



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Elastografía Tiroidea en Pacientes en Edad
Pediátrica.**

Marta Tovar Pérez

2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Elastografía tiroidea en pacientes en edad
pediátrica.

Marta Tovar Pérez

Directores
Florentina Guzmán Aroca
Juan de Dios Berna Mestre

2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Dermatología, Estomatología y
Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina

Florentina Guzmán Aroca

AUTORIZA:

La presentación de la tesis doctoral titulada: **“Elastografía tiroidea en pacientes en edad pediátrica.”**, realizada por Marta Tovar Pérez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Y, para que surta los efectos oportunos al interesado, firmo la presente en Murcia, a 1 de Junio de 2022.



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Dermatología, Estomatología y
Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina

Juan de Dios Berna Mestre

AUTORIZA:

La presentación de la tesis doctoral titulada: **“Elastografía tiroidea en pacientes en edad pediátrica.”**, realizada por Marta Tovar Pérez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Y, para que surta los efectos oportunos al interesado, firmo la presente en Murcia, a 1 de Junio de 2022.

“ La ciencia siempre vale la pena, porque sus descubrimientos al final siempre se aplican”

Severo Ochoa

A Luis, Marta y Carmen

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de Tesis Dr. Juan de Dios Berna Mestre y muy especialmente a la Dra. Florentina Guzmán, por su inestimable ayuda, paciencia y consejos.

A mi marido Luis, por siempre creer en mí, y por su apoyo incondicional durante tantos años. A nuestras hijas Carmen y Marta, que nos han hecho comprender lo que es el amor incondicional y la importancia de los pequeños momentos.

A mi familia, a mis padres y hermanos, en especial a ti mamá, por todas esas tardes que te has quedado cuidando de nuestra pequeña Carmen para que yo pudiera terminar esta tesis. También a ti papá, por impulsarme a hacer esta tesis e inculcarme la importancia de los estudios y el conocimiento.

A mis suegros por poder contar siempre con su ayuda y apoyo en la logística familiar. Somos afortunados.

A mis compañeros, los de antes y los de ahora, por todo lo que me habéis enseñado a nivel personal y profesional. A mi compañera de sección y amiga, la Dra. Cases, gracias por estar ahí, en todos los momentos.

A mi jefa de sección, la Dra. A. Gilabert, por darme todas las facilidades a su alcance para realizar esta tesis doctoral.

A todas las auxiliares y técnicos de rayos que colaboraron en la realización de este proyecto. Gracias por vuestro valioso tiempo.

RESUMEN

La elastosonografía constituye una modalidad de imagen que aporta información sobre la elasticidad del parénquima tiroideo, y puede constituir una herramienta de apoyo en el diagnóstico de enfermedades que afecten de forma difusa a la glándula tiroidea en pacientes no diagnosticados.

Los estudios de elastosonografía tiroidea en niños y adolescentes son pocos, y en muchas ocasiones con resultados contradictorios. En la presente tesis, se ha realizado un estudio observacional prospectivo, con finalidad descriptiva y analítica en la sección de radiología pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde septiembre de 2019 hasta febrero 2021. Se incluyeron un total de 194 pacientes, de los cuales 50 mostraban alteraciones analíticas tiroideas.

Los objetivos principales fueron: evaluar diferencias en la velocidad de corte (Vc) tiroidea de sujetos sanos y pacientes con enfermedades que afecten de forma difusa a la glándula, definir posibles diferencias entre las Vc del lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) y el lóbulo tiroideo derecho (LTD), así como conocer los parámetros normales de Vc en la glándula tiroidea de pacientes sanos en edad pediátrica y posibles variaciones con la edad.

Los objetivos secundarios fueron: evaluar si variables tales como el sexo, la altura, el peso, el volumen tiroideo o la profundidad de las medidas, pueden variar los valores de Vc, estudiar la posible relación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos y antiperoxidasa con variaciones en la Vc, establecer el número de medidas necesarias de Vc en la evaluación de la glándula tiroidea (6 respecto a 10) y por último evaluar si alteraciones en la ecoestructura de la glándula tiroidea pueden condicionar variaciones en la Vc.

Existen diferencias significativas entre obtener 6 y 10 medidas de Vc en el parénquima tiroideo, por lo que no es aconsejable reducir el número de mediciones de Vc. Se encontraron diferencias en la Vc de pacientes sanos frente a enfermos, siendo en estos últimos mayores. Se obtuvieron diferencias en la Vc entre los lóbulos tiroideos. Las Vc mayores se asocian a sujetos con mayor edad mayor peso y más altura, así como a pacientes con presencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina. El volumen tiroideo constituye una variable dependiente de la Vc sobre todo en pacientes con enfermedades que afecten a la glándula tiroidea de forma difusa. Los pacientes con tiroides de ecoestructura heterogénea mostraron Vc superiores respecto a los que pacientes que presentaron una ecoestructura homogénea.

SUMMARY

Elastosonography is an imaging modality that provides information on the elasticity of the thyroid parenchyma and can be a support tool in the diagnosis of diseases that diffusely affect the thyroid gland in undiagnosed patients.

There are few thyroid elastosonography studies in children and adolescents and often with contradictory results. In this thesis, a prospective observational study has been carried out, with a descriptive and analytical purpose, in the pediatric radiology section of the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital from September 2019 to February 2021. A total of 194 patients were included, of which 50 showed thyroid analytical alterations.

The primary objectives were to evaluate differences in the thyroid shear wave velocity (SWV) of healthy subjects and in patients with diseases that diffusely affect the gland, to define statistically significant differences between the SWV of the left thyroid lobe (LTL) and the right thyroid lobe (RTL) and to know the normal parameters of SWV in the thyroid gland of healthy pediatric patients and possible variations with age.

The secondary objectives were to evaluate if variables such as sex, height, weight, thyroid volume and the depth of the measurements can modify the values of SWV; to study the possible relationship between the presence of antithyroid and antiperoxidase antibodies with variations in SWV, to establish if there are differences in SWV depending on the number of measurements obtained (6 compared to 10), and finally to evaluate if anomalies in the echostructure of the thyroid gland can condition variations in SWV.

There are significant differences between obtaining 6 or 10 measurements of SWV in the thyroid parenchyma, so it is not advisable to reduce the number of SWV measurements. Differences were found in SWV between healthy patients and sick patients, being those differences greater in the sick ones. Differences were also found between thyroid lobes. Higher SWV are associated with older subjects, greater weight and height, and patients with the presence of antiperoxidase and antithyroglobulin antibodies. Thyroid volume is a variable dependent on SWV, especially in patients with diseases that affect the thyroid glands diffusely. Patients with a heterogeneous echostructure of the thyroid gland showed higher SWV than those with a homogeneous echostructure.

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL

Índice de figuras	23
Índice de tablas	27
Índice de abreviaturas	31
Capítulo I: Introducción	35
1. Elastosonografía. Aspectos generales	37
1.1. Tipos de elastosonografía	38
1.2. Aplicaciones	42
2. Tiroides	43
2.1 Anatomía y breve recuerdo embriológico	43
2.2 Fisiología	45
2.2.1 Regulación en la secreción de hormonas tiroideas	46
2.3. Alteraciones hormonales tiroideas	48
2.3.1. Hipotiroidismo	48
2.3.1.1. Tiroiditis de Hashimoto	49
2.3.2. Hipertiroidismo	53
2.3.2.1. Enfermedad de Graves	53
2.4 Elastosonografía tiroidea en pediatría	55
3. Planteamiento de hipótesis	57
4. Objetivos	61
4.1. Objetivos principales	63
4.2. Objetivos secundarios	63

INDICE GENERAL

Capítulo 2: Material y método	70
1. Diseño del estudio. Población de referencia y población de estudio	72
2. Criterios de selección de la muestra	72
3. Criterios de exclusión	73
4. Recogida de datos	74
5. Variables de estudio	76
6. Análisis estadístico	77
Capítulo 3: Resultados	80
1. Características generales de la muestra a estudio	82
2. Datos ecográficos	84
3. Datos de laboratorio	89
4. Resultados de estadística analítica	89
Capítulo 4: Discusión:	98
1. Discusión	100
2. Limitaciones del estudio	110
3. Conclusiones	111
Bibliografía	115

INDICE DE FIGURAS

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Mapa de calidad de elastosonografía	38
Figura 2	Elastosonografía cualitativa sobre colección de partes blandas	39
Figura 3	Elastosonografía cuantitativa en lóbulo hepático derecho	40
Figura 4	Elastosonografía combinada en corte ecográfico longitudinal de lóbulo tiroideo derecho	41
Figura 5	Ilustración de glándula tiroidea	43
Figura 6	Ilustración del desarrollo embriológico del tiroides	44
Figura 7	Esquema sobre la fisiología de la formación de hormonas tiroideas	46
Figura 8	Esquema de la formación de hormonas tiroideas mediante síntesis de TRH y TSH	48
Figura 9	Corte axial de ecografía de tiroides de paciente con tiroiditis de Hashimoto	51
Figura 10	Corte longitudinal ecográfico con la característica imagen en tormenta de nieve	52
Figura 11	Corte axial de ecografía de tiroides de paciente con enfermedad de Graves	55
Figura 12	Esquema de pacientes incluidos en el estudio	68
Figura 13	Sala de ecografía de radiología infantil con ecógrafo Acuson S3000	70
Figura 14	Sonda lineal de 18L6MHZ	71

INDICE DE FIGURAS

Figura 15	Diagrama sectorial que muestra la distribución de frecuencias de la variable estado de los pacientes incluidos en el estudio	77
Figura 16	Diagrama sectorial con la distribución de la muestra por sexos	78
Figura 17	Diagrama sectorial con la distribución de los pacientes con alteraciones tiroideas en función del sexo	78
Figura 18	Diagrama sectorial que muestra la frecuencia de presentación de alteración de la ecoestructura de la glándula tiroidea en pacientes enfermos	83
Figura 19.	Diagrama que muestra el volumen medio de la glándula tiroidea en sanos y enfermos	85
Figura 20	Diagrama que muestra el volumen tiroideo en cada lóbulo y la media en la glándula	87
Figura 21	Curva ROC del LTD, LTI y total de la glándula	89
Figura 22	Normograma de Fagan LTD y LTI	90
Figura 23	Normograma de Fagan total de la glándula	91

INDICE DE TABLAS

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Variables generales con modalidad de medida	71
Tabla 2	Variables ecográficas con modalidad de medida	72
Tabla 3	Variables de laboratorio con modalidad de medida	72
Tabla 4	Distribución de la muestra según variables de sexo y estado	79
Tabla 5	Distribución del total de la muestra según variable sexo y estado	79
Tabla 6	Variable descriptiva ecográfica volumen tiroideo	80
Tabla 7	Variable descriptiva ecográfica velocidad	81
Tabla 8	Variable descriptiva ecográfica profundidad	82
Tabla 9	Enfermos con anticuerpos antiperoxidasa y antiroglbulina positivos.	84

INDICE DE ABREVIATURAS

INDICE DE ABREVIATURA

ARFI	Acoustic radiation force impulse
ATG	Anticuerpos antiroglobulina
ATPasa	Bomba sodio-potasio adenosina trifosfatasa
ATPO	Anticuerpos antiperoxidasa
Cm	Centímetros
DIT	Diyodotirosina
E	Especificidad
I ⁻	Ion yoduro
I ²	Yodo
IMC	Índice de masa corporal
Kg	Kilogramos
LATS	Estimulantes de larga duración del tiroides
LTD	Lóbulo tiroideo derecho
LTI	Lóbulo tiroideo izquierdo
MIT	Monoyodotirosina
NIS	Simportador de sodio
OMS	Organización Mundial de la salud
RE	Retículo endoplásmico
RT3	Triyodotironina inversa
S	Sensibilidad
T3	Tiroxina
T4	Triyodotironina
TG	Tiroglobulina
TRH	Hormona liberadora de tirotropina

INDICE DE ABREVIATURA

TSH	Tirotropina
TSHR Ab	Anticuerpos del receptor de TSH
TSH Rb	Anticuerpos bloqueantes del receptor de
TSI	Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides
Vc	Velocidad de corte
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

CAPÍTULO 1: Introducción

1. ELASTOSONOGRAFÍA

La elastosonografía constituye una modalidad de imagen ecográfica que permite valorar la elasticidad de los tejidos en tiempo real. Fue descrita inicialmente por Ophir et al y perfeccionada posteriormente para su posterior aplicación clínica por Pesavento et al (1–5). En su origen, se utilizó por parte de la industria alimenticia para evaluar la rigidez y la maduración de los quesos. Desde su aplicación clínica en 2002 para la evaluación de la fibrosis hepática, múltiples avances se han ido sucediendo. Hecho que ha permitido estadificar los distintos estadios de fibrosis hepática, así como extender su aplicación a otras entidades tales como la esteatosis hepática no alcohólica y metabólica, enfermedades autoinmunes o la enfermedad venooclusiva (6).

Mediante esta técnica, se puede evaluar más allá, de la tradicional palpación de los tejidos, basándose en el hecho de que cambios en las propiedades mecánicas de los mismos traducen el desarrollo de patología (7,8). Este hallazgo puede ser de utilidad en el diagnóstico precoz de determinadas enfermedades cuando no se detectan anomalías en la ecografía basal pudiendo constituir un biomarcador de imagen(9)

El ultrasonido es capaz de atravesar los tejidos de forma más o menos rápida en función de las propiedades mecánicas de los mismos, devolviendo al radiólogo una imagen caracterizable (3).

Las técnicas de elastosonografía se basan en la hipótesis de que los tejidos blandos se deforman más que los rígidos pudiendo estas diferencias ser cuantificadas y medidas mediante imágenes (3,10–14).

La elasticidad de los tejidos puede expresarse en velocidad de corte (m/s) o bien como presión (Kilopascales) (3,8,9).

La elastosonografía es una técnica disponible en una amplia variedad de modelos de ecógrafos, rápida, segura y con posibilidad de ofrecer una ayuda inmediata en el diagnóstico de un determinado proceso. Sin embargo, es operador-dependiente y precisa una adecuada curva de aprendizaje por parte del ecografista (15).

En los últimos años, se ha logrado mejorar el nivel de confianza en la técnica gracias a la incorporación de sistemas de retroalimentación del operador que aporten una garantía del procedimiento. Dentro de estos sistemas, destacan los mapas de calidad de elastosonografía, que permiten al ecografista seleccionar el elastograma de mejor calidad para optimizar el análisis con mayor índice de confianza. El mapa de calidad está codificado por colores que reflejan un determinado valor de calidad de la onda de elastosonografía, así el operador puede seleccionar las áreas donde quiere llevar a cabo la medición con mayor fiabilidad.

CAPÍTULO 1: Introducción

A cada píxel se le asigna un valor de confianza de 0 a 100, con su correspondiente equivalencia en el mapa de color de rojo a verde. Los niveles de baja confianza para una determinada región de interés (ROI) quedan determinados en rojo y ofrecen un valor de elasticidad de menos fiabilidad, mientras que los representados en verde, ofrecerían un valor de elasticidad del tejido más fiable y reproducible (Figura 1).

Gracias a los mapas de confianza, se ha descrito buena concordancia inter e intraobservador así como adecuada reproducibilidad de la elastosonografía (8,9,15).

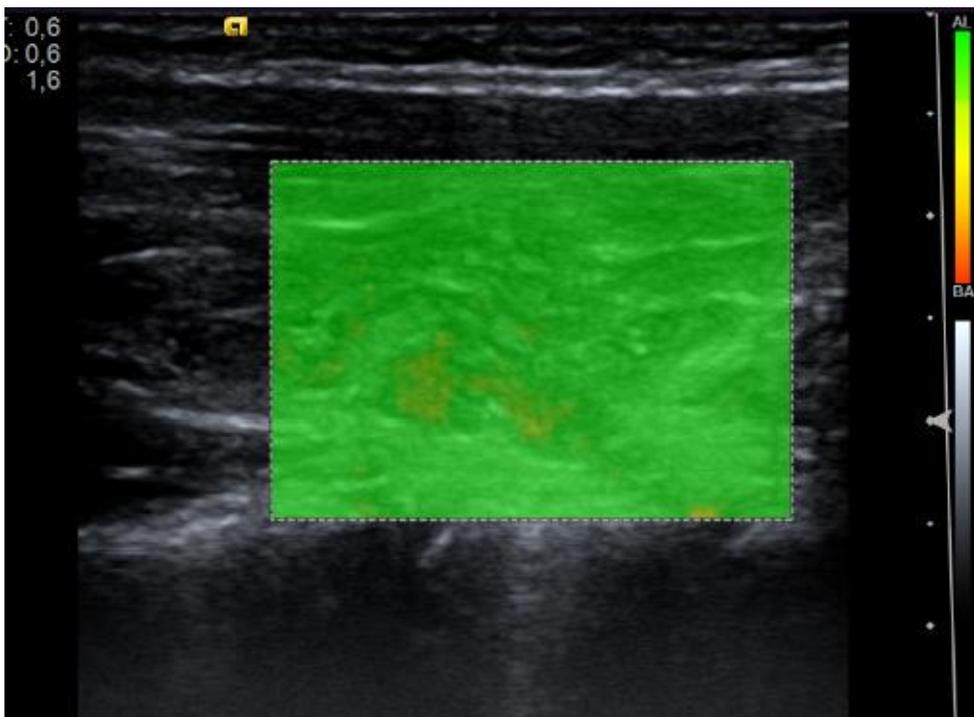


Figura 1: Mapa de calidad efectuado sobre corte longitudinal de ecografía del lóbulo tiroideo derecho que pone de manifiesto un nivel de confianza alto representado en color verde para la determinación de los valores de elasticidad.

1.1. Tipos de elastosonografía

Se definen dos tipos de elastosonografía: la cualitativa semicuantitativa y la cuantitativa. La primera, conocida en inglés como strain elastography, se caracteriza por obtener los datos correspondientes a la anatomía del tejido previo a ejercer una compresión, la cuál puede ser manual o a través de la propia respiración, o latido del paciente. Mide el desplazamiento del tejido de forma paralela a la fuerza aplicada. Para ello, se aplica una leve compresión mediante el transductor ecográfico o bien a través de funciones fisiológicas tales como la respiración o el latido cardiaco, lográndose la adquisición de un mapa del tejido por compresión-deformación. Mediante la comparación de los dos mapas, se obtiene el desplazamiento del tejido que puede visualizarse mediante un mapa de color. La fuerza de compresión es menor en tejidos con mayor dureza y puede

CAPÍTULO 1: Introducción

verse limitada por la dificultad de comprimir tejidos de mayor dureza adyacentes a una lesión de interés (3,9,16). Este tipo de elastosonografía proporciona una medida semicuantitativa que es interpretada por algunos autores como verdaderamente cualitativa de la elasticidad de los tejidos explorados, ya que no se conoce con exactitud la fuerza empleada para condicionar el desplazamiento de los tejidos, pero si la rigidez relativa del mismo comparado con los tejidos de alrededor (6,9).

Por otro lado, la elastosonografía cuantitativa (shear wave elastography), envía micropulsos acústicos que permiten detectar el desplazamiento de las ondas del ultrasonido secundarias a la deformación del tejido con independencia de la presión aplicada. Además, con ella, no es preciso realizar fuerza con el transductor, lo que permite una mejor correlación inter-e intraobservador y, por tanto, mayor reproducibilidad de la técnica (3,6,9). Dentro de la elastosonografía cuantitativa, a su vez, se diferencia:

1. Elastosonografía cualitativa: origina un mapa de color con respecto al tejido adyacente (Figura 2).

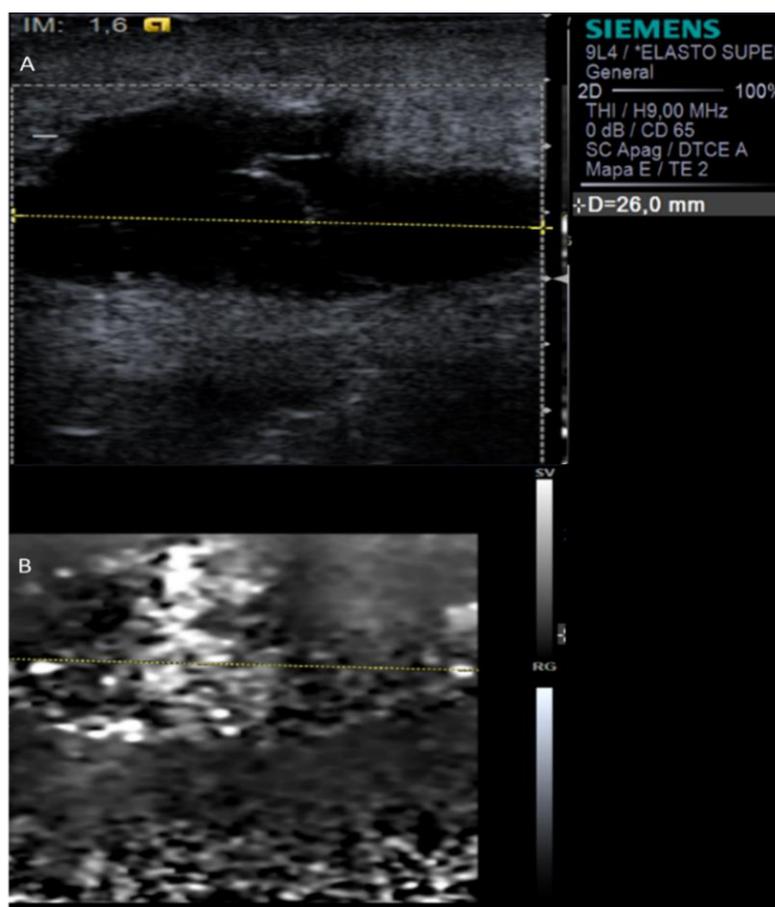


Figura 2: Elastosonografía cualitativa sobre colección de partes blandas localizada en pared abdominal de paciente intervenido de apendicitis que pone de manifiesto contenido líquido de la lesión.

CAPÍTULO 1: Introducción

2. Elastosonografía cuantitativa: ofrece un valor numérico en kPa o en m/s sobre una región determinada de interés (ROI), que es elegida por nosotros. Este valor numérico proporciona información sobre la mayor o menor elasticidad del área a estudio, ya que los tejidos más rígidos condicionan una mayor velocidad o mayor valor de kPa de la onda de ultrasonido (Figura 3).

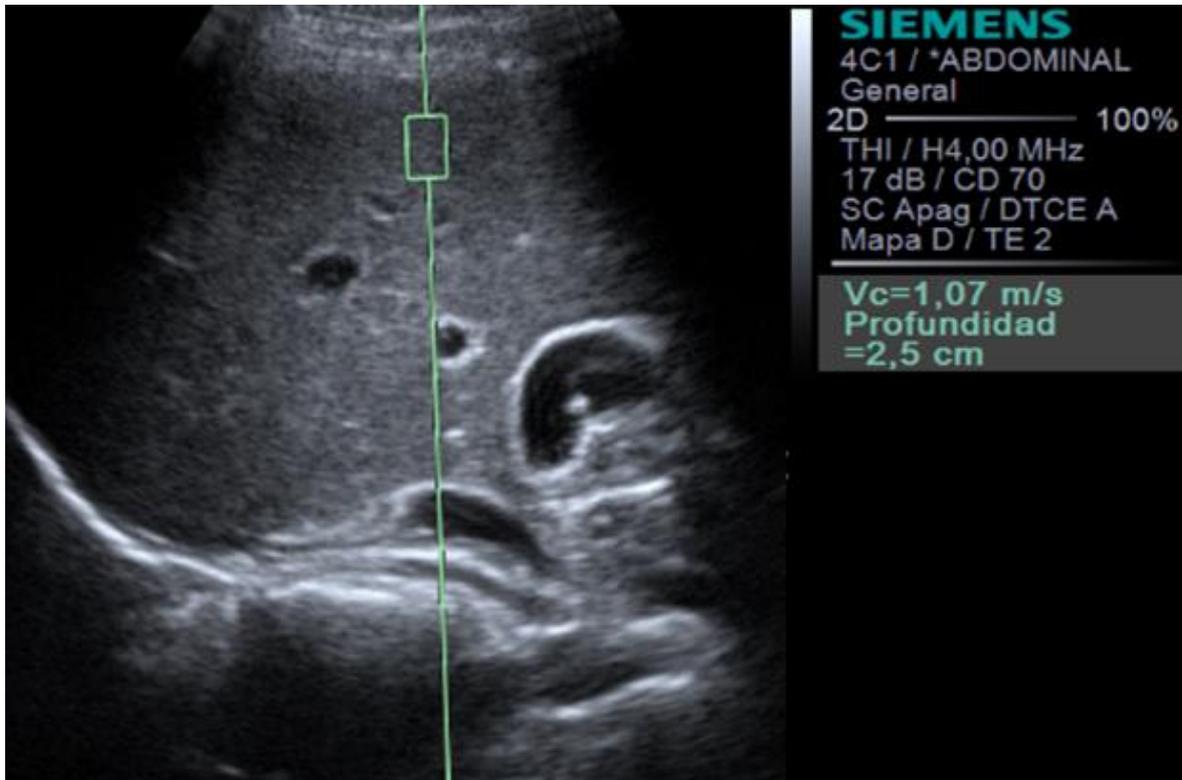


Figura 3: Elastosonografía cuantitativa sobre lóbulo hepático derecho que pone de manifiesto una velocidad de corte de 1,07 m/s

La elastosonografía mediante técnica de ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging), es un tipo de elastosonografía que consiste en la emisión de pulsos de ondas acústicas de corta duración (entre 0,03 y 0,4 ms) que se propagan por una determinada zona de interés elegida por nosotros (ROI) permitiendo calcular la elasticidad del tejido por correlación con la velocidad de la onda, la cual se mide en m/s. En este tipo de elastosonografía, se conoce la fuerza aplicada lo que permite conocer el desplazamiento del tejido y medir la elasticidad de forma cuantitativa. Una aplicación comercial de esta técnica constituye el Virtual Touch Quantification de Siemens. Mediante técnica de ARFI, también se puede valorar la elasticidad de un tejido de forma cualitativa mediante la medición del desplazamiento de los tejidos, siendo los tejidos más rígidos representados en colores oscuros (negros o rojos) y los más blandos en colores más brillantes (blancos o azules) (17,18).

CAPÍTULO 1: Introducción

La velocidad de propagación aumenta ante la fibrosis de un tejido. La elastosonografía, ha sido ampliamente utilizada en la evaluación de la fibrosis hepática, lesiones mamarias tanto benignas como malignas, nódulos tiroideos, y en enfermedades que afecten difusamente al tiroides (16,19–27).

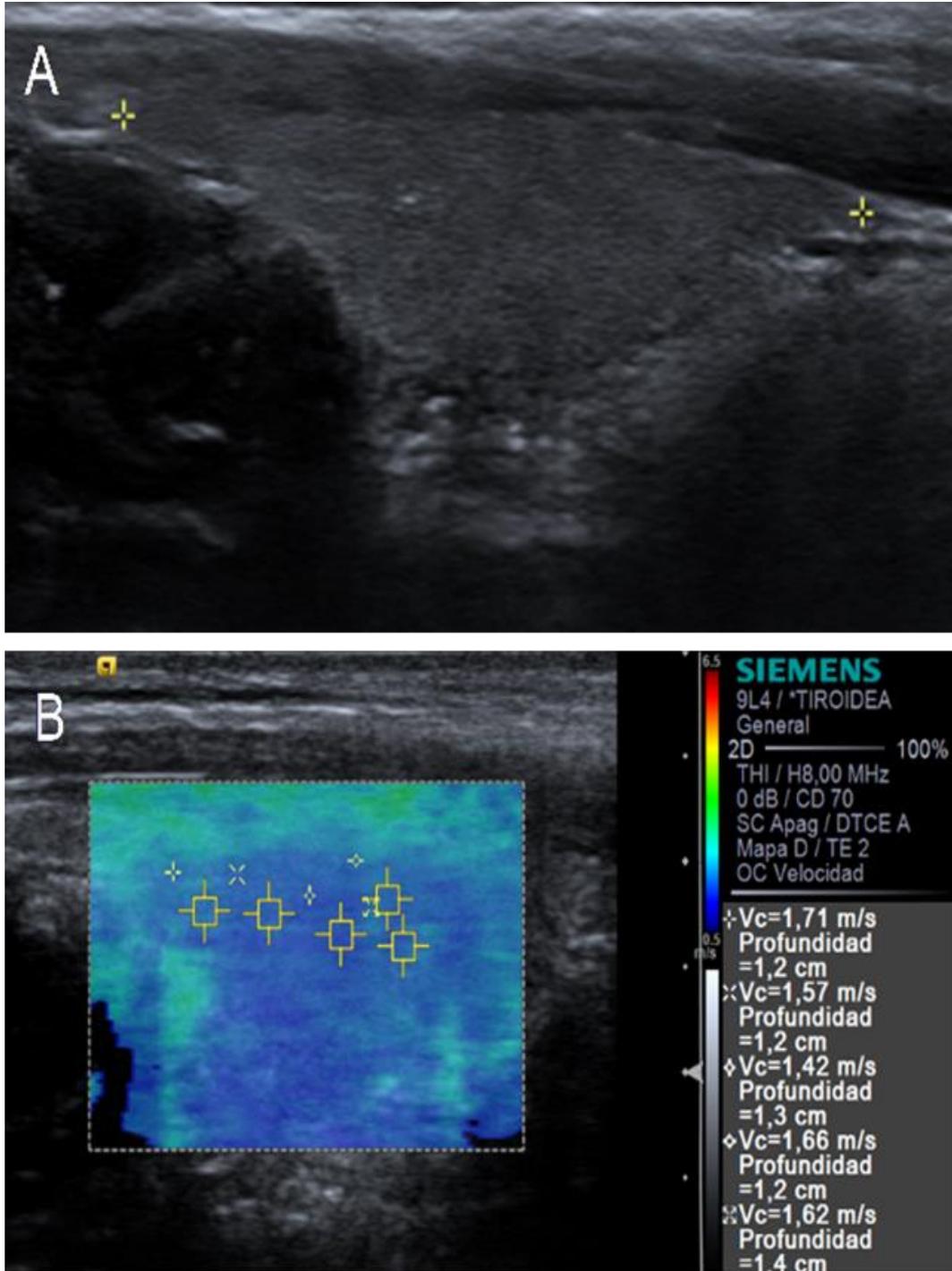


Figura 4: A. Corte longitudinal de tiroides en modo B. Elastosonografía cuantitativa sobre imagen en A realizado en un mapa cualitativo de color.

CAPÍTULO 1: Introducción

3. Elastosonografía combinada o 2D Shear Wave Elastography: sobre un mapa de color con una escala de color cuantitativa adjunta a la imagen, se puede determinar la elasticidad de un área de interés del tejido elegida por nosotros (Figura 4).

1.2. Aplicaciones

La elastosonografía se ha comparado tradicionalmente a la palpación manual de los tejidos empleada clásicamente durante siglos por los médicos. Sin embargo, ofrece unas posibilidades que supera la habilidad de los facultativos en la exploración física, la cual, queda limitada, en muchas ocasiones, a la valoración de estructuras superficiales. Por otro lado, la elastosonografía permite la valoración de estructuras profundas, siendo una herramienta útil en el diagnóstico de determinadas patologías (3,28).

Entre sus múltiples aplicaciones destacan su utilidad en la evaluación del estadiaje de la hepatopatía crónica, la caracterización complementaria de lesiones focales hepáticas, de partes blandas, de mama, tiroides, renales, fibrosis renal, ganglionares e incluso prostáticas (3,7,29).

Concretamente, en la edad pediátrica, uno de los mayores beneficios que aporta la elastosonografía, es la reducción en la realización del número de biopsias. Generalmente en niños, se precisa de una sedación anestésica moderada o incluso general para realizar procedimientos intervencionistas y que además no están exentos de riesgos. Las biopsias hepáticas asocian un 6% de complicaciones, de las cuáles hasta el 0,1% suponen una amenaza para la vida del paciente. Pese a seguir considerándose el gold standard en la caracterización de la fibrosis, las biopsias presentan sus propias limitaciones entre las que destaca; el error en la toma de la muestra, la variabilidad en la estadificación histológica de la fibrosis hepática que puede ser de hasta un 33% y la ausencia de una gradación histológica validada en pediatría (6).

Aunque existen pocas publicaciones al respecto, otras de las aplicaciones en las que se está empleando la elastosonografía en el ámbito de la radiología pediátrica son:

- La evaluación del daño cerebral hipóxico-isquémico neonatal.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Fibrosis renal

Se ha descrito que el daño cerebral hipóxico-isquémico condiciona cambios en la elasticidad del tejido cerebral probablemente por el edema cerebral. Sin embargo, las bases fisiológicas y químicas de dicho cambio en la elasticidad no han sido del todo elucidadas. Evidentemente, una monitorización estrecha con la aplicación precoz de terapia neuroprotectora adyuvante puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

CAPÍTULO 1: Introducción

En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, concretamente de la enfermedad de Crohn, la diferenciación de un segmento intestinal inflamado de otro fibrótico resulta clave en el manejo terapéutico de la enfermedad. Por otro lado, la elastosonografía puede tener un valor pronóstico en los pacientes con enfermedad renal crónica con riesgo de evolucionar a un deterioro de la función renal (6). Sin embargo, algunas de las aplicaciones mencionadas, precisan de mayor número de estudios para poder ser ampliamente validadas.

La presente tesis, se centra en las aplicaciones de elastosonografía en la edad pediátrica en el tiroides, en pacientes sin y con enfermedades que condicionen una afectación difusa de la glándula.

2. TIROIDES

2.1. Anatomía y breve recuerdo embriológico

El tiroides es una glándula endocrina con morfología en “H” que se localiza en la parte anterior del tercio medio del cuello, por delante de la tráquea cervical, a la altura anatómica de C5-T1, e inmediatamente por debajo de la piel. Posteriormente, se ve rodeada por el eje visceral aerodigestivo. Está constituida por dos lóbulos: derecho e izquierdo unidos por un istmo (figura 5) (30,31).

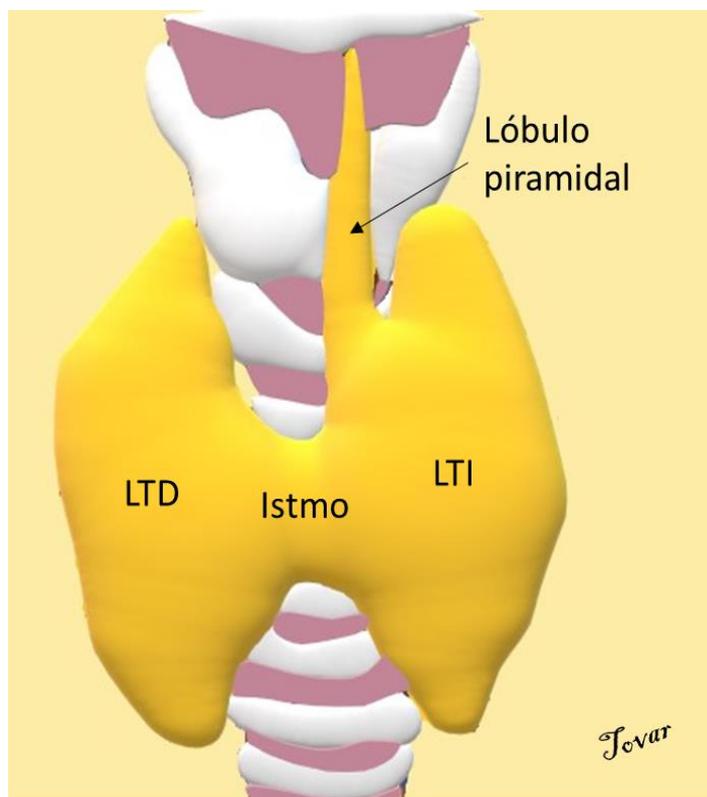


Figura 5: Ilustración de glándula tiroidea.

CAPÍTULO 1: Introducción

Embriológicamente, se origina en la 4ª semana de gestación y deriva de un engrosamiento del endodermo de la mitad del suelo de la faringe primitiva, entre la primera y la segunda bolsa faríngea. De este engrosamiento, se origina un divertículo inicialmente esférico que posteriormente pasa a ser bilobulado, originando el tiroides. Durante las siguientes 3 semanas, el tiroides primitivo penetra a través del mesénquima subyacente y comienza su descenso por el conducto tirogloso desde el foramen ciego hasta alcanzar la línea media anterior a la tráquea hacia la séptima semana (figura 6).

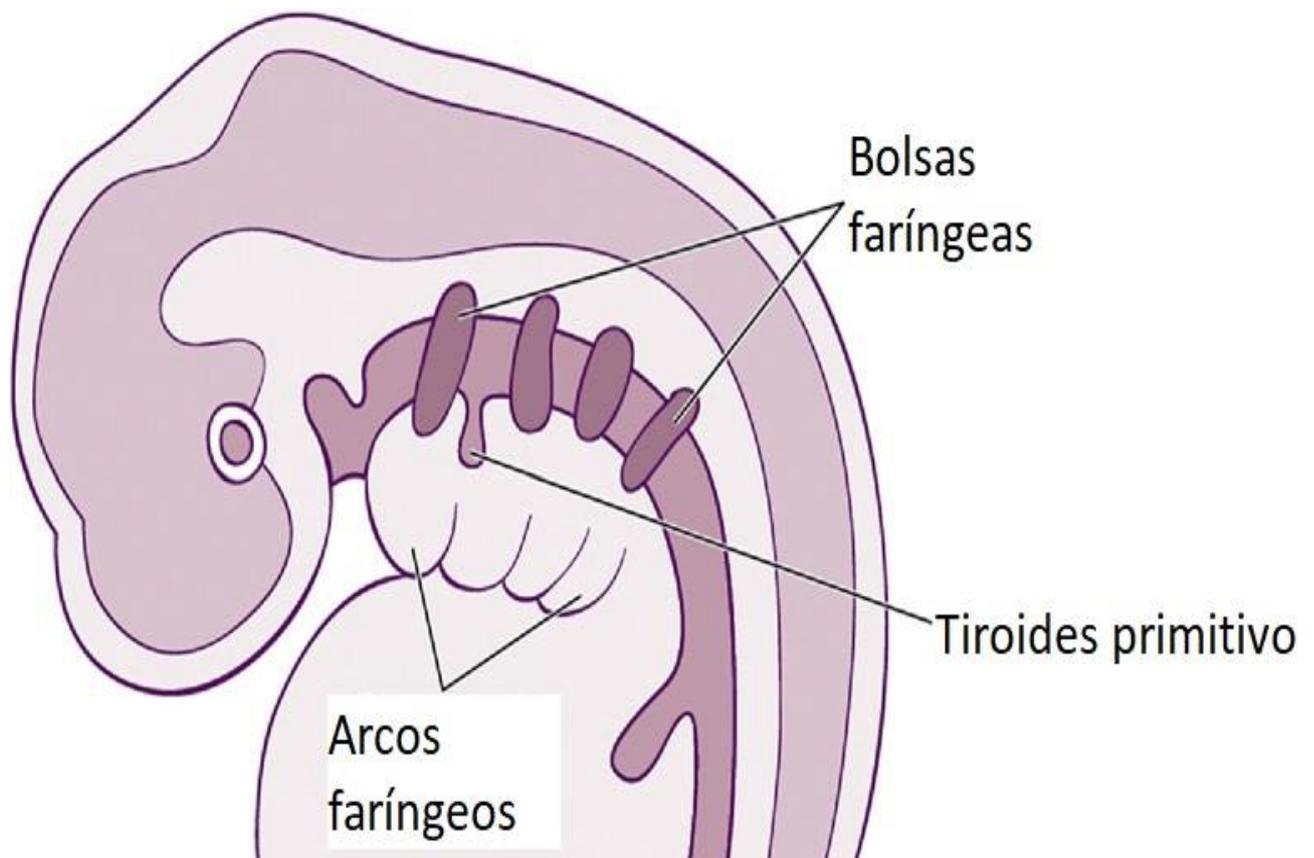


Figura 6: Ilustración sobre el desarrollo embriológico de tiroides que se origina de la primera y segunda bolsa faríngea (Fuente 20).

El conducto tirogloso mantiene la conexión de la glándula tiroides con la base de la lengua hasta su involución y desaparición, que también ocurre en la séptima semana de gestación. Distalmente puede persistir parte de tejido residual del conducto tirogloso que constituye el lóbulo piramidal (figura 6). Parte de la glándula tiroidea también se origina de la 4ª y 5ª bolsa faríngea, a partir de cuyas células de la cresta neural surgen las células C parafoliculares que secretan la calcitonina (20,31–33). En la 10ª semana de gestación, el lóbulo

CAPÍTULO 1: Introducción

tiroideo derecho se fusiona con el istmo y con el lóbulo izquierdo finalizando el desarrollo del tiroides.

La glándula tiroidea es capaz de funcionar por sí misma, a partir del tercer mes de gestación (33)

2.2. Fisiología.

El tiroides es una glándula endocrina encargada de la síntesis de tiroxina y triyodotironina, conocidas como T3 y T4. La secreción de ambas se controla a través de la tirotropina (TSH) sintetizada por la adenohipófisis. Aproximadamente el 93% de las hormonas secretadas por el tiroides corresponde a tiroxina y el 7% restante a triyodotironina, sin embargo, gran parte de la tiroxina se convierte a triyodotironina en los tejidos (34).

El tiroides consta histológicamente de múltiples folículos cerrados, en cuyo interior, se encuentra una sustancia secretora denominada coloide cuyo principal componente es la tiroglobulina, la cual contiene las hormonas tiroideas.

Para las síntesis de las hormonas tiroideas se precisa yodo, que se incorpora en la dieta en forma de yoduros. La primera fase de la formación de las hormonas tiroideas consiste en el transporte de los yoduros a través de la sangre a las células y folículos del tiroides. La membrana basal de las células tiroideas está capacitada para bombear activamente el yoduro al interior celular, gracias a un simportador de yoduro de sodio y a la energía proporcionada por la bomba de sodio-potasio-adenosina trifosfatasa (ATPasa).

Al procedimiento mediante el cual se produce la concentración de yoduro en el interior de la célula tiroidea, se denomina atrapamiento de yoduro y depende fundamentalmente de la concentración de TSH.

La pendrina es una molécula de cotransporte cloruro-yoduro encargada de transportar el yoduro desde la membrana apical de las células tiroideas hasta el folículo. Las células tiroideas secretan en el folículo tiroglobulina, la cual contiene aminoácidos de tirosina a los que se unirá el yodo.

Cada molécula de tiroglobulina contiene unas 70 moléculas del aminoácido tirosina, que constituye el sustrato principal con el que se combina el yodo para originar las hormonas tiroideas. Los iones de yoduro han de convertirse en formas oxidadas de yodo para la obtención de hormonas tiroideas, ya sea en forma de yodo naciente I^0 o bien en I^3- , las cuales pueden combinarse directamente con la tirosina. Para la oxidación del yodo se precisa de la enzima peroxidasa, la cual se localiza en la membrana apical de la célula tiroidea o anexa a ella, lo que facilita la obtención del yodo oxidado en el lugar en el que la tiroglobulina atraviesa la membrana celular hasta el coloide.

Se denomina organificación de la tiroglobulina al proceso de unión del yodo a la tiroglobulina. El yodo oxidado puede unirse directamente al aminoácido tirosina, aunque con lentitud. Sin embargo, en las células tiroideas el yodo

CAPÍTULO 1: Introducción

oxidado se asocia a la enzima tiroidea peroxidasa que hace que el proceso tenga lugar en segundos o minutos.

En primer lugar, se produce la yodación de la tirosina a monoyodotirosina y después a diyodotirosina. Cuando se unen dos moléculas de diyodotirosina se forma la T4, mientras que la T3 surge de la unión de la monoyodotirosina con la diyodotirosina (figura 7).

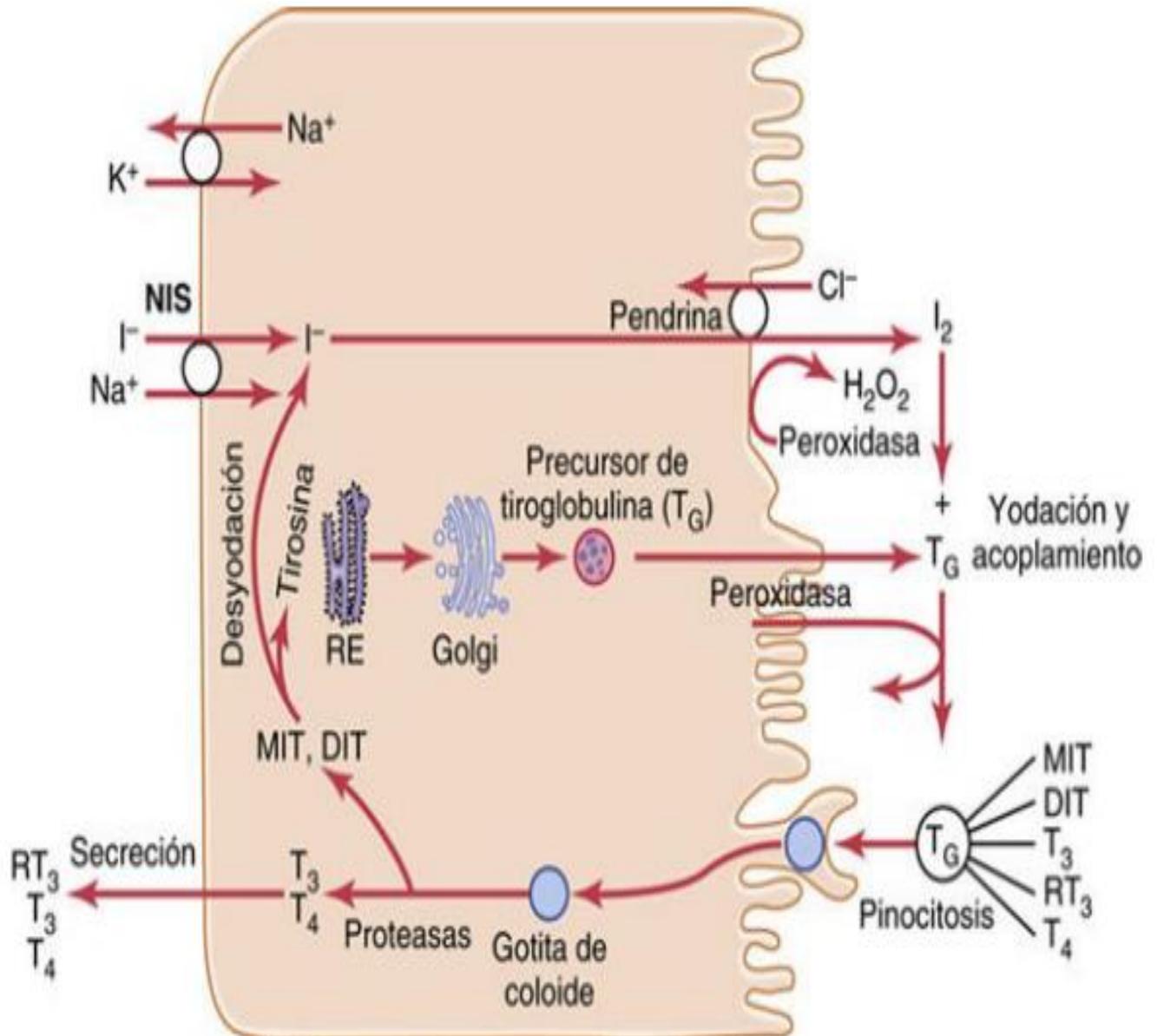


Figura 7. Fisiología de la formación de las hormonas tiroideas y su liberación al torrente sanguíneo. Fuente (34).

El tiroides constituye la única glándula endocrina capaz de almacenar grandes cantidades de hormonas tiroideas. De hecho, los folículos tiroideos son capaces de almacenar una cantidad de hormona tiroidea suficiente para cubrir las necesidades del organismo durante 2 o 3 meses, por lo que cuando la

CAPÍTULO 1: Introducción

síntesis hormonal se detiene, los efectos fisiológicos en el organismo tardan varios meses en presentarse (34).

2.2.1 Regulación en la secreción de hormonas tiroideas

La regulación en la secreción de hormonas tiroideas por parte del tiroides se realiza mediante un sistema de retroalimentación a través del eje hipotálamo-adenohipofisario (figura 8).

La tirotropina (TSH) es una glucoproteína secretada por la adenohipófisis que es capaz de incrementar la síntesis de T3 y T4 mediante los siguientes mecanismos:

- Incremento en la proteólisis de la tiroglobulina almacenada en los folículos tiroideos lo que conlleva un aumento en el torrente circulatorio de hormonas tiroideas.
- Aumento en la actividad de la bomba de yoduro, lo que condiciona un incremento en la concentración intra y extracelular de yodo que puede llegar a ser hasta 8 veces superior a valores normales.
- Incremento de la yodación de la tirosina.
- Aumento de número, tamaño y actividad secretora de las células tiroideas

Entre los efectos descritos, destaca el incremento en la proteólisis de la tiroglobulina que conlleva a la liberación de T3 y T4 al torrente circulatorio en aproximadamente 30 minutos. Las repercusiones del resto de efectos suelen ser más tardías (34).

La secreción de TSH se encuentra, a su vez, regulada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) sintetizada a través de las terminaciones nerviosas de la eminencia media del hipotálamo. La TRH, estimula a las células de la adenohipófisis mediante la unión a los receptores de TRH presentes en su membrana celular. De esta forma, se activa el segundo mensajero de la fosfolipasa en las células de las adenohipófisis, lo que condiciona que se produzca fosfolipasa C a gran escala y finalmente la aparición de segundos mensajeros tales como iones calcio y diacilglicerol que generan finalmente la liberación de TSH(34).

El aumento de la concentración de hormonas tiroideas en el torrente circulatorio reduce la secreción de TSH. Cuando las hormonas tiroideas aumentan hasta 1,75 veces los valores normales, la secreción de TSH desciende hasta prácticamente desaparecer. Es probable que las hormonas tiroideas ejerzan un efecto inhibitorio directo sobre la adenohipófisis.

CAPÍTULO 1: Introducción

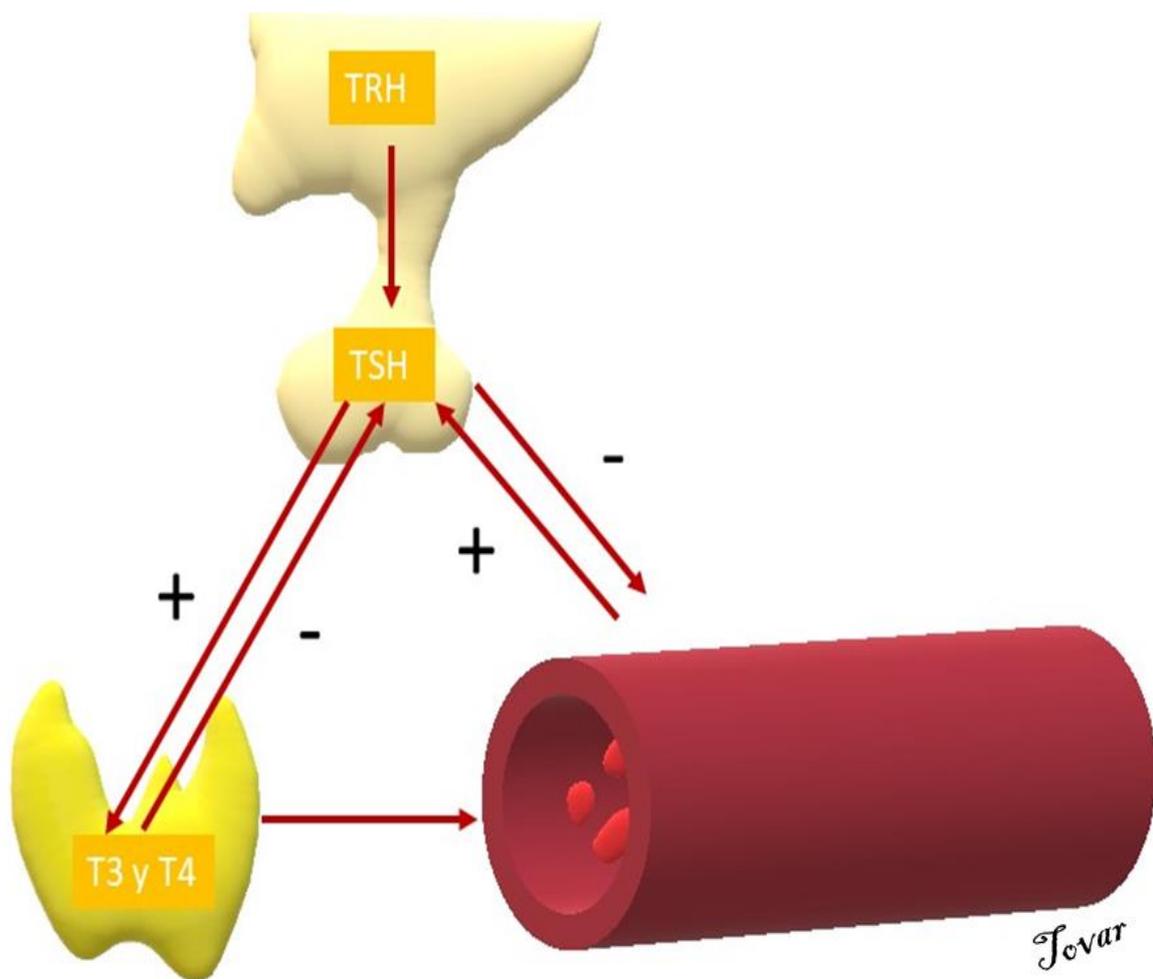


Figura 8. Regulación de la secreción de hormonas tiroideas mediante la síntesis de TRH y TSH.

2.3 Alteraciones hormonales tiroideas

2.3.1. Hipotiroidismo

Consiste en la disminución de la actividad biológica de las hormonas a nivel tisular.

Causas:

- Producción deficiente.
 - Resistencia a su acción en los tejidos diana.
 - Alteración en su transporte.
 - Alteración en su metabolismo.
- El hipotiroidismo se clasifica en congénito o adquirido(35).

CAPÍTULO 1: Introducción

La presente tesis doctoral, se centra en la evaluación de la elasticidad del tiroides en pacientes sanos, y en pacientes con enfermedades que afecten a la glándula tiroidea de forma difusa condicionando situaciones de hiper e hipotiroidismo, concretamente en la enfermedad de Graves y en la tiroiditis de Hashimoto.

2.3.1.1. Tiroiditis de Hashimoto.

Se denomina también tiroiditis linfocitaria crónica y constituye la causa más frecuente de trastorno tiroideo en la infancia. Es más habitual en niñas que en niños, así como en niños con alteraciones cromosómicas como el síndrome de Down, síndrome de Noonan, Turner, diabetes juvenil, como consecuencia del tratamiento con fenitoína o del linfoma de Hodking. Su incidencia aumenta con la edad (19,33,43–47,35–42)

Se trata de una inflamación crónica de la glándula tiroidea de origen autoinmune, que condiciona bocio y puede generar hipotiroidismo permanente.

Se considera bocio al aumento del tamaño del tiroides por encima de 2 desviaciones estándar con respecto al tamaño esperado por su edad.

Al nacer el volumen tiroideo normal es de 1ml y se va incrementando conforme aumenta la edad y la superficie corporal.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el bocio se clasifica en:

- Grado 0: no bocio.
- Grado 1: bocio palpable.
- Grado 2: bocio visible.
- Grado 3: bocio voluminoso.

El aumento en las concentraciones de TSH condiciona una hiperplasia y una hipertrofia del epitelio folicular del tiroides que resultan fundamentales en el aumento del tamaño de la glándula.

La tiroiditis de Hashimoto constituye junto al bocio simple, la causa más frecuente de bocio en nuestro entorno. Suele ser un bocio firme, difuso que progresa generalmente a nodular, pero que tiene un crecimiento lento y no doloroso.

Su sintomatología varía desde paciente asintomáticos a otros que muestran bocio, hipocrecimiento y obesidad (síntomas de expresión clínica de hipotiroidismo). Asimismo, los pacientes pueden ser eutiroideos, presentar un hipotiroidismo clínico/subclínico, o más raramente hipertiroideos, debutando en este último caso como una tiroiditis tóxica o Hashitoxicosis (35,36).

CAPÍTULO 1: Introducción

La analítica aporta información sobre el estado funcional de la glándula tiroidea en el momento del diagnóstico. Inicialmente, puede producirse un incremento en la secreción de hormonas tiroideas.

Generalmente, el hipotiroidismo autoinmune, se manifiesta como una deficiencia T4 libre y total, junto con una TSH elevada.

La presencia de anticuerpos fundamentalmente; antiperoxidasa y antitiroideos resulta una pieza clave en el diagnóstico de la enfermedad, ya que están presentes en el 85-90% de los casos.

Se ha descrito que la presencia de anticuerpos antiperoxidasa se asocia a una respuesta inmunitaria tardía, mientras que los antitiroglobulina a una respuesta inmunitaria temprana. Además, los anticuerpos antiperoxidasa se relacionan estrechamente con la presencia de disfunción tiroidea, grado de afectación tiroidea, e infiltración linfocitaria y consecuentemente con el grado de fibrosis de la glándula tiroidea. Los anticuerpos antitiroglobulina se asocian a una respuesta inmunitaria precoz y no se ha podido establecer una causalidad con la duración de la enfermedad (37,48–50).

No tiene tratamiento etiológico, por lo que, si se produce un hipotiroidismo, se ha de tratar con levotiroxina a dosis según edad e intensidad del déficit.

El hipotiroidismo secundario a una tiroiditis de Hashimoto puede ser permanente o transitorio. Por ello, el tratamiento ha de retirarse y reevaluar la función tiroidea del paciente a los 6-12 meses. Durante la evolución, es posible que se produzca un hipertiroidismo que precise tratamiento con propanolol. En los casos en los que el paciente permanezca eutiroideo, con anticuerpos positivos, es necesario la monitorización cada 4-6 meses y el tratamiento con levotiroxina, no es preciso. En los pacientes con bocio secundario a tiroiditis de Hashimoto, se precisará tratamiento en aquellos pacientes con hipotiroidismo subclínico y TSH ≥ 10 mU (35).

La ecografía constituye una modalidad de imagen ampliamente utilizada tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de estos pacientes (37). Al diagnóstico, ecográficamente el tiroides puede presentar un tamaño y una ecoestructura normal, o bien un tamaño aumentado con una ecoestructura heterogénea (figura 9) (51,52). La vascularización al flujo Doppler puede estar dentro de los límites normales o aumentada. Conforme la enfermedad evoluciona, el tiroides suele mostrar una ecoestructura heterogénea y un tamaño generalmente aumentado (36,53). Se ha descrito alto valor predictivo positivo a la presencia de micronódulos hipoecogénicos rodeados de un halo hiperecogénico en relación a la tiroiditis de Hashimoto (33).

CAPÍTULO 1: Introducción

En el seno de una tiroiditis de Hashimoto, se pueden identificar nódulos de sospecha, en cuyo caso puede estar indicada la necesidad de biopsia, ya que la tiroiditis de Hashimoto conlleva un incremento del riesgo de carcinoma papilar (54,55). Se ha de sospechar que un nódulo muestra criterios ecográficos de sospecha de malignidad si presenta:

1. Bordes mal definidos
2. Márgenes espiculados
3. Microcalcificaciones
4. Disposición antiparalela respecto a la glándula tiroidea.

El hecho de que el nódulo sea sólido e hipoecogénico, implica un riesgo de malignidad de aproximadamente un 79%, mientras que el que sea hiper o isoecogénico y parcialmente quístico de un 25% (33).

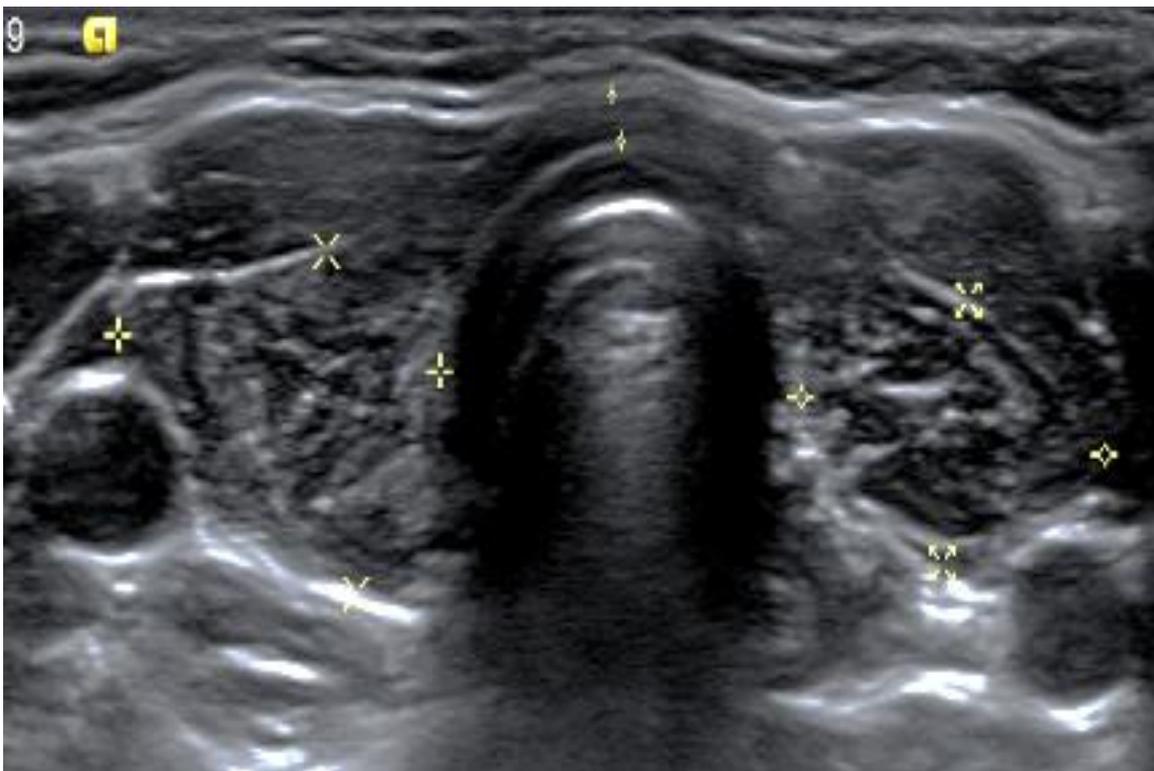


Figura 9. Corte transversal de ecografía de tiroides de paciente con tiroiditis de Hashimoto donde se evidencia una glándula con alteración de la ecoestructura, áreas pseudonodulares y tractos lineales hiperecogénicos

Hallazgos tradicionalmente asociados a malignidad en la población adulta, tales como los bordes mal definidos o la presencia de microcalcificaciones muestran menos valor predictivo de malignidad en niños. Pese a ello, junto con

CAPÍTULO 1: Introducción

la presencia de adenopatías continúan siendo los hallazgos ecográficos de sospecha ampliamente más aceptados (54).

Resulta fundamental la detección de microcalcificaciones especialmente si conforman una apariencia típica “en tormenta de nieve” en el seno de un tiroides de ecoestructura heterogénea, ya que constituyen el hallazgo típico de la variante difusa del carcinoma esclerosante papilar y no ha de ser confundida con el patrón micronodular presente en la tiroiditis (figura 10).

En tiroiditis crónicas evolucionadas, poco habituales en edad pediátrica, la glándula, muestra un contorno lobulado, con una ecoestructura heterogénea por la fibrosis y un tamaño disminuido. Los cambios ecográficos pueden tardar hasta 4 años en establecerse, es por ello, que se precisa seguimiento ecográfico. (36).

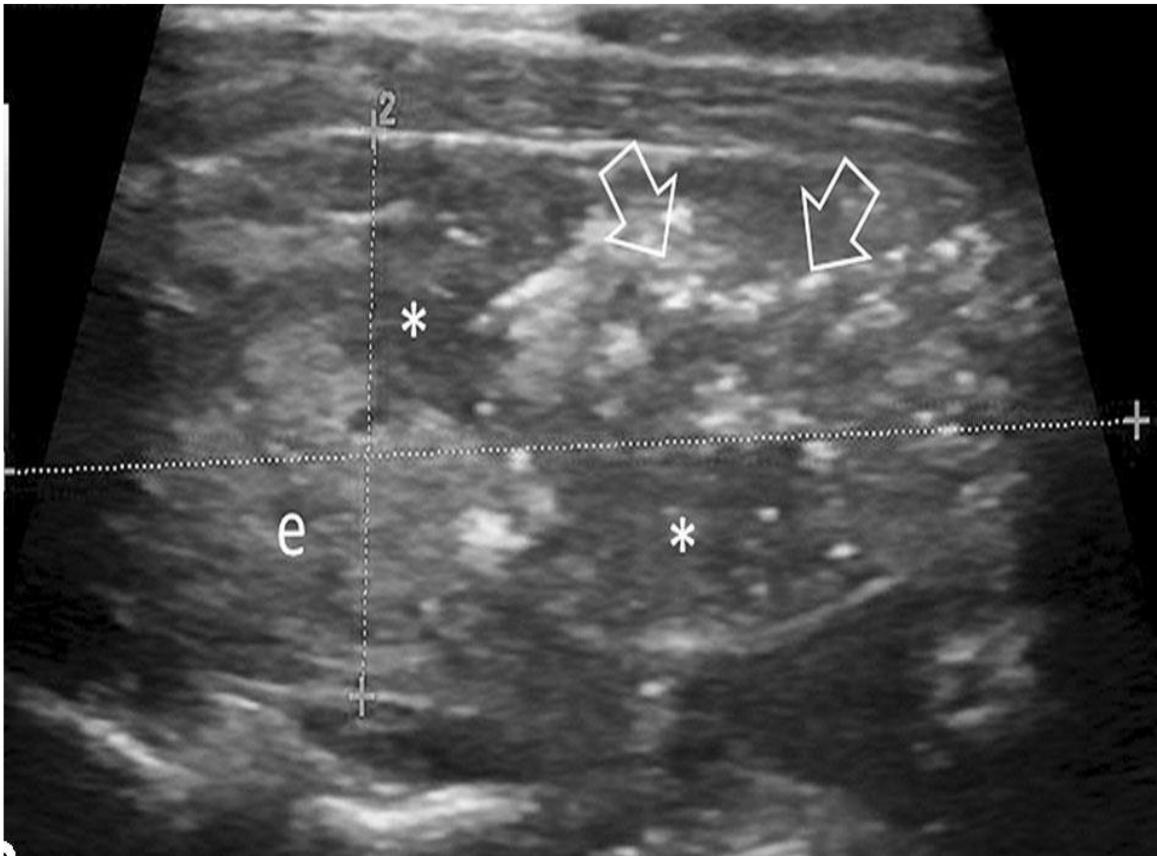


Figura 10. Corte ecográfico longitudinal de tiroides que muestra áreas ecogénicas atribuibles a microcalcificaciones dispersas con otras anecoicas originando la imagen característica de “tormenta de nieve”. Fuente (36).

CAPÍTULO 1: Introducción

2.3.2 Hipertiroidismo

Se considera hipertiroidismo al incremento de la concentración de hormonas tiroideas producidas por la glándula tiroidea y tirotoxicosis a la situación metabólica secundariamente generada.

Es una enfermedad poco frecuente en niños y adolescentes. Únicamente el 10% debutan antes de los 10 años. Presenta una mayor incidencia durante la adolescencia y es más habitual en mujeres. De entre las causas de hipertiroidismo, la presente tesis se centrará en la evaluación de la enfermedad de Graves Basedow.

2.3.2.1. Enfermedad de Graves Basedow.

Es la causa más frecuente de hipertiroidismo en niños. Presenta un pico de incidencia entre los 11 y los 15 años con un predominio de la afectación en el sexo femenino. Suele ser frecuente la presencia de antecedentes familiares (33,56).

La hiperplasia e hiperfunción de la glándula tiroidea son características típicas de la enfermedad de Graves. Además, cursa con hipertiroidismo y bocio en más del 90% de los casos (20,27).

Se evidencia la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG), que actúan como estimulantes o bloqueadores del receptor de TSH en más de un 95% de los pacientes. A estas inmunoglobulinas se las conoce por sus siglas procedentes del inglés como TSI (thyroid stimulating inmunoglobulinas), LATS (long acting thyroid stimulators) o TSH Rb (thyroid receptor antibodies).

Las TSI son principalmente IgG1 capaces de unirse al receptor de TSH y condicionar un efecto estimulante sobre el folículo tiroideo que genera el incremento de la producción de hormonas T3 y T4.

En el plasma sanguíneo de los pacientes afectados, es posible detectar estos anticuerpos, aunque con frecuencia en la infancia pueden ser negativos. En torno al 75% de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Graves Basedow, se detectan anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) y en un 25-55% también anticuerpos antitiroglobulina (ATg). La causa subyace es una predisposición genética junto con factores endógenos y ambientales, aunque los mecanismos que intervienen se desconocen y no se ha descrito un único gen responsable. La mayor fuente de producción de TSI la constituyen los propios linfocitos intratiroideos.

La presentación de la enfermedad tiroidea autoinmune puede variar desde la enfermedad tiroidea hiperfuncional conocida como enfermedad de Graves a la enfermedad tiroidea autoinmune

CAPÍTULO 1: Introducción

hipofuncional, denominada tiroiditis de Hashimoto. De ello depende si predomina los anticuerpos del receptor de TSH (TSHRAb) estimulantes (TSI) o bloqueantes (TSHRb). Los anticuerpos ATPO y ATg pueden presentarse en ambas patologías.

La clínica del hipertiroidismo en la infancia y la adolescencia es inespecífica, lo que puede retrasar el diagnóstico. Entre los síntomas destaca el nerviosismo y las palpitaciones como consecuencia de un incremento de la actividad adrenérgica por un aumento en la concentración de las hormonas tiroideas. En ocasiones, estos síntomas pueden manifestarse como un trastorno en el aprendizaje, o disminución en la atención. Otros de los síntomas más frecuentes asociados al hipertiroidismo son: irritabilidad, excitabilidad, insomnio, cansancio, aumento del número de deposiciones, sudoración profusa, aumento de la tensión arterial, oftalmopatía infiltrativa, retraso puberal, alteraciones menstruales, ginecomastia y pérdida de peso a pesar del incremento de la ingesta alimentaria, lo que puede generar confusión con trastornos de la conducta alimentaria.

La analítica de pacientes afectos de Graves mostrará niveles altos de T4L y suprimidos de TSH. La T3L puede estar elevada en casos con T4L y TSH normal y/o elevadas con T4L elevada y TSH suprimida. En etapas iniciales de la enfermedad, la TSH puede estar suprimida, con valores normales de T3L y T4L.

Los anticuerpos TSH-R se detectan en la mayoría de los pacientes, de ellos los TSI son predominantes, aunque también suelen detectarse TSHRb en títulos menores.

No se dispone de un tratamiento curativo de la enfermedad de Graves, por tanto, el objetivo del tratamiento es lograr el eutiroidismo. Entre los tratamientos disponibles, en la mayoría de los casos se opta por fármacos antitiroideos como primera opción, siendo el metimazol o el carbimazol de elección en nuestro medio. Recientemente se ha incluido como opciones posibles, la radioablación con yodo radioactivo en niños mayores de 5 años o la tiroidectomía. Para el control inicial de los síntomas, también se puede emplear betabloqueantes (56).

Los hallazgos ecográficos son inespecíficos. El tiroides suele mostrar un aumento de tamaño difuso, una disminución de su ecogenicidad y un aspecto globalmente heterogéneo. La vascularización al flujo Doppler está generalmente aumentada, dando una imagen típica conocida como “el infierno tiroideo” (figura 11).

En la remisión de la enfermedad, la glándula tiroidea recupera su ecogenicidad normal, y en las recaídas la ecogenicidad vuelve a

CAPÍTULO 1: Introducción

disminuir, incrementándose la vascularización Hallazgo este último, con una especificidad de hasta un 91,7% (33,36).

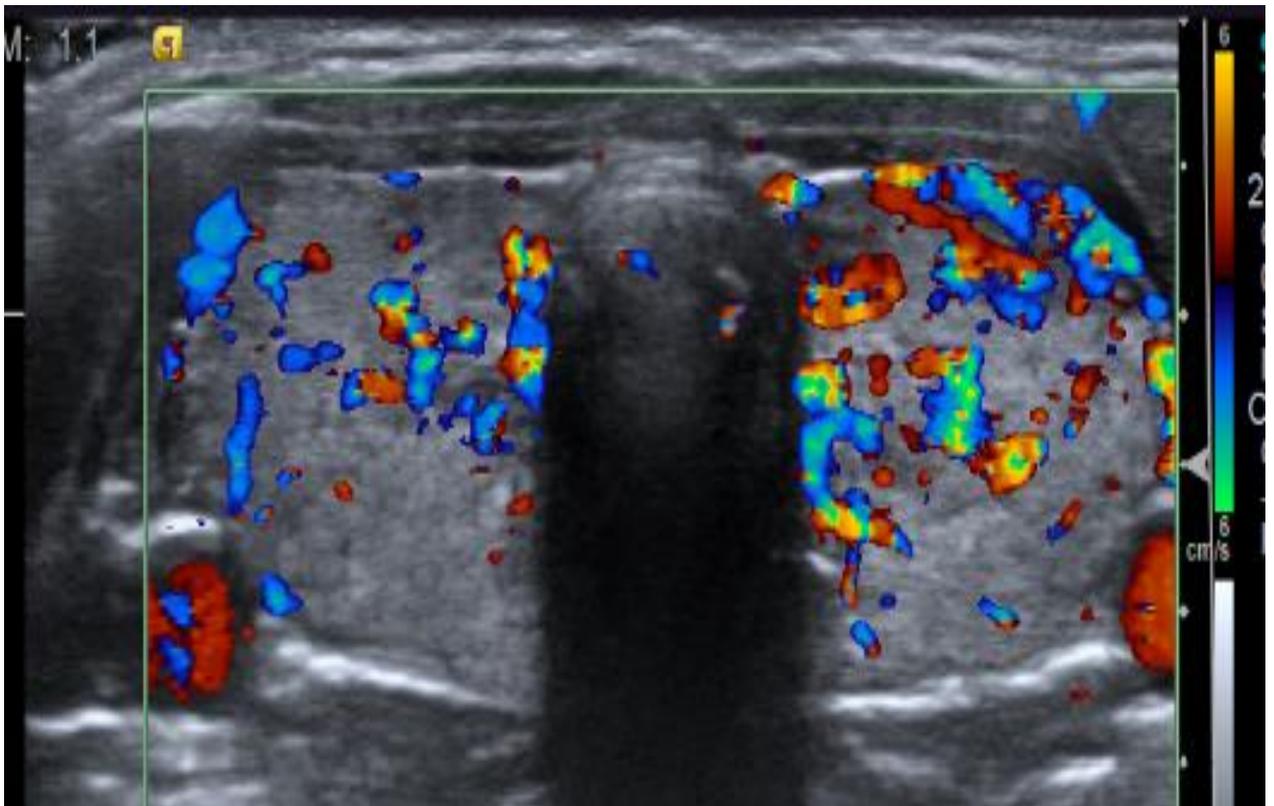


Figura 11. Corte axial de ecografía de paciente con enfermedad de Graves donde se evidencia un tiroides de aspecto globuloso y con vascularización globalmente aumentada.

2.4 Elastosonografía tiroidea en pediatría

Es una técnica no invasiva, funcional, que no emite radiaciones ionizantes, que puede realizarse a tiempo real y precisa de poco tiempo para su realización (20). Permite valorar la rigidez de un tejido basándose en las alteraciones en la velocidad de la onda del ultrasonido. Conforme más rápida viaja la onda acústica, mayor será la rigidez del tejido evaluado (6,14,38,57,58).

A diferencia de la población adulta, en los niños son pocos los estudios sobre elastosonografía tiroidea (16,59).

Se han descrito variaciones en la elasticidad del tejido tiroideo al igual que variaciones en la concentración de hormonas tiroideas y en el volumen de la glándula tiroidea en función de la edad del paciente. Se conoce que los niños muestran una mayor concentración de T3, TSH y mayor reconversión de T3 a T4 que los adultos. Los efectos de estos cambios hormonales sobre la elasticidad del tiroides no son del todo conocidos. Autores como Ceyhan et al, proponen que

CAPÍTULO 1: Introducción

estas variaciones puedan condicionar cambios en la elasticidad del tiroides con respecto a los valores obtenidos en el adulto(19,37,44,60).

Recientes estudios, han investigado los valores de elasticidad del tiroides en pacientes sanos y en pacientes con enfermedades tiroideas. Yurttutan y colaboradores proponen una velocidad de corte (Vc) de $0,54\pm 0,38$ KPa para tejido tiroideo normal respecto a partes blandas adyacentes, sin variaciones significativas asociadas a edad, sexo, IMC, peso o altura. Palabiyik et al, sí que obtienen diferencias significativas de la Vc evaluada mediante ARFI respecto a la edad, no existiendo diferencias con variables tales como el sexo o el lóbulo tiroideo sobre el que se realiza la medida (38,55). Otros estudios como el de Ariozi Habibi H, encuentra diferencias significativas en elasticidad tiroidea a partir de los 12 años, es decir, una vez ajustada la edad. En la literatura se ha descrito también, variabilidad de la elasticidad asociadas a género en población adulta (61).

La elasticidad del tiroides puede verse afectada si existe una afectación inflamatoria difusa de la glándula tiroidea como ocurre en la enfermedad de Graves o la tiroiditis de Hashimoto (19–21,37,38,43,55,62). Este hecho, permite que la elastosonografía se esté empezando a utilizar en la evaluación de estas enfermedades junto con la tradicional valoración del tamaño de la glándula tiroidea, usado tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de estos pacientes(37,63–65).

De igual forma, ante la presencia de una neoplasia (16). En los niños, los nódulos tiroides son menos habituales que en los adultos con una frecuencia descrita de 0,2-5,1%. Sin embargo, hasta 1 de cada 4 nódulos pueden ser

malignos en niños, lo que implica un riesgo de malignidad de entre 3 a 5 veces mayor respecto a los adultos (19,35,37–39,54). Aunque la elastosonografía puede ayudar a disminuir el número de biopsias que se han de repetir hasta en un 60%, según un estudio de Borysewicz-Sanczyk et al, no puede sustituirla por la variabilidad observada en las Vc de los nódulos malignos tiroideos (16,39,66).

La presentación de una neoplasia tiroidea en pediatría suele ser en un estado más avanzado que en la edad adulta, aunque el pronóstico es comparativamente favorable (39,67,68). Son más frecuentes las metástasis pulmonares y las adenopatías al diagnóstico en la población pediátrica (54,55).

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

CAPÍTULO 1: Introducción

3. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

Existen pocos artículos en la bibliografía consultada sobre elastosonografía tiroidea en niños. Como ya se ha expuesto, existen variaciones en la elasticidad de la glándula tiroidea conforme avanza la edad del paciente. Hallazgos que pueden ser debidos al incremento de volumen de la glándula, pero también a las variaciones en las concentraciones de T3, TSH y el incremento en la conversión de T3 a T4. Sin embargo, la influencia de estos hallazgos sobre la elasticidad del tiroides no ha sido del todo elucidados. Algunos autores, justifican en estos cambios la variabilidad existente entre los valores de Vc obtenidos en adultos con respecto a niños. Así siguiendo a autores como Ceyhan et al, la Vc de los niños sanos es menor que la de adultos sanos, $1,22 \pm 0,2$ m/s respecto a $2 \pm 0,40$ m/s. Sin embargo, en su propio estudio, la Vc muestra valores independientes con respecto a la edad y el volumen de la glándula tiroidea debido probablemente a que el 64,6% de su muestra presenta una edad inferior a los 12 años. Otros autores, sí que encuentran diferencias en la elasticidad según la edad (19,38). Esto es debido a que los estudios realizados muestran resultados contradictorios atribuibles probablemente a sus propias limitaciones entre las que destacan: sesgos de selección, ausencia de datos disponibles en pacientes de todas las edades, la distribución de la edad de los pacientes incluidos o el número de medidas de velocidad elastográfica empleado. Definir valores de normalidad de elastosonografía completamente estandarizados puede ayudar a la detección de enfermedades que afecten de forma difusa al tiroides condicionando estados de hipo e hipertiroidismo como es el caso de la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto.

En casos de enfermedades que asocien una afectación difusa del tejido tiroideo, como son la enfermedad de Graves o la tiroiditis de Hashimoto, la elasticidad de este va a variar. Ese cambio en la velocidad va a constituir una herramienta valiosa de ayuda al diagnóstico de estas enfermedades.

Son escasos los estudios de elastosonografía tiroidea en pacientes que sigan esta dirección y por el momento no se han descrito valores de corte ampliamente validados. Asimismo, existen diferencias entre los estudios consultados, en cuanto al número de toma de medidas de velocidad, la profundidad a la que se realizan, el tipo de elastosonografía empleada, la edad de la muestra incluida... Hallazgos que dificultan el uso de valores de Vc y justifican las diferencias en los resultados obtenidos (13,26,30,32). Asimismo, se plantea si conocer otras variables como el peso, la altura, el IMC, el sexo, volumen del tiroides, profundidad de las medidas, o el lóbulo tiroideo sobre el que se realizan las medidas puede condicionar una influencia significativa estadísticamente en la variación de los valores de elasticidad del tiroides.

Se ha descrito que la presencia de anticuerpos antiperoxidasa se asocia a una mayor afectación fibrótica del tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Sin embargo, no se ha podido elucidar si sucede igual con la presencia de anticuerpos antitiroglobulina. En la presente tesis, se plantea

CAPÍTULO 1: Introducción

también, si la presencia de ambos se asocia una variación en los valores de la elasticidad, así como si alteraciones en la ecoestructura de la glándula tiroidea asocian V_c mayores (28).

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

CAPÍTULO 1: Introducción

4. OBJETIVOS

4.1. Principales:

- Evaluar si existen diferencias en la Vc tiroidea de sujetos sanos y pacientes con patología tiroidea.
- Definir posibles diferencias estadísticamente significativas entre las Vc del lóbulo tiroideo izquierdo y el lóbulo tiroideo derecho
- Conocer los parámetros normales de Vc en la glándula tiroidea de pacientes sanos en edad pediátrica y si existen variaciones con la edad.

4.2. Secundarios:

- Evaluar si existen diferencias en la Vc de la glándula tiroidea en función de si se obtienen 6 medidas o 10 medidas en edad pediátrica.
- Valorar si el sexo, la altura, el peso, el volumen tiroideo (de cada lóbulo tiroideo y el total) así como la profundidad de las medidas, pueden variar los valores de Vc.
- Estudiar la relación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos y antiperoxidasa con alteraciones en la ecoestructura tiroidea y variaciones en la Vc.
- Valorar si alteraciones en la ecoestructura de la glándula tiroidea asocian Vc mayores.

CAPITULO II

MATERIAL Y MÉTODO

Capítulo II: Material y método

MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño del estudio. Población de referencia y población de estudio

Se ha realizado un estudio observacional y prospectivo, con finalidad descriptiva y analítica en la sección de radiología pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde septiembre de 2019 hasta febrero de 2021.

En el grupo de pacientes sanos se incluyeron 144 pacientes de manera no aleatorizada (88 niños y 106 niñas) menores de 18 años sin patología tiroidea conocida y con alteraciones hormonales tiroideas que acudieron al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, a realizarse una ecografía de cualquier parte del cuerpo y cuyos padres accedieron a que se les realizase un estudio de ecografía y elastosonografía tiroidea asociado.

El grupo de pacientes enfermos incluyó a 50 pacientes menores de 18 años (36 niñas y 14 niños) que acudieron a realizarse una ecografía tiroidea por alteraciones tiroideas en analítica y cuyos padres accedieron a completarla con elastosonografía (figura 12).

Los datos obtenidos son confidenciales según establece la Ley Orgánica de Protección de datos de Carácter Personal 15/99.

Se obtuvo el consentimiento oral de los padres o tutores legales de los niños participantes, sin necesidad de consentimiento escrito al tratarse de una técnica diagnóstica (elastosonografía) que está sistemáticamente protocolizada en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y no entraña riesgos añadidos para el paciente.

2. Criterios de selección de la muestra

2.1. Grupo de pacientes sanos:

-Pacientes menores de 18 años sin patología tiroidea conocida que acuden al centro a realizarse una ecografía de cualquier índole.

2.2. Grupo de pacientes enfermos:

-Pacientes menores de 18 años con alteraciones hormonales analíticas bien por hipertiroidismo o por hipotiroidismo.

Capítulo II: Material y método

2.3. Ambos grupos:

- Realización de ecografía y elastosonografía completa.
- Consentimiento verbal para la realización del estudio completo de ecografía y elastosonografía.

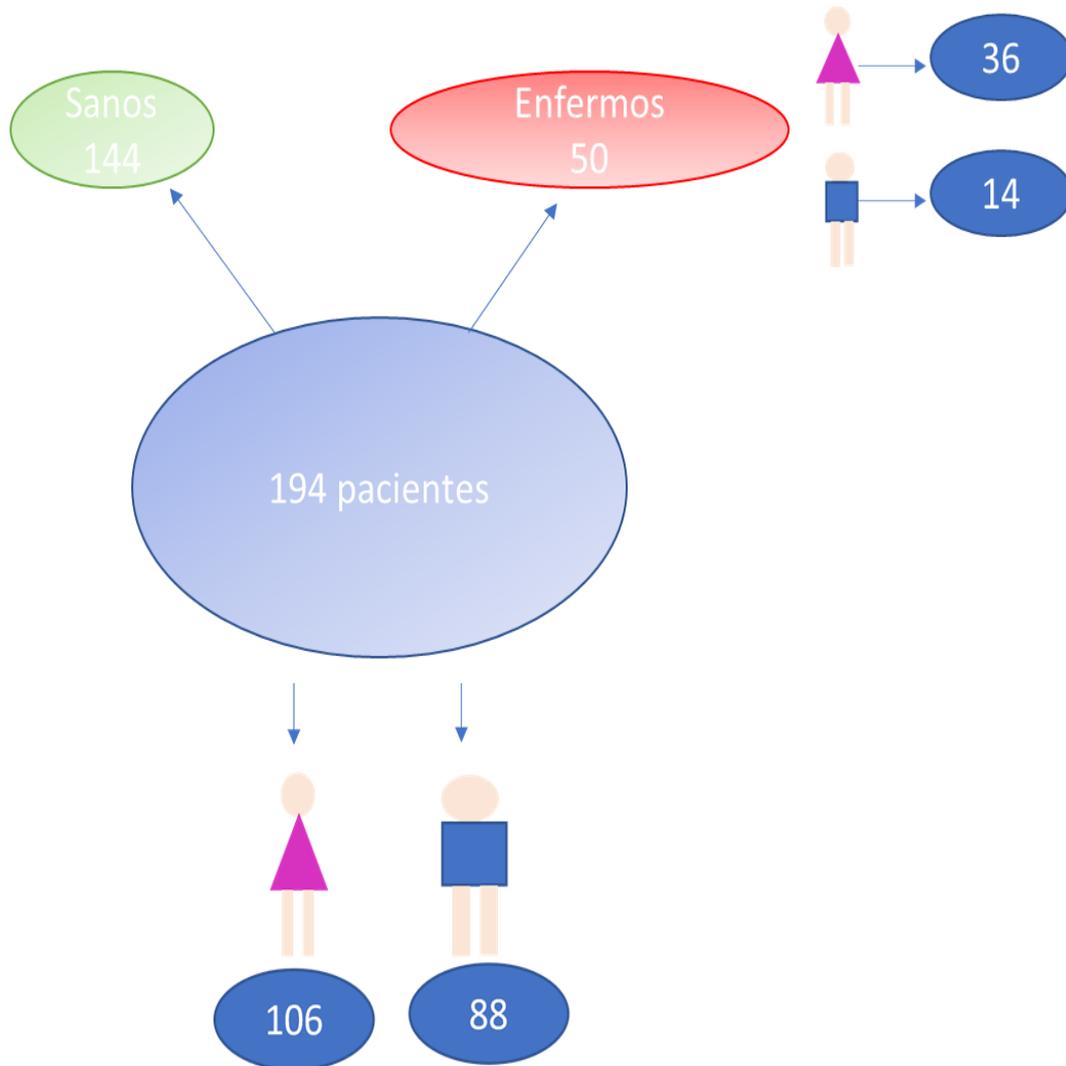


Figura 12. Esquema de pacientes incluidos en el estudio

3. Criterios de exclusión de ambos grupos

-Se excluyen los pacientes que se encontraban agitados en el momento de realizar la ecografía, lo cual impide realizar una medida eficaz de la velocidad de corte en elastosonografía.

Capítulo II: Material y método

4. Recogida de datos

Para la realización de este estudio se empleó un ecógrafo de la marca Siemens, modelo Acuson S3000 (figura 13).

Los pacientes incluidos, se colocaron en decúbito supino con el cuello hiperextendido sobre una camilla en la sala de ecografía. A todos ellos, se les realizó una ecografía de tiroides utilizando un transductor lineal de alta frecuencia de 18MHz, con el cual se realizaron 5 medidas de Vc en plano longitudinal en cada lóbulo tiroideo (figura 14) sobre un mapa de color (2D shear wave elastography). Se comprobó mediante mapa de calidad que las medidas realizadas cumplían un intervalo de confianza óptimo (mapa color verde). Se midió la longitud de cada lóbulo tiroideo obteniéndose el volumen mediante la fórmula(69):

$$\frac{\text{Ancho} \times \text{alto} \times \text{largo} \times \pi}{6}$$

Se anotaron datos de sexo, edad, peso, altura, profundidad a la que se les realizó la medida y ecoestructura de la glándula tiroidea. Las medidas de Vc fueron tomadas por una única radióloga con dos años como radióloga pediátrica al inicio del estudio y 3 al finalizarlo.

Se revisó la historia clínica de los pacientes que tenían alteraciones hormonales tiroideas conocidas y a los que se les solicitó ecografía, anotándose si en las analíticas que se les habían realizado de forma programada disponían de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa.

Se creó una tabla de datos anonimizada, en la que se anotaron peso, edad, altura, IMC, volumen tiroideo, media de 3 y 5 medidas por cada lóbulo, la media del total de 6 y 10 medidas, la profundidad de las medidas, presencia de alteraciones en la ecoestructura de la glándula y de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina.

Capítulo II: Material y método



Figura13. Sala de ecografía de radiología infantil con ecógrafo modelo Acuson S3000.

Capítulo II: Material y método



Figura 14. Sonda lineal de alta frecuencia (18L6 Mhz)

5. Variables de estudio.

Con los objetivos de la presente tesis y considerando las características de la metodología del estudio con finalidad analítico-descriptiva, se han diseñado las siguientes variables (Tabla 1, 2, 3).

El cálculo de la Vc constituye la variable dependiente de esta tesis. No obstante, se estudian otras variables con el fin de ser utilizadas como factores de estudio.

VARIABLE GENERALES	MEDIDA
Edad	Años
Altura	Centímetros
Sexo	Niña o niño
Peso	Kilogramos
Índice de masa corporal	Kg/m ²
Estado del paciente	Sano o enfermo

Tabla 1: Variables generales con modalidad de medida

Capítulo II: Material y método

VARIABLES ECOGRAFICAS	MEDIDA
Ecoestructura de la glándula tiroidea	Normal o alterada
Vc en LTD	m/s
Vc en LTI	m/s
Vc tiroidea	m/s
Profundidad de la medida	centímetros
Volumen de la glándula tiroidea	mililitros

Tabla 2: Variables ecográficas con modalidad de medida

VARIABLES DE LABORATORIO	MEDIDA
Anticuerpos antiperoxidasa	Positivo o negativo
Anticuerpos antitiroglobulina	Positivo o negativo

Tabla 3: Variables de laboratorio con modalidad de medida

6. Análisis estadístico.

Los datos de las variables estudiadas se recogieron en una tabla de Excel desde donde se exportaron al programa informático SPSS 24.0 para su análisis estadístico.

En primer lugar, se realizó una estadística descriptiva de los datos obtenidos. Las variables cuantitativas, se expresaron con el valor de la media aritmética como medida de tendencia central y la desviación típica como medida de dispersión con un intervalo de confianza del 95% y con el rango entre paréntesis.

Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas.

Se realizó un contraste de igualdad de medias mediante el test de T de Student para comparar variables cuantitativas y variables cualitativas dicotómicas.

Capítulo II: Material y método

Se empleó el test de correlación de Pearson para valorar la relación entre variables cuantitativas tales como la Vc, la edad, el peso, la altura, el IMC, el volumen y la profundidad a la que se realizaron las medidas de Vc.

Se realizó una curva ROC con los resultados obtenidos y un normograma de Fagan.

Se calculó la probabilidad pretest de padecer la enfermedad en base a los hallazgos de Vc de corte obtenidos mediante la elastosonografía.

Capítulo III:

RESULTADOS

Capítulo III: Resultados

RESULTADOS

1. Características generales de la muestra de estudio

Se obtuvo un total de 194 pacientes, de los cuales 144 no tenían alteraciones tiroideas conocidas (74,2%) y 50 si las tenían (25,8%). Del total de la muestra, 88 eran niños y 106 eran niñas, lo que supone una diferencia de sexos del 45,4% frente a un 54,6% (figuras 15-17 y tabla 4). De los 50 pacientes que tenían alteraciones tiroideas, 13 eran niños y 37 niñas (figura 17). De los pacientes sanos; 75 eran niñas y 69 niños.

Distribución del estado de los sujetos de la muestra

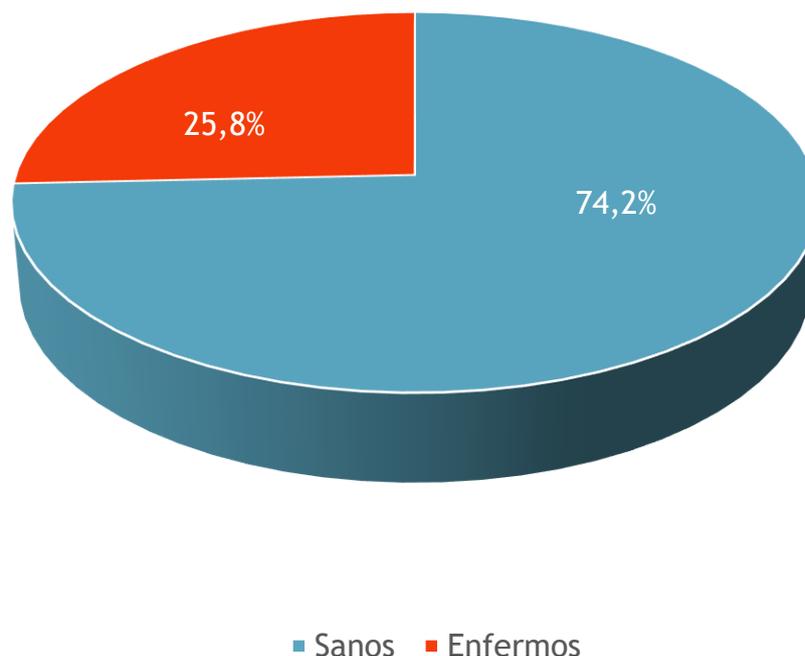


Figura 15. Diagrama sectorial que muestra la distribución de frecuencias de la variable estado de los pacientes incluidos en el estudio.

Capítulo III: Resultados

Distribución de la muestra por sexos

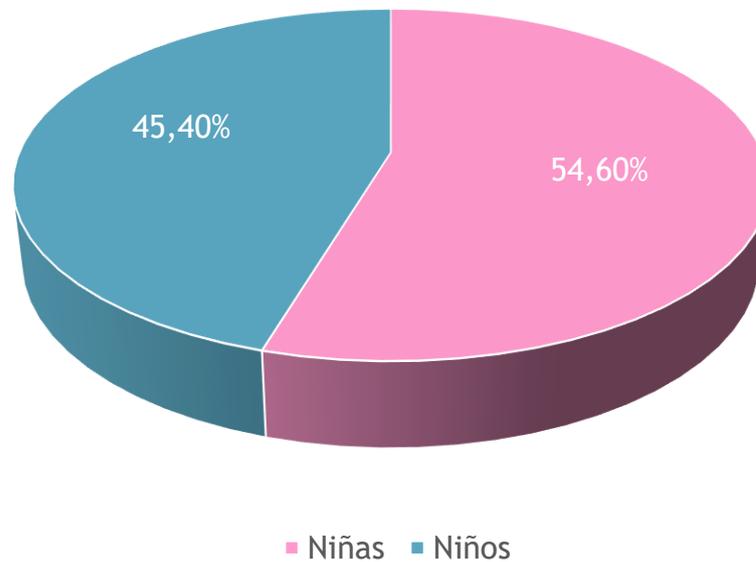


Figura 16. Diagrama sectorial con la distribución de la muestra por sexos.

Distribución por sexos de pacientes con alteraciones tiroideas

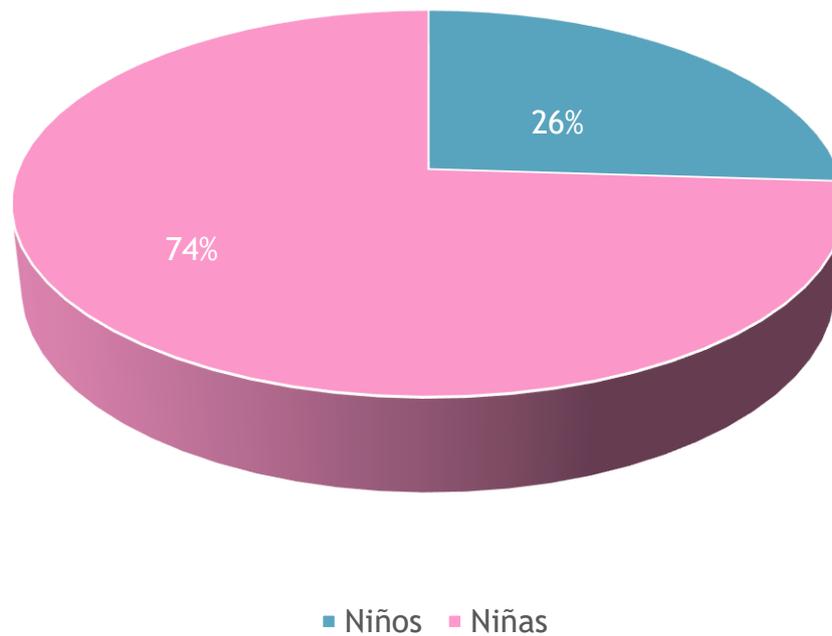


Figura 17. Diagrama sectorial con la distribución de los pacientes con alteraciones tiroideas en función del sexo.

Capítulo III: Resultados

	Sanos	Enfermos	
Niños	75	13	88
Niñas	69	37	106
Total	144	50	194

Tabla 4: Distribución del total de la muestra según variable sexo y estado.

La media de edad de los pacientes incluidos en la muestra fue de $8,79 \pm 3,71$ años con un rango entre 1 y 17 años. El resto de las variables descriptivas se muestran en tabla 5.

	N	Max	Min	$\bar{X} \pm DE$
Edad	194	1	17	$8,79 \pm 3,71$
Peso	178	8,9	111,1	$36,34 \pm 18,46$
Altura	155	48	185	$135,86 \pm 24,75$
IMC	155	2,48	137,73	$20,19 \pm 13,95$

Tabla 5: Variables edad, peso, altura e IMC expresado en $\bar{X} \pm DE$, con valores máximos (Max), mínimos (Min) y total de sujetos de la muestra (N).

2. Datos ecográficos

Se calcularon los volúmenes de ambos lóbulos tiroideos por separado, así como el volumen total de la glándula. Se despreció el volumen del istmo.

Capítulo III: Resultados

Se obtuvieron 3 y 5 medidas de Vc en cada lóbulo tiroideo, así como el total de 6 y 10 medidas en la glándula tiroidea.

Se calculó la media de la profundidad a la que se realizaban las 5 y las 3 medidas de Vc, así como la media total de la profundidad a la que se realizaron las 10 y las 6 medidas. Se exponen todos los datos mencionados en las tablas 6-8.

La ecoestructura de la glándula fue normal en todos los pacientes sanos mientras que, del total de los 50 pacientes enfermos, 42 mostraron una ecoestructura alterada (figura 18).

	N	Min	Max	$\bar{X} \pm DE$
Volumen LTD	194	0,16	24,05	2,66 \pm 2,67
Volumen LTI	194	0,21	14,53	2,33 \pm 2,26
Volumen total tiroides	194	0,44	36,94	4,87 \pm 4,61

Tabla 6. Variables descriptivas: volumen tiroideo del LTD, LTI y ambos lóbulos expresadas en mililitros tal y como recomienda Viduetsky A (70).

Capítulo III: Resultados

	PACIENTES	N	MIN	MAX	$\bar{X} \pm DE$
Vc de 5 medidas en LTD	TOTALES	194	1,27	3,06	1,83±0,32
	SANOS	144	1,27	2,54	1,75±0,26
	ENFERMOS	50	1,36	3,06	2,05±0,38
Vc de 5 medidas en LTI	TOTALES	194	1,3	2,93	1,85±0,33
	SANOS	144	1,34	2,68	1,75±0,25
	ENFERMOS	50	1,3	2,93	2,13±0,38
Vc de 3 medidas en LTD	TOTALES	194	1,24	3,11	1,82±0,341
	SANOS	144	1,24	2,6	1,75±0,28
	ENFERMOS	50	1,28	3,11	2,05±0,39
Vc de 3 medidas en LTI	TOTALES	194	1,25	3,05	1,83±0,35
	SANOS	144	1,25	2,48	1,73±0,26
	ENFERMOS	50	1,27	3,05	2,13±0,41
Vc de 10 medidas	TOTALES	194	1,38	2,88	1,84±0,29
	SANOS	144	1,38	2,47	1,75±0,21
	ENFERMOS	50	1,42	2,88	2,09±0,34
Vc de 6 medidas	TOTALES	194	1,33	2,91	1,83±0,30
	SANOS	144	1,33	2,48	1,75±0,21
	ENFERMOS	50	1,40	2,91	2,09±0,35

Tabla 7. Variables descriptivas ecográfica Vc media de 5,3, 10 medidas en LTD, LTI y media de ambos.

Capítulo III: Resultados

	N	Min	Max	$\bar{x} \pm DE$
Profundidad 3 medidas en LTD	194	0,78	2,07	1,25 \pm 0,28
Profundidad de 3 medidas en LTI	194	0,70	2,12	1,26 \pm 0,28
Profundidad de 5 medidas en LTD	194	0,84	3,04	1,27 \pm 0,29
Profundidad de 5 medidas en LTI	194	0,72	3,84	1,28 \pm 0,33
Profundidad de 10 medidas	194	1,09	2,31	1,47 \pm 0,22
Profundidad de 6 medidas	194	1,10	2,46	1,57 \pm 0,23

Tabla 8: Variable descriptiva profundidad de 3 y 5 medidas en LTD y LTI, así como 6 y 10 medidas de profundidad en ambos lóbulos

Capítulo III: Resultados

Ecoestructura de la glándula tiroidea en pacientes enfermos

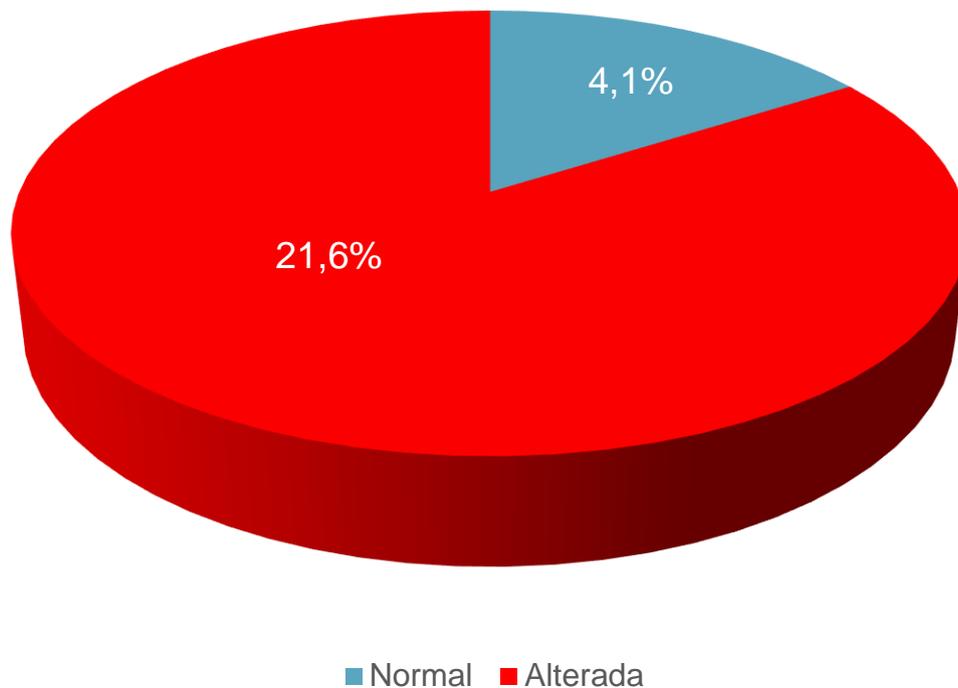


Figura 18. Diagrama sectorial que muestra la frecuencia de presentación de alteración de la ecoestructura de la glándula tiroidea en pacientes enfermos.

Capítulo III: Resultados

3. Datos de laboratorio

Se revisó la analítica realizada de los pacientes enfermos, observándose que los anticuerpos antiperoxidasa fueron positivos en 37 pacientes, negativos en 12 e indeterminados en 1, lo que supone que hasta un 19,1% de los pacientes enfermos fueron antiperoxidasa positivos. Los anticuerpos antitiroglobulina fueron positivos en 36 pacientes y negativos en 14, lo que implica que un 18,6% de los pacientes enfermos presentaron anticuerpos antitiroglobulina (Tabla 9).

Anticuerpos	Positivo	Negativo	Indeterminado
Antiperoxidasa	37	12	1
Antitiroglobulina	36	14	0

Tabla 9: Enfermos con anticuerpos antiperoxidada y antitiroglobulina.

4. Resultados de la estadística analítica

En primer lugar, se evaluó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en función de si se obtenían 6 o 10 medidas (3 y 5 por cada lóbulo tiroideo). Se obtuvieron diferencias significativas en los grupos de 3 y 5 medidas tanto de manera global, como desglosando los pacientes en dos grupos (sanos y enfermos) con una $p < 0,001$. Los valores de Vc obtenidos en cada caso son mínimamente mayores en los grupos de 5 medidas frente a los de 3, tal y como se muestra en la tabla 7. Puesto que existen diferencias estadísticamente significativas, se ha tomado como valor para el resto del análisis estadístico la media de 5 valores en cada lóbulo tiroideo y la media global de 10 valores.

Se observaron diferencias significativas con un valor de $p < 0,001$ en cuanto a la medida de las Vc media en ambos lóbulos tiroideos, tanto de pacientes sanos como de enfermos, obteniéndose valores de Vc más bajos en el LTD respecto del izquierdo, de forma que la Vc del LTD fue de $1,83 \pm 0,32$ [1,27-3,06], respecto a la Vc del LTI $1,85 \pm 0,33$ [1,3-2,93].

Si desglosamos a la muestra en pacientes sanos y pacientes enfermos, evidenciamos que también existen diferencias significativas entre lóbulos, siendo las Vc mínimamente mayores en pacientes sanos en el LTD y en

Capítulo III: Resultados

enfermos mínimamente mayores en LTI, con una $p < 0.001$; los valores se reflejan en la tabla 7.

Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las medias obtenidas en sujetos sanos frente a enfermos, en ambos lóbulos tiroideos y en la media total de medidas, presentando los pacientes enfermos, velocidades mayores con un valor de $p < 0,001$.

La media de 5 medidas de Vc en pacientes sanos en el LTD fue de $1,75 \pm 0,26$ [1,27-2,54] m/s frente a $2,05 \pm 0,38$ [1,36-3,06] m/s de pacientes enfermos. La media de 5 medidas de Vc en LTI fue de $1,75 \pm 0,24$ [1,34-2,68] m/s en sanos frente a $2,13 \pm 0,38$ [1,3-2,93] m/s en enfermos. Por último, la media de 10 medidas de Vc en ambos lóbulos tiroideos fue de $1,75 \pm 0,21$ [1,38-2,47] m/s en sanos frente a $2,09 \pm 0,34$ [1,42-2,88] m/s en enfermos.

Respecto a los volúmenes, se detectaron diferencias significativas en tamaño respecto a los niños sanos y con patología tiroidea con una $p < 0,001$, siendo los volúmenes de los tiroides de niños con patología mayores que los de los niños sanos, $8,97 \pm 7,10$ ml respecto a $3,44 \pm 1,85$ ml (figura 19).

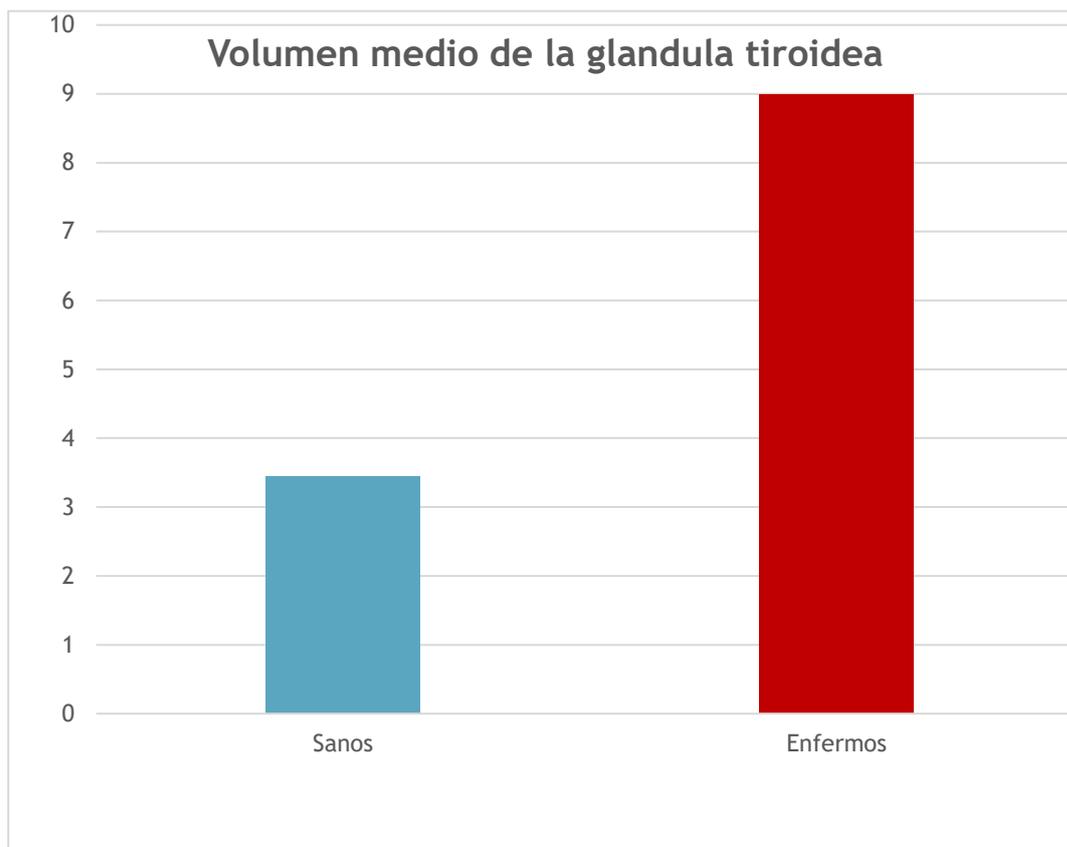


Figura 19. Diagrama con volumen medio de la glándula tiroidea, mayor en pacientes enfermos que en sanos con una media de $8,97 \pm 7,11$ ml respecto a $3,44 \pm 1,86$ ml.

Capítulo III: Resultados

Se calculó la relación entre la Vc con el volumen del LTD, el del LTI y el volumen del total de la glándula tiroidea con el índice de correlación de Pearson en función del estado del paciente (sano o enfermo) obteniéndose una correlación positiva entre los valores de Vc y el volumen de glándula tiroidea (figura 20).

En pacientes sanos, se obtuvo una correlación positiva entre la Vc del LTD con su volumen con $r=0,79$ (correlación fuerte), Vc del LTI con su volumen de $0,237$ y respecto al total de Vc con el volumen glandular total la correlación arrojó un valor de $r=0,411$ ($p<0.05$).

En el grupo de pacientes enfermos, se obtuvo una tendencia positiva entre la Vc del LTD y su volumen ($p=0.054$) con una $r=0.27$ y correlaciones estadísticamente significativas ($p<0.05$) respecto a las Vc del LTI y su volumen con $r=0,48$ y Vc total respecto al volumen total de $0,42$.

En lo referido a las profundidades a las que se le realizaron las medidas en ambos grupos, empleando el test de la T de Student, no se encontraron diferencias significativas en la profundidad a la que se tomaron las medidas en LTD con un valor de $p=0,292$, sin embargo, sí que se obtuvieron diferencias en las profundidades en las que se adquirió la Vc en LTI con una $p=0,016$, tomándose en tiroides patológicos a mayor profundidad ($1,38 \pm 0,48$ respecto a $1,25 \pm 0,26$ mm).

Además, se encontró una correlación positiva entre la Vc y la profundidad a la que se realizaron las medidas en LTI y en el total de medidas con $r=0,16$ y $r=0,6$, no existiendo correlación significativa en LTD.

Respecto a la ecoestructura del parénquima de la glándula tiroidea (homogénea o heterogénea), el T de Student, arrojó diferencias significativas en las Vc, de manera que, el parénquima tiroideo heterogéneo presentó velocidades mayores que el homogéneo, así en LTD de tiroides de ecoestructura heterogénea la de Vc fue $2,11 \pm 0,38$ m/s respecto a $1,75 \pm 0,25$ m/s de los tiroides de ecoestructura homogénea. De igual forma ocurre en el LTI con valores de Vc de $2,18 \pm 0,22$ m/s frente a $1,75 \pm 0,25$ m/s y si consideramos a la glándula tiroidea en su conjunto total con Vc de $2,15 \pm 0,32$ m/s frente a $1,75 \pm 0,22$ m/s con un valor de $p = 0,006$, $0,005$ y $0,011$ respectivamente.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, de forma que los niños enfermos tenían edades ligeramente mayores a los niños sanos ($10,98 \pm 3,61$ respecto a $8,02 \pm 3,44$ años). De igual forma, ocurría con las variables de peso y altura, los tiroides de pacientes sanos corresponden a pacientes con menos peso y altura que los pacientes patológicos con un valor de $p<0,001$ para ambas variables.

Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto al IMC en los grupos de pacientes sanos y patológicos con una $p=0,81$.

Capítulo III: Resultados

En función de la variable sexo, se objetivaron diferencias en la Vc del LTD, LTI y de la media de 10 medidas siendo la Vc mayor en niñas respecto a niños con un valor de $p=0,03$, de $0,009$ y $0,007$ respectivamente. La media total de Vc de las mujeres fue de $1,89 \pm 0,3$ [1,38-2,88] m/s y la de hombres de $1,78 \pm 0,27$ [1,39-2,68]m/s. En LTD, la Vc media fue de $1,88 \pm 0,34$ [1,27-3,06] m/s en mujeres y de $1,78 \pm 0,29$ [1,27-2,71]m/s en hombres. En el LTI en mujeres fue de $1,9 \pm 0,35$ [1,36-2,92] m/s y en los hombres de $1,78 \pm 0,29$ [1,3-2,93] m/s.

En lo referido al resto de parámetros cuantitativos evaluados, se encontraron diferencias significativas del volumen entre sexos con respecto al volumen del LTD, LTI, y volumen total de la glándula tiroidea con unos valores de $p = 0,013$, $0,008$ y $0,008$. Se obtuvo un volumen medio del LTD en varones de $2,14 \pm 1,43$ ml y de $3,09 \pm 3,31$ ml en niñas. En el LTI se encontró un volumen medio de $1,85 \pm 1,42$ cm³ en niños y de $2,72 \pm 2,72$ ml en niñas. El volumen total medio de ambos lóbulos tiroideos fue de $3,91 \pm 2,51$ ml en niños y de $5,65 \pm 5,70$ ml en niñas (figura 20).

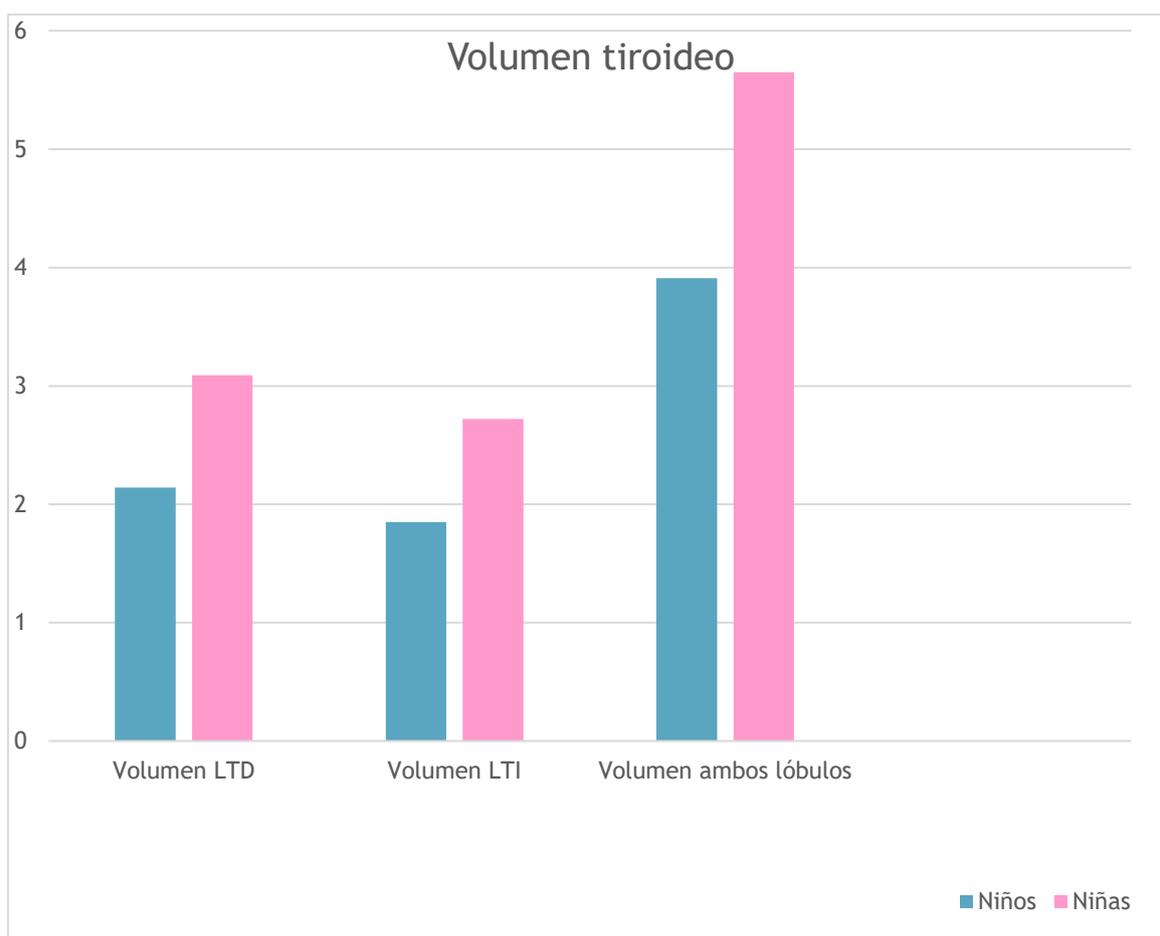


Figura 20. Diagrama que muestra el volumen tiroideo en cada lóbulo y la media en la glándula

Capítulo III: Resultados

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas respecto a sexos y la profundidad a la que se tomaron las medidas, ni tampoco respecto a la edad, peso, altura ni IMC, con un valor de $p=0,5, 0,9, 0,06, 0,07$ y $0,3$ respectivamente.

Mediante el índice de correlación de Pearson se obtuvo una correlación positiva entre la Vc media y la edad, tanto en el LTD, como en el LTI y el total de la glándula ($r=0,53, 0,45$ y $0,55$ respectivamente).

En lo referido al peso, también existe una correlación positiva considerando a ambos lóbulos por separado y en su conjunto (en el LTD $r=0,38$, en el LTI $r=0,41$ y $r=0,44$ en ambos lóbulos).

Respecto a la altura se obtuvo una correlación positiva en ambos lóbulos y en el total de la glándula tiroidea con valores de $r=0,44$ en LTD, $r=0,42$ en LTI y de $r=0,48$ en ambos lóbulos.

La correlación del IMC con la Vc no fue estadísticamente significativa en ningún caso.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas de la Vc del LTD, LTI y de la media de ambos, en los individuos con anticuerpos antitiroglobulina positivos, frente a los que no los tenían. Se obtuvo una Vc en el LTD de $2,15 \pm 0,35$ m/s, $2,26 \pm 0,31$ m/s en LTI y total de $2,2 \pm 0,28$, mientras que en los niños con antitiroglobulina negativos las Vc fueron de $1,8 \pm 0,36$ m/s en LTD, $1,81 \pm 0,35$ m/s en LTI y Vc total de $1,81 \pm 0,31$ con unos valores de $p < 0,005$

En los pacientes con anticuerpos antitiroperoxidasa positivos, se obtuvieron Vc más elevadas en LTD y en la media de ambos lóbulos con unos valores medios en pacientes enfermos de $2,11 \pm 0,35$ m/s en LTD con un valor de $p=0,006$, frente a $1,79 \pm 0,28$ m/s en pacientes sanos y valores de Vc total de $2,14 \pm 0,3$ m/s en pacientes enfermos frente a $1,88 \pm 0,31$ m/s en sujetos sanos.

En el LTI no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,091$)

El rendimiento de la elastosonografía se objetivó mediante curvas ROC para Vc del LTD, LTI y la media de ambos obteniendo un área bajo la curva de $0,742 \pm 0,042$ ($0,659-0,823$), $0,806 \pm 0,04$ ($0,725-0,883$) y $0,805 \pm 0,41$ ($0,725-0,884$) respectivamente tal y como se muestra en la figura 21.

Capítulo III: Resultados

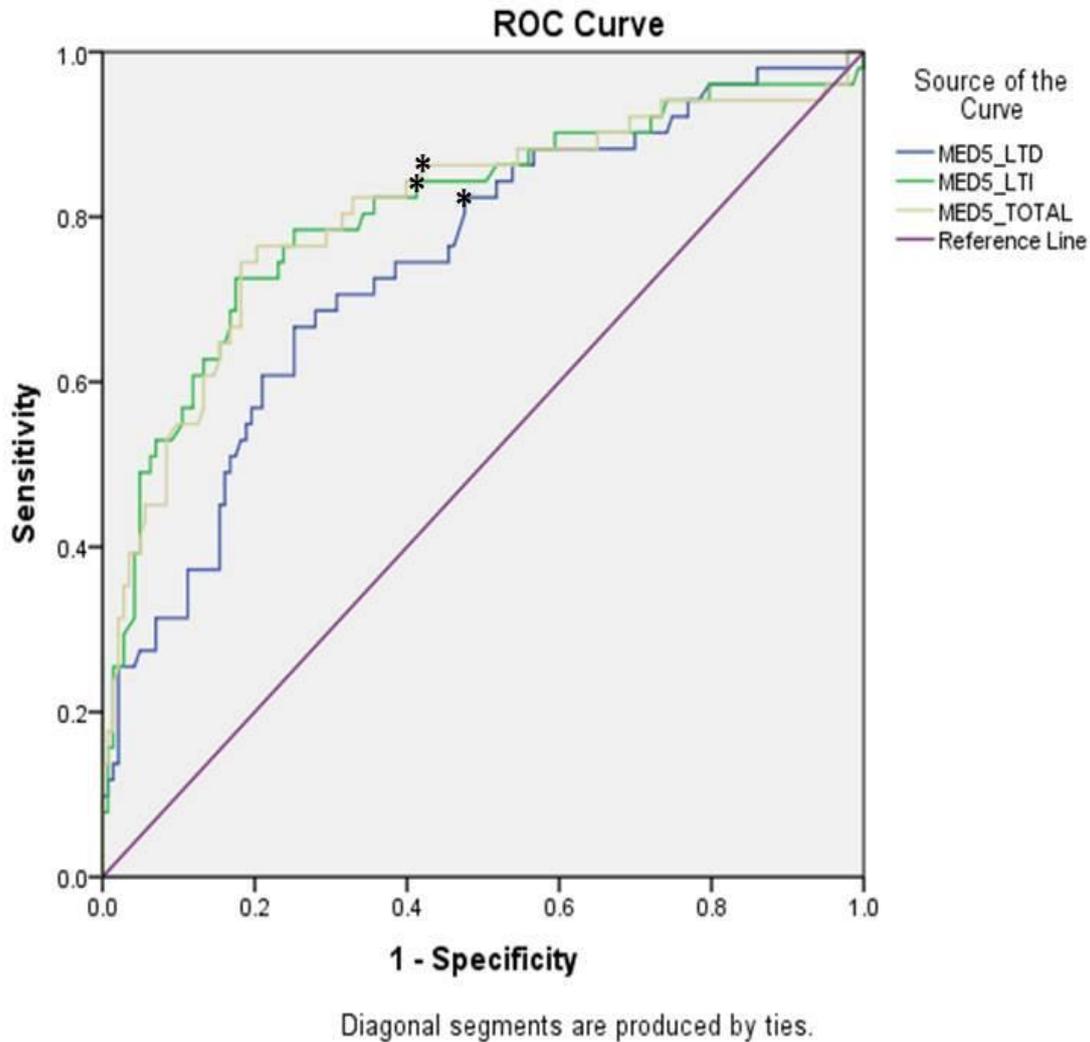


Figura 21. Curva ROC para Vc del LTD, LTI y glándula tiroidea total.

Se ha establecido el valor de corte para afectación tiroidea difusa en niños de 1,75m/s tanto en el LTD, como en el LTI y en el total de la glándula, de tal manera que valores inferiores serían considerados normales. Además, se calculó la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos del valor de corte en cada lóbulo por separado y en total de la glándula, obteniéndose unos valores con $S=0,84$, $E=0,53$, $VPP=0,38$ y $VPN=0,9$ en LTD. En el LTI los valores asociaron una $S=0,84$, $E=0,59$, $VPP=0,42$ y $VPN=0,91$ y en el total de la glándula se obtuvo una $S=0,86$, $E=0,58$, $VPP=0,42$ y $VPN=0,92$. (figura 22, 23).

Capítulo III: Resultados

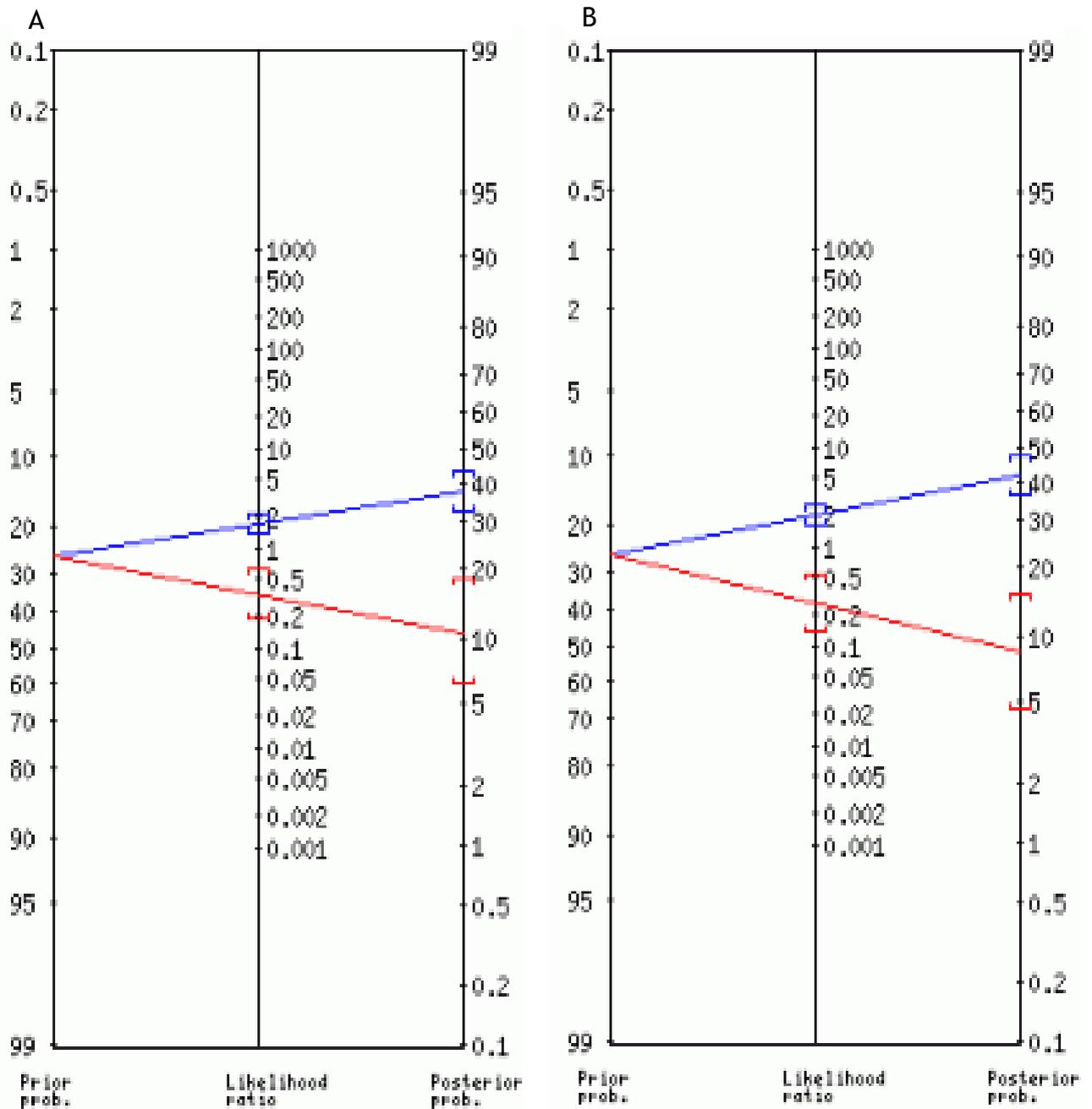


Figura 22. Normograma de Fagan para LTD en A y LTI respectivamente en B.

Capítulo III: Resultados

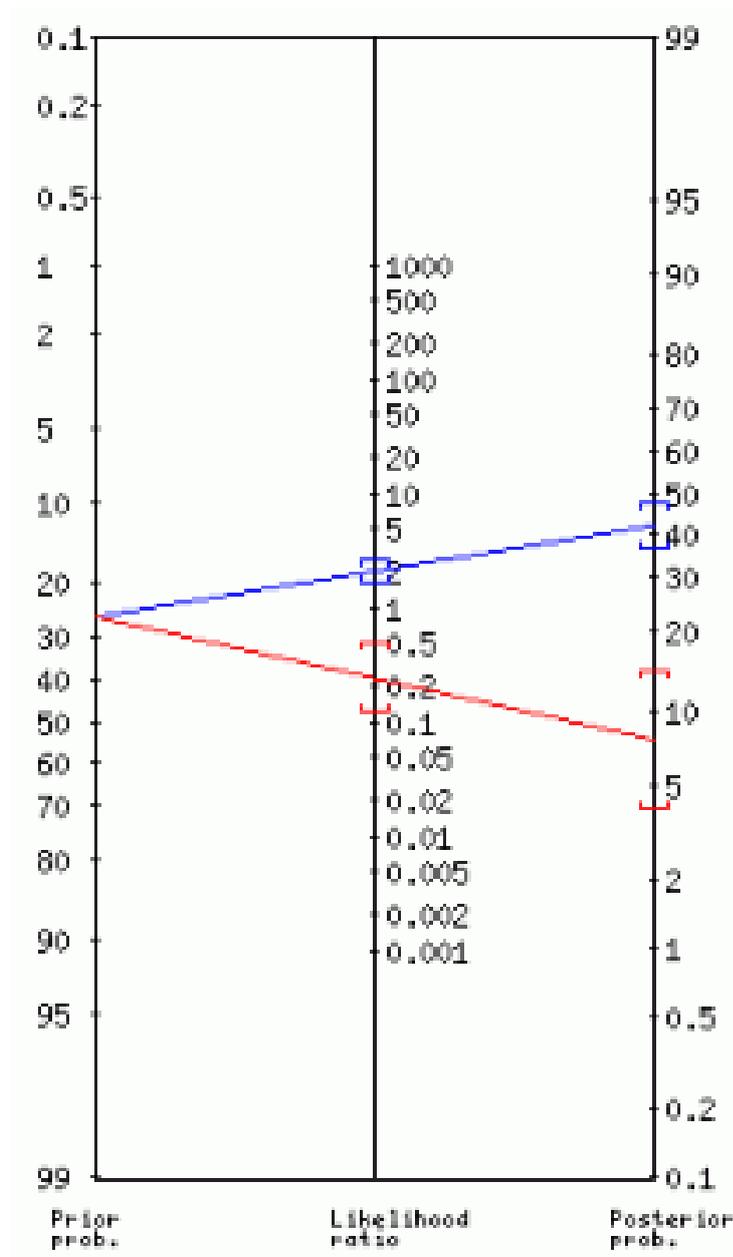


Figura 23. Normograma de Fagan para el total de la glándula tiroidea.

Capítulo IV:

DISCUSIÓN

LIMITACIONES

CONCLUSIONES

Capítulo IV: DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La ecografía desarrolla un papel fundamental en la evaluación de enfermedades que afecten de forma difusa a la glándula tiroidea en pediatría, en las cuales, la valoración del tamaño y de la ecoestructura del tiroides mediante el modo B, constituyen parámetros esenciales tanto en el seguimiento como en el diagnóstico. Sin embargo, la ecografía en modo B, no es suficiente por si sola para llegar en muchas ocasiones a diagnosticar estas entidades de forma fidedigna.

En los últimos años, la elastosonografía ha emergido como herramienta útil en el valor sobreañadido que aporta la valoración de la elasticidad de los tejidos frente al modo B.

La elastosonografía cuantitativa o shear wave elastography es capaz de determinar la elasticidad de una región de interés en un órgano diana empleando pulsos de ultrasonidos de corta duración, que generan un desplazamiento de los tejidos blandos cuantificable mediante la fórmula del módulo de Young y expresada en m/s o kilopascales (19,59,71,72).

Los estudios de elastosonografía tiroidea en niños y adolescentes son pocos y muestran resultados contradictorios, siendo escasa la bibliografía que evalúa la utilidad de la elastosonografía en la valoración de enfermedades que afecten de forma difusa a la glándula tiroidea en población pediátrica (72). Estas entidades constituyen un problema de importancia creciente en niños y adolescentes, donde el diagnóstico precoz es clave para su crecimiento y desarrollo (73).

En la presente tesis doctoral, se ha evaluado la elasticidad de la glándula tiroidea mediante 2D shear wave elastography de pacientes menores de 18 años sanos y con estados de hiper o hipotiroidismo, secundarios a patologías que afectan de forma difusa a la glándula tiroidea como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, o la tiroiditis subaguda. En estas patologías, se producen alteraciones histológicas que condicionan cambios en la elasticidad del tiroides.

En la tiroiditis de Hashimoto, se produce una infiltración linfocitaria intersticial y fibrosis variable del intersticio celular que condiciona un incremento en la V_c de la glándula tiroidea que se correlaciona con el grado de fibrosis (37,48,74,75). Ese grado de fibrosis puede ser cuantitativamente evaluado mediante elastosonografía, considerándose que la fibrosis acelera la propagación de la velocidad de la onda de ultrasonido (37). De igual forma, en la enfermedad de Graves, se puede producir una hipertrofia de las células

Capítulo IV: DISCUSIÓN

foliculares, con infiltración linfocitaria, disminución coloide e hipervascularización con grados variables de infiltrado linfoide. Autores tales como Sporea et al, concluyen que no es posible diferenciar entre enfermedades que afecten de forma difusa al tiroides mediante elastografía. Tampoco se han encontrado estudios en la bibliografía consultada que determinen un valor determinado de corte para discriminar entre estadios de fibrosis leve del parénquima tiroideo y de inflamación, ya que en los casos de tiroiditis, como consecuencia de la inflamación, también se puede ver alterada la Vc (21,38,72).

En nuestro estudio, se calculó la Vc media de 5 medidas en cada lóbulo tiroideo, con un total de 10 medidas en el total de la glándula, y una comparativa calculándose la Vc media de 3 medidas en cada lóbulo con un total de 6 medidas con el objetivo de valorar si existían diferencias significativas al disminuir el número de medidas. Se obtuvieron diferencias tanto en el LTI, como en el LTD y el total de la glándula con unos valores de $p < 0,001$. Por tanto, no parece conveniente reducir el número de medidas en la elastosonografía tiroidea, probablemente por la heterogeneidad de la elasticidad del parénquima tiroideo y con el objetivo de obtener una Vc más fidedigna. Hasta la fecha, no se ha encontrado en la bibliografía consultada, ningún estudio que evalúe la diferencia en la Vc en función del número de medidas efectuadas en niños y adolescentes. Sin embargo, si se encuentra variabilidad en cuanto al número de medidas de Vc efectuadas. Autores como Yutturtan, Uysal, Kandermili, Habibi o Vlad, efectúan únicamente 3 medidas de Vc, mientras que el resto de los autores consultados obtienen 5 medidas (37,39,71,76). Únicamente Sporea et al, estudia en adultos, la posible diferencia entre coger 10 medidas de Vc en cada lóbulo tiroideo respecto a coger 5, concluyendo que es suficiente con coger únicamente 5. No obstante, en su estudio incluye pacientes adultos sanos, con enfermedad de Graves y con tiroiditis de Hashimoto, en ninguno de los grupos obtuvo diferencias significativas con valores de $p = 1, 0,6$ y $0,7$ respectivamente.

Debido a que existen diferencias significativas acorde con nuestros resultados en función del número de medidas, el análisis de los resultados se efectuó teniendo en cuenta las 5 medidas de Vc por cada lóbulo tiroideo y en el total de la glándula.

Según los resultados obtenidos, los pacientes enfermos presentan valores de Vc mayores que pacientes sanos con independencia del lóbulo tiroideo evaluado y en el total de la glándula con un valor de $p < 0,001$. De forma que, en pacientes enfermos en el total de la glándula, se obtiene un valor de Vc medio total de $2,09 \pm 0,34$ [1,42-2,88] m/s respecto de $1,75 \pm 0,21$ [1,33-2,48] m/s. En el LTD el valor de Vc de pacientes enfermos fue de $2,05 \pm 0,38$ [1,36-3,06] m/s y de $1,75 \pm 0,26$ [1,27-2,54] m/s. En el LTI, los valores de Vc en enfermos fueron de $2,13 \pm 0,38$ [1,3-2,93] m/s.

Capítulo IV: DISCUSIÓN

Nuestros resultados, coinciden con los hallados en el estudio de Cepeha et al, donde también se encontraron diferencias entre los niños sanos con respecto a los enfermos, aunque con un tamaño muestral menor que en el de nuestro estudio. Autores como Fukuara, encontraron mayores V_c en pacientes enfermos, sin embargo, obtuvieron las medidas en plano axial, mientras que en nuestro estudio se calculó en plano longitudinal acorde con la mayoría de la bibliografía consultada y con el objetivo de evitar en la medida de lo posible artefactos atribuibles a la presencia de la tráquea y de las carótidas (72). También, encontraron diferencias entre la V_c de pacientes enfermos con respecto a sanos autores como Menzilcioglu. Resultados similares se han ido obteniendo en adultos según Liu et al y Sporea et al (20,21,43,48,61).

Si consideramos a la elastosonografía como nuestro test diagnóstico de enfermedades que afecten difusamente a la glándula tiroidea, y de acuerdo con nuestros resultados (test positivo si $V_c > 1,75$ m/s), se obtiene que un paciente con una probabilidad pre- test de padecer una alteración tiroidea del 26% incrementa esa probabilidad hasta en un 40% si la prueba es positiva y la disminuye hasta en un 10% si es negativa, con unos valores de $S=0,86$, $E=0,58$, $VPP=0,42$ y $VPN=0,92$.

Hasta el momento no se ha encontrado en la literatura, ninguna referencia en niños y adolescentes que determine un incremento en la probabilidad de padecer una enfermedad tiroidea en función de los datos obtenidos de V_c .

Si desglosamos a los pacientes en función del lóbulo tiroideo sobre el que se efectuaron las medidas, se observaron diferencias estadísticamente significativas, obteniéndose valores de V_c más bajos en el LTD respecto del LTI con una V_c del LTD de $1,83 \pm 0,32$ [1,27-3,06] m/s y de $1,85 \pm 0,33$ [1,3±2,93] m/s en el LTI. Las diferencias son poco evidentes teniendo en cuenta los valores de media y DE, sin embargo, resultan significativas con un valor de $p < 0,001$

Si se tiene en cuenta el estado del sujeto (sano y enfermo), siguen objetivándose diferencias significativas entre la V_c media y el lóbulo tiroideo sobre el que se efectúa la medida, obteniéndose medidas mayores en el LTI de pacientes enfermos donde se obtiene una $V_c = 2,13 \pm 0,38$ m/s respecto a $2,05 \pm 0,38$ m/s obtenida en el LTD de este mismo grupo de pacientes. No sucede así en pacientes sanos, donde la V_c es mínimamente mayor en el LTD con un valor de $V_c = 1,75 \pm 0,26$ m/s con respecto a V_c del LTI donde $1,75 \pm 0,25$ m/s y con un valor de $p < 0,001$.

Anatómicamente, existe una asimetría en el tamaño de los lóbulos tiroides siendo el volumen del LTD mayor que el LTI (77–79). En nuestra muestra, la media del LTD es de 1,88ml respecto a 1,60ml del LTI en pacientes sanos y de 4,90ml respecto a 4,40ml en pacientes con patología tiroidea. Aunque este dato,

Capítulo IV: DISCUSIÓN

podría justificar las diferencias encontradas en pacientes sanos, no parece termina de explicar las discrepancias en la Vc en función del lóbulo tiroideo donde se efectúa la medida. Por otro lado, se desconoce si la presencia del esófago posterior al LTI, puede condicionar algún tipo de artefacto en la toma de medida de la Vc que pueda justificar la diferencia entre las medidas de los lóbulos tiroideos. Aunque no se ha encontrado en la bibliografía justificación a este hallazgo, por lo que probablemente se precisen más estudios dirigidos que valoren este aspecto.

Además, se apreció una correlación positiva entre el volumen de cada lóbulo tiroideo por separado y de la glándula tiroidea con la Vc tanto en pacientes sanos como en pacientes enfermos.

En pacientes sanos, se obtuvieron valores de $r = 0,79$, $0,237$ y de $0,411$ en LTD, LTI y ambos lóbulos con un valor de $p < 0,05$. Estos hallazgos sugieren que a mayor volumen mayor Vc.

En los pacientes enfermos, se obtuvo una tendencia positiva entre la Vc del LTD, del LTI y del total de la glándula con valores de $r = 0,27$, $0,48$ y $0,42$ con valores de $p = 0,05$ para LTD y de $p < 0,05$ en el LTI y total de la glándula. Además, las glándulas tiroideas correspondientes a pacientes enfermos presentaron mayores volúmenes tiroideos que los pacientes sanos. Hallazgo esperable y en congruencia con lo descrito en la literatura, ya que los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y Graves suelen presentar volúmenes tiroideos más grandes que los pacientes sanos(43).

En la literatura consultada, autores como Cepeha, Ceyhan o Hazem no encontraron diferencias significativas entre la Vc con el volumen tiroideo de cada lóbulo (19,43,72). Sin embargo, otros autores como Uysal E parecen encontrar una correlación positiva entre la Vc con el volumen tiroideo en el LTD, aunque con una $r = 0,2$, mientras que la correlación obtenida en nuestro estudio fue mayor con un valor de $r = 0,79$.

Se encontraron diferencias en la Vc de pacientes enfermos con respecto a la edad, el peso, la altura, y, aumentando la Vc en pacientes enfermos de mayor edad, peso, altura. Hallazgo atribuible probablemente a que los pacientes con enfermedades que afectan de forma difusa al tiroides suelen presentar mayor edad y, por tanto, mayor peso y altura (56,80). Asimismo, se describe sobrepeso y obesidad en algunos casos, asociado a las mismas (35,80).

Capítulo IV: DISCUSIÓN

En cuanto a la profundidad a la que se realizaron las medias en ambos grupos de pacientes, no se apreciaron diferencias en las Vc medias en el LTD con un valor de $p=0,292$, pero sí en las del LTI de pacientes enfermos con un valor de $p=0,016$, tomándose las medidas Vc en este grupo de pacientes a mayor profundidad; $1,38\pm 0,48$ mm respecto a $1,25\pm 0,26$ mm en pacientes sanos. Sin embargo, sí que se ha obtenido una correlación positiva entre la Vc y la profundidad a la que se realizaron las medidas tanto en el LTI como en el LTD y el total de la glándula, por lo que parece que las medidas de Vc más elevadas se han realizado a mayor profundidad. En nuestro estudio se tendió a tomar las medidas de Vc en tiroides con mayores volúmenes a mayor profundidad en el LTI y en el total de las medidas con valores de $r=0,16$ y $0,6$ respectivamente. No se obtuvo una correlación significativa entre la profundidad donde se efectuaba la medida y el valor de Vc en el LTD.

Hasta la fecha, no se ha encontrado bibliografía que analice la influencia de la profundidad en la evaluación de la Vc tiroidea, ni tampoco un protocolo claro que justifique que la medida haya de realizarse a una profundidad concreta, a diferencia de los adultos donde se ha establecido un protocolo según la Asociación Mundial de ecografía y medicina en 2017, que considera que se ha de tomar la medida a 4-5 cm de profundidad en adultos. Sin embargo, muchas veces debido al pequeño tamaño del tiroides de algunos niños, esto no es posible (38,81).

Se han encontrado diferencias en la Vc con respecto al sexo, siendo mayor la Vc en niñas en LTD, LTI y al total de la glándula con valores de $p=0,03$, $0,009$ y $0,007$ respectivamente. La media total de Vc de las mujeres fue de $1,89 \pm 0,3$ [1,38-2,88] m/s y la de hombres de $1,78 \pm 0,27$ [1,39-2,68] m/s. En LTD, la Vc media fue de $1,88 \pm 0,34$ [1,27-3,06] m/s en mujeres y de $1,78 \pm 0,29$ [1,27-2,71] m/s en hombres. En el LTI en mujeres fue de $1,9\pm 0,35$ [1,36-2,92] m/s y en los hombres de $1,78\pm 0,29$ [1,3-2,93] m/s.

Estos hallazgos, quizá puedan deberse a que las enfermedades que afectan de forma difusa al tiroides son más frecuentes en niñas, y en nuestra muestra las niñas enfermas suponen el 74% de los pacientes enfermos. Además, dentro del tamaño muestral, se observa una discreta mayoría de las niñas, las cuales constituyen el 54,6%. Autores como Habibi et al, no encontraron diferencias significativas de Vc en función del sexo, probablemente debido a que en su muestra las niñas constituían el 48,1% frente al 51,9% de los niños (59). Tampoco encontraron diferencias significativas entre la Vc y el sexo autores como Ceyhan, Cepeha, Liu, Palabıyık F(19,38,43,82).

Se obtuvieron diferencias significativas de la Vc entre sexos con respecto al volumen de ambos lóbulos tiroideos y el volumen total de la glándula, siendo mayor el volumen en las niñas que en los niños. En la población general, el volumen es mayor en el sexo masculino (77–79). Hallazgo que puede estar

Capítulo IV: DISCUSIÓN

influenciado por la mayoría femenina del tamaño muestral y sobre todo por el hecho de que al igual que en la población general, en nuestra muestra, la mayoría de los pacientes enfermos son del sexo femenino (35,56).

Se obtuvo una correlación positiva entre la Vc media del LTI, LTD y el total de la glándula con respecto al peso con valores de $r=0,41$, $0,38$ y $0,44$, con un valor de $p<0,001$. También se obtuvo una correlación positiva del LTD, LTI y el total de la glándula con respecto a la altura con valores de $r=0,44$, $0,42$ y $0,48$ y con unos valores de $p<0,001$. Esto quiere decir que los pacientes con más peso y más altura presentaron Vc más altas. Respecto al IMC, no se obtuvo correlación con un valor de $p=0,81$. Hallazgo que puede ser debido a que no todos los progenitores conocían los datos de altura y peso, lo que condiciona que el IMC sea un hallazgo que se deba interpretar con cautela.

Hubo diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes sanos con respecto a los enfermos, presentando éstos últimos, edades mayores, $10,98\pm 3,61$ respecto a $8,02\pm 3,44$ años. Hallazgo esperable, ya que las enfermedades que afectan de forma difusa al tiroides suelen darse generalmente en niños mayores o adolescentes (35,56).

Se encontró una correlación positiva entre la edad y la Vc tanto del LTD, como del LTI y del tiroides con valores de $r=0,38$, $0,41$, $0,44$ respectivamente. Estos resultados van en consonancia con los obtenidos por Bakırtaş Palabıyık F et al, quien encuentra una correlación positiva entre la Vc y la edad, justificándola en los cambios hormonales tiroideos asociados a la edad y al incremento de tamaño de la glándula. De forma que, el incremento en los valores de Vc se correlaciona con la elevación de la TSH, la disminución de la T3 y T4 libres (en mayores de 12 años) y el aumento de volumen que se produce asociado al incremento de la edad. Autores como Ceyham, no encuentran diferencias significativas con entre la Vc y la edad, no obstante, en su estudio la mayoría de la población incluida es menor de los 12 años. Ariož Habibi, justifica todas estas diferencias por el hecho de que no se encuentran diferencias significativas entre la Vc y la edad en el grupo de pacientes de menos de 12 años, siendo la Vc significativamente mayor en el grupo de pacientes de 13 a 17 años. En la presente tesis doctoral, los niños tienen una media de edad de $8,79\pm 3,71$ [1-17] años. Se ha de tener en cuenta que los resultados del estudio de Palabayık, se centran en la valoración de niños mayores y adolescentes.

Si comparamos los resultados obtenidos en nuestra muestra respecto a los obtenidos en estudios dirigidos a adultos por autores como Sporea et al, llama la atención que las Vc de corte son significativamente menores en edad pediátrica, siendo en adultos la Vc media en pacientes sanos de $2\pm 0,40$ m/s y de $1,98$ m/s para otros autores como Friedrich-Rust et al respecto a $1,74\pm 0,2$ en pacientes sanos en edad pediátrica como Vc media obtenida en nuestro estudio (21,83).

Capítulo IV: DISCUSIÓN

Igual sucede con la Vc predictiva diagnóstica para enfermedades que afectan a la glándula tiroidea de forma difusa de 2,36m/s en adultos respecto a 1,8 m/s en niños(21). Otros autores como Fukuara obtienen una Vc predictiva para enfermedades que afecten de forma difusa al tiroides en población adulta de 2,47m/s, valores que se ven incrementados en otros estudios dirigidos por Kim et al y Vlad et al que consideran el valor predictivo de corte de 3,96 m/s o 3,30m/s(76,84).

Se evaluó en pacientes enfermos, la relación entre la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) y antitiroglobulina (ATG) con la Vc.

En pacientes ATPO positivos, se obtuvieron Vc más elevadas en el LTD y en el total de la glándula con unos valores de Vc medios de $2,11 \pm 0,35$ m/s en LTD ($p=0,006$) frente a $1,79 \pm 0,28$ m/s en pacientes ATPO negativos. Teniendo en cuenta el total de la glándula, los resultados de Vc en pacientes positivos fueron de $2,14 \pm 0,3$ m/s respecto a $1,88 \pm 0,31$ m/s en negativos.

De igual forma, sucede en los estudios llevados a cabo por autores como Cepeha quien encuentra una correlación débil entre número del título de ATPO con un valor de $r=0,30$. Para Fukuara también existe una correlación débil entre la Vc y el número del título de ATPO con un valor de Spearman's $\rho = 0.441$. Otros autores como Kandermirli, también encuentran una correlación positiva entre los ATPO con respecto al volumen total de la glándula, con valor de $r=0,4$, dando a entender indirectamente que también lo ha de haber con la Vc, puesto que Vc mayores se dan en pacientes enfermos con tiroides de mayor volumen(37,48). Magri et al también describe una correlación positiva entre Vc y presencia de ATPO concluyendo que la Vc puede verse alterada en función de su presencia

En nuestro trabajo, no se evaluó el valor numérico del título de anticuerpos, únicamente su presencia(85).

Los anticuerpos antiperoxidasa se producen durante la respuesta inmunitaria tardía. Se relacionan con el grado de infiltración linfocitaria tiroidea y en consecuencia, con el daño sobre la glándula por la inflamación y el grado de fibrosis(43,48). Su presencia traduciría, por tanto, fibrosis y por tanto su presencia asocia Vc mayores.

Los pacientes con anticuerpos ATG también presentaron valores Vc más elevados con respecto a los que no tenían anticuerpos en el LTD, LTI, y el total de la glándula tiroidea. Se obtuvo una Vc en el LTD de $2,15 \pm 0,35$ m/s, $2,26 \pm 0,31$ m/s en LTI y total de $2,2 \pm 0,28$, mientras que en los niños con antitiroglobulina negativos las Vc fueron de $1,8 \pm 0,36$ m/s en LTD, $1,81 \pm 0,35$

Capítulo IV: DISCUSIÓN

m/s en LTI y Vc total de $1,81 \pm 0,31$ con unos valores de $p < 0,005$.

Estos anticuerpos se producen como respuesta inmunitaria precoz y la relación entre estos con la duración de la enfermedad y el grado de fibrosis no está establecido. La bibliografía consultada tiende a no evidenciar correlación con el título de ATG, tal como afirman autores como Cepeha, Fukuara o Kandermirli, puede ser debido a que estos estudios incluyesen pacientes en los que existiese una respuesta inmunitaria más tardía y un grado de fibrosis mayor

La fibrosis no parece progresar durante las primeras fases de la enfermedad. Para autores como Cepeha o Fukuara no se establece una correlación significativa entre la presencia de anticuerpos antitiroglobulina y el incremento en la Vc justificándose en el hecho de que en las primeras fases de la enfermedad no hay establecida una fibrosis. Sin embargo, como Fukuara reconoce, no está establecido la relación de los anticuerpos antitiroglobulina con el grado de fibrosis y en cualquier caso su elevación presupone cierto grado de respuesta inflamatoria por parte del sistema inmunitario, lo que conllevaría a un incremento en la Vc. Es posible que, en nuestros pacientes enfermos, se esté produciendo una respuesta inflamatoria precoz, tanto en el LTD, como en el LTI y en el total de la glándula tiroidea, lo que justificaría estos hallazgos.

Desde el punto de vista de la imagen, los contornos lobulados, la alteración de la ecoestructura y la hipoecogenicidad de la glándula tiroidea traduce daño prolongado en el parénquima tiroideo y por ende mayor Vc. Los tiroides de ecoestructura heterogénea de nuestra muestra, asociaron Vc mayores tanto si consideramos a los lóbulos por separado como en su conjunto, de forma que la Vc del LTD de tiroides de ecoestructura heterogénea fue de $2,11 \pm 0,38$ m/s respecto a $1,75 \pm 0,25$ m/s de los tiroides de ecoestructura homogénea. De igual forma ocurre en el LTI con valores de Vc de $2,18 \pm 0,22$ m/s frente a $1,75 \pm 0,25$ m/s y si consideramos a la glándula tiroidea en su conjunto total con Vc de $2,15 \pm 0,32$ m/s frente a $1,75 \pm 0,22$ m/s con un valor de $p = 0,006$, $0,005$ y $0,011$ respectivamente. Ambos hallazgos, tienen una especificidad alta, pero una sensibilidad limitada, pero en combinación con la elastosonografía pueden ser extremadamente útiles para diagnosticar a pacientes con enfermedades que afecten de forma difusa al tiroides(37).

CAPITULO V:

DISCUSIÓN

LIMITACIONES

CONCLUSIONES

Capítulo IV: DISCUSIÓN

LIMITACIONES

-No se hicieron grupos de edad. Según Habibi et al, la Vc de la glándula varía en función de la edad, siendo significativamente mayor en el grupo de 13 a 17 años y no encontrando diferencias significativas por debajo de esa edad.

-No se desglosaron los pacientes en función de la patología tiroidea presentada, englobándose todos los pacientes dentro del espectro de alteraciones difusas de la glándula tiroidea, ya presentasen una tiroiditis subaguda, una tiroiditis de Hashimoto, o una enfermedad de Graves. Sin embargo, aunque las diferencias clínicas entre estas entidades son notables, todas ellas condicionan una afectación difusa del tiroides por inflamación y/o fibrosis, y por tanto una alteración en los valores normales de Vc. Además, según autores como Sporea et al, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las Vc de pacientes afectados de tiroiditis de Hashimoto y de enfermedad de Graves, por lo que la elastosonografía no constituye una técnica fidedigna por sí sola para diferenciar estas entidades, pero sí permite distinguir pacientes con alteraciones difusas de la glándula tiroidea respecto a sujetos sanos.

-La mayoría de las mediciones se hicieron en respiración libre ya que muchos de los pacientes por su edad no aguantaban realizar las medias en apnea.

-No se corroboró que los pacientes considerados como sanos, verdaderamente lo fuesen, es decir no se les realizó una analítica que demostrase que no padecían alteraciones tiroideas.

CAPITULO V:

DISCUSIÓN

LIMITACIONES

CONCLUSIONES

Capítulo IV: DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

- La V_c es significativamente mayor en pacientes que padecen enfermedades que afecten de forma difusa a la glándula tiroidea.
- Existen diferencias significativas de V_c respecto a lóbulos tiroideos, obteniéndose V_c mayores en LTI.
- Se propone el valor de corte para afectación difusa tiroidea en niños en 1,75 m/s de tal manera que valores inferiores serían considerados normales con valores de $S=0,86$, $E=0,58$, $VPP=0,42$ y $VPN= 0,92$ para el global de la glándula. Existen variaciones de V_c con la edad, a mayor edad mayor V_c .
- La toma de 10 medidas de V_c sigue siendo necesaria para obtener valores de elasticidad más fidedignos.
- El sexo es variable dependiente de la V_c , presentando las niñas V_c mayores que los niños. A mayor peso, altura, profundidad de las medidas y volumen tiroideo mayor V_c .
- Los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina están presentes en pacientes con mayor V_c .
- Alteraciones en la ecoestructura de la glándula tiroidea implican V_c mayores.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991; 13(2):111–34.
2. Pesavento A. A time-efficient and accurate strain estimation concept for ultrasonic elastography using iterative phase zero estimation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1999 ;46(5):1057–67.
3. Guzmán Aroca F, Abellán Rivera D, Reus Pintado M. La elastografía: una nueva aplicación de la ecografía. ¿cuál es su utilidad clínica? *Radiología*. 2014;56(4):290–4.
4. Garra BS. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you. *Ultrasound Q*. 2011 Sep;27(3):177-86.
5. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for “sonoelasticity imaging”. *Ultrasound Med Biol*. 1990;16(3):241-
6. Hwang M, Piskunowicz M, Darge K. Advanced Ultrasound Techniques for Pediatric Imaging. *Pediatrics*. 2019; 143 (3):e20182609.
7. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol*. 2018;43(4):773–85.
8. Shamdasani V, Xie H. Philips Elasto Q Imaging PE. Introducing next-generation shear wave elastography. 2017; 1-7.
9. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, Latt LD, Klauser AS, Melville DM, et al. Shear-wave elastography: Basic physics and musculoskeletal applications. *Radiographics*. 2017;37(3):855– 70
10. Gheonea I, Stoica Z, Bondari S. Differential diagnosis of breast lesions using ultrasound elastography. *Indian J Radiol Imaging*. 2011; 21(4):301–5.
11. Mansor M, Okasha H, Esmat S, Hashem AM, Attia KA, Hussein HED. Role of ultrasound elastography in prediction of malignancy in thyroid nodules. *Endocr Res*. 2012;37(2):67–77.
12. Barr RG, Memo R, Schaub CR. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: Initial results. *Ultrasound Quarterly*. *Ultrasound Q*. 2012; 28: 13–20.

13. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, et al. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol* . 2011; 46(6):843–53.
14. Botar-Jid C, Vasilescu D, Damian L, Dumitriu D, Ciurea A, Dudea SM. Musculoskeletal sonoelastography. Pictorial essay. *Med Ultrason*. 2012;14(3):239–45. .
15. McQueen AS, Bhatia KS. Head and neck ultrasound: technical advances, novel applications and the role of elastography. *Clin Radiol*. 2018;73(1):81–93.
16. Thumar V, Squires JH, Spicer PJ, Robinson AL, Chan SS. Ultrasound elastography applications in Pediatrics. *Ultrasound Q*. 2018;34(4):199–205.
17. Youk J, Son E, Park A, Kim J. Shear-wave elastography for breast masses: local shear wave speed (m/s) versus Young modulus (kPa). *Ultrasonography*. 2013;33(1):34-39.
18. Nightingale K. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: A Review. *Current Medical Imaging Reviews*. 2011;7(4):328-339.
19. Ceyhan Bilgici M, Sağlam D, Delibalta S, Yücel S, Tomak L, Elmalı M. Shear wave velocity of the healthy thyroid gland in children with acoustic radiation force impulse elastography. *J Med Ultrason*. 2018;45(1):75–80.
20. Menzilcioglu MS, Duymus M, Avcu S. Sonographic elastography of the thyroid gland. *Polish J Radiol*. 2016;81:152–6.
21. Sporea I. ARFI elastography for the evaluation of diffuse thyroid gland pathology: Preliminary results. *World J Radiol*. 2012;4(4):174.
22. Zhang Y, Liu C, Xu H, Xu J, Zhang J, Guo L et al. Acoustic radiation force impulse imaging: a new tool for the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-10.
23. Kwak JY, Kim E. Ultrasound elastography for thyroid nodules : recent advances. 2014;33:75–82.
24. Zhang YF, Xu JM, Xu HX, Liu C, Bo XW, Li XL, Guo LH, Liu BJ, Liu LN, Xu XH. Acoustic radiation force impulse elastography: a useful tool for differential diagnosis of thyroid nodules and recommending fine-needle aspiration: a diagnostic accuracy study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1834.
25. Zhang YF, He Y, Xu HX, Xu XH, Liu C, Guo LH, Liu LN, Xu JM. Virtual touch tissue imaging on acoustic radiation force impulse elastography: a new technique for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med*. 2014;33:585-95.

26. Hamidi C, Göya C, Hattapoğlu S, Uslukaya Ö, Teke M, Durmaz MS, Yavuz MS, Hamidi A, Tekbaş G. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging for the distinction between benign and malignant thyroid nodules. *Radiol Med.* 2015;120(6):579-83.
27. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, Oliver C. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5281-8.
28. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94:487–95.
29. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *theranostics.* 2017;7:1303-1329.
30. Latarjet M, Ruiz Liard A. Glándula tiroides. En: *Anatomía humana.* 4th ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2005. p.1674-1685.
31. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [citado 13 Marzo 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262169>.
32. Policeni BA, Smoker WR, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012 Apr;33(2):104-14.
33. Hong HS, Lee JY, Jeong SH. Thyroid disease in children and adolescents. *Ultrasonography.* 2017;36(4):289-291.
34. Guyton c, Hall J. Hormonas metabólicas tiroideas. En: *Tratado de fisiología médica.* 13ª ed. Elsevier; 2016. p.2288-2377.
35. Ares Segura S, Rodríguez Sánchez A, Alija Merillas M, Casano Sancho P, Chueca Guindulain MJ, Grau Bolado G, et al. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:183-203.
36. Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, Kalaitzaki K, Raissaki M. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatr Radiol.* 2020;50(4):563-574.
37. Kandemirli SG, Bayramoglu Z, Caliskan E, Sari ZNA, Adaletli I. Quantitative assessment of thyroid gland elasticity with shear-wave elastography in pediatric patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Med Ultrason.* 2018;45(3):417–23.
38. Bakırtaş Palabıyık F, İnci E, Papatya Çakır ED, Hocaoglu E. Evaluation of normal thyroid tissue and autoimmune thyroiditis in children using shear wave elastography. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(2):132-139.

39. Yurttutan N, Gungor G, Bilal N, Kizildag B, Baykara M, Sarica MA. Interpretation of thyroid glands in a group of healthy children: Real-time ultrasonography elastography study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(8):933–7.
40. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):45-9.
41. Ruchała M, Szmyt K, Sławek S, Zybek A, Szczepanek-Parulska E. Ultrasound sonoelastography in the evaluation of thyroiditis and autoimmune thyroid disease. *Endokrynol Pol.* 2014;65(6):520-6.
42. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003 Dec;1 Suppl 2:205-11; discussion 211.
43. Cepeha CM, Paul C, Borlea A, Fofiu R, Borcan F, Dehelean CA, et al. Shear-Wave Elastography—Diagnostic value in children with chronic Autoimmune Thyroiditis. *Diagnostics.* 2021;11(2):248.
44. Kapelari K, Kirchlechner C, Högler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:15.
45. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(11):1199-205.
46. Lleo A, Moroni L, Caliarì L, Invernizzi P. Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6-7):A538-43.
47. Shalitin S, Phillip M. Autoimmune thyroiditis in infants with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(5):649-52.
48. Fukuhara T, Matsuda E, Izawa S, Fujiwara K, Kitano H. Utility of Shear Wave Elastography for Diagnosing Chronic Autoimmune Thyroiditis. *J Thyroid Res.* 2015;2015:164548.
49. Schiemann U, Avenhaus W, Konturek J, Gellner R, Hengst K, Gross M. Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto ' s thyroiditis. 2003;9(4):49–54.
50. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2646-55.
51. Dighe M, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Cosgrove D, Cui XW, Dong Y, Fenner F, Radzina M, Vinayak S, Xu JM, Dietrich CF. Thyroid Ultrasound: State of the Art Part 1 - Thyroid Ultrasound reporting and Diffuse Thyroid Diseases. *Med Ultrason.* 2017;19(1):79-93.

52. Takahashi MS, Moraes PHM, Chammas MC. pecial Issue Article " Thyroiditis " Review article ultrasound evaluation of thyroiditis : A Review. 2019;2(1):1–9.
53. Hekimoglu K, Donmez FY, Arslan S, Ozdemir A, Demir C, Yazici C. The role of shear wave elastography in the diagnosis of chronic autoimmune thyroiditis. 2015;17(3):322–6.
54. Essenmacher AC, Joyce PH, Kao SC, Epelman M, Pesce LM, D'Alessandro MP, et al. Sonographic evaluation of pediatric thyroid nodules. Radiographics. 2017;37(6):1731–52.
55. Iakovou I, Giannoula E, Sachpekidis C. Imaging and imaging-based management of pediatric thyroid nodules. J Clin Med. 2020;9(2):384.
56. Fernández Sanz M, Rodríguez Arnao MD. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. Protoc diagn ter pediater. 2019;1:157–70.
57. Monpeyssen H, Tramalloni J, Poirée S, Hélénon O, Correas J. Elastography of the thyroid. Diagn Interv Imaging. 2013;94(5):535–44.
58. Andrioli M, Persani L. Elastographic techniques of thyroid gland: current status. Endocrine. 2014 Aug;46(3):455-61.
59. Habibi HA, Durmaz ESM, Qarayeva V, Kandemirli SG, Kalyoncu Ucar A, Aslan M, et al. Quantitative assessment of thyroid, submandibular, and parotid glands elasticity with shear-wave elastography in children. Ultrasound Q. 2018;34(2):58–61.
60. Fleury Y, Van Melle G, Woringer V, Gaillard RC, Portmann L. Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):750-4.
61. Liu H, Zhu Y, Jiao J, Yuan J, Pu T, Yong Q. ShearWave™ elastography for evaluation of the elasticity of Hashimoto's thyroiditis. Clin Hemorheol Microcirc. 2022;80(1):9-16.
62. Kara T, Ateş F, Durmaz MS, Akyürek N, Durmaz FG, Özbakır B, Öztürk M. Assessment of thyroid gland elasticity with shear-wave elastography in Hashimoto's thyroiditis patients. J Ultrasound. 2020;23(4):543-551.
63. Tas F, Bulut S, Egilmez H, Candan F. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. 2002;375–9.
64. Ingot MS, Zaleska-dorobisz U. Ultrasound Elastography – Review of Techniques. 2015;537–43.
65. Arda K, Ciledag N, Aktas E. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticnty using shear-wave ultrasound elastography. AJR. 2011:532– 536

66. Nofal A Al, Gionfriddo MR, Javed A, Haydour Q, Brito JP, Prokop LJ, et al. Accuracy of thyroid nodule sonography for the detection of thyroid cancer in children : systematic review and meta-analysis. 2016;423–30.
67. Gal-or A, Sc B, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and Adolescent Thyroid Carcinoma. 2002;724–9.
68. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules. 2015;25(7):716–59.
69. Perry RJ, Hollman AS, Wood AM, Donaldson MDC. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;87(3):F209-11.
70. Viduetsky A, Herrejon CL, Ct BR. Sonographic evaluation of thyroid size : A review of important measurement parameters. 2019; 206-210.
71. Uysal E, Öztürk M. Quantitative assessment of thyroid glands in healthy children with shear wave elastography. Ultrasound Quarterly. 2019 Sep;35(3):297-300.
72. Hazem M, Al Jabr IK, AlYahya AA, Hassanein AG, Algahlan HAE. Reliability of shear wave elastography in the evaluation of diffuse thyroid diseases in children and adolescents. Eur J Radiol. 2021;143:109942.
73. Moschos E, Mentzel HJ. Ultrasound findings of the thyroid gland in children and adolescents. J Ultrasound. 2022.
74. Caturegli P, Remigis A De, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;1–7.
75. Pandit AA, Warde MV, Menon PS. Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto ' s Thyroiditis. 2003;(2):63–5.
76. Vlad M, Golu I, Bota S, Vlad A, Timar B, Timar R, et al. Real-time shear wave elastography may predict autoimmune thyroid disease. 2015;1–7.
77. Yousef M, Sulieman A, Ahmed B, Abdella A, Eltom K. Local reference ranges of thyroid volume in sudanese normal subjects using ultrasound. 2011;2011:935141.
78. Khojaly S, Yousef M, Garelnabi M, Zidan MMA, Bashir A, Babiker MS, et al. assessment of endemic goitre of children in Eastern Sudan (Red Sea State) using ultrasonography and ELISA. 2018;7(1):28–33.
79. S. P. Ryan and N. M. J. Nicholas. "The thyroid and parathyroid glands". En: Anatomy for Diagnostic Imaging. S. P. Ryan and N. M. J. Nicholas. Sanders W, editor. Philadelphia; 1994. p. 35–37.

80. Hong HS, Lee JY, Jeong SH. Thyroid disease in children and adolescents. *Ultrasonography*. 2017;36(4):287–91.
81. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, Vinayak S, Xu JM, Dietrich CF. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(1):4-26.
82. Liu H, Zhu Y, Jiao J, Yuan J, Pu T, Yong Q. ShearWaveTM elastography for evaluation of the elasticity of Hashimoto's thyroiditis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2022;80(1):9–16.
83. Friedrich-rust M, Romenski O, Meyer G, Dauth N, Holzer K, Grünwald F, et al. Acoustic radiation force impulse-imaging for the evaluation of the thyroid gland: A limited patient feasibility study. *Ultrasonics*. 2012;52(1):69–74.
84. Kim I, Kim E, Yoon JH, Han KH, Son EJ, Moon HJ, et al. Diagnostic role of conventional ultrasonography and shearwave elastography in asymptomatic patients with diffuse thyroid disease : initial experience with 57 Patients. 2014;55(1):247–53.
85. Magri F, Chytiris S, Capelli V, Alessi S, Nalon E, Rotondi M, et al. Shear wave elastography in the diagnosis of thyroid nodules : feasibility in the case of coexistent chronic autoimmune Hashimoto ' s thyroiditis. 201;137-4.

