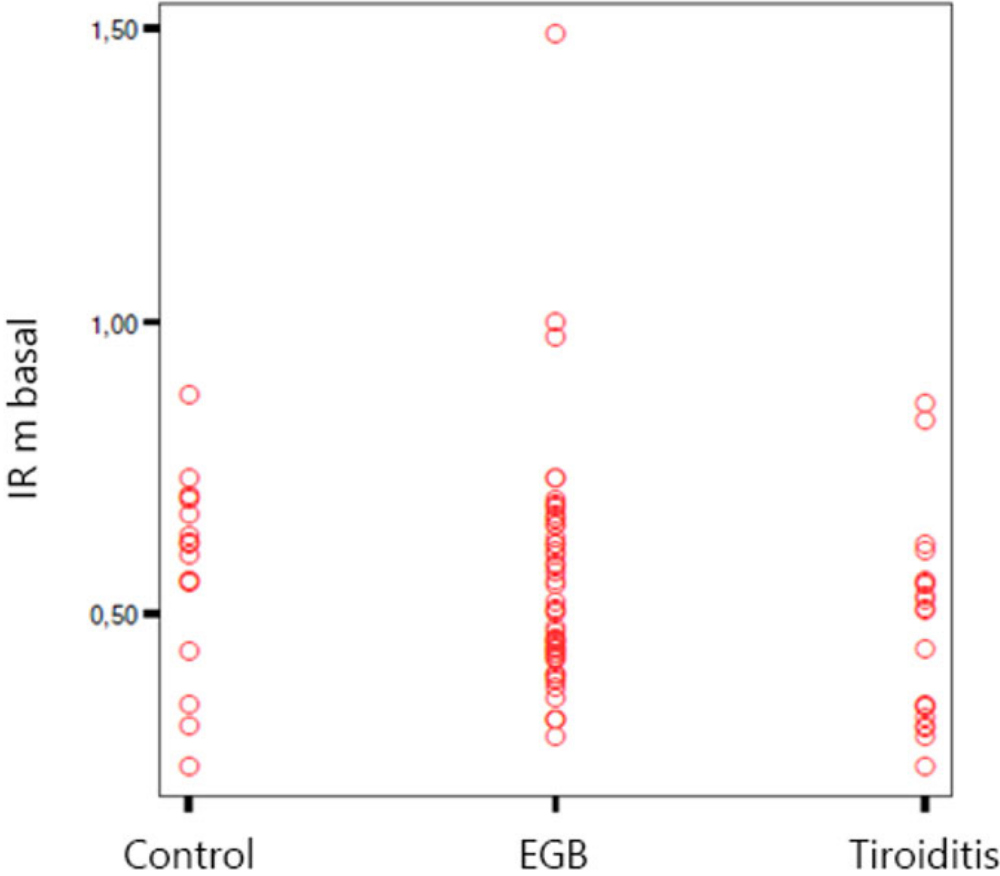


Figura 17. IR m basal en el grupo control, EGB y tiroiditis.
IR m: índice de resistencia medio.

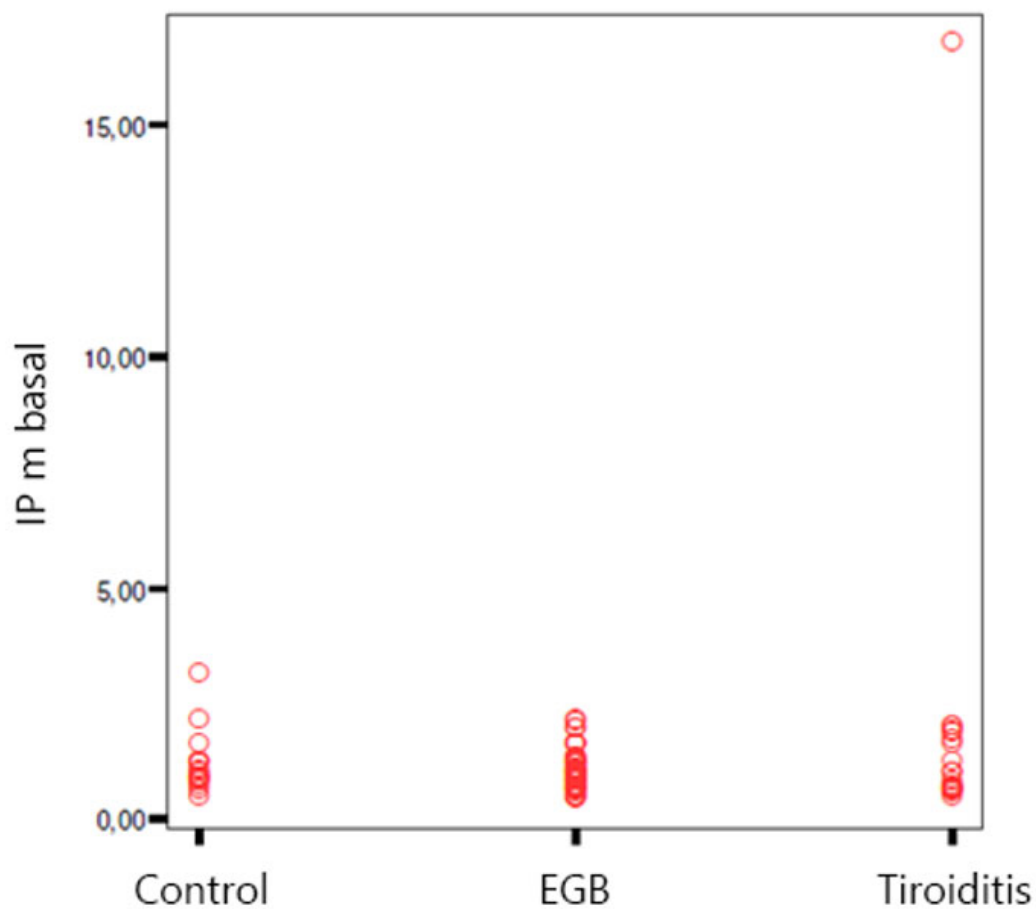


Figura 18. IP m basal en el grupo control, EGB y tiroiditis.
IP m: índice de pulsatibilidad medio.

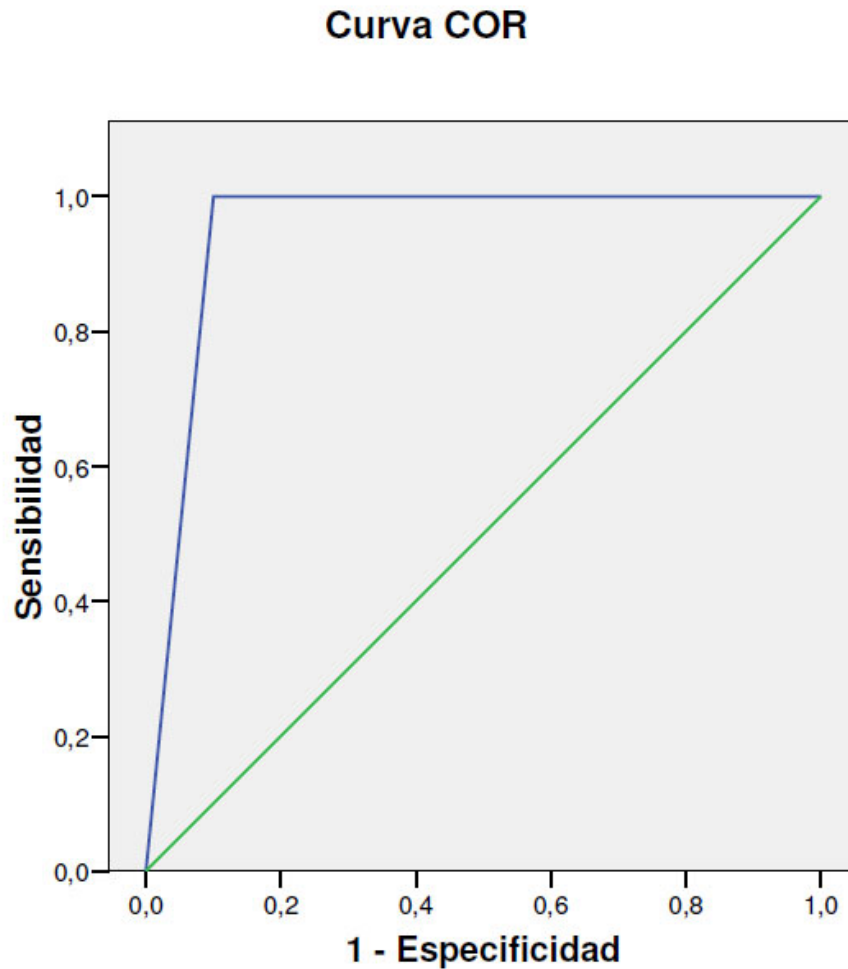
1.5. Gammagrafía tiroidea.

	Control	Graves	Tiroiditis
n	18	57	20
Hipercaptación tipo EGB (%)		57 (100)	2 (10)
Hipocaptación (%)		0 (0)	18 (90)

Tabla 43. Gammagrafía tiroidea.

2. Evaluación de la ecografía Doppler en el diagnóstico de la EGB.

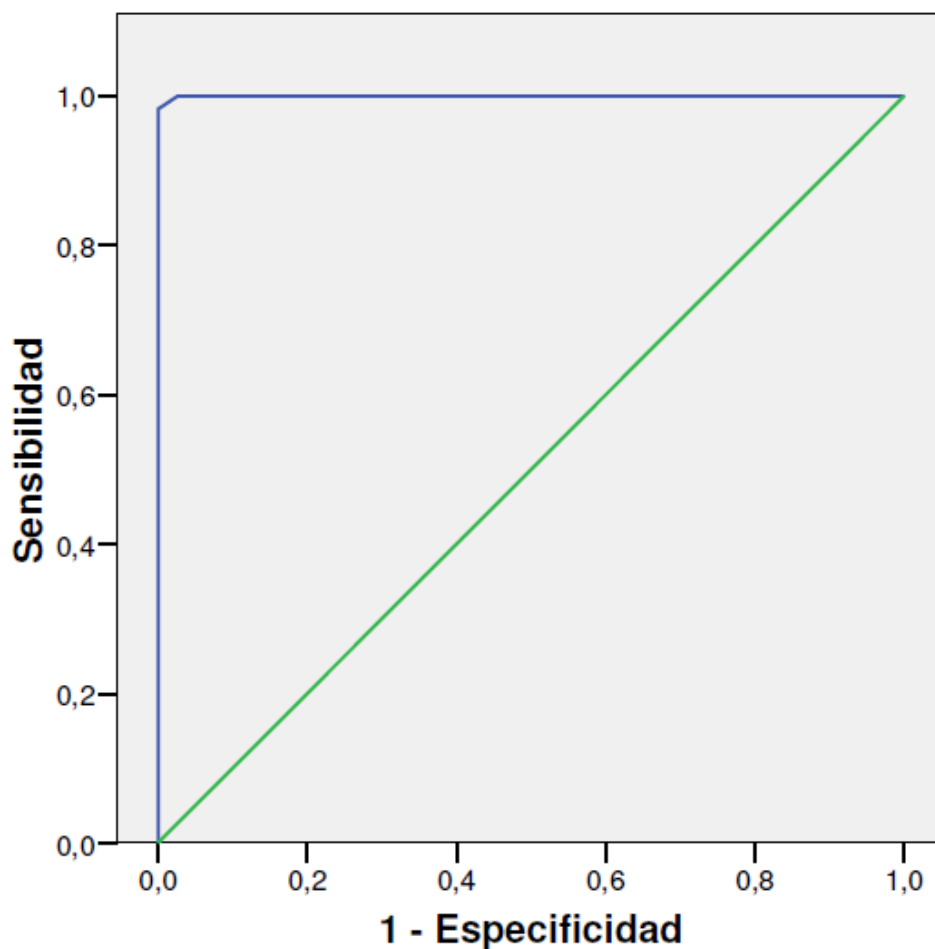
2.1. Curva COR de la gammagrafía tiroidea con Tecnecio-99m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.



	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
Gammagrafía tiroidea	0,950	0,040	0,000	Límite inferior 0,872	Límite superior 1,028

Figura 19. Curva COR de la gammagrafía tiroidea con Tecnecio-99m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de Confianza.

2.2. Curva COR de los TRAb para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.



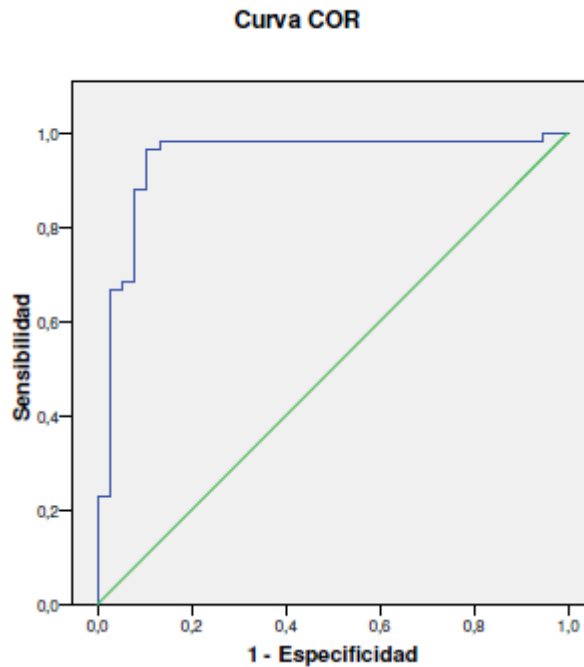
	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
TRAb	1,000	0,001	0,000	0,998	1,001

Figura 20. Curva COR de los TRAb para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.

COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

Para un punto de corte de TRAb de 1,46 U/L, la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 90% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 1,87 U/L, la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 95% para el diagnóstico de EGB.

2.3. Curva COR de la velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.



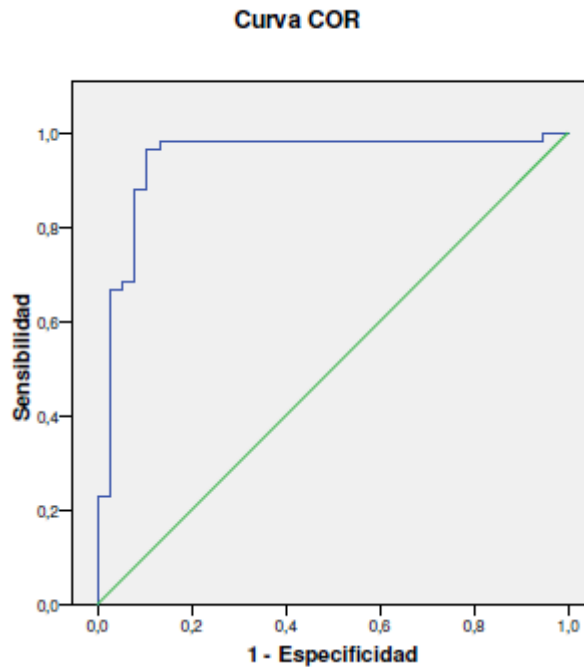
	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VPS m ATI	0,908	0,045	0,000	0,820	0,996

Figura 21. Curva COR de la VPS m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

Para un punto de corte de VPS m ATI de 31,9 cm/s, la sensibilidad es del 96% y la especificidad del 80% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 36,3 cm/s, la sensibilidad es del 87% y la especificidad del 80% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 37,2 cm/s, la sensibilidad es del 86% y la especificidad del 85% para el diagnóstico de EGB.

2.4. Curva COR de la velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.



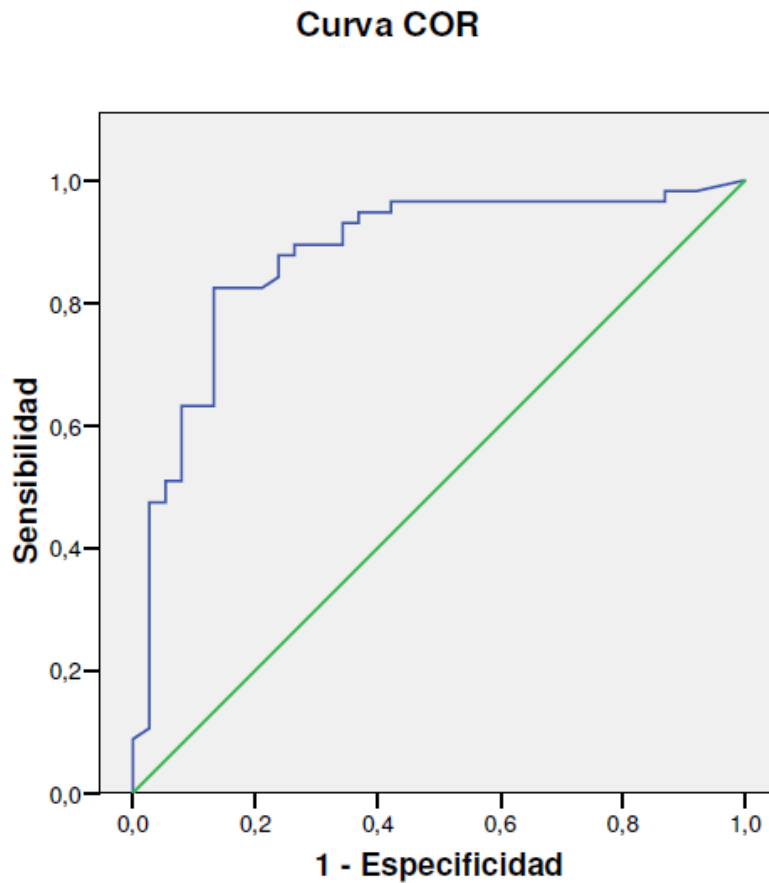
	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VPS m ATI	0,908	0,045	0,000	0,820	0,996

Figura 22. Curva COR de la VPS m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media de la arteria tiroidea inferior. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

Para un punto de corte de VPS m ATI de 31,9 cm/s, la sensibilidad del 96% y la especificidad del 80% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 36,3 cm/s, sensibilidad es del 87% y la especificidad del 80% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 37,2 cm/s, sensibilidad del 86% y especificidad del 85% para el diagnóstico de EGB.

2.5. Curva COR de la velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

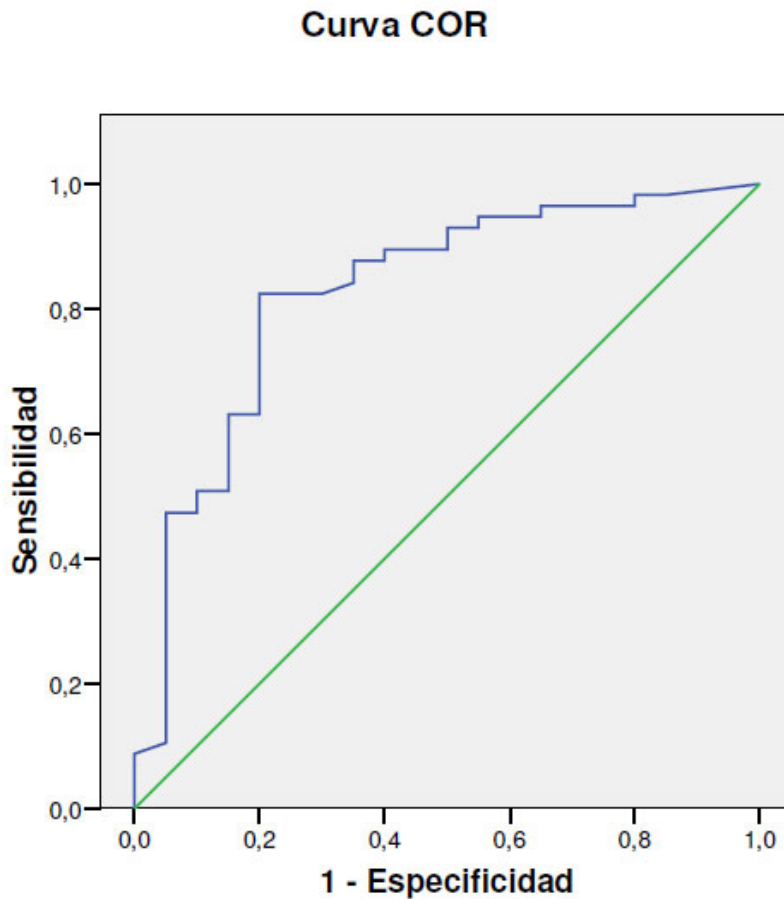
	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VPD m ATI	0,878	0,038	0,000	0,804	0,953

Figura 23. Curva COR de la VPD m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.

VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

Para un punto de corte de VPD m ATI de 13,9 cm/s, la sensibilidad es del 82% y la especificidad del 86% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 16,5 cm/s, la sensibilidad es del 63% y la especificidad del 92% para el diagnóstico de EGB.

2.6. Curva COR de la velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

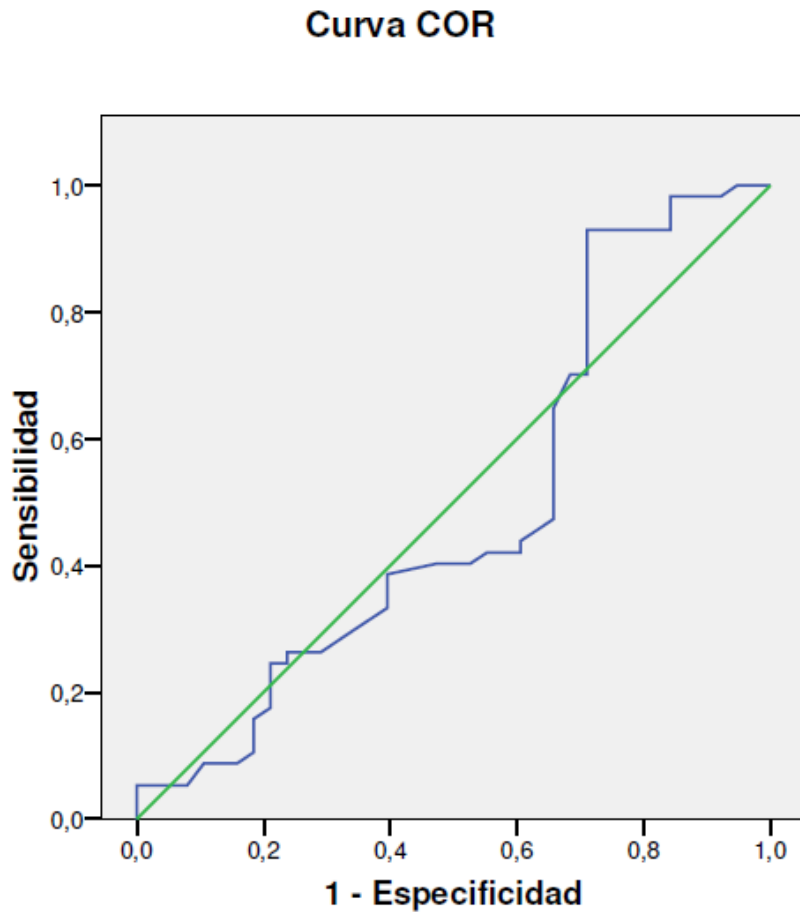
	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
VPD m ATI	0,827	0,057	0,000	Límite inferior 0,715	Límite superior 0,939

Figura 24. Curva COR de la VPD m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.

VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

Para un punto de corte de VPD m ATI de 13,9 cm/s, la sensibilidad es del 82% y la especificidad del 80% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 10,9 cm/s, la sensibilidad es del 91% y la especificidad del 50% para el diagnóstico de EGB.

2.7. Curva COR del índice de resistencia medio de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.



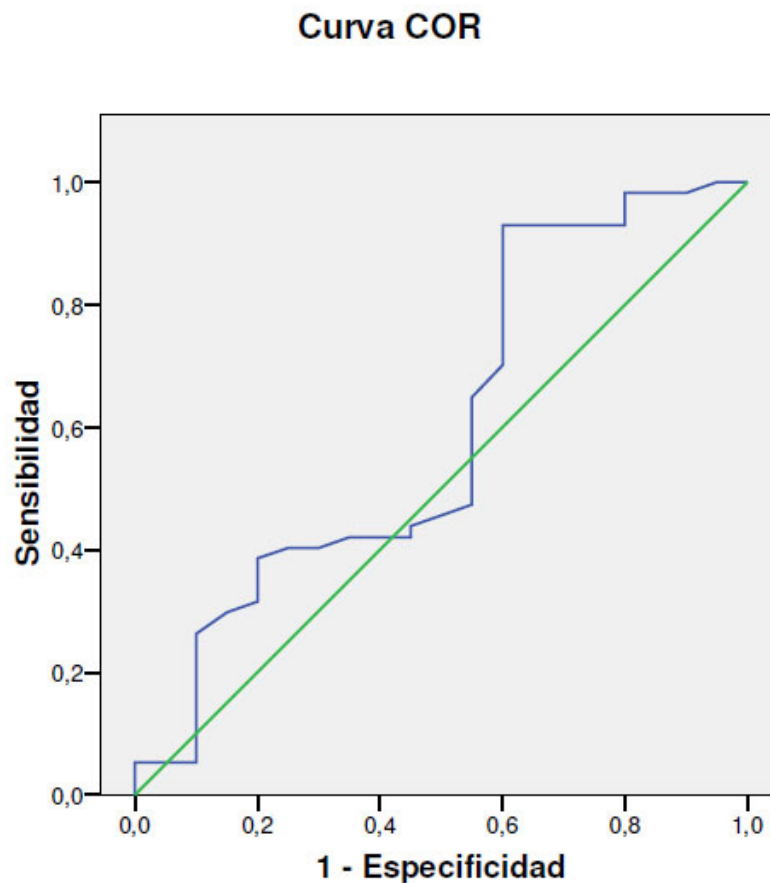
Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
IR m	0,494	0,064	0,915	0,368	0,619

Figura 25. Curva COR del IR m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.

IR m: Índice de resistencia medio. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

2.8. Curva COR del índice de resistencia medio de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.



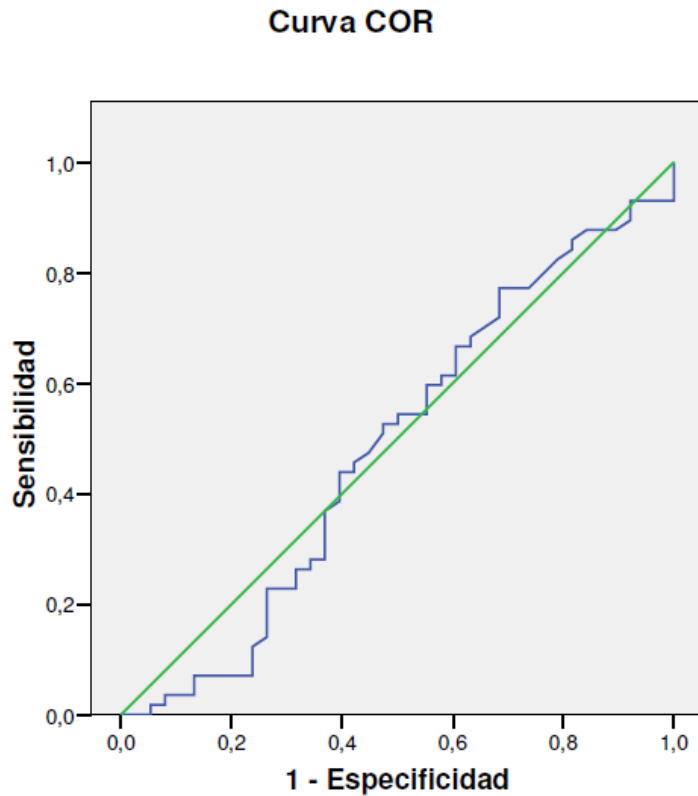
Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
IR m	0,600	0,079	0,183	0,445	0,756

Figura 26. Curva COR del IR m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.

IR m: índice de resistencia medio. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

2.9. Curva COR del índice de pulsatilidad medio de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.



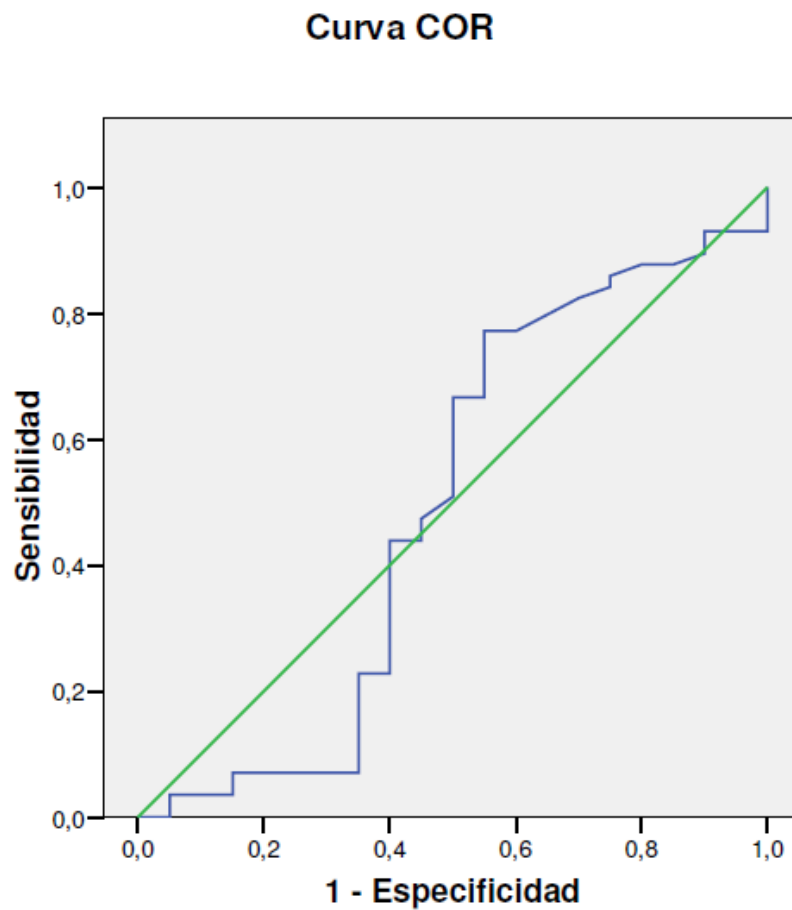
Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
IP m	0,485	0,063	0,808	0,362	0,608

Figura 27. Curva COR del IP m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo control + tiroiditis.

IP m: índice de pulsatilidad medio. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

2.10. Curva COR del índice de pulsatilidad medio de la arteria tiroidea inferior para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

	ABC	Error típico	Significación asintótica	IC 95%	
IP m	0,493	0,087	0,931	Límite inferior	Límite superior
				0,322	0,664

Figura 28. Curva COR del IP m para el diagnóstico de la EGB comparando con grupo tiroiditis.

IP m: índice de pulsatilidad medio. COR: característica operativa del receptor. ABC: área bajo la curva. IC: índice de confianza.

3. Correlación entre la vascularización y el resto de los parámetros ecográficos, analíticos y clínicos.

3.1. Correlaciones en el grupo completo (control, EGB y tiroiditis).

3.1.1. Correlación entre los parámetros ecográficos.

	VPS m ATI	VPD m ATI	IR m	IP m	Volumen tiroideo	Patrón vascular	Hipoecogenicidad
Volumen tiroideo	r=0,42**	r=0,43**	r=-0,15	r=-0,21*	--	r=0,38**	r=-0,25*
Hipoecogenicidad	r=-0,54**	r=-0,54**	r=0,10	r=0,08	r=-0,25*	r=-0,51**	--
Patrón vascular	r=0,78**	r=0,69**	r=-0,11	r=-0,05	r=0,38**	--	r=-0,51**
VPS m ATI	--	r=0,82**	r=-0,11	r=-0,7	r=0,42**	r=0,78**	r=-0,54**
VPD m ATI	r=0,82**	--	r=-0,44**	r=-0,45**	r=0,43**	r=0,69**	r=-0,54**
IR m	r=-0,11	r=-0,44**	--	r=0,59**	r=-0,15	r=-0,11	r=0,10
IP m	r=-0,07	r=-0,45**	r=0,59**	--	r=-0,21*	r=-0,05	r=0,08

Tabla 44. Correlación entre los parámetros ecográficos en el grupo completo (control, EGB, tiroiditis).

*p<0,05

**p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

3.1.2. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos.

	TSH	T4L	TRAb	Ac TPO
Volumen tiroideo	r=-0,21*	r=0,45**	r=0,37**	r=0,34**
Hipoecogenicidad	r=0,32**	r=-0,38**	r=-0,42**	r=-0,45**
Patrón vascular	r=-0,42**	r=0,68**	r=0,75**	r=0,38**
VPS m ATI	r=-0,46**	r=0,61**	r=0,62**	r=0,31**
VPD m ATI	r=-0,37**	r=0,54**	r=0,5**	r=0,25*
IR m	r=0,04	r=-0,12	r=0,02	r=0,09
IP m	r=0,06	r=-0,15	r=-0,06	r=-0,00

Tabla 45. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos en el grupo completo (control, EGB, tiroiditis).

*p<0,05

**p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

3.1.3. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos.

	PAS	PAD	FC	Edad	Tabaquismo
Volumen tiroideo	r=0,23*	r=0,22*	r=0,36**	r=-0,15	r=0,07
Hipoecogenicidad	r=-0,26**	r=-0,20	r=-0,29**	r=-0,14	r=-0,13
Patrón vascular	r=0,42**	r=0,28**	r=0,50**	r=0,13	r=-0,01
VPS m ATI	r=0,31**	r=0,28**	r=0,54**	r=-0,28	r=-0,04
VPD m ATI	r=0,30**	r=0,24*	r=0,49**	r=-0,1	r=-0,03
IR m	r=-0,2	r=-0,11	r=-0,17	r=0,14	r=-0,09
IP m	r=-0,7	r=-0,14	r=-0,17	r=0,21*	r=-0,07

Tabla 46. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos en el grupo completo (control, EGB, tiroiditis).

*p<0,05

**p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

3.2. Correlaciones en el grupo de EGB.

3.2.1. Correlación entre los parámetros ecográficos.

	VPS m ATI	VPD m ATI	IR m	IP m	Volumen tiroideo	Patrón vascular	Hipoecogenicidad
Volumen tiroideo	r=0,12	r=0,23	r=-0,1	r=-0,22	--	r=0,15	r=-0,09
Hipoecogenicidad	r=-0,03	r=-0,07	r=0,08	r=-0,06	r=-0,09	r=-0,04	--
Patrón vascular	r=0,36**	r=0,37**	r=-0,11	r=-0,11	r=0,15	--	r=-0,04
VPS m ATI	--	r=0,59**	r=0,01	r=0,14	r=0,12	r=0,36**	r=-0,03
VPD m ATI	r=0,59**	--	r=-0,49**	r=-0,52**	r=0,23	r=0,37**	r=-0,07
IR m	r=0,01	r=-0,49**	--	r=0,56**	r=-0,01	r=-0,11	r=0,08
IP m	r=0,14	r=-0,52**	r=0,56**	--	r=-0,22	r=-0,11	r=-0,06

Tabla 47. Correlación entre los parámetros ecográficos en el grupo de EGB.

*p<0,05

**p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

3.2.2. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos.

	TSH	T4L	TRAb	Ac TPO
Volumen tiroideo	r=0,11	r=0,54**	r=0,18	r= 0,30*
Hipoecogenicidad	r=-0,15	r=0,00	r=0,12	r=-0,24
Patrón vascular	r= 0,37**	r=0,44**	r=0,39**	r=0,15
VPS m ATI	r=0,16	r=0,27*	r=-0,05	r=-0,13
VPD m ATI	r=0,18	r=0,30*	r=-0,07	r=-0,18
IR m	r=-0,17	r=-0,03	r=-0,01	r=0,13
IP m	r=0,08	r=-0,31*	r=-0,24	r=0,11

Tabla 48. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos en el grupo de EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

3.2.3. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos.

	PAS	PAD	FC	Edad	Tabaquismo
Volumen tiroideo	r=0,08	r=0,07	r=-0,00	r=-0,27*	r=-0,01
Hipoecogenicidad	r=0,02	r=-0,06	r=-0,07	r=-0,21	r=-0,16
Patrón vascular	r=0,16	r=0,13	r=0,18	r=0,16	r=-0,31*
VPS m ATI	r=0,05	r=0,15	r=0,28*	r=-0,02	r=-0,32*
VPD m ATI	r=0,17	r=0,14	r=0,34**	r=-0,12	r=-0,25
IR m	r=-0,06	r=-0,10	r=-0,20	r=0,12	r=0,01
IP m	r=-0,11	r=-0,09	r=-0,22	r=0,21	r=0,02

Tabla 49. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos en el grupo de EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

3.3. Correlaciones en el grupo tiroiditis.

3.3.1. Correlación entre los parámetros ecográficos.

	VPS m ATI	VPD m ATI	IR m	IP m	Volumen tiroideo	Patrón vascular	Hipoecogenicidad
Volumen tiroideo	r=0,29	r=0,11	r=0,05	r=-0,05	--	r=0,03	r=0,07
Hipoecogenicidad	r=-0,61**	r=-0,73**	r=0,25	r=0,43	r=0,07	r=-0,40	--
Patrón vascular	r=0,45*	r=0,34	r=0,10	r=0,04	r=0,03	--	r=-0,40
VPS m ATI	--	r=0,69**	r=0,10	r=-0,24	r=0,29	r=0,45*	r=-0,61**
VPD m ATI	r=0,69**	--	r=-0,58**	r=-0,71**	r=0,11	r=0,34	r=-0,73**
IR m	r=-0,10	r=-0,58**	--	r=0,71**	r=0,05	r=0,10	r=0,25
IP m	r=-0,24	r=-0,71**	r=0,71**	--	r=-0,05	r=0,04	r=0,43

Tabla 50. Correlación entre los parámetros ecográficos en el grupo de tiroiditis.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

3.3.2. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos.

	TSH	T4L	TRAb	Ac TPO
Volumen tiroideo	r=0,38	r=-0,31	r=0,18	r=0,35
Hipoecogenicidad	r=0,17	r=-0,21	r=0,12	r=-0,40
Patrón vascular	r=0,12	r=0,20	r=0,08	r=0,40
VPS m ATI	r=-0,09	r=0,18	r=0,06	r=0,64**
VPD m ATI	r=-0,00	r=0,05	r=-0,21	r=0,47*
IR m	r=0,01	r=0,07	r=0,22	r=-0,07
IP m	r=0,02	r=0,13	r=0,33	r=-0,35

Tabla 51. Correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos en el grupo de tiroiditis.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

3.3.3. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos.

	PAS	PAD	FC	Edad	Tabaquismo
Volumen tiroideo	r=0,13	r=0,18	r=0,46*	r=-0,02	r=-0,11
Hipoecogenicidad	r=-0,06	r=-0,20	r=0,25	r=0,15	r=0,19
Patrón vascular	r=0,16	r=0,09	r=-0,29	r=-0,01	r=-0,16
VPS m ATI	r=-0,01	r=0,04	r=0,08	r=-0,32	r=-0,03
VPD m ATI	r=0,1	r=0,20	r=-0,41	r=-0,33	r=0,01
IR m	r=0,11	r=0,01	r=0,08	r=0,27	r=-0,13
IP m	r=-0,18	r=-0,35	r=-0,17	r=0,20	r=-0,20

Tabla 52. Correlación entre los parámetros ecográficos y clínicos en el grupo de tiroiditis.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

4. Asociación entre el flujo tiroideo y la dosis de tiamazol para establecer el eutiroidismo.

Se definió eutiroidismo como la primera visita en la que se consigue TSH y T4L normal o hipotiroidismo subclínico o clínico.

Existen datos de 44 pacientes, puesto que hubo 10 pacientes en los que hubo pérdida de seguimiento antes de llegar al eutiroidismo y 3 pacientes que nunca estuvieron eutiroides antes de recibir tratamiento definitivo.

En la tabla 63 se muestran los datos clínicos, ecográficos y analíticos en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.

n	44
Volumen tiroideo (mL)	19,7±9,9
Patrón vascular	1,7±0,8
VPS m ATI (cm/s)	48,4±21,9
VPD m ATI (cm/s)	18,5±11,1
IR m	0,2±0,2
IP m	1,2±1,3
TSH (mUI/L)	8,5±13,8
T4L (ng/dL)	0,5±0,1
TRAb (U/L)	6,6±7,6
Tiempo de tratamiento para conseguir el eutiroidismo (meses)	4,7±2,6
Dosis media tiamazol en visita eutiroidismo (mg)	14,5±5,9
Dosis media de tiamazol hasta la visita de eutiroidismo (mg)	14,8±5,4

Tabla 53. Datos clínicos, ecográficos y analíticos en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

4.1. Correlación entre parámetros ecográficos basales, analíticos basales, dosis de tiamazol basal y parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo.

	Volumen tiroideo eutiroidismo	Patrón vascular eutiroidismo	VPS m ATI eutiroidismo	VPD m ATI eutiroidismo	IR m eutiroidismo	IP m eutiroidismo
Volumen tiroideo basal	r=0,68**	r=0,23	r=0,17	r=0,06	r=-0,14	r=-0,05
Hipoecogenicidad basal	r=0,04	r=0,01	r=-0,01	r=-0,10	r=-0,03	r=-0,02
Patrón vascular basal	r=0,20	r=0,47**	r=0,50**	r=0,49**	r=0,02	r=-0,01
VPS m ATI basal	r=0,18	r=0,14	r=0,38*	r=0,10	r=0,06	r=0,11
VPD m ATI basal	r=0,15	r=0,22	r=0,45**	r=0,33*	r=-0,02	r=0,03
IR m basal	r=-0,08	r=0,06	r=-0,09	r=-0,29	r=0,19	r=0,12
IP m basal	r=-0,16	r=-0,06	r=-0,17	r=-0,31	r=0,08	r=0,11
TSH basal	r=0,19	r=0,47**	r=0,33*	r=0,28	r=-0,05	r=0,04
T4L basal	r=0,42**	r=0,43**	r=0,44**	r=0,24	r=0,08	r=0,08
TRAb basal	r=0,12	r=0,22	r=0,30*	r=0,29	r=0,91	r=-0,02
Dosis tiamazol basal	r=0,30	r=0,44**	r=0,58**	r=0,43**	r=0,11	r=0,04

Tabla 54. Correlación entre parámetros ecográficos basales, analíticos basales, dosis de tiamazol basal y parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.

*p <0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

4.2. Correlación entre parámetros ecográficos basales, analíticos basales, dosis de tiamazol basal y datos analíticos y dosis de tiamazol en la visita de eutiroidismo.

	TSH eutiroidismo	T4L eutiroidismo	TRAb eutiroidismo	Dosis media tiamazol hasta visita eutiroidismo	Dosis tiamazol visita eutiroidismo
Volumen tiroideo basal	r=0,14	r=-0,05	r=-0,04	r=0,19	r=0,17
Hipoecogenicidad basal	r=-0,07	r=0,08	r=0,12	r=-0,3	r=-0,10
Patrón vascular basal	r=0,19	r=-0,50**	r=0,19	r=0,52**	r=0,59**
VPS m ATI basal	r=0,19	r=-0,17	r=-0,15	r=0,26	r=0,31*
VPD m ATI basal	r=0,18	r=-0,26	r=-0,17	r=0,46**	r=0,36*
IR m basal	r=-0,15	r=0,11	r=0,05	r=-0,22	r=-0,04
IP m basal	r=-0,26	r=0,26	r=-0,15	r=-0,40	r=-0,18
TSH basal	r=-0,07	r=-0,27	r=0,07	r=0,31*	r=0,17
T4L basal	r=0,34*	r=-0,42**	r=0,41**	r=0,60**	r=0,48**
TRAb basal	r=0,29	r=-0,46**	r=0,79**	r=0,30*	r=0,33*
Dosis tiamazol basal	r=0,36*	r=-0,55**	r=0,38*	r=0,86**	r=0,74**

Tabla 55. Correlación entre parámetros ecográficos basales, analíticos basales, dosis de tiamazol basal, datos analíticos y dosis de tiamazol en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio

4.3. Correlación entre datos ecográficos en la visita de eutiroidismo y dosis de tiamazol para conseguir el eutiroidismo.

	Dosis tiamazol visita eutiroidismo	Dosis media tiamazol hasta visita eutiroidismo
Volumen tiroideo eutiroidismo	r=0,13	r=0,13
Patrón vascular eutiroidismo	r=0,31*	r=0,40**
VPS m ATI eutiroidismo	r=0,52**	r=0,54**
VPD m ATI eutiroidismo	r=0,45**	r=0,49**
IR m eutiroidismo	r=0,15	r=0,01
IP m eutiroidismo	r=-0,01	r=-0,04
Dosis media diaria de tiamazol durante todo el trascurso de la enfermedad	r=0,56**	r=0,62**
Dosis total tiamazol durante todo el trascurso de la enfermedad	r=0,39*	r=0,55**
Dosis tiamazol visita eutiroidismo	--	r=0,82**
Dosis media tiamazol hasta visita eutiroidismo	r=0,82**	--

Tabla 56. Correlación entre datos ecográficos visita eutiroidismo y dosis de tiamazol para conseguir el eutiroidismo en el grupo de EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsabilidad medio.

4.4. Datos ecográficos y analíticos basales y dosis bajas o altas de tiamazol en la visita de eutiroidismo.

	Dosis bajas tiamazol en visita eutiroidismo (<20 mg tiamazol)	Dosis altas tiamazol en visita eutiroidismo (≥20 mg tiamazol)
n	24	20
Dosis tiamazol en visita eutiroidismo	9,6±2,0	20,5±2,2*
Volumen tiroideo basal (mL)	16,9±5,9	20,1±9,2
Ecogenicidad basal		
-Hipoecogénica (%)	16 (66,7)	15 (75)
-No hipoecogénica (%)	8 (33,3)	5 (25)
Patrón vascular basal		
-0 (%)	0	0* (0)
-I (%)	5 (20,8)	0* (0)
-II (%)	15 (62,5)	6* (30)
-III (%)	4 (16,7)	14* (70)
VPS m ATI basal (cm/s)	48,1±14,9	60,1±18,2*
VPD m ATI basal (cm/s)	17,5±6,7	22,6±9,6*
IR m basal	0,5±0,1	0,5±0,2
IP m basal	1,1±0,4	1,0±0,4
TSH basal (mUI/L)	0,0±0,0	0,0±0,0
T4L basal (ng/dL)	2,4±1,1	3,2±0,9*
TRAb basal (U/L)	9,0±7,9	14,4±10,1

Tabla 57. Datos ecográficos y analíticos basales y dosis bajas o altas de tiamazol en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.

*p<0,05

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsabilidad medio.

4.5. Correlación entre datos ecográficos y analíticos basales y mayor necesidad de tiamazol en la visita de eutiroidismo.

	Necesidad de dosis altas de tiamazol en visita eutiroidismo
Volumen tiroideo basal	r=0,16
Ecogenicidad basal	r=-0,1
Patrón vascular basal	r=0,56**
VPS m ATI basal	r=0,30*
VPD m ATI basal	r=0,30*
IR m basal	r=0,0
IP m basal	r=-0,11
TSH basal	r=0,22
T4L basal	r=0,47**
TRAb basal	r=0,27

Tabla 58. Correlación entre datos ecográficos y analíticos basales y mayor necesidad de tiamazol en la visita de eutiroidismo en el grupo de EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsabilidad medio.

5. Asociación entre el flujo tiroideo y la dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

5.1. Correlación entre datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita basal y la dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

	Dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB	Dosis total tiamazol durante todo el transcurso de la EGB	Tiempo de tratamiento
Volumen tiroideo basal	r=0,25	r=0,08	r=-0,10
Hipoecogenicidad basal	r=-0,04	r=0,01	r=0,08
Patrón vascular basal	r=0,42**	r=0,31*	r=-0,06
VPS m ATI basal	r=0,12	r=0,01	r=-0,20
VPD m ATI basal	r=0,14	r=0,14	r=-0,04
IR m basal	r=0,03	r=0,11	r=0,18
IP m basal	r=0,02	r=-0,14	r=-0,10
TSH basal	r=0,27	r=0,13	r=-0,01
T4L basal	r=0,53**	r=0,51**	r=0,09
TRAb basal	r=0,24	r=0,26	r=0,09

Tabla 59. Correlación entre datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita basal y la dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsabilidad medio.

5.2. Correlación entre datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita de eutiroidismo y dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

	Dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB	Dosis total tiamazol durante todo el transcurso de la EGB
Volumen tiroideo eutiroidismo	r=0,07	r=-0,15
Patrón vascular eutiroidismo	r=0,23	r=0,17
VPS m ATI eutiroidismo	r=0,39*	r=0,31
VPD m ATI eutiroidismo	r=0,20	r=0,12
IR m eutiroidismo	r=0,11	r=0,24
IP m eutiroidismo	r=-0,01	r=0,14
Dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la enfermedad	--	r=0,68**
Dosis total tiamazol durante todo el transcurso de la enfermedad	r=0,68**	--
Dosis tiamazol visita eutiroidismo	r=0,56**	r=0,39*
Dosis media tiamazol hasta visita eutiroidismo	r=0,62**	r=0,55**

Tabla 60. Correlación entre datos clínicos, analíticos y ecográficos de la visita de eutiroidismo y dosis de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

5.3. Datos ecográficos y analíticos basales y mayor o menor necesidad de dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

	Dosis media diaria de tiamazol baja (<7,5 mg tiamazol/día)	Dosis media diaria de tiamazol alta (≥7,5 mg tiamazol/día)
n	19	21
Dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB	6,1±0,9*	9,5±1,5
Volumen tiroideo basal (mL)	17,6±8,5	19,7±7,4
Ecogenicidad basal		
-Hipoecogénica (%)	15 (79)	14 (66,7)
-No hipoecogénica (%)	4 (21)	7 (33,3)
Patrón vascular basal		
-0 (%)	0* (0)	0 (0)
-I (%)	3* (15,8)	1 (4,8)
-II (%)	11* (57,9)	8 (38,1)
-III (%)	5* (26,3)	12 (57,1)
VPS m ATI basal (cm/s)	51,6±16,0	58,7±16,4
VPD m ATI basal (cm/s)	18,4±5,2	22,3±10,0
IR m basal	0,6±0,2	0,5±0,1
IP m basal	1,1±0,4	1,1±0,4
TSH basal (mUI/L)	0,0±0,0	0,0±0,0
T4L basal (ng/dL)	2,3±1,0*	3,4±1,0
TRAb basal (U/L)	8,2±5,6*	13,9±9,8

Tabla 61. Datos ecográficos y analíticos basales y mayor o menor necesidad de dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

5.4. Correlación entre datos ecográficos y analíticos basales y mayor o menor necesidad de dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

	Dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB
Volumen tiroideo basal	r=0,22
Ecogenicidad basal	r=0,13
Patrón vascular basal	r=0,32*
VPS m ATI basal	r=0,25
VPD m ATI basal	r=0,2
IR m basal	r=-0,13
IP m basal	r=0,02
TSH basal	r=0,36
T4L basal	r=0,56**
TRAb basal	r=0,24

Tabla 62. Correlación entre datos ecográficos y analíticos basales y mayor o menor necesidad de dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la EGB.

*p<0,05

** p<0,01

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

6. Valor de la ecografía Doppler y el resto de los parámetros clínicos y analíticos en el momento del diagnóstico de la EGB en la predicción de recidiva de la EGB.

6.1. Parámetros ecográficos, clínicos y analíticos de la visita basal en función de presencia o no de recidiva de la EGB.

	No recidiva	Recidiva	Persistencia
n	24	12	5
Edad (años)	49,4±11,6	35,1±15,6*	46±9,4
Volumen tiroideo (mL)	18,1±9,2	20,2±6,3	17,9±2,7
Hipoecogenicidad (%)	19 (79,2)	6 (50)	3 (60)
Patrón vascular			
-I (%)	2 (8)	2 (16)	0 (0)
-II (%)	11 (46)	5 (42)	3 (60)
-III (%)	11 (46)	5 (42)	2 (40)
VPS m ATI (cm/s)	53,7±15,6	61,7±18,9	46,7±9,8
VPD m ATI (cm/s)	19,3±7,2	24,0±9,0	18,3±10,9
IR m	0,5±0,2	0,5±0,1	0,5±0,1
IP m	1,1±0,4	0,9±0,2	1,0±0,1
TSH (mUI/L)	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
T4L (ng/dL)	2,7±1,2	3,1±1,2	3,2±0,5
TRAb (U/L)	9,9±6,8	10,2±8,7	21,1±12,7
Ac TPO (UI/mL)	276,0±338,6	151,6±159,3	151,3±171,9

Tabla 63. Parámetros ecográficos, clínicos y analíticos de la visita basal en función de presencia o no de recidiva de la EGB.

*p<0,05 comparando con grupo no recidiva

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

6.2. Diferencias en necesidad tratamiento y tiempo tratamiento entre grupo recidiva y no recidiva de la EGB.

	No recidiva	Recidiva	Persistencia
n	24	12	5
Tiempo de tratamiento (meses)	16,5±3,6	13,9±1,6*, #	27,5±3,0*
Tiempo de tratamiento (días)	495±109,7	417,5±48,6*, #	825±9*
Dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la enfermedad (mg)	7,2±1,7	8,2±2,0	11,2±1,6*
Dosis total tiamazol durante todo el transcurso de la enfermedad (mg)	3518,7±906,4	3437,5±938,8#	9337,5±2079,8*
Momento recidiva tras retirada tratamiento (meses)	--	8,7±5,9	--
Tiempo seguimiento tras retirada tratamiento (meses)	22,6±9,3	8,7±5,9	--
Dosis tiamazol visita eutiroidismo	13,9±6,0	15,4±5,8	16,2±4,7
Dosis media tiamazol hasta visita eutiroidismo	13,6±5,6	16,8±4,1*	16,8±3,7
Tiempo en alcanzar eutiroidismo (meses)	4,3±1,7	4,2±1,5	9,0±6,4

Tabla 64. Diferencias en necesidad tratamiento y tiempo tratamiento entre grupo recidiva y no recidiva de la EGB.

*p<0,05 comparando con grupo no recidiva

#p<0,05 comparando con grupo persistencia

	Tiempo de tratamiento (meses)	Tiempo de tratamiento (días)
Recidiva	r=-0,35*	r=-0,35*

Tabla 65. Correlación entre el tiempo de tratamiento y la presencia de recidiva de la EGB.

*p<0,05

6.3. Correlación entre los parámetros analíticos en la visita basal y recidiva de la EGB.

	TSH basal	T4L basal	TRAb basal	Ac TPO basal
Recidiva	r=0,23	r=0,24	r=-0,04	r=-0,06

Tabla 66. Correlación entre los parámetros analíticos en la visita basal y recidiva de la EGB.

6.4. Correlación entre los parámetros ecográficos en la visita basal y recidiva de la EGB.

	Volumen tiroideo basal	Hipoecogenicidad basal	Patrón vascular basal	VPS m ATI basal	VPD m ATI basal	IR m basal	IP m basal
Recidiva	r=0,25	r=0,12	r=0,06	r=0,19	r=0,31	r=-0,25	r=-0,07

Tabla 67. Correlación entre los parámetros ecográficos en la visita basal y recidiva de la EGB.

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

6.5. Correlación entre parámetros clínicos basales y recidiva de la EGB.

	Recidiva
Edad	$r = -0,48^{**}$
Tabaquismo	$r = -0,24$
OG	$r = -0,17$
Antecedentes familiares de patología tiroidea	$r = 0,04$
Índice de Wayne	$r = -0,00$

Tabla 68. Correlación entre parámetros clínicos basales y recidiva de la EGB.

** $p < 0,01$

OG: Oftalmopatía de Graves.

6.6. Correlación entre parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo y recidiva de la EGB.

	Volumen tiroideo eutiroidismo	Patrón vascular eutiroidismo	VPS m ATI eutiroidismo	VPD m ATI eutiroidismo	IR m eutiroidismo	IP m eutiroidismo	Dosis tiamazol visita eutiroidismo
Recidiva	$r = 0,31$	$r = 0,13$	$r = 0,12$	$r = 0,01$	$r = -0,21$	$r = -0,11$	$r = 0,10$

Tabla 69. Correlación entre parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo y la presencia o no de recidiva de la EGB.

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

7. Valor de la ecografía Doppler y de los parámetros analíticos en el momento de suspender el tratamiento con tiamazol en la predicción de recidiva de la EGB.

7.1. Parámetros ecográficos y analíticos en el momento de suspender el tratamiento con tiamazol en función de presencia o no de recidiva de la EGB.

	No recidiva	Recidiva
n	24	12
Volumen tiroideo (mL)	17,1±9,4	17,7±7,8
VPS m ATI (cm/s)	20,3±9,1	25,1±8,6
VPD m ATI (cm/s)	7,3±4,3	7,1±9,0
IR m	0,6±0,2	0,9±1,1
IP m	1,6±1,2	1,8±0,9
TSH (mUI/L)	2,2±1,4	2,1±1,5
T4L (ng/dL)	0,8±0,1	0,9±0,0*
TRAb (U/L)	2,0±2,0	1,3±0,9
Ac TPO (UI/mL)	109,2±192,6	34,5±41,5

Tabla 70. Parámetros ecográficos y analíticos en el momento de suspender el tratamiento con tiamazol en función de presencia o no de recidiva de la EGB.

*p<0,05

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

7.2. Correlación entre los parámetros analíticos en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y recidiva de la EGB.

	TSH	T4L	TRAb	Ac TPO
Recidiva	r=-0,95	r=0,42*	r=-0,16	r=-0,08

Tabla 71. Correlación entre los parámetros analíticos en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y recidiva de la EGB.

*p<0,05

7.3. Correlación entre los parámetros ecográficos en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y recidiva de la EGB.

	Volumen tiroideo	Patrón vascular	VPS m ATI	VPD m ATI	IR	IP
Recidiva	r=0,06	r=0,00	r=0,29	r=0,03	r=0,10	r=0,18

Tabla 72. Correlación entre los parámetros ecográficos en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y recidiva de la EGB.

*p<0,05

VPS m ATI: velocidad de pico sistólico media arteria tiroidea inferior. VPD m ATI: velocidad de pico diastólico media de la arteria tiroidea inferior. IR m: índice de resistencia medio. IP m: índice de pulsatilidad medio.

8. Evolución del flujo tiroideo y los parámetros analíticos a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.

8.1. Evolución del volumen tiroideo a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.

En la tabla 73 se muestra la evolución del volumen tiroideo en cada visita de los 41 pacientes con EGB con seguimiento (pacientes que posteriormente no recidivan, recidivan o tienen persistencia de la enfermedad) y se compara con el volumen tiroideo basal de los pacientes con tiroiditis y controles.

	Volumen tiroideo EGB (mL)	Volumen tiroideo tiroiditis (mL)	Volumen tiroideo controles (mL)
V1	19,8±9,3&	15,9±10,1	10,3±4,6
V2	20,1±10,4&		
V3	18,0±7,2&		
V4	18,2±9,5&		
V5	17,1±8,2* &		
V6	17,0±9,1&		
V7	18,1±8,5&		
V8	23,4±7,9&		
V9	20,2±2,7&		
V10	19,0±0,0		

Tabla 73. Evolución del volumen tiroideo a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB. Comparación con grupo control y grupo tiroiditis.

*p<0,05 comparando con V1

#p<0,05 comparando con volumen tiroideo tiroiditis

&p<0,05 comparando con volumen tiroideo controles

V= Visita.

8.2. Evolución de la VPS m ATI a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.

En la tabla 74 se muestra la evolución de la VPS m ATI en cada visita de los 41 pacientes con EGB con seguimiento (pacientes que posteriormente no recidivan, recidivan o tienen persistencia de la enfermedad) y se compara con la VPS m ATI basal de los pacientes con tiroiditis y controles.

	VPS m ATI (cm/s) EGB	VPS m ATI (cm/s) tiroiditis	VPS m ATI (cm/s) controles
V1	55,3±16,5# &	26,9±13,8	16,0±5,8
V2	53,8±25,5# &		
V3	38,7±16,5* # &		
V4	33,3±21,0* &		
V5	26,6±15,0* &		
V6	22,5±10,9* &		
V7	27,4±12,1* &		
V8	31,4±3,4&		
V9	27,0±0,0		
V10	27,0±0,0		

Tabla 74. Evolución de la VPS m ATI a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB. Comparación con grupo control y grupo tiroiditis.

*p<0,05 comparando con V1

#p<0,05 comparando con volumen tiroideo tiroiditis

&p<0,05 comparando con volumen tiroideo controles

V= Visita.

8.3. Evolución de la VPD m ATI a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.

En la tabla 75 se muestra la evolución de la VPD m ATI en cada visita de los 41 pacientes con EGB con seguimiento (pacientes que posteriormente no recidivan, recidivan o tienen persistencia de la enfermedad) y se compara con la VPD m ATI basal de los pacientes con tiroiditis y controles.

	VPD m ATI (cm/s) EGB	VPD m ATI (cm/s) tiroiditis	VPD m ATI (cm/s) controles
V1	20,6±8,2# &	10,4±8,2	6,5±3,8
V2	21,5±11,2# &		
V3	14,4±8,03* &		
V4	13,0±10,7* &		
V5	7,7±7,5*		
V6	8,4±5,0*		
V7	11,8±8,8		
V8	9,7±1,5		
V9	14,9±0,0		
V10	14,9±0,0		

Tabla 75. Evolución de la VPD m ATI a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB. Comparación con grupo control y grupo tiroiditis.

*p<0,05 comparando con V1

#p<0,05 comparando con volumen tiroideo tiroiditis

&p<0,05 comparando con volumen tiroideo controles

V= Visita.

8.4. Evolución de los parámetros analíticos (TSH, T4L y TRAb) a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.

En la tabla 76 se muestra la evolución de la TSH, T4L y TRAb en cada visita de los 41 pacientes con EGB con seguimiento (pacientes que posteriormente curan, recidivan o tienen persistencia de la enfermedad).

	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dL)	TRAb (U/L)
V1	0,0±0,0	2,8±1,1	11,3±8,5
V2	13,5±34,6*	0,7±0,5*	8,3±8,5*
V3	4,0±3,9*	0,7±0,4*	5,1±5,6*
V4	3,1±3,2*	0,8±0,2*	3,9±4,9*
V5	2,1±1,7*	0,8±0,1*	3,3±4,5*
V6	1,1±1,1*	1,0±0,5*	3,1±4,0*
V7	1,8±3,4*	1,1±0,6*	2,8±3,1*
V8	1,3±1,1*	0,9±0,1*	2,1±2,4*
V9	1,8±2,4*	1,0±0,4*	1,9±2,3*
V10	0,4±0,5	1,1±0,4	0,9±0,2*

Tabla 76. Evolución de los parámetros analíticos (TSH, T4L y TRAb) a lo largo del tratamiento con tiamazol en la EGB.

*p<0,05 comparando con V1

V= Visita.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN.

1. Valor de la ecografía Doppler tiroidea en el diagnóstico diferencial entre la EGB y la tiroiditis.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la arteria tiroidea derecha e izquierda en todos los parámetros estudiados (VPS, VPD, IR e IP) en los tres grupos (control, EGB y tiroiditis) al igual que han descrito otros autores^{14, 52, 65, 67}. Por tanto, esto permite usar la media entre ambas arterias (VPS m ATI, VPD m ATI, IR m e IP m) para los análisis posteriores del trabajo.

Los pacientes con EGB tuvieron un volumen tiroideo significativamente superior al grupo control ($19,1 \pm 9,0$ vs $10,3 \pm 4,6$ mL, $p < 0,05$), sin haber diferencias estadísticamente significativas con el grupo de tiroiditis ($15,9 \pm 10,1$ mL).

En los parámetros analíticos basales, destacar que los niveles de colesterol total, HDL y LDL fueron significativamente menores en el grupo de EGB respecto al grupo control, sin haber diferencias con el grupo de tiroiditis. Los pacientes con tiroiditis también presentan cifras de colesterol total, HDL y LDL más bajas que los pacientes control, sin llegar a ser la diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias en los niveles de triglicéridos entre los tres grupos. Está descrito que los pacientes hipertiroideos presentan unos niveles de colesterol HDL y LDL más bajos que los pacientes control¹⁰². Entre los principales motivos se postula que el hipertiroidismo altera la regulación de la expresión del receptor de LDL, estimula la actividad de la lipoproteína lipasa y produce un aumento de la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

En este trabajo el volumen tiroideo de los pacientes con EGB fue en general ligeramente inferior a lo descrito en la literatura. Probablemente esto se deba al diagnóstico cada vez más precoz de la EGB debido a la gran cantidad de análisis de función tiroidea que se realizan. En la tabla 77 se recoge una revisión de la literatura del volumen tiroideo en la EGB comparado con pacientes con tiroiditis o controles.

Estudio	Unidades	n (EGB/Tiroiditis/controles)	EGB	Tiroiditis	Control
Kurita et al ¹³	cm ³	22/10/31	27,7±12,2	18,4±10,4	13,6±4,6
Hiraiwa et al ⁶⁵	mL	68/33/25	24,8 (17,9-32,7) * #	17,1 (13,4-21,6) *	11,5 (8,2-13,4)
Donkol et al ⁶⁷	cm ³	18/8/-	24,2±10,1#	14,8±7,54	
Karakas et al ⁷⁹	mL	17/7/18	20 (11-88)	13 (10-20)	8,9 (3-20)
Ueda et al ⁷²	mL	79/-/17	20,4±15		9,5±3
Baldini et al ⁵⁰	cm ³	22/-/15	21,1±13,4		7,8±1,6
Ahmad et al ¹⁸	cm ³	46/19/-	17,86±8,12**	7,36±2,6	
Erdoğan et al ⁶⁶	mL	29/24/39^	36,5±20,9** ##	14,3±6,4	14,7±6,6
Bogazzi et al ¹⁶	mL	49/12/24	37 (19-63)	7 (6-10)	10 (6-18)
Castagnone et al ⁶⁴	cm ³	11/-/10	24,1±4,5**		7,7±0,5

Tabla 77. Revisión de la literatura de la comparación del volumen tiroideo en la EGB comparado con pacientes con tiroiditis o controles.

*p <0,05 comparando con grupo control

#p <0,05 comparando con grupo tiroiditis

**p <0,01 comparando con grupo control

##p <0,01 comparando con grupo tiroiditis

^Los pacientes control en el trabajo de Erdoğan eran pacientes con bocio difuso no tóxico.

En lo que respecta a la ecogenicidad tiroidea, esta se encuentra disminuida en la mayoría de las causas de tirotoxicosis (EGB, tiroiditis subaguda y tiroiditis de Hashimoto), por lo que hay un solapamiento en términos de ecogenicidad entre EGB y tiroiditis^{18, 60}. En cambio, en este trabajo, la presencia de hipoecogenicidad fue significativamente superior en el grupo de EGB (73,7%) respecto a grupo de tiroiditis (25%) y el grupo control (5,6%). No hubo diferencias de ecogenicidad entre el grupo control y tiroiditis.

En cuanto al patrón vascular, la mayor parte de los pacientes con EGB tuvo patrón vascular II (45,6%) o III (45,6%). Sólo 5 pacientes (8,7%) tuvieron patrón vascular I y ninguno tuvo patrón vascular 0. En cambio, los pacientes con tiroiditis tuvieron mayoritariamente patrón vascular I (80%), un 5% tuvo patrón 0 y un 15% tuvo patrón II. Los pacientes control tuvieron todos patrón vascular 0 o I (77,8% y 22,2% respectivamente).

En los artículos que usan la clasificación de Vitti, al igual que en este trabajo, la mayor parte de los pacientes con EGB sin tratamiento presentaron patrón vascular 2 o 3. En el artículo de Bogazzi et al¹⁶ observaron que los pacientes con hipertiroidismo no tratado (n=49) tenían en un 80% de los casos un patrón III y un 20% patrón II. En el trabajo de Vitti et al⁶⁰, los pacientes con EGB sin tratar (18 pacientes), 17 presentaban patrón III y 1 patrón II. En el presente trabajo, la proporción de pacientes con EGB con patrón vascular III (45,6%) fue inferior al descrito en la literatura, probablemente porque cada vez es menos frecuente encontrar cuadros floridos de EGB debido al diagnóstico precoz.

En los pacientes con tiroiditis, en el artículo de Bogazzi et al¹⁶, el 100% de los pacientes con tiroiditis subaguda (n=12) tuvieron un patrón vascular 0. En el presente trabajo, el patrón vascular I fue el más frecuente (80%) en los pacientes con tiroiditis. Un 15% de los pacientes con tiroiditis de tuvieron patrón vascular II, probablemente porque la ecografía se hizo al inicio de la fase de recuperación y por ello la vascularización podría estar más aumentada.

En el análisis de los parámetros Doppler para el diagnóstico diferencial entre la EGB y la tiroiditis, la VPS m ATI y la VPD m ATI fueron estadísticamente superiores en la EGB (55,7±18,7

y $20,9 \pm 9,3$ cm/s respectivamente) respecto al grupo de tiroiditis ($26,9 \pm 13,8$ y $10,4 \pm 8,2$ cm/s) y control ($16,0 \pm 5,8$ y $6,5 \pm 3,8$ cm/s). No hubo diferencias entre el grupo control y el grupo de tiroiditis.

Por otro lado, en el análisis del IR e IP, no hubo diferencias entre el grupo de EGB, tiroiditis y control, por lo que en nuestra muestra no fueron parámetros útiles para realizar un diagnóstico diferencial. Estos hallazgos son similares a lo descrito en la mayoría de trabajos^{27, 52, 64, 75, 77, 79}.

Para el diagnóstico de EGB, comparando con el grupo de tiroiditis, la curva COR de la VPS m ATI tuvo una buena ABC (0,908) Para un punto de corte de 31,9 cm/s, sensibilidad del 96% y especificidad del 80% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 37,2 cm/s, sensibilidad del 86% y especificidad del 85% para el diagnóstico de EGB. En la literatura, la mayor parte de trabajos usan el punto de corte de 30 o 40 cm/s como los que mejor sensibilidad y especificidad ofrecen para el diagnóstico diferencial entre EGB y tiroiditis destructiva. Por tanto, en la práctica clínica, cuando se use la VPS para diferenciar EGB de tiroiditis, podemos decir que una VPS-ATI por encima de 40 cm/s prácticamente excluye la posibilidad de tiroiditis, mientras que un valor por debajo de 30 cm/s indica tiroiditis. En la tabla 78 se muestran dos trabajos^{18, 27} que han evaluado la curva COR de la VPS m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con la tiroiditis, con resultados similares al presente trabajo.

Estudio	Número EGB/Tiroiditis destructiva/control	VPS ATI (cm/s)				Punto de corte (cm/s)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	Precisión diagnóstica (%)
		EGB	Tiroiditis destructiva	Control	p							
Ahmad et al ¹⁸	46/19/-	45,85 ± 14,49	15,83 ± 8,15	-	<0,001#	30	91	89	95	80	0,976	91
Zuhur et al ²⁷	150/79/71	59 ± 24,6	21,4 ± 5,3	17,2 ± 4,4	<0,0001* # &	30	95,3	94,9	97,3	91,5	0,98	95

Tabla 78. Estudios que evalúan la curva COR de la VPS-ATI en el diagnóstico de la EGB comparando con la tiroiditis.

*p<0,05 comparando EGB vs controles

#p<0,05 comparando EGB vs tiroiditis

&p<0,05 comparando controles vs tiroiditis

VPS ATI: velocidad de pico sistólico arteria tiroidea inferior. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva.

Para el diagnóstico de EGB, comparando con el grupo de tiroiditis, la curva COR de la VPD m ATI tuvo una buena ABC (0,827), para un punto de corte de 13,9 cm/s, una sensibilidad del 82% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 10,9 cm/s, una S de 91% y una E del 50%. En la tabla 79 se muestra el único trabajo²⁷ encontrado en la literatura que evalúa la curva COR de la VPD m ATI para el diagnóstico de la EGB comparando con la tiroiditis destructiva, obteniendo resultados similares al presente trabajo.

Estudio	Número EGB/Tiroiditis destructiva/ controles	VPD ATI (cm/s)				Punto de corte (cm/s)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	Precisión diagnóstica
		EGB	Tiroiditis destructiva	Control	p							
Zuhur et al ²⁷	150/79/71	25,2±1,2	9,8±2,9	7,6±2,3	<0,0001* # &	13,2	89,3	88,6	93,7	81,4	0,95	89

Tabla 79. Estudios que evalúan la curva COR de la VPD-ATI en el diagnóstico de la EGB comparando con la tiroiditis.

*p<0,05 comparando EGB vs controles

#p<0,05 comparando EGB vs tiroiditis

&p<0,05 comparando controles vs tiroiditis

VPS ATI: velocidad de pico sistólico arteria tiroidea inferior. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva.

En nuestra muestra los TRAb tuvieron una sensibilidad del 100% y especificidad del 90-95% para el diagnóstico diferencial entre EGB y tiroiditis. Un paciente con tiroiditis (5% del total de tiroiditis) tuvo los TRAb ligeramente elevados (2,12 U/L, valor de normalidad <1,75 U/L). Este paciente tuvo una VPS m ATI de 26,7 cm/s, por lo que la ecografía Doppler permitió diagnosticarlo correctamente. En la literatura hay descrito un % similar de pacientes con tiroiditis y TRAb positivos²⁷, probablemente por los antígenos que emergen como resultado de la destrucción de la glándula tiroidea. En estos casos, la VPS-ATI puede ayudar en el diagnóstico diferencial.

En cuanto a la gammagrafía tiroidea, el 100% de los pacientes con EGB tuvieron hipercaptación. En cuanto a los pacientes con tiroiditis, hubo 2/20 pacientes en los que hubo hipercaptación en la gammagrafía. Ambos presentaban patrón vascular II y tenían la VPS m ATI de 53,95±24,32 cm/s, por lo que probablemente estaban en fase de recuperación. En estos casos la VPS m ATI no clasificó correctamente a los pacientes con tiroiditis, a diferencia de otros trabajos, como el de Ahmad et al¹⁸, en el que 3 pacientes con tiroiditis tuvieron captación aumentada en la gammagrafía, pero fueron correctamente diagnosticados por la ecografía Doppler como tiroiditis.

En conclusión, en el presente trabajo, hubo un mayor volumen tiroideo en los pacientes con EGB respecto a los pacientes control y una mayor frecuencia de hipoecogenicidad en los pacientes con EGB respecto a los pacientes con tiroiditis y pacientes control. La mayor parte de los pacientes con EGB tuvo patrón vascular II o III y la mayor parte de los pacientes con tiroiditis tuvo patrón vascular I. La VPS m ATI y la VPD m ATI obtuvieron una buena ABC y una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial entre la EGB y la tiroiditis. No hubo diferencias en el IR e IP entre la EGB y la tiroiditis.

2. Relación entre la vascularización tiroidea y el resto de los parámetros ecográficos, clínicos y analíticos.

Existe controversia sobre si el aumento de la vascularización en la EGB está más relacionado con la actividad del proceso autoinmune o con los niveles de las hormonas tiroideas. La teoría de que la mayor vascularización está más relacionada con los niveles de TRAb⁸³ que con los niveles de hormonas tiroideas se apoya por dos hechos. Uno es la demostración de que el flujo tiroideo no es significativamente menor en los pacientes eutiroideos con EGB en tratamiento médico con respecto a los hipertiroideos con EGB en el momento del diagnóstico^{50, 64, 88}. El otro es la normal vascularización de la glándula en la tirotoxicosis sin hipertiroidismo¹⁶. Sin embargo, otros autores no han encontrado una asociación entre la hipervascularización y los niveles de

TRAb y lo relacionan con los niveles de hormonas tiroideas y otros parámetros como el grado de hipoecogenicidad del parénquima y el volumen tiroideos.

En el grupo completo (control, EGB y tiroiditis), del presente trabajo, se observó una correlación fuerte ($r=0,78$) estadísticamente significativa entre la VPS m ATI y el patrón vascular. Esto sugiere que a mayor VPS m ATI, mayor patrón vascular, lo cual puede ser muy útil en la práctica clínica puesto que el patrón vascular es mucho más fácil de realizar que la VPS m ATI.

En el presente trabajo, en el grupo completo, el descenso de TSH y el aumento de T4L se correlacionaron, aunque de forma débil-moderada con la VPS m ATI ($r=-0,46$ y $0,61$, respectivamente, $p<0,01$) y el patrón vascular ($r=-0,42$ y $0,68$, respectivamente, $p<0,01$). Cuando se analiza el grupo de EGB por separado, no se observa correlación entre la TSH y la VPS m ATI, y sí que se encuentra correlación entre T4L y la VPS m ATI, aunque de forma débil ($r=0,27$, $p<0,01$). En el grupo de EGB se observa una correlación débil entre la TSH y T4L y el patrón vascular ($r=0,37$ y $0,44$, respectivamente, $p<0,01$). En el caso del grupo de tiroiditis, la correlación de la TSH y T4L con la VPS m ATI y el patrón vascular, no es estadísticamente significativa.

En los datos basales se observa que, a pesar de que los pacientes con tiroiditis tenían niveles más elevados de T4L respecto a los pacientes control, no presentaban diferencias en la VPS m ATI respecto a estos. En cambio, sí que existían diferencias en la vascularización entre los pacientes con EGB y los pacientes con tiroiditis. Esto sugiere que el aumento de vascularización podría ser independiente de los niveles elevados de hormonas tiroideas. Estos hallazgos son similares a los descritos por Hiraiwa et al⁶².

En el grupo completo, los TRAb también se correlacionaron de forma positiva y significativa ($p<0,01$) con el aumento de la VPS m ATI y con el patrón vascular de forma moderada-fuerte ($r=0,62$ y $0,75$ respectivamente). Esto sugiere que los TRAb podrían contribuir al aumento de la VPS-ATI, pero probablemente existen otros factores no identificados que también regulan el flujo tiroideo⁶².

Por otro lado, en el grupo completo, hubo una correlación débil estadísticamente significativa entre el volumen tiroideo y la VPS m ATI ($r=0,42$, $p<0,01$). Hubo una correlación débil estadísticamente significativa entre el volumen tiroideo y el patrón vascular ($r=0,38$, $p<0,01$) sugiriendo que a mayor volumen tiroideo mayor patrón vascular.

En el grupo completo, la presencia de hipoecogenicidad se correlacionó de forma negativa con el aumento de la VPS m ATI y el patrón vascular ($r=-0,54$ y $-0,51$, respectivamente, $p<0,01$). Esto sugiere que, en nuestra muestra, la presencia de hipoecogenicidad no se correlaciona con el aumento de vascularización. En el único artículo encontrado en la revisión de la literatura⁸³ observan una correlación leve a moderada entre el grado de hipoecogenicidad y los parámetros de vascularización tiroidea. Hipotetizan que el aumento de flujo tiroideo está aumentado debido a la presencia de inflamación en estadios precoces de la enfermedad. Dado que la hipoecogenicidad es debida al menos en parte a la infiltración inflamatoria, explicaría la correlación descrita.

La VPD m ATI tuvo una buena correlación con la VPS m ATI ($r=0,82$, $p<0,01$), no así la IP y la IR.

En cuanto a los parámetros de PAS, PAD y FC en el grupo completo, hubo una correlación estadísticamente significativa, pero débil-moderada con la VPS m ATI y el patrón vascular. Esto

sugiere que podría haber una contribución del aumento del output cardíaco en el aumento de flujo vascular tiroideo, aunque no observándose una correlación fuerte. Cuando se analizan las correlaciones de solo el grupo de EGB o solo el grupo control, no se observa correlación estadísticamente significativa. Otros autores han demostrado que el aumento de output cardíaco causado por el hipertiroidismo (analizado por la velocidad de pico de la arteria carótida común) es independiente de la elevación de la VPS en los pacientes con EGB. En el estudio de Hiraiwa⁶⁵ no se observó correlación entre la VPS-ATS y la VPS de la arteria carótida. Tampoco encontraron correlación entre la VPS media y la PAS, PAD o FC. Estos hallazgos indican que el aumento de output cardíaco y velocidad de pico carotídeo causado por el hipertiroidismo es independiente de la elevación de la VPS en la arteria tiroidea en pacientes con EGB. En el artículo de Karakas et al⁷⁹ observaron que la velocidad de pico sistólico y diastólico de la arteria carótida común es significativamente superior en el grupo de EGB con respecto al grupo control, sin encontrar diferencias con el grupo de tiroiditis. No obstante, sí que encontraron diferencias estadísticamente significativas en la VPS-ATS entre el grupo de EGB y tiroiditis. Estos hallazgos respaldan la tesis del artículo de Hiraiwa et al⁷⁹ de que la velocidad de pico carotídeo causado por el hipertiroidismo es independiente de la elevación de la VPS en pacientes con EGB.

En cuanto al resto de parámetros clínicos (edad y tabaquismo), no se encontraron factores predictores de aumento de VPS m ATI.

En conclusión, en el presente trabajo, en el grupo completo, hubo una correlación entre el descenso de TSH, el aumento de T4L, los niveles de TRAb, el volumen tiroideo, la PAS, la PAD, y la FC con la VPS m ATI y el patrón vascular. La mayor correlación, moderada-fuerte, se observó para los TRAb. Esto sugiere que probablemente sea el factor más importante en el aumento de la vascularización, aunque probablemente hay otros factores implicados. Se encontró además correlación entre la VPS m ATI y el patrón vascular. No se observó correlación entre la edad y el tabaquismo y la VPS m ATI y el patrón vascular. Se observó una correlación negativa entre la presencia de hipoecogenicidad y la VPS m ATI y el patrón vascular.

3. Valor de la ecografía Doppler tiroidea en la planificación de la dosis con antitiroideos de síntesis en la EGB.

Los pacientes que precisaron dosis altas de tiamazol en la visita de eutiroidismo (≥ 20 mg tiamazol) tuvieron una mayor VPS m ATI basal, VPD m ATI basal, patrón vascular y T4L basal. Estos datos sugieren que a mayor VPS-ATI basal, VPD-ATI basal y mayor patrón vascular basal, mayor necesidad de tiamazol para alcanzar el eutiroidismo. La VPS m ATI basal fue de $60,1 \pm 18,2$ cm/s en el grupo que precisó dosis altas y $48,1 \pm 14,9$ cm/s en el grupo que precisó dosis bajas, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Se observó una correlación débil-moderada estadísticamente significativa entre la mayor dosis de tiamazol en la visita de eutiroidismo y la VPS m ATI basal, VPD m ATI basal, patrón vascular y T4L basal. Los niveles de TRAb basal tuvieron una correlación débil estadísticamente significativa ($r=0,33$) con la dosis de tiamazol en la visita de eutiroidismo. Cuando se analiza la correlación de los niveles de TRAb basal y la necesidad de dosis altas de tiamazol en la visita de eutiroidismo no se halla significación estadística. En el análisis de datos, la dosis media diaria

de tiamazol durante todo el transcurso de la enfermedad se correlaciona con la dosis de tiamazol en la visita de eutiroidismo ($r=0,56$).

En el estudio de Nagasaki et al⁷⁶ observan también que los pacientes con mayor VPS-ATI pretratamiento precisaron más dosis de antitiroideos de síntesis en la fase de mantenimiento (definida como la dosis necesaria para mantener el eutiroidismo durante al menos 12 meses tras inicio del tratamiento). También observan en una regresión múltiple que los niveles de T4L se asociaban de forma positiva y significativa con la dosis de mantenimiento de antitiroideos de síntesis. En el estudio de Saleh et al⁸⁸ se evaluó si había una asociación entre la dosis de antitiroideos de síntesis necesaria para reestablecer el eutiroidismo y el flujo tiroideo evaluado cuando el paciente estaba eutirotideo (analizado mediante el Color Pixel Density obtenido mediante software). En este trabajo vieron que había una correlación positiva estadísticamente significativa ($r=0,79$, $p<0,0001$) entre el flujo tiroideo y la dosis de metimazol necesaria para conseguir eutiroidismo. No encontraron correlación entre la dosis de antitiroideos de síntesis y el volumen tiroideo, velocidad de pico sistólico, el grado de hipoeogenicidad tiroidea o la duración del tratamiento con antitiroideos de síntesis.

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre la VPS-ATI en la visita de eutiroidismo y la dosis media diaria de tiamazol durante todo el transcurso de la enfermedad ($r=0,39$). No se encontró correlación entre la dosis media diaria de ATS y el resto de los parámetros ecográficos de la visita de eutiroidismo. Esto sugiere que a mayor VPS-ATI en la visita de eutiroidismo (que en nuestra se alcanzó a los $4,7\pm 2,6$ meses desde el inicio del tratamiento) mayor necesidad de dosis media de antitiroideos de síntesis durante todo el transcurso de la EGB.

Los pacientes que precisaron dosis media diaria alta de tiamazol ($\geq 7,5$ mg tiamazol/día) durante todo el transcurso de la EGB tuvieron un mayor patrón vascular basal, T4L basal y TRAb basal. El 57,1% de los pacientes que precisó dosis medias diarias altas de tiamazol tuvo patrón vascular III vs el 26,3% de los pacientes que precisaron dosis medias diarias bajas de tiamazol ($< 7,5$ mg tiamazol/día). La VPS m ATI basal fue superior en los pacientes que precisaron dosis medias diarias altas de tiamazol respecto a los que precisaron dosis medias bajas, pero sin alcanzar la significación estadística. Estos datos sugieren que, a mayor patrón vascular basal, T4L basal y TRAb basal, mayor dosis media diaria de antitiroideos de síntesis durante todo el transcurso de la enfermedad.

Se observó una correlación débil-moderada estadísticamente significativa entre la mayor dosis media diaria de tiamazol y el patrón vascular basal y la T4L basal. No se observó correlación con la VPS m ATI basal, a diferencia del trabajo de Kumar et al⁸¹, en el que hallaron que la dosis de antitiroideos presentaba una correlación lineal con la VPS-ATI, siendo la $r=0,5777$ ($p< 0,05$) en el grupo de EGB hipertiroideo con tratamiento médico y de $r=0,5788$ ($p< 0,05$) en el grupo eutirotideo con antitiroideos de síntesis.

En conclusión, en el presente trabajo, los pacientes que precisaron dosis altas de tiamazol en la visita de eutiroidismo (≥ 20 mg tiamazol) tuvieron una mayor VPS m ATI basal, VPD m ATI basal, patrón vascular y T4L basal. La VPS m ATI basal fue de $60,1\pm 18,2$ cm/s en el grupo que precisó dosis altas y $48,1\pm 14,9$ cm/s en el grupo que precisó dosis bajas, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes que precisaron dosis media diaria alta de tiamazol ($\geq 7,5$ mg tiamazol/día) durante todo el transcurso de la EGB tuvieron un mayor patrón vascular basal, T4L basal y TRAb basal. El 57,1% de los pacientes que precisó dosis medias diarias altas de tiamazol tuvo patrón vascular III vs el 26,3% de los pacientes que precisaron

dosis medias diarias bajas de tiamazol. No se observó correlación entre los datos ecográficos y analíticos basales y el tiempo de tratamiento.

4. Valor de la ecografía Doppler tiroidea en la predicción de recidiva de la EGB.

De los 57 pacientes con EGB inicialmente incluidos, 36 pacientes completaron la pauta completa de tratamiento con tiamazol durante 12-18 meses. Se realizó un seguimiento de al menos 12 meses tras suspender el tratamiento.

Los pacientes que recidivaron (n=12, 33,3% de los pacientes que completaron la pauta completa de tratamiento). La frecuencia de recidiva en el presente trabajo fue similar a la descrita en la literatura (entre 20,4-64% de recidiva tras suspender el tratamiento médico^{50 51}. Los pacientes que recidivaron lo hicieron a los $8,7 \pm 5,9$ meses de media. El momento de recidiva es ligeramente superior al descrito en la literatura (la recidiva suele ocurrir dentro de los seis meses tras la suspensión del tratamiento en el 75% de los pacientes⁴⁹).

Los pacientes que no recidivaron (n=24, 66,6% de los pacientes que completaron la pauta completa de tratamiento) tuvieron un seguimiento medio de $22,6 \pm 9,3$ meses (mínimo de 12 meses) tras suspender el tratamiento médico. El seguimiento medio tras suspender el tratamiento médico en el presente trabajo fue superior a la mayoría de los trabajos publicados^{50, 52, 61, 72, 90, 91, 93, 95}.

No se observó correlación entre los parámetros analíticos y ecográficos de la visita basal y la presencia posterior de recidiva.

En cuanto a los parámetros ecográficos basales, la VPS-ATI, el grupo de recidiva tuvo una VPS m ATI superior al grupo de no recidiva ($61,7 \pm 18,9$ vs $53,7 \pm 15,6$ cm/s), sin alcanzar la significación estadística. Puede que el motivo por el que no se alcanza la significación estadística en el presente trabajo sea por una baja n. El volumen tiroideo y la VPD m ATI fueron ligeramente superiores en el grupo de recidiva sin alcanzar la significación estadística. En la revisión de la literatura sólo se ha encontrado un trabajo de Saleh et al⁸³ en el que se evalúe la VPS como factor predictor de recurrencia al inicio de la EGB, y sí que encontraron que los pacientes que recidivaban tenían una VPS superior a los que no recidivaban. En el trabajo de Saleh et al⁸³ se evaluaron 24 pacientes con EGB con una duración media de tratamiento con médico de 14 meses y con un tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento de al menos 18 meses. La recidiva ocurrió en el 53,8% de los pacientes. Observaron que para una VPS (determinada en la parte media de la arteria tiroidea superior y en la parte descendente de la arteria tiroidea inferior) antes de inicio del tratamiento de 72 cm/s, la sensibilidad y la especificidad para predecir recidiva fue de 100% y 77% respectivamente.

Hay autores que observan menos frecuencia de hipoecogenicidad en los pacientes con EGB en remisión que en los pacientes con tratamiento activo^{58, 59}. En nuestro trabajo no observamos existencia de correlación entre la presencia de hipoecogenicidad basal y la presencia o no posterior de recidiva. En nuestro trabajo no evaluamos la evolución de la ecogenicidad durante el transcurso del tratamiento de la EGB.

Con relación a los parámetros clínicos basales, se observó una correlación estadísticamente significativa negativa entre la edad ($r = -0,48$) y la probabilidad de recidiva. Esto sugiere que, a

menor edad, mayor probabilidad de recidiva. Estos resultados son acordes a lo descrito en numerosos artículos^{48, 51, 90, 91, 94}. Otros autores no ven correlación entre la edad y presencia de recidiva^{72, 89}. No se observó correlación con la presencia de recidiva con el resto de los parámetros clínicos (tabaquismo, OG, antecedentes familiares de patología tiroidea o el Índice de Wayne).

Los pacientes que recidivaron fueron tratados durante menos tiempo que los pacientes que no recidivaron, tal y como describen algunos autores⁹². Otros autores, en cambio, no encuentran asociación entre la duración del tratamiento médico y la presencia posterior de recidiva^{36, 51, 72, 90}. No hubo diferencias en el tiempo en alcanzar el eutiroidismo. Algunos autores describen que los pacientes que remiten consiguen el eutiroidismo antes que los que no remiten⁸⁹.

En el presente trabajo se usó la TSH como criterio para suspender el tratamiento con tiamazol, evaluando la retirada de tratamiento si la TSH normal a los 12 meses de inicio de tratamiento. Antes de finalizar el tratamiento el paciente había tenido que estar al menos 3 meses con tiamazol 2,5 mg/día. Si la TSH no era normal a los 12 meses, se mantiene el tratamiento un máximo de 18 meses. En las últimas guías americanas de hipertiroidismo¹ se recomienda tener en cuenta, además de la normalidad de la TSH, los niveles de TRAb normales (grado de recomendación fuerte). En cambio, en la guía previa de 2011⁴² hacían la misma recomendación en relación a los TRAb, pero con un grado de recomendación débil y recomendaban suspender el tratamiento tras 12-18 meses del mismo solo si la TSH era normal. En el presente trabajo se siguieron las recomendaciones de 2011 puesto que eran las vigentes cuando se diseñó el proyecto. No obstante, no hay diferencias significativas entre los niveles de TRAb en el momento de interrumpir el tratamiento con tiamazol entre el grupo de recidiva y no recidiva ($1,3 \pm 0,9$ vs $2,0 \pm 2,0$ U/L), por lo que el no tener en cuenta los niveles de TRAb para suspender el tratamiento no parece que haya resultado un sesgo.

No hubo diferencias en la dosis media diaria de tiamazol usada durante todo el transcurso de la enfermedad entre el grupo de recidiva y no recidiva. Sí que se observó que la dosis media de tiamazol para conseguir el eutiroidismo fue ligeramente superior en el grupo de recidiva con respecto al grupo de no recidiva.

En los pacientes con persistencia ($n=5$), que no lograron curación a pesar de un tratamiento más prolongado con antitiroideos de síntesis superior a 18 meses (duración media de tratamiento de $27,5 \pm 3$ meses), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos, ecográficos y clínicos de la visita basal con respecto al grupo de no recidiva y recidiva. Precisarón una dosis de tiamazol media diaria durante todo el transcurso de la enfermedad superior al grupo de no recidiva, sin haber diferencias significativas con el grupo de recidiva.

No se observó correlación en el presente trabajo entre los parámetros ecográficos en la visita de eutiroidismo y la presencia posterior de recidiva o no.

En cuanto a la correlación entre los parámetros analíticos y ecográficos de la visita en la que se suspenden el tratamiento médico y la presencia posterior de recidiva, solo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de recidiva y no recidiva en la T4L ($0,9 \pm 0,0$ en el grupo de recidiva vs $0,8 \pm 0,1$ en el grupo de no recidiva), clínicamente no relevante. Se observó una correlación estadísticamente significativa ($r=0,42$) entre los niveles de T4L en el momento de suspender el tratamiento con tiamazol y la presencia de recidiva. La

VPS m ATI en el grupo de recidiva fue superior al de no recidiva ($25,1 \pm 8,6$ vs $20,3 \pm 9,1$ cm/s), pero sin alcanzar la significación estadística ($p=0,08$).

En la revisión de la literatura se han encontrado dos trabajos^{50, 72} que evalúan la asociación de las hormonas tiroideas en el momento o tras suspender los antitiroideos de síntesis sin encontrar correlación con la presencia de recidiva, a diferencia del presente trabajo. En cuanto a los niveles de TRAb en el momento de suspender los antitiroideos de síntesis y la presencia de recidiva, la literatura muestra resultados discrepantes^{50, 51, 61, 72, 90, 93, 94}.

En la revisión de la literatura de los parámetros ecográficos evaluados en el momento de suspender el tratamiento médico y la presencia posterior de recidiva, empezando por el volumen tiroideo, solo se ha encontrado un trabajo que lo evalúa Ueda et al⁷², y sí que lo considera factor predictor, a diferencia del presente trabajo. Continuando con la VPS-ATI, se han encontrado tres trabajos que evalúan la VPS-ATI en el momento de suspender los antitiroideos de síntesis, encontrando diferencias en la VPS entre el grupo de recidiva y el de no recidiva. En el trabajo de Ueda et al⁷² evaluaron 79 pacientes con EGB, de los cuales recidivó un 50,63%. La duración del tratamiento médico fue de al menos 12 meses y el tiempo de seguimiento tras suspender los antitiroideos de síntesis de 3 meses. La VPS-ATI en el momento de suspender los antitiroideos de síntesis fue más elevada en los pacientes que posteriormente recidivaron que los que no. El mejor punto de corte encontrado para predecir recidiva fue una VPS-ATI de 32 cm/s (sensibilidad 69% y especificidad 88%). En el trabajo de Castagnone et al⁶⁴ evaluaron 56 pacientes con EGB, de los cuales presentaron recidiva 12 pacientes. La duración del tratamiento médico fue de al menos 12 meses y el tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento de 17 meses de media. La VPS-ATI fue superior en los pacientes que recidivaron vs los que no. Varsamidis et al⁵² evaluaron 40 pacientes con EGB, de los cuales recidivó un 45%. La duración del tratamiento fue al menos de 12 meses y el tiempo de seguimiento tras suspender el tratamiento médico de al menos 4 meses. La VPS-ATI en el momento de suspender los ATS fue más elevada en los pacientes que posteriormente recidivaron que los que no. El mejor punto de corte encontrado para predecir recidiva fue una VPS-ATI de 35 cm/s (sensibilidad 83,3% y especificidad 86,3%).

En conclusión, en el presente trabajo no se observó correlación entre los parámetros analíticos y ecográficos basales en los pacientes con EGB y la presencia posterior de recidiva. Se observó una correlación negativa entre la edad y la presencia posterior de recidiva. Los pacientes que recidivaron fueron tratados durante menos tiempo que los que posteriormente recidivaron, sin diferencias en el tiempo en lograr eutiroidismo y sin diferencias en la dosis media diaria de tiamazol usado durante todo el transcurso de la EGB. La dosis media de tiamazol para conseguir el eutiroidismo fue ligeramente superior en el grupo de recidiva con respecto al grupo de no recidiva. En la visita en la que se suspende el tratamiento médico, solo se encontró una correlación con la presencia posterior de recidiva con los niveles de T4L, sin hallar correlación con los parámetros ecográficos o el resto de los parámetros analíticos.

5. Evolución del flujo tiroideo a lo largo de la EGB.

En el presente trabajo, los pacientes con EGB alcanzaron el eutiroidismo a los $4,7 \pm 2,6$ meses de media. En la evolución de la VPS m ATI durante el transcurso de la enfermedad, se observa que en la visita 3 (6 meses tras el inicio del tratamiento médico), en la cual los pacientes ya están eutiroides, la VPS m ATI se mantiene en $38,7 \pm 16,5$ cm/s. Aunque existe una reducción

estadísticamente significativa respecto a la VPS m ATI basal ($55,3 \pm 16,5$ cm/s), sigue siendo un valor superior significativamente al grupo control. Es en la visita 9 (27 meses tras el inicio del tratamiento, donde solo había un paciente con persistencia) cuando la VPS m ATI se normaliza y no hay diferencias con respecto al grupo control. En los pacientes que cumplan el tratamiento standard de 12 a 18 meses, nunca se produce una normalización de la vascularización llegando a ser similar a los pacientes control.

El hecho de que la hipervascularización persista a pesar de la normalización de la función tiroidea, es una razón a favor de la tesis comentada anteriormente de que el aumento de vascularización es independiente del aumento de hormonas tiroideas, tal y como concluyen otros autores⁶⁵. Los niveles de TRAb persisten elevados ($> 1,75$ U/L) durante todas las visitas, exceptuando la última. Esto sugiere que tendría un papel importante en el aumento de vascularización, como se ha comentado previamente.

En la revisión de la literatura no se ha encontrado un análisis similar a la que se ha realizado en el presente trabajo, en el que se evalúa la evaluación de la vascularización en todas las visitas de los pacientes. Otros autores, lo que hacen es comparar la VPS de la ATS o ATI en diferentes momentos de la enfermedad^{11, 81}, llegando a conclusiones similares. Kumar et al⁸¹ concluye que los pacientes con EGB hipertiroideos sin tratamiento o hipertiroideos con tratamiento, tienen niveles de VPS-ATI superiores que los pacientes con EGB con tratamiento médico eutiroideos (llevaban $43,2 \pm 36,3$ meses de tratamiento). Uchida et al¹¹ concluye que los pacientes con EGB sin tratamiento tienen niveles de VPS-ATS superiores que el resto de grupos (EGB con tratamiento eutiroideos, tiroiditis destructiva y sujetos control). No especifica el tiempo de tratamiento del grupo de pacientes de EGB con tratamiento eutiroideos.

En conclusión, en el presente trabajo, los pacientes que cumplan el tratamiento standard de 12 a 18 meses no llegan a normalizar la VPS m ATI con niveles similares a los pacientes control. Esto sugiere que la normalización de la hipervascularización no es un signo precoz de respuesta al tratamiento médico y que el aumento de vascularización parece estar más relacionado con el aumento de TRAb que con los niveles de hormonas tiroideas.

VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PUNTOS FUERTES

VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PUNTOS FUERTES.

El presente trabajo presenta una serie de limitaciones que deben reseñarse.

La primera de las limitaciones es el tamaño muestral. Las pérdidas de seguimiento que se produjeron durante el estudio hicieron que la muestra final fuera algo inferior a la esperada. Las pérdidas fueron considerables por el gran número de visitas y la larga duración del estudio. No obstante, el tamaño muestral es en general superior a los artículos publicados en la literatura sobre este tema.

La segunda de las limitaciones es que las ecografías tiroideas fueron realizadas por una única persona (la doctoranda), aunque está formada y acreditada y recibió supervisión por uno de los directores de la tesis. No obstante, este hecho también supone una ventaja, ya que evita la variabilidad interindividual en la realización y la interpretación de la exploración.

La tercera de las limitaciones es que el tratamiento con tiamazol se suspendió independientemente de los niveles de TRAb, porque en las guías americanas de 2011⁴² (las vigentes cuando se desarrolló el protocolo del estudio), no era un factor indispensable para la suspensión del tratamiento. En cambio, en las guías posteriores de 2016¹ sí que es un criterio para considerar en la suspensión del tratamiento. No obstante, no hubo diferencias en los niveles de TRAb en el momento de suspender el tratamiento entre los pacientes que posteriormente recidivaron o no, por lo que no parece que haya supuesto un sesgo importante en este trabajo.

Por último, no se evaluó la evolución de la ecogenicidad durante el transcurso del tratamiento, y podría ser una herramienta para la predicción de recidiva si se determina en la visita en la que se suspende el tratamiento médico, ya que hay autores que observan menor hipocogenicidad en los pacientes con EGB en remisión que en los pacientes con tratamiento activo^{58, 59}.

Por el contrario, el presente trabajo también tiene puntos fuertes. El primero es que existen muy pocos trabajos en la literatura que evalúen la utilidad de la ecografía Doppler en la predicción del tratamiento con antitiroideos de síntesis, y en el presente trabajo se evidencia la utilidad de esta. Como es bien sabido en la práctica clínica, la sensibilidad a los antitiroideos de síntesis es variable y se precisan de más herramientas para el ajuste preciso de la dosis. Con la amplia disponibilidad de ecógrafos en las consultas de Endocrinología y Nutrición, el tener herramientas que permitan predecir antes de iniciar el tratamiento, si el paciente precisará mayor o menor necesidad de antitiroideos para lograr el eutiroidismo o durante todo el transcurso de la enfermedad, podría ser de gran ayuda.

El segundo punto fuerte es que existe también una escasez de trabajos que evalúen la evolución del flujo tiroideo a lo largo de la EGB, y en el presente trabajo se evidencia que la hipervascularización no llega a normalizarse por completo en aquellos pacientes con pauta de tratamiento standard de 12 a 18 meses.

Finalmente, como ya se ha comentado, no hubo variabilidad interindividual en la realización y la interpretación de la ecografía, ya que todas las exploraciones fueron realizadas por la misma persona.

IX. CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES.

1. La ecografía Doppler tiroidea permite diferenciar de forma adecuada entre EGB y tiroiditis.

- La ecografía Doppler tiroidea permite establecer el diagnóstico de EGB de forma similar a la gammagrafía con Tecnecio-99m.
- El volumen tiroideo no fue superior en los pacientes con EGB que en los pacientes con tiroiditis, pero sí superior a los pacientes control. La presencia de hipoecogenicidad fue más frecuente en los pacientes con EGB que en los pacientes con tiroiditis y pacientes control.
- La VPS m ATI y la VPD m ATI son útiles para el diagnóstico diferencial entre la EGB y la tiroiditis. El IR e IP no fueron útiles para el diagnóstico diferencial. La mayor parte de los pacientes con EGB tuvo patrón vascular II o III y la mayor parte de los pacientes con tiroiditis tuvo patrón vascular I.
- Para el diagnóstico de EGB, comparando con el grupo de tiroiditis, la curva COR de la VPS m ATI tuvo una buena ABC (0,908). Para un punto de corte de VPS m ATI de 31,9 cm/s, la sensibilidad es del 96% y la especificidad es del 80% para el diagnóstico de EGB. Para un punto de corte de 37,2 cm/s de VPS m ATI, obtuvo una sensibilidad del 86% y especificidad del 85% para el diagnóstico de EGB. Para el diagnóstico de EGB, comparando con el grupo de tiroiditis, la curva COR de la VPD m ATI tuvo una buena ABC (0,827). Para un punto de corte de 13,9 cm/s de VPD m ATI, obtuvo una sensibilidad del 82% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de EGB.

2. El aumento de vascularización (medido mediante la VPS m ATI y el patrón vascular) se correlacionó de forma positiva con el volumen tiroideo basal, la T4L basal, los niveles de TRAb basales, la PAS basal, la PAD basal y la FC basal.

- La mayor correlación, moderada-fuerte, se observó para los TRAb. Esto sugiere que probablemente sea el factor más importante en el aumento de la vascularización.
- Se observa una correlación entre la VPS m ATI basal y el patrón vascular basal.

3. La ecografía Doppler tiroidea puede ser útil en la planificación de la dosis con antitiroideos de síntesis.

- Los pacientes que precisaron dosis altas de tiamazol en la visita de eutiroidismo (≥ 20 mg tiamazol) tuvieron una mayor VPS m ATI basal, VPD m ATI basal, patrón vascular y T4L basal. La VPS m ATI basal fue de $60,1 \pm 18,2$ cm/s en el grupo que precisó dosis altas y de $48,1 \pm 14,9$ cm/s en el grupo que precisó dosis bajas, siendo las diferencias estadísticamente significativas.
- Los pacientes que precisaron dosis media diaria alta de tiamazol ($\geq 7,5$ mg tiamazol/día) durante todo el transcurso de la EGB tuvieron un mayor patrón vascular basal, T4L basal y TRAb basal. El 57,1% de los pacientes que precisó dosis medias diarias altas de tiamazol tuvo patrón vascular III vs el 26,3% de los pacientes que precisaron dosis medias diarias bajas de tiamazol ($< 7,5$ mg tiamazol/día).
- No se observó correlación entre los parámetros ecográficos y analíticos basales y el tiempo de tratamiento.

4. No se observó utilidad de la ecografía Doppler en la predicción de recidiva de la EGB.

- No se observó correlación entre los datos basales analíticos y ecográficos y la presencia o no de recidiva. El grupo de recidiva tuvo una VPS m ATI superior al grupo de no recidiva ($61,7 \pm 18,9$ vs $53,7 \pm 15,6$ cm/s), sin alcanzar la significación estadística, probablemente por una baja n.
- Se observó una correlación negativa entre la edad y la presencia de recidiva.
- Se observó una correlación positiva entre los niveles de T4L en la visita en la que se suspende el tratamiento con tiamazol y la presencia posterior de recidiva

5. Los pacientes que cumplimentan el tratamiento standard de 12 a 18 meses no llegan a normalizar la VPS m ATI con niveles similares a los pacientes control. Esto sugiere que la normalización de la hipervascularización no es un signo precoz de respuesta al tratamiento médico y que el aumento de vascularización parece estar más relacionado con el aumento de TRAb que con los niveles de hormonas tiroideas.

X. BIBLIOGRAFÍA

X. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.
2. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047): 906–18.
3. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-63.
4. Brent GA. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594–605.
5. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS et al. *Williams Tratado de Endocrinología 11a ed.* Barcelona: Elsevier; 2009.
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-86.
7. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-65.
8. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. Therapy of Endocrine Disease: Endocrine dilemma: Management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):117-33.
9. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26.
10. Yoshimura Noh J, Momotani N, Fukada S, Ito K, Miyauchi A, Amino N. Ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine in Graves' hyperthyroidism and thyrotoxicosis caused by painless thyroiditis. *Endocr J*. 2005;52(5):537-42.
11. Uchida T, Takeno K, Goto M, Kanno R, Kubo S, Takahashi S, et al. Superior thyroid artery mean peak systolic velocity for the diagnosis of thyrotoxicosis in Japanese patients. *Endocr J*. 2010;57(5):439-43.
12. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi KI, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(1):51-8.
13. Kurita S, Sakurai M, Kita Y, Ota T, Ando H, Kaneko S, et al. Measurement of thyroid blood flow area is useful for diagnosing the cause of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2005;15(11):1249–52.
14. Chiou SC, Peng YS, Chen PY, Ho C, Yeh HY, Chen CP, Lin JD. Color Doppler Ultrasonography of Inferior Thyroid Artery and Its Relation with Thyroid Functional State. *J Med Ultrasound*. 2006;14(3):51-7.
15. Chen L, Zhao X, Liu H, Wang Y, Li L, Lu B, et al. Mean peak systolic velocity of the superior thyroid artery is correlated with radioactive iodine uptake in untreated thyrotoxicosis. *J Int Med Res*. 2012;40(2):640-7.

16. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Manetti L, Tanda ML, et al. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography. *Eur J Endocrinol*. 1999;140(5):452-6.
17. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi SI, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T, et al. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(2):359-63.
18. Malik SA, Choh NA, Misgar RA, Khan SH, Shah ZA, Rather TA, et al. Comparison between peak systolic velocity of the inferior thyroid artery and technetium-99m pertechnetate thyroid uptake in differentiating Graves' disease from thyroiditis. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(5):495-500.
19. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):115-20.
20. Glinoeer D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Grave's disease in Europe in 1986. Results of an international survey. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1987;285:3-23.
21. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549-58.
22. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Guglielmi R, Papini E. A 2015 Italian Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease: Comparison with European and North American Surveys. *Eur Thyroid J*. 2016;5(2):112-9.
23. Goichot B, Bouée S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of 992 Hyperthyroid Patients in France. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):152-9.
24. Acha FJ, Álvarez D, Boj D. Hipertiroidismo. Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN [Internet]. 2015. [citado 2 sept 2020];1-19. Disponible en: <https://manual.seen.es/article?id=55114bef-bf8c-49d1-b038-2bcdac18103c>
25. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: Improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. *Systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev*. 2012;12(2):107-13.
26. Ota H, Amino N, Morita S, Kobayashi K, Kubota S, Fukata S, et al. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(1):41-5.
27. Zuhur SS, Ozel A, Kuzu I, Erol RS, Ozcan ND, Basat O, et al. The diagnostic utility of color doppler ultrasonography, Tc-99m pertechnetate uptake, and TSH-receptor antibody for differential diagnosis of Graves' disease and silent thyroiditis: A comparative study. *Endocr Pract*. 2014;20(4):310-9.
28. Kamijo K, Ishikawa K, Tanaka M. Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: The M22-biotin-based ELISA initiated by Smith. *Endocr J*. 2005;52(5):525-9.
29. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: Impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care*. 2012;18(1):1-14.

30. Peng X, Wu S, Bie C, Tang H, Xiong Z, Tang S. Mean peak systolic velocity of superior thyroid artery for the differential diagnosis of thyrotoxicosis: A diagnostic meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):1-7.
31. Ikekubo K, Hino M, Ito H, Koh T, Ishihara T, Kurahachi H, et al. Thyrotoxic Graves' disease with normal thyroidal technetium-99m pertechnetate uptake. *Ann Nucl Med.* 1990;4(2):43-8.
32. Solomon B, Glinioer D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(6):1518-24.
33. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3671-7.
34. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, Tufano RP, Kandil E. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):660-7.
35. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(4):489-98.
36. Shi H, Sheng R, Hu Y, Liu X, Jiang L, Wang Z, et al. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2020;42(4):662-75.
37. Nedrebo BG, Holm P, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(5):583-9.
38. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1881-2.
39. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(3):619-29.
40. Otsuka F, Noh JY, Chino T, Shimizu T, Mukasa K, Ito K, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):310-5.
41. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-Induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4776-83.
42. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646.
43. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD003420.
44. Azizi F, Yousefi V, Bahrainian A, Sheikholeslami F, Tohidi M, Mehrabi Y. Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Arch Iran Med.* 2012;15(8):477-84.

45. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos ABBP, Ward LS. Outcomes in Relapsed Graves' Disease Patients Following Radioiodine or Prolonged Low Dose of Methimazole Treatment. *Thyroid*. 2015;25(12):1282-90.
46. Liu X, Qiang W, Liu X, Liu L, Liu S, Gao A, et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: An experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):321-6.
47. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, et al. Increased Remission Rates after Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid*. 2019;29(9):1192-200.
48. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1381-9.
49. Léger J, Carel JC. Management of Endocrine Disease: Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):59-67.
50. Baldini M, Castagnone D, Rivolta R, Meroni L, Pappalettera M, Cantalamessa L. Thyroid vascularization by color doppler ultrasonography in Graves' disease. Changes related to different phases and to the long-term outcome of the disease. *Thyroid*. 1997;7(6):823-8.
51. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*. 1997;7(3):369-75.
52. Varsamidis K, Varsamidou E, Mavropoulos G. Doppler ultrasonography in predicting relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Acta Radiol*. 2000;41(1):45-8.
53. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, Jutzi R, Imahorn N, Kutz A, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: Results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):413-9.
54. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnóstico por ecografía. Volumen 1. 3a ed. Madrid: Elsevier; 2006.
55. dos Santos TARR, Pina ROG, de Souza MTP, Chammas MC. Graves' Disease Thyroid Color-Flow Doppler Ultrasonography Assessment: Review Article. *Health (Irvine Calif)*. 2014;6(12):1487-96.
56. Magri F, Zerbini F, Gaiti M, Capelli V, Ragni A, Rotondi M, et al. Gender influences the clinical presentation and long-term outcome of Graves disease. *Endocr Pract*. 2016;22(11):1336-42.
57. Vitti P. Grey scale thyroid ultrasonography in the evaluation of patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(1):22-4.
58. Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, Di Cerbo A, Chiodini I, Torlontano M, et al. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: A useful index for predicting recurrence? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(2):201-6.
59. Schiemann U, Gellner R, Riemann B, Schierbaum G, Menzel J, Domschke W, et al. Standardized grey scale ultrasonography in Graves' disease: Correlation to autoimmune activity. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(4):332-6.

60. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A, et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 1995;18(11):857-61.
61. Vitti P, Rago T, Mancusi F, Pallini S, Tonacchera M, Santini F, et al. Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992;126(2):128-31.
62. Wang CY, Chang TC. Thyroid Doppler ultrasonography and resistive index in the evaluation of the need for ablative or antithyroid drug therapy in Graves' hyperthyroidism. *J Formos Med Assoc*. 2001;100(11):753-7.
63. Townsend C, Beauchamp RD, Evers MB et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20a Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
64. Castagnone D, Rivolta R, Rescalli S, Baldini MI, Tozzi R, Cantalamessa L. Color Doppler sonography in Graves' disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(1):203-7.
65. Hiraiwa T, Tsujimoto N, Tanimoto K, Terasaki J, Amino N, Hanafusa T. Use of color Doppler ultrasonography to measure thyroid blood flow and differentiate Graves' disease from painless thyroiditis. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):120-6.
66. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid*. 2007;17(3):223-8.
67. Donkol RH, Nada AM, Boughattas S. Role of color Doppler in differentiation of Graves' disease and thyroiditis in thyrotoxicosis. *World J Radiol*. 2013;5(4):178-83.
68. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, et al. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno." *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(4):781-4.
69. XIV Congreso de la Sociedad de Endocrinología , Nutrición y Diabetes de la Comunidad de Madrid. *Endocrinol Nutr*. 2015;62:5.
70. Alzahrani A, Ceresini G, Aldasouqi S. Role of ultrasonography in the differential diagnosis of thyrotoxicosis: a noninvasive, cost-effective, and widely available but underutilized diagnostic tool. *Endocr Pract*. 2012;18(4):567-78.
71. Zhao X, Chen L, Li L, Wang Y, Wang Y, Zhou L, et al. Peak systolic velocity of superior thyroid artery for the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *PLoS One*. 2012;7(11):1-6.
72. Ueda M, Inaba M, Kumeda Y, Nagasaki T, Hiura Y, Tahara H, et al. The significance of thyroid blood flow at the inferior thyroid artery as a predictor for early Graves' disease relapse. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(6):657-62.
73. Hari Kumar K, Pasupuleti V, Jayaraman M, Abhyuday V, B R, Modi K. Role of Thyroid Dopler in Differential Diagnosis of Thyrotoxicosis. *Endocr Pract*. 2009;15(1):6-9.
74. Merchante-Alfaro A, García-Blasco L, Rubio-Puchol O S-JC. Utilidad de la ecografía Doppler tiroidea con flujo en color en el diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis. *RevMex Endocrinol Metab Nutr*. 2018;5:60-4.

75. Banaka I, Thomas D, Kaltsas G. Value of the left inferior thyroid artery peak systolic velocity in diagnosing autoimmune thyroid disease. *J Ultrasound Med.* 2013;32(11):1969-78.
76. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Fujiwara-Ueda M, Hiura Y NY. Significance of thyroid blood flow as a predictor of methimazole sensitivity in untreated hyperthyroid patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(8):472-6.
77. Han CC, Chiou SC, Peng YS, Weng HH, Ho C, Chen PY. Reliable Parameters of Color Doppler Ultrasonography for Predicting Thyroid Function. *Chin J Radiol.* 2009;34:21-6.
78. Kim TK, Lee EJ. The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Ultrasonography.* 2015;34(4):292-6.
79. Karakas O, Karakas E, Cullu N, Demir Y, Kucukyavas Y, Surucu E, et al. An evaluation of thyrotoxic autoimmune thyroiditis patients with triplex Doppler ultrasonography. *Clin Imaging.* 2014;38(1):1-5.
80. Arslan H, Unal O, Algün E, Harman M, Sakarya ME. Power Doppler sonography in the diagnosis of Graves' disease. *Eur J Ultrasound.* 2000;11(2):117-22.
81. Kumar KVSH, Vamsikrishna P, Verma A, Muthukrishnan J, Rayudu BR, Modi KD. Utility of colour Doppler sonography in patients with Graves' disease. *West Indian Med J.* 2009;58(6):566-70.
82. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol.* 2000;36(1):5-10.
83. Saleh A, Cohnen M, Fürst G, Mödder U, Feldkamp J. Prediction of relapse after antithyroid drug therapy of Graves' disease: Value of color Doppler sonography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(9):510-3.
84. Komiya I, Yamada T, Sato A, Kouki T, Nishimori T, Takasu N. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3540-4.
85. Nagura S, Katoh R, Miyagi E, Shibuya M, Kawaoi A. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-1 (Flt-1) in Graves disease possibly correlated with increased vascular density. *Hum Pathol.* 2001;32(1):10-7.
86. Iitaka M, Miura S, Yamanaka K, Kawasaki S, Kitahama S, Kawakami Y, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3908-12.
87. Huang SM, Chow NH, Lee HL, Wu TJ. The value of color flow Doppler ultrasonography of the superior thyroid artery in the surgical management of Graves disease. *Arch Surg.* 2003;138(2):146-51.
88. Saleh A, Fürst G, Feldkamp J, Godehardt E, Grust A, Mödder U. Estimation of antithyroid drug dose in Graves' disease: value of quantification of thyroid blood flow with color duplex sonography. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(8):1137-41.
89. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *J Endocrinol Invest.* 2002;25(2):152-7.

90. Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):173–7.
91. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1038–42.
92. Diker-Cohen T, Duskin-Bitan H, Shimon I, Hirsch D, Akirov A, Tsvetov G, et al. Disease presentation and remission rate in Graves disease treated with antithyroid drugs: Is gender really a factor? *Endocr Pract*. 2019;25(1):43-50.
93. Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop K, et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;120(6):689-701.
94. Tun NNZ, Beckett G, Zammitt NN, Strachan MWJ, Seckl JR, Gibb FW. Thyrotropin Receptor Antibody Levels at Diagnosis and After Thionamide Course Predict Graves' Disease Relapse. *Thyroid*. 2016;26(8):1004–9.
95. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):87-97.
96. Orunesu E, Bagnasco M, Salmaso C, Altrinetti V, Bernasconi D, Del Monte P, et al. Use of an artificial neural network to predict Graves' disease outcome within 2 years of drug withdrawal. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):210-7.
97. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. Effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1672–7.
98. Kalra S, Khandelwal SK, Goyal A. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 2):89–94.
99. Brahmabhatt SR, Brahmabhatt RM, Eastman CJ, Boyages SC. Thyroid ultrasonography consistently identifies goiter in adults over the age of 30 years despite a diminished response with aging of the thyroid gland to the effects of goitrogenesis. *ScientificWorldJournal*. 2001;17(1):243-53.
100. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–95.
101. Batallés SM, Brunas O, Novelli JL. Aumento de la capacidad diagnóstica de la ecografía (informada con clasificación T-RADS) cuando se agrega una punción aspirativa con aguja fina (informada con sistema Bethesda). *Rev Med Rosario*. 2019;85(2):55–63.
102. Chen Y, Wu X, Wu R, Sun X, Yang B, Wang Y et al. Changes in profile of lipids and adipolines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep*. 2016;19(6):1-7.

XI. ANEXOS

XI. ANEXOS.

ANEXO 1. Informe del Comité Ético.



INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ

Doña Georgina Queral Capdevila, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 04 de abril de 2016, acta 3/2016, tras la evaluación de la propuesta realizada por: Olalla Rubio Puchol del Proyecto de investigación Tesis Doctoral "La ecografía doppler con flujo en color en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad de Graves-Basedow".

Servicio: Endocrinología y Nutrición
Investigador Principal: Olalla Rubio Puchol

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE.

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta	D^a Amparo Barreda Aznar Farmacéutica Atención Primaria
Vicepresidente	D. Emilio Ibáñez Benages Farmacéutico Hospitalario
Secretaria	D^a Georgina Queral Capdevila Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho
Vocales	D^a Pilar Andreu Solsona Miembro en calidad de Subdirectora Médica. D. Juan Vicente Esplugues Mota Farmacólogo Clínico D. Raimundo García Boyero Facultativo especialista Hematología D^a Amparo Ferrandiz Selles Jefe de Servicio UCI D^a Pilar Mon Carro Diplomada en Enfermería



- D. Guillermo Mena Pinilla**
Facultativo Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
- D. Antonio Palau Canos**
Facultativo Especialista Medicina Digestiva
- D^a Maria Esther Roselló Sastre**
Facultativo Especialista Anatomía Patológica
- D. Mario Ferrer Vázquez**
Facultativo Especialista Pediatría
- D^a Neus Rodríguez Bacardit**
Facultativo Especialista Medicina Familiar y Comunitaria
- D^a José Alejandro Díaz Gutiérrez**
Miembro lego
- D. Ismael García Costa**
Facultativo Especialista Traumatología
- D^a Berta Claramonte Clausell**
Facultativo Especialista Neurología
- D. José Vicente Castelló Carrascosa**
Facultativo Especialista Alergología
- D. Carlos J. Soriano Navarro**
Facultativo Especialista Cardiología

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a 04 de abril de 2016

Fdo. Georgina Queral Capdevila
Secretaria



ANEXO 2. Hoja de información al paciente.

Título del Estudio: La ecografía Doppler con flujo en color en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Enfermedad de Graves-Basedow.

Centro: Hospital General Universitario de Castellón.

Investigadora Principal: Dra. Olalla Rubio Puchol (Endocrinología y Nutrición).

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón. La intención de este documento es que reciba la información correcta para que evalúe si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

-Su participación en este estudio es voluntaria y puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

- El estudio tiene como objetivo evaluar la utilidad de la ecografía Doppler en el manejo de la Enfermedad de Graves-Basedow. El estudio no modificará el seguimiento habitual de esta enfermedad (el seguimiento habitual consiste en visitas analíticas cada 3 meses para ajustar el tratamiento médico durante 12-18 meses y evaluación posterior a la retirada del tratamiento para ver si existe recidiva de la enfermedad). La única diferencia es que en cada visita se realizará una ecografía tiroidea. La ecografía Doppler es una técnica no invasiva, por lo que este estudio no supone ningún riesgo para su salud. Durante el proceso del estudio se recogerán variables clínicas, analíticas y ecográficas del seguimiento de su enfermedad. Con la aceptación de participar en este trabajo contribuirá en el avance del conocimiento de esta enfermedad.

- Usted no obtendrá un beneficio directo de la participación en este estudio, sino que ayudará a mejorar la asistencia sanitaria en la Enfermedad de Graves-Basedow.

- En caso de no participar en el estudio, usted recibirá la atención habitual del paciente con Enfermedad de Graves-Basedow.

- El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio,

colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

-El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en este no le supondrá ningún gasto.

-Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis. También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos o por diferentes motivos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio. El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Podrá preguntar cualquier duda del estudio a la investigadora principal, la Dra. Olalla Rubio Puchol, médico especialista en Endocrinología y Nutrición, número colegiado 46/22460-6.

ANEXO 3. Consentimiento informado.

Título del Estudio: **La ecografía Doppler con flujo en color en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Enfermedad de Graves-Basedow.**

Yo,

con DNI:

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Dra. Olalla Rubio Puchol. Médico Especialista Endocrinología y Nutrición. Número de Colegiado 46/22460-6.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que ello repercuta a mis cuidados médicos.

Presto mi libre conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

ANEXO 4. Cuaderno de recogida de datos.

Primera visita:

Datos personales:

SIP:

Edad: años.

Sexo: F/M.

Antecedentes personales:

Tabaquismo: No fumador/Fumador/Exfumador.

Antecedentes familiares patología tiroidea: Sí/No.

Otros diagnósticos:

Tratamiento habitual:

Exploración física:

Peso:kg

Talla:.....m

IMC:.....kg/m²

PAS:.....mmHg

PAD:.....mmHg

FC:.....lpm

Anamnesis:

Síntomas hipertiroidismo: Sí/No. Pérdida de peso/Palpitaciones/Temblor distal/Exoftalmos/Otra clínica ocular/Astenia/Nerviosismo/Intolerancia al calor/Aumento ritmo deposicional/Insomnio/Dolor cervical.

Índice Wayne:

Oftalmopatía de graves: Sí/No. Clasificación EUGOGO: Leve/Moderada/Grave. Índice CAS:

Parámetros analíticos:

TSH:.....mUI/L

T4 libre:.....ng/dl

Anticuerpos anti receptor TSH:.....U/L
 Anticuerpos anti peroxidasa:.....U/L
 GPT:.....UI/L
 GGT:.....UI/L
 Leucocitos:.....10*9/L
 Neutrófilos.....10*9/L
 Colesterol total:.....mg/dl
 HDL:.....mg/dl
 LDL:.....mg/dl
 Triglicéridos:.....mg/dl
 FG:.....ml/min/1,73 m²

Parámetros ecográficos:

Volumen tiroideo:.....cm³
 Ecogenicidad glandular: Hipoecogénica/No hipoecogénica.
 Presencia nódulos: Sí/No. Número de nódulos:....TIRADS: 1/2/3/4. Tamaño nódulo/s:
 Patrón vascular intratiroideo en el mapeado doppler: 0/I/II/III.
 Velocidad pico sistólico arteria tiroidea inferior derecha:.....cm/s.
 Velocidad pico sistólico arteria tiroidea inferior izquierda:.....cm/s.
 Velocidad pico sistólico media arterias tiroideas inferiores:.....cm/s.
 Velocidad pico diastólico arteria tiroidea inferior derecha:.....cm/s.
 Velocidad pico diastólico arteria tiroidea inferior izquierda:.....cm/s.
 Velocidad pico diastólico media arterias tiroideas inferiores:.....cm/s.
 Índice de Resistencia arteria tiroidea inferior derecha:.....
 Índice de Resistencia arteria tiroidea inferior izquierda:.....
 Índice de Resistencia medio arterias tiroideas inferiores:.....
 Índice de Pulsatibilidad arteria tiroidea inferior derecha:.....
 Índice de Pulsatibilidad arteria tiroidea inferior izquierda:.....
 Índice de Pulsatibilidad medio arterias tiroideas inferiores:.....

Gammagrafía tiroidea:

Gammagrafía tiroidea: Hipercaptación tipo EGB/Hipocaptación.

Tratamiento hipertiroidismo:

Tratamiento: Ninguno/Betabloqueantes/AINES/Corticoides/Tiamazol.

Dosis inicial Tiamazol:mg

Visitas sucesivas:

Exploración física:

Peso:kg

IMC:.....kg/m²

PAS:.....mmHg

PAD:.....mmHg

FC:.....lpm

Anamnesis:

Tratamiento: Ninguno/Betabloqueantes/AINES/Corticoides/Tiamazol.

Dosis inicial Tiamazol:.....mg

Parámetros analíticos:

TSH:.....mUI/L

T4 libre:.....ng/dl

Anticuerpos anti receptor TSH:.....U/L

Anticuerpos anti peroxidasa:.....U/L

GPT:.....UI/L

GGT:.....UI/L

Leucocitos:.....10⁹/L

Neutrófilos.....10⁹/L

Colesterol total:.....mg/dl

HDL:.....mg/dl

LDL:.....mg/dl

Triglicéridos:.....mg/dl

FG:.....ml/min/1,73 m²

Parámetros ecográficos:

Volumen tiroideo:.....cm³

Patrón vascular intratiroideo en el mapeado doppler: 0/I/II/III.

Velocidad pico sistólico arteria tiroidea inferior derecha:.....cm/s.

Velocidad pico sistólico arteria tiroidea inferior izquierda:.....cm/s.

Velocidad pico sistólico media arterias tiroideas inferiores:.....cm/s.

Velocidad pico diastólico arteria tiroidea inferior derecha:.....cm/s.

Velocidad pico diastólico arteria tiroidea inferior izquierda:.....cm/s.

Velocidad pico diastólico media arterias tiroideas inferiores:.....cm/s.

Índice de Resistencia arteria tiroidea inferior derecha:.....

Índice de Resistencia arteria tiroidea inferior izquierda:.....

Índice de Resistencia medio arterias tiroideas inferiores:.....

Índice de Pulsatibilidad arteria tiroidea inferior derecha:.....

Índice de Pulsatibilidad arteria tiroidea inferior izquierda:.....

Índice de Pulsatibilidad medio arterias tiroideas inferiores:.....

Tratamiento hipertiroidismo:

Tratamiento: Ninguno/Betabloqueantes/AINES/Corticoides/Tiamazol.

Dosis Tiamazol:.....mg

ANEXO 5. Certificado acreditación en ecografía tiroidea.



La Dra. Irene Bretón, Presidenta de la SEEN

CERTIFICA que:

Olalla Rubio Puchol, cumple con los requisitos establecidos para alcanzar la acreditación en Ecografía Cervical y Técnicas por Ultrasonidos Nivel Básico I.

Durante el año 2018 ha superado con éxito la 2ª edición CURSO PRESENCIAL DE EXPERTO EN ECOGRAFÍA TIROIDEA. NIVEL I BÁSICO en el HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA con la calificación de APTO (pendiente de acreditación definitiva por la comisión de formación continuada de profesiones sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Asignatura 1. Introducción

Asignatura 2. Principios físicos de la ecografía tiroidea. Principios físicos. Artefactos. Modos en ecografía tiroidea

Asignatura 3. Aspectos técnicos de la ecografía tiroidea. Requerimientos del ecógrafo. Ajustes. Mantenimiento

Asignatura 4. Anatomía ecográfica tiroidea y región cervical relacionada

Asignatura 5. Técnicas de ecografía tiroidea e Informe ecográfico. Métodos de exploración. Sistemática. Informe

Asignatura 6. Características ecográficas de la patología funcional tiroidea. Parámetros doppler y utilización de contrastes

Asignatura 7. Características ecográficas de la patología nodular tiroidea benigna y maligna

Asignatura 8. Sistemas de clasificación de indicación para la PAAF: TIRADS, BTA, ATA. Similitudes y diferencias

Asignatura 9. Seguimiento ecográfico de lesiones benignas

Asignatura 10. Ecografía de paratiroides

Asignatura 11. Elastografía

Y para que conste a los efectos oportunos se firma la presente en Madrid a 15 de Abril 2019.

Dra. Irene Bretón

Presidente SEEN

