

Artículo de revisión

Marcadores bioquímicos y mutaciones braf en cáncer de tiroides

Biochemical markers and braf mutations in thyroid cancer

Fernando David Lopez Defaz¹ <https://orcid.org/orcid.org/0009-0009-6939-4849>

María Jose Briones Gonzalez¹ <https://orcid.org/orcid.org/0009-0002-5882-6975>

Edison Santiago Ruiz Martínez¹ <https://orcid.org/orcid.org/0009-0009-3399-7680>

Katerin Daniela Saavedra Valencia¹ <https://orcid.org/orcid.org/0009-0009-9065-7957>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

Autor para la correspondencia: ua.fernandold79@uniandes.edu.ec

RESUMEN

El cáncer de tiroides es una patología compleja cuyo manejo clínico ha evolucionado significativamente con el desarrollo de marcadores bioquímicos y avances genéticos. El objetivo de esta revisión fue evaluar la relevancia de los marcadores bioquímicos (tiroglobulina y calcitonina) y las mutaciones genéticas BRAF en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del cáncer de tiroides, mediante una revisión bibliográfica con la metodología PRISMA 2020. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed utilizando un algoritmo específico, identificando inicialmente 1.112 artículos. Tras la eliminación de duplicados y la aplicación de

criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 10 estudios clave para su análisis. Los resultados destacaron la utilidad de la tiroglobulina en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides, aunque la interferencia de anticuerpos anti-tiroglobulina plantea desafíos importantes. La calcitonina sigue siendo fundamental en el carcinoma medular, pero su interpretación requiere considerar variabilidad en niveles moderadamente elevados. Las mutaciones BRAF emergieron como un blanco terapéutico clave, especialmente en el carcinoma anaplásico, con inhibidores de BRAF y MEK mostrando resultados prometedores. Además, se observó heterogeneidad en los protocolos de seguimiento, lo que refuerza la necesidad de personalización según el perfil del paciente. En conclusión, los marcadores bioquímicos y mutaciones genéticas son herramientas esenciales en el manejo del cáncer de tiroides, aunque persisten desafíos que demandan investigaciones futuras y la incorporación de metodologías innovadoras para optimizar su aplicación clínica.

Palabras clave: cáncer de tiroides; pruebas bioquímicas; tiroglobulina; calcitonina; diagnóstico.

ABSTRACT

Thyroid cancer is a complex pathology whose clinical management has significantly evolved with the development of biochemical markers and genetic advancements. The aim of this review was to evaluate the relevance of biochemical markers (thyroglobulin and calcitonin) and BRAF genetic mutations in the diagnosis, monitoring, and treatment of thyroid cancer through a literature review using the PRISMA 2020 methodology. A systematic search was conducted in PubMed using a specific algorithm, initially identifying 1,112 articles. After removing duplicates and applying inclusion and exclusion criteria, 10 key studies

were selected for analysis. The results highlighted the utility of thyroglobulin in monitoring differentiated thyroid carcinoma, although interference from anti-thyroglobulin antibodies poses significant challenges. Calcitonin remains fundamental in medullary carcinoma, but its interpretation requires consideration of variability in moderately elevated levels. BRAF mutations emerged as a key therapeutic target, particularly in anaplastic carcinoma, with BRAF and MEK inhibitors showing promising results. Additionally, heterogeneity in monitoring protocols was observed, reinforcing the need for personalization according to the patient's profile. In conclusion, biochemical markers and genetic mutations are essential tools in the management of thyroid cancer, though challenges remain that demand further research and the incorporation of innovative methodologies to optimize their clinical application.

Keywords: Thyroid cancer; Biochemical tests; Thyroglobulin; Calcitonin; Diagnosis.

Recibido: 21/01/2025

Aceptado: 17/03/2025

Introducción

El cáncer de tiroides es una neoplasia endocrina común que, aunque generalmente presenta un pronóstico favorable, puede variar significativamente en su comportamiento biológico dependiendo del subtipo histológico y la presencia de factores de riesgo específicos. Es una enfermedad compleja que abarca diferentes subtipos, incluyendo el carcinoma diferenciado de tiroides (DTC), el carcinoma medular de tiroides (MTC) y el cáncer anaplásico de tiroides (ATC). Estos subtipos

presentan características biológicas distintas, lo que influye en su diagnóstico, pronóstico y opciones terapéuticas. En los últimos años, se han registrado avances significativos en la comprensión de esta patología gracias al desarrollo de herramientas diagnósticas más precisas, nuevas estrategias de estratificación de riesgo y tratamientos personalizados basados en la medicina de precisión.⁽¹⁾

Un estudio reciente destaca cómo las modalidades diagnósticas y las opciones de tratamiento han evolucionado rápidamente desde la publicación de las directrices de la American Thyroid Association (ATA) en 2015. Estas investigaciones han permitido identificar marcadores moleculares clave, como mutaciones en BRAF, que no solo mejoran el diagnóstico temprano, sino que también guían el desarrollo de terapias dirigidas. Por ejemplo, los inhibidores selectivos de RET han demostrado ser efectivos en el tratamiento del MTC con menor toxicidad sistémica en comparación con terapias previas. Además, la combinación de inhibidores de BRAF y MEK ha transformado el manejo del ATC asociado a la mutación BRAF V600E.⁽¹⁾

Estos desarrollos reflejan un enfoque moderno centrado en evitar el sobretratamiento en casos de bajo riesgo y garantizar intervenciones adecuadas en enfermedades de alto riesgo. En este contexto, el uso de biomarcadores como la tiroglobulina, la calcitonina y las mutaciones genéticas BRAF cobra especial relevancia, ya que constituyen herramientas fundamentales para el diagnóstico temprano, el seguimiento post-tratamiento y la predicción de la respuesta terapéutica.

El carcinoma medular de tiroides (CMT) representa una forma poco frecuente pero clínicamente significativa de cáncer tiroideo, originándose en las células parafoliculares (células C) que secretan calcitonina.⁽²⁾ Este tumor neuroendocrino puede presentarse de manera esporádica o hereditaria, asociándose en este último

caso a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). La identificación temprana y precisa del CMT es crucial debido a su naturaleza infiltrativa y su potencial para desarrollar metástasis.

La ecografía tiroidea juega un papel fundamental en la detección de nódulos sospechosos, los cuales deben evaluarse mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF). Si se sospecha CMT, es imperativo medir los niveles basales de calcitonina sérica, un biomarcador clave para esta neoplasia. Además, niveles elevados de calcitonina (>500 pg/ml) o la sospecha de enfermedad metastásica requieren estudios de imagen adicionales. Todos los pacientes diagnosticados con CMT deben someterse a pruebas genéticas para detectar mutaciones en el gen RET, lo que permite identificar posibles casos hereditarios y orientar la evaluación hacia otras manifestaciones asociadas, como feocromocitoma e hiperparatiroidismo.⁽²⁾

Este enfoque diagnóstico subraya la importancia de adaptar las estrategias según el subtipo de cáncer tiroideo, ya que el manejo del CMT difiere significativamente del empleado para el carcinoma diferenciado de tiroides.

En la actualidad, el cáncer de tiroides representa una de las neoplasias endocrinas más frecuentes, con una incidencia en constante aumento a nivel mundial. Esta tendencia resalta la necesidad de optimizar las estrategias diagnósticas y terapéuticas, así como de identificar marcadores bioquímicos y genéticos que permitan un manejo más preciso y personalizado de los pacientes.

En este contexto, esta revisión bibliográfica se presenta como un estudio actualizado y sistemático que emplea la metodología PRISMA 2020 para analizar la relevancia de biomarcadores clave, como la tiroglobulina, la calcitonina y las mutaciones genéticas BRAF, en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de

tiroides. La aplicación de esta metodología garantiza un enfoque riguroso y transparente, permitiendo identificar lagunas en la literatura existente y proporcionar una base sólida para futuras investigaciones. Este esfuerzo no solo contribuye al avance científico en el campo de la oncología tiroidea, sino que también tiene implicaciones prácticas directas para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectados.

El objetivo de esta revisión es evaluar la relevancia de los marcadores bioquímicos (tiroglobulina y calcitonina) y las mutaciones genéticas BRAF en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del cáncer de tiroides, mediante una revisión bibliográfica con la metodología PRISMA 2020.

Métodos

Este estudio de revisión bibliográfica se desarrolló siguiendo la metodología PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), un enfoque estructurado y transparente para identificar, seleccionar y sintetizar la literatura científica relevante.

La búsqueda sistemática se realizó en la base de datos PubMed, utilizando un algoritmo diseñado para capturar artículos relevantes publicados entre el 1 de enero de 2018 y el 1 de octubre de 2023. El algoritmo de búsqueda fue el siguiente:

("Thyroid Cancer"[Title/Abstract] OR "Thyroid Carcinoma"[Title/Abstract]) AND ("Thyroglobulin"[Title/Abstract] OR "Calcitonin"[Title/Abstract] OR "BRAF mutations"[Title/Abstract] OR "BRAF V600E"[Title/Abstract]) AND ("Diagnosis"[Title/Abstract] OR "Follow-up"[Title/Abstract] OR

"Monitoring"[Title/Abstract]) AND ("2018/01/01"[Date - Publication]:
"2023/10/01"[Date - Publication])

Esta estrategia combinó términos relacionados con el cáncer de tiroides, los biomarcadores de interés (tiroglobulina, calcitonina, mutaciones BRAF) y los aspectos clínicos relevantes (diagnóstico, seguimiento). La búsqueda inicial arrojó un total de 1.112 resultados.

Se establecieron criterios claros para seleccionar los estudios más relevantes:

- **Criterios de inclusión:**

- ✓ Artículos publicados en los últimos cinco años (2018-2023).
- ✓ Estudios centrados en el cáncer de tiroides y los marcadores bioquímicos tiroglobulina, calcitonina o mutaciones BRAF.
- ✓ Investigaciones que abordaran aspectos diagnósticos, pronósticos o terapéuticos.
- ✓ Artículos en inglés o español.
- ✓ Estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

- **Criterios de exclusión:**

- ✓ Publicaciones sin acceso al texto completo.
- ✓ Estudios no relacionados directamente con los marcadores bioquímicos o mutaciones genéticas de interés.
- ✓ Documentos duplicados o irrelevantes para los objetivos de la revisión.

La selección de estudios se realizó en tres etapas consecutivas:

- I. **Revisión inicial por título y resumen:** se evaluaron los 1.112 resultados iniciales para identificar artículos potencialmente relevantes. Durante esta etapa, se excluyeron estudios duplicados o fuera de tema, reduciendo el conjunto a 254 artículos.

- II. **Revisión por texto completo:** se analizaron los textos completos de los 254 artículos seleccionados para verificar su pertinencia según los criterios de inclusión y exclusión. Tras esta evaluación, se excluyeron artículos que no cumplieran con los objetivos específicos de la revisión, quedando un total de 10 estudios clave.
- III. **Selección final:** los 10 estudios seleccionados fueron incluidos en esta revisión por su relevancia directa con los objetivos planteados.

Para cada uno de los 10 estudios incluidos, se extrajeron los siguientes datos:

- Autor(es) y año de publicación.
- Objetivo principal del estudio.
- Diseño metodológico (tipo de estudio, población, intervenciones, si las hubiera).
- Principales hallazgos relacionados con los marcadores bioquímicos y mutaciones genéticas.
- Conclusiones y aplicaciones clínicas.

Esta información se organizó en una tabla de síntesis para facilitar el análisis comparativo.

Para garantizar la calidad y rigor científico de los estudios seleccionados, se implementó un proceso sistemático de evaluación basado en criterios generales de calidad metodológica. Cada estudio fue revisado críticamente considerando aspectos clave como la claridad de los objetivos, la adecuación del diseño metodológico, la representatividad de la población estudiada, la precisión de los métodos analíticos y la consistencia de las conclusiones con los resultados presentados. Se prestó especial atención a la relevancia de los hallazgos en relación con los marcadores bioquímicos y mutaciones genéticas de interés, así como a la transparencia en la presentación de datos. Todos los estudios incluidos

demonstraron cumplir con los estándares de calidad científica, lo que respalda la confiabilidad de los resultados sintetizados en esta revisión.

Los datos extraídos se sintetizaron narrativamente, organizando los hallazgos en función de los temas principales abordados: utilidad diagnóstica de los marcadores bioquímicos, correlación con el pronóstico, aplicaciones terapéuticas y desafíos en su interpretación. Esta síntesis permitió identificar patrones comunes y áreas de controversia en la literatura.

El flujo de selección de estudios se documentó utilizando un diagrama PRISMA 2020 (Figura 1), que ilustra el número de artículos identificados, evaluados y finalmente incluidos en la revisión. Este diagrama proporciona una visión clara del proceso metodológico seguido.

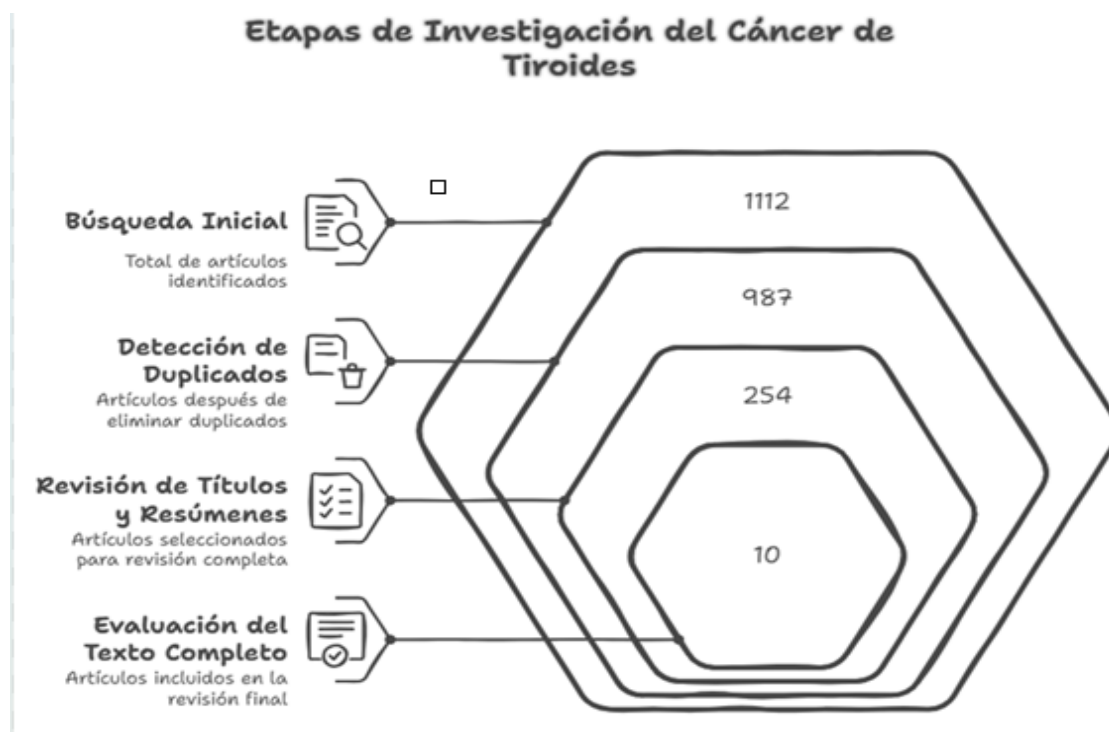


Fig. 1- Diagrama PRISMA 2020.

Resultados

El análisis de los estudios seleccionados revela avances significativos en la comprensión y aplicación de marcadores bioquímicos y genéticos en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del cáncer de tiroides. La tiroglobulina, la calcitonina y las mutaciones genéticas BRAF emergen como herramientas clave para estratificar el riesgo, guiar decisiones terapéuticas y monitorear la respuesta al tratamiento. Además, se destacan desafíos importantes, como la interferencia de anticuerpos anti-tiroglobulina en la medición de biomarcadores y la necesidad de enfoques personalizados en el manejo de subtipos específicos, como el carcinoma medular y el anaplásico de tiroides. Los hallazgos aquí presentados reflejan un panorama dinámico, donde la medicina de precisión y las terapias dirigidas están transformando el abordaje clínico de esta patología.

El manejo del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) de bajo riesgo presenta desafíos significativos debido a su excelente pronóstico y la baja mortalidad asociada, lo que complica el equilibrio entre los riesgos del tratamiento y los posibles beneficios en términos de progresión de la enfermedad.⁽³⁾ Un estudio realizado en Estados Unidos destaca que, aunque el sobrediagnóstico sigue siendo una preocupación importante, también se ha documentado un aumento real en la incidencia del CDT. Este escenario genera controversias en todas las etapas del manejo clínico, desde el diagnóstico hasta el seguimiento posoperatorio.

En la última década, las recomendaciones sobre el tratamiento del CDT de bajo riesgo han evolucionado considerablemente. Las opciones actuales van desde la vigilancia activa de nódulos pequeños y asintomáticos hasta intervenciones más agresivas, como la tiroidectomía total seguida de tratamiento con yodo radiactivo (RAI) en casos seleccionados. Además, la extensión quirúrgica, el uso de supresión de tirotropina y la frecuencia del seguimiento postoperatorio varían ampliamente según las características individuales del paciente y las preferencias compartidas entre el equipo médico y el paciente.

Este estudio subraya la necesidad de un enfoque personalizado y matizado en la toma de decisiones, especialmente en áreas donde la evidencia científica aún es limitada. Los datos centrados en el paciente, como la calidad de vida y las preferencias personales, juegan un papel crucial para guiar estas decisiones y optimizar el manejo de esta patología.⁽³⁾

El cáncer de tiroides anaplásico (ATC) con mutación BRAF V600E es una neoplasia maligna extremadamente agresiva y letal, para la cual históricamente no se han identificado terapias sistémicas efectivas.⁽⁴⁾ Sin embargo, un estudio de fase II ha demostrado que la combinación de dabrafenib (inhibidor de BRAF) y trametinib (inhibidor de MEK) representa un avance significativo en el tratamiento de esta enfermedad huérfana. En este ensayo, 16 pacientes con ATC mutante BRAF V600E recibieron tratamiento con dabrafenib (150 mg dos veces al día) y trametinib (2 mg una vez al día). Los resultados mostraron una tasa de respuesta global confirmada del 69 % (11 de 16 pacientes), con siete respuestas aún en curso en el momento del análisis. Además, las estimaciones a 12 meses fueron prometedoras: la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global alcanzaron tasas del 90 %, 79 % y 80 %, respectivamente.

En términos de seguridad, los eventos adversos más comunes incluyeron fatiga (38 %), pirexia (37 %) y náuseas (35 %), consistentes con el perfil conocido de estos inhibidores. No se identificaron nuevas señales de seguridad, lo que refuerza la tolerabilidad del régimen. Este estudio subraya la importancia de la medicina de precisión en el manejo del ATC, ya que la inhibición dual de BRAF y MEK ha demostrado una actividad clínica robusta en pacientes con esta mutación específica. Estos hallazgos representan un hito terapéutico para una patología con pronóstico históricamente desalentador.⁽⁴⁾

El carcinoma medular de tiroides (CMT), un tumor neuroendocrino poco frecuente que representa aproximadamente el 2 % de todos los cánceres tiroideos, continúa siendo un desafío diagnóstico debido a su curso clínico variable y la dificultad para lograr una remisión completa.⁽⁵⁾ Aunque la calcitonina (Ct) es reconocida como un marcador tumoral altamente sensible para el CMT en pacientes con nódulos tiroideos, su utilidad clínica enfrenta limitaciones significativas. La baja prevalencia absoluta del CMT en la población general y la especificidad limitada de niveles moderadamente elevados de Ct han llevado a debates sobre la necesidad de medir rutinariamente este biomarcador en la evaluación de nódulos tiroideos. Además, se han descrito casos de CMT negativos para Ct, lo que refuerza la necesidad de identificar otros marcadores séricos potenciales.

Un estudio realizado en Italia revisó el papel de biomarcadores alternativos al Ct para mejorar el diagnóstico y pronóstico del CMT. Sin embargo, los hallazgos indican que, hasta la fecha, no existe evidencia suficiente para establecer diagramas de flujo eficaces que incluyan marcadores séricos alternativos en la evaluación de nódulos tiroideos sospechosos de CMT, especialmente en casos con niveles moderadamente elevados de Ct. Este vacío de conocimiento subraya la necesidad de estudios prospectivos más robustos que permitan evaluar la precisión diagnóstica de nuevos biomarcadores y optimizar las estrategias actuales para el manejo del CMT.⁽⁵⁾

La calcitonina (CT), producida principalmente por las células parafoliculares de la glándula tiroides, desempeña un papel clave en el diagnóstico y seguimiento del CMT.⁽⁶⁾ Sin embargo, la interpretación de niveles elevados de CT basal (bCT) requiere un enfoque cuidadoso debido a su falta de especificidad absoluta. La literatura actual sugiere que los puntos de corte deben ajustarse según la edad y el género. Por ejemplo, un bCT >100 pg/ml tiene un valor predictivo positivo cercano al 100 % para el CMT, mientras que niveles entre 8-100 pg/ml en hombres

adultos y 6-80 pg/ml en mujeres adultas deben investigarse más a fondo mediante pruebas de estimulación con calcitonina (sCT).

El uso de calcio como agente estimulador ha demostrado una eficacia similar a la pentagastrina (Pg) en las pruebas de sCT. Aunque el valor real de estas pruebas provocativas ha sido cuestionado debido a la disponibilidad de inmunoensayos de alta sensibilidad, se considera que un sCT <2 veces el bCT no es sugestivo de CMT. En estos casos, se recomienda complementar el estudio de la tiroides con una evaluación de cuerpo entero basada en el contexto clínico. Además, la medición de procalcitonina basal y estimulada emerge como un concepto novedoso en este escenario.

A pesar de estas herramientas, el uso de bCT como método de cribado en pacientes con nódulos tiroideos sigue siendo controvertido. Sin embargo, está bien establecido que los niveles de bCT aumentan la sensibilidad de la PAAF y se correlacionan con la progresión de la enfermedad tanto preoperatoria como posoperatoria. Es importante destacar que la hipercalcitoninemia no siempre está asociada con el CMT, ya que otras neoplasias extratiroideas, como NEN pancreáticas, laríngeas y pulmonares, también pueden expresar CT. Este hallazgo subraya la necesidad de un enfoque diferencial amplio al interpretar niveles elevados de CT.⁽⁶⁾

La medición de tiroglobulina (Tg) es esencial en el manejo del cáncer de tiroides diferenciado (DTC), ya que guía decisiones críticas sobre tratamiento y seguimiento.⁽⁷⁾ Sin embargo, su interpretación presenta desafíos significativos debido a factores como la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb), que pueden interferir con los resultados. Un grupo de expertos revisó exhaustivamente la literatura para actualizar las recomendaciones sobre el uso de Tg de alta sensibilidad en la práctica clínica.

El estudio destaca que la medición de Tg sigue siendo un proceso complejo, con múltiples fuentes de variabilidad que deben considerarse para garantizar su precisión. Para abordar estos desafíos, el consenso formuló 53 recomendaciones prácticas y graduadas, diseñadas para orientar tanto la práctica clínica como los procedimientos de laboratorio. Estas directrices son particularmente valiosas en situaciones donde las recomendaciones actuales no ofrecen suficiente claridad, mejorando así la interpretación y utilidad de este biomarcador clave en el DTC.⁽⁷⁾

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es una neoplasia poco frecuente pero agresiva, cuya curación solo es posible si el tratamiento se realiza en la etapa extratiroideas.⁽⁸⁾ Este tumor puede presentarse como esporádico (75 %) o familiar (25 %), y ambas formas pueden diferenciarse mediante el análisis de mutaciones del gen RET. La calcitonina es el marcador sérico específico más relevante en el manejo del CMT, y su tiempo de duplicación constituye el factor pronóstico más importante para predecir la supervivencia y la progresión de la enfermedad.

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con CMT presentan metástasis a distancia al momento del diagnóstico. En casos de progresión, se recomienda considerar terapias sistémicas como vandetanib o cabozantinib. Sin embargo, antes de iniciar estos tratamientos, debe evaluarse la viabilidad de opciones locales para retrasar el uso de terapias sistémicas, minimizando así sus efectos adversos. Dada la complejidad del CMT, es fundamental que los pacientes sean atendidos por un equipo multidisciplinario que garantice un manejo integral y personalizado.⁽⁸⁾

El enfoque terapéutico del cáncer de tiroides ha evolucionado hacia protocolos más personalizados, que van desde la vigilancia activa hasta intervenciones agresivas como la tiroidectomía total seguida de ablación con yodo radiactivo.⁽⁹⁾ Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de herramientas precisas para el

seguimiento, los protocolos varían significativamente entre centros y profesionales debido a la falta de directrices claras sobre las estrategias óptimas de evaluación.

Para la mayoría de los pacientes, especialmente aquellos con bajo o intermedio riesgo de recurrencia tumoral y una excelente respuesta al tratamiento inicial, un seguimiento mínimo es suficiente. Esto incluye la medición anual de TSH y tiroglobulina sérica. Por otro lado, algunos pacientes con mayor riesgo o características específicas pueden beneficiarse de imágenes avanzadas y evaluaciones más frecuentes. Esta revisión subraya la importancia de adaptar las estrategias de vigilancia según el perfil individual de cada paciente, destacando las fortalezas y limitaciones de las herramientas disponibles para optimizar el seguimiento posoperatorio.⁽⁹⁾

El cáncer medular de tiroides (CMT) puede desarrollarse a partir de la progresión de la hiperplasia de células C, y su presentación puede ocurrir en edades tempranas en pacientes con neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2A y 2B.⁽¹⁰⁾ En el diagnóstico y seguimiento del CMT, la calcitonina basal y el antígeno carcinoembrionario (CEA) son marcadores tumorales clave. El pronóstico de la enfermedad está estrechamente relacionado con el estadio en el que se realiza el diagnóstico, y existe una correlación genotipo-fenotipo clara con el protooncogén RET, lo que permite estimar el riesgo individualizado de los pacientes.

La tiroidectomía profiláctica, estratificada según el riesgo genético, es fundamental para mejorar el pronóstico en portadores de mutaciones conocidas del gen RET. Este enfoque preventivo subraya la importancia de la identificación temprana de mutaciones y el manejo personalizado en pacientes con predisposición hereditaria al CMT.⁽¹⁰⁾

La relación entre la autoinmunidad tiroidea y el pronóstico del carcinoma papilar de tiroides (CPT) sigue siendo un tema de debate. Un estudio realizado en 194 pacientes con CPT evaluó el impacto de la tiroiditis linfocítica (TL) y los anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb) en la evolución clínica.⁽¹¹⁾ Los pacientes fueron tratados con tiroidectomía total seguida de ablación con yodo radiactivo (^{131}I) y fueron divididos en dos grupos: aquellos con TL asociada al diagnóstico histológico (CPT-TL) y aquellos sin TL (CPT).

El análisis reveló que los TgAb eran detectables en el 72,5 % de los pacientes con CPT-TL y solo en el 16,5 % de los pacientes con CPT. Además, el tiempo hasta alcanzar remisión fue significativamente mayor en pacientes con TgAb detectables (28,5 meses frente a 7,5 meses en aquellos con TgAb indetectables). Sin embargo, esta diferencia no se observó en pacientes con TgAb indetectables, independientemente de la presencia de TL.

El estudio concluye que la autoinmunidad tiroidea no influye en el pronóstico del CPT. No obstante, una "tendencia decreciente" en los niveles de TgAb parece ser un criterio adecuado para establecer la remisión en estos pacientes, lo que podría mejorar la interpretación de los resultados en el seguimiento posoperatorio.⁽¹¹⁾

Los anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) están presentes en hasta el 25 % de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (DTC) durante la evaluación posoperatoria inicial y pueden interferir significativamente con la medición de tiroglobulina sérica (Tg).⁽¹²⁾ Cuando se utiliza un ensayo inmunométrico (Tg-IMA), esta interferencia puede subestimar los niveles de Tg, incluso cuando las concentraciones de TgAb están por debajo del valor de corte del fabricante. Aunque técnicas como la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem muestran potencial para detectar Tg elevada en presencia de TgAb, aún son necesarios más estudios para validar su uso clínico.

En pacientes sometidos a tiroidectomía total con Tg-IMA negativa, pero TgAb detectable más de 6 meses después del tratamiento inicial, se recomienda realizar una ecografía cervical. Además, en aquellos tratados con yodo radiactivo (^{131}I), comparar las concentraciones de TgAb antes y después del tratamiento puede ayudar a estimar el riesgo de enfermedad residual o recurrente. Si la evaluación inicial no revela anomalías, pero los TgAb persisten, se sugiere repetir la ecografía periódicamente. Una elevación significativa de TgAb debe alertar sobre la posibilidad de enfermedad activa y justifica una investigación más extensa.

Por otro lado, pacientes con Tg-IMA negativa, ecografía normal y una reducción >50 % en los niveles de TgAb generalmente no requieren estudios adicionales. En casos de tiroidectomía total con TgAb limítrofe, el manejo puede ser similar al de pacientes sin TgAb si tanto el Tg-IMA de segunda generación (Tg-2GIMA) como la ecografía indican una excelente respuesta al tratamiento. Sin embargo, en pacientes sometidos a lobectomía, la utilidad de los niveles de TgAb o su tendencia en el seguimiento sigue siendo limitada.⁽¹²⁾

Discusión

El cáncer de tiroides representa un desafío clínico en constante evolución, donde la integración de marcadores bioquímicos y mutaciones genéticas ha transformado significativamente su diagnóstico, seguimiento y tratamiento. En este contexto, los hallazgos de los estudios revisados refuerzan la importancia de adoptar un enfoque personalizado y basado en evidencia para optimizar los resultados clínicos.

La tiroglobulina emerge como un biomarcador fundamental en el manejo del carcinoma diferenciado de tiroides (DTC), particularmente en pacientes sometidos a tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo.⁽⁷⁾ Sin embargo, como se

observa en el estudio realizado en Brasil, la interferencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb) plantea desafíos significativos en la interpretación de los niveles séricos de tiroglobulina.⁽¹²⁾ Esto subraya la necesidad de desarrollar métodos analíticos más precisos, como la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem, que puedan superar estas limitaciones y mejorar la precisión diagnóstica.

Por otro lado, la calcitonina sigue siendo el marcador de elección para el carcinoma medular de tiroides (CMT), aunque su utilidad enfrenta ciertas controversias, como se discute en el estudio italiano.⁽⁵⁾ La falta de especificidad en niveles moderadamente elevados de calcitonina y la existencia de casos negativos para este biomarcador resaltan la necesidad de investigar otros marcadores séricos alternativos. A pesar de estos desafíos, el tiempo de duplicación de la calcitonina sigue siendo un factor pronóstico crítico, tal como se destaca en el estudio alemán.⁽¹⁰⁾

En cuanto al papel de las mutaciones genéticas BRAF, los avances terapéuticos son notables. El estudio realizado en Estados Unidos demuestra que la combinación de inhibidores de BRAF y MEK revoluciona el manejo del cáncer anaplásico de tiroides (ATC) mutante BRAF V600E.⁽⁴⁾ Este hallazgo no solo amplía el arsenal terapéutico disponible, sino que también refuerza la relevancia de la medicina de precisión en oncología tiroidea. Además, los estudios brasileño y estadounidense destacan cómo la identificación de mutaciones específicas puede guiar decisiones terapéuticas más efectivas y minimizar el riesgo de sobretratamiento o subtratamiento.⁽³⁾

Un aspecto clave que surge de esta revisión es la heterogeneidad en los protocolos de seguimiento. Los estudios indican que la frecuencia y la intensidad del monitoreo deben adaptarse según el perfil individual del paciente, incluyendo

factores como el riesgo de recurrencia y la presencia de enfermedad residual.⁽⁹⁾ Esta personalización del seguimiento es crucial para evitar intervenciones innecesarias y optimizar los recursos clínicos.

Finalmente, es importante reconocer que, a pesar de los avances significativos, persisten lagunas en el conocimiento. Por ejemplo, el estudio griego resalta la complejidad del manejo del CMT hereditario y la necesidad de estrategias profilácticas más efectivas.⁽⁸⁾ Asimismo, el estudio brasileño subraya la necesidad de consensuar criterios claros para interpretar la tendencia de los niveles de TgAb en el seguimiento posoperatorio.⁽¹²⁾ Estas áreas de incertidumbre representan oportunidades para futuras investigaciones que podrían perfeccionar aún más el abordaje clínico del cáncer de tiroides.

Propuesta para futuros estudios

El avance en la investigación médica requiere la incorporación de metodologías innovadoras que permitan abordar la complejidad y la incertidumbre inherentes a enfermedades como el cáncer de tiroides. En este sentido, se propone el empleo de la neutrosofía, una herramienta matemática que permite modelar la ambigüedad, la imprecisión y la subjetividad en datos clínicos y biológicos. Esta metodología ha demostrado ser particularmente útil en investigaciones médicas que involucran datos heterogéneos o contextos interculturales.

Por ejemplo, un estudio realizado en Ecuador utilizó mapas cognitivos neutrosóficos para analizar el cuidado materno y los conocimientos ancestrales en comunidades rurales.⁽¹³⁾ Este enfoque permitió integrar información cualitativa y cuantitativa, revelando patrones ocultos que no habrían sido evidentes con métodos tradicionales. De manera similar, otro estudio aplicó técnicas de muestreo neutrosófico para evaluar la relevancia de la atención médica

intercultural, destacando su capacidad para manejar datos ambiguos y mejorar la interpretación de resultados complejos.⁽¹⁴⁾

En el contexto del cáncer de tiroides, la neutrosofía podría emplearse para abordar desafíos clave, como la variabilidad en la interpretación de marcadores bioquímicos (por ejemplo, tiroglobulina y calcitonina) o la integración de datos genéticos, clínicos y epidemiológicos en modelos predictivos más robustos. Además, esta metodología podría facilitar la personalización del tratamiento al considerar factores subjetivos, como las preferencias del paciente y las diferencias culturales en la percepción de la enfermedad.

La aplicación de la neutrosofía en futuros estudios sobre el cáncer de tiroides tiene el potencial de transformar el paradigma actual, ofreciendo nuevas perspectivas para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento personalizado. Su capacidad para manejar incertidumbre y datos complejos la convierte en una herramienta prometedora para avanzar en esta área de investigación.

Conclusiones

El presente estudio de revisión bibliográfica resalta la importancia crítica de los marcadores bioquímicos, como la tiroglobulina y la calcitonina, así como las mutaciones genéticas BRAF, en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del cáncer de tiroides. Estos biomarcadores no solo permiten una estratificación más precisa del riesgo, sino que también guían decisiones terapéuticas personalizadas, optimizando los resultados clínicos. Sin embargo, se identifican desafíos significativos, como la interferencia de anticuerpos anti-tiroglobulina y la variabilidad en la interpretación de niveles moderadamente elevados de calcitonina, lo que subraya la necesidad de desarrollar herramientas analíticas más precisas y protocolos estandarizados.

Además, los avances en medicina de precisión han transformado el manejo del cáncer de tiroides, particularmente en subtipos agresivos como el carcinoma anaplásico y medular. La incorporación de terapias dirigidas, como inhibidores de BRAF y MEK, representa un hito importante en el tratamiento de pacientes con mutaciones específicas. No obstante, la heterogeneidad en los protocolos de seguimiento y la falta de consenso sobre ciertos aspectos clínicos destacan la necesidad de futuras investigaciones que aborden estas lagunas y promuevan un abordaje más uniforme y efectivo.

Finalmente, este estudio sugiere que la integración de metodologías innovadoras, como la neutrosofía, podría revolucionar la investigación en cáncer de tiroides al permitir el manejo de datos complejos e incertidumbre clínica. Este enfoque podría mejorar la interpretación de biomarcadores y optimizar la personalización del tratamiento, abriendo nuevas vías para avanzar en el conocimiento y manejo de esta patología. En conjunto, los hallazgos refuerzan la relevancia de continuar explorando esta área con enfoques multidisciplinarios y tecnológicamente avanzados.

Referencias bibliográficas

1. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the Management of Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*. 2020 Aug;52(8):562-577. <https://10.1055/a-1089-7870>.
2. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol*. 2019 Oct;26(5):338-344. <https://10.3747/co.26.5539>.

3. Ullmann TM, Papaleontiou M, Sosa JA. Current Controversies in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer: Reducing Overtreatment in an Era of Overdiagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jan 17;108(2):271-280. <https://10.1210/clinem/dgac646>.
4. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, Wen PY, Zielinski C, Cabanillas ME, Urbanowitz G, Mookerjee B, Wang D, Rangwala F, Keam B. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 1;36(1):7-13. <https://10.1200/JCO.2017.73.6785>.
5. Censi S, Manso J, Mian C. Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin. *Eur J Endocrinol.* 2023 Jan 10;188(1):lvac009. <https://10.1093/ejendo/lvac009>.
6. Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Calcitonin: current concepts and differential diagnosis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022 May 21;13:20420188221099344. <https://10.1177/20420188221099344>.
7. Giovanella L, D'Aurizio F, Algeciras-Schimmich A, Görges R, Petranovic Ovcaricek P, Tuttle RM, Visser WE, Verburg FA; hsTg&TgAb Consensus Working Group. Thyroglobulin and thyroglobulin antibody: an updated clinical and laboratory expert consensus. *Eur J Endocrinol.* 2023 Aug 2;189(2):R11-R27. <https://10.1093/ejendo/lvad109>.
8. Viola D, Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):285-301. <https://10.1016/j.ecl.2018.11.006>.
9. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):538-551. <https://10.1038/s41574-018-0068-3>.

10. Fendrich V, Zahn A. Hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom [Hereditary medullary thyroid cancer]. *Chirurgie (Heidelb)*. 2023 May;94(5):393-399. German. <https://10.1007/s00104-023-01824-x>.
11. Viola N, Agate L, Caprio S, Lorusso L, Brancatella A, Ricci D, Sgrò D, Ugolini C, Piaggi P, Vitti P, Elisei R, Santini F, Latrofa F. Thyroid autoimmunity, thyroglobulin autoantibodies, and thyroid cancer prognosis. *Endocr Relat Cancer*. 2023 Jun 2;30(7):e230042. <https://10.1530/ERC-23-0042>.
12. Rosario PW, Côrtes MCS, Franco Mourão G. Follow-up of patients with thyroid cancer and antithyroglobulin antibodies: a review for clinicians. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Apr;28(4):R111-R119. <https://10.1530/ERC-21-0012>.
13. Prado Quilambaqui J, Reyes Salgado L, Valencia Herrera A, Rodríguez Reyes E. Estudio del cuidado materno y conocimientos ancestrales en el Ecuador con ayuda de mapas cognitivos neutrosóficos. *Revista Investigación Operacional*. 2022;43(3):340-348. Disponible en: <https://rev-inv-ope.pantheonsorbonne.fr/sites/default/files/inline-files/43322-06.pdf>
14. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. Neutrosophic sampling. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46