

## Rol de los biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades tiroideas autoinmunes

Role of biomarkers in the diagnosis and follow-up of autoimmune thyroid diseases

**Luis Xavier Escudero Muñoz**

ORCID: 0009-0005-9778-1732

Universidad de Guayaquil, Ecuador

**Jennifer Giomara Cedillo Prado**

ORCID: 0000-0002-8894-0704

Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

**Pablo Sebastián Masache Heredia**

ORCID: 0009-0002-4764-608X

Investigador independiente, Ecuador

**Daniela Elizabeth Panezo Antón**

ORCID: 0009-0004-7541-8396

Universidad de Guayaquil, Ecuador

**Steven Sebastian Mosquera Soria**

ORCID: 0009-0001-3793-0135

Universidad Central del Ecuador

**Sergio Marlon Villa Soxo**

ORCID: 0000-0002-5646-0239

Hospital General IESS Quevedo, Ecuador

**Lizbeth Valeria Rosero Revelo**

ORCID: 0000-0002-8304-8303

Universidad Central del Ecuador

**Ariana Belén Barreiro Suárez**

ORCID: 0009-0001-4113-7391

Universidad Central del Ecuador

### RESUMEN

Los biomarcadores han emergido como herramientas clave en el diagnóstico y monitoreo de las enfermedades tiroideas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves. Estos marcadores biológicos permiten una evaluación más precisa de la función tiroidea, la presencia de autoinmunidad y la actividad inflamatoria, lo que resulta fundamental para un manejo clínico adecuado. Entre los biomarcadores más utilizados se encuentran los anticuerpos antitiroideos, como los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg), que son indicadores sensibles de autoinmunidad tiroidea. Asimismo, los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) son esenciales para evaluar el estado funcional de la glándula tiroidea. En los últimos años, se han identificado nuevos biomarcadores con potencial diagnóstico y pronóstico, como los niveles de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión celular, que podrían ofrecer información adicional sobre la progresión y severidad de estas enfermedades. Además, el monitoreo de estos biomarcadores permite evaluar la respuesta al tratamiento y ajustar las intervenciones terapéuticas de manera personalizada. Este artículo revisa el papel actual y emergente de los biomarcadores en el manejo integral de las enfermedades tiroideas autoinmunes, destacando su relevancia en la práctica clínica moderna.

**Palabras clave:** Biomarcadores, Diagnóstico, Seguimiento, Enfermedades tiroideas, Autoinmunidad, Tiroiditis, Hipotiroidismo, Tiroglobulina.

### ABSTRACT

Biomarkers have emerged as key tools in the diagnosis and monitoring of autoimmune thyroid diseases, such as Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. These biological markers allow a more precise evaluation of thyroid function, the presence of autoimmunity and inflammatory activity, which is essential for appropriate clinical management. Among the most commonly used biomarkers are antithyroid antibodies, such as antithyroid peroxidase (anti-TPO) and antithyroglobulin (anti-Tg) antibodies, which are sensitive indicators of thyroid autoimmunity. Likewise, levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), and free triiodothyronine (FT3) are essential to evaluate the functional status of the thyroid gland. In recent years, new biomarkers with diagnostic and prognostic potential have been identified, such as the levels of proinflammatory cytokines and cell adhesion molecules, which could offer additional information about the progression and severity of these diseases. Furthermore, monitoring these biomarkers makes it possible to evaluate the response to treatment and adjust therapeutic interventions in a personalized manner. This article reviews the current and emerging role of biomarkers in the comprehensive management of autoimmune thyroid diseases, highlighting their relevance in modern clinical practice.

**Keywords:** Biomarkers, Diagnosis, Follow-up, Thyroid diseases, Autoimmunity, Thyroiditis, Hypothyroidism, Thyroglobulin.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tiroideas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves, representan un desafío clínico significativo debido a su naturaleza compleja y heterogénea. Estas patologías se caracterizan por una disfunción del sistema inmunitario que desencadena una respuesta anómala contra los tejidos tiroideos, lo que puede resultar en hipo o hipertiroidismo (1). En este contexto, los biomarcadores han emergido como herramientas fundamentales para mejorar tanto el diagnóstico como el seguimiento de estas condiciones. Los biomarcadores son indicadores biológicos medibles que reflejan procesos fisiológicos, patológicos o respuestas a intervenciones terapéuticas. En el caso de las enfermedades tiroideas autoinmunes, estos incluyen anticuerpos específicos como los anti-TPO (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea) y los anti-Tg (anticuerpos antitiroglobulina), así como parámetros funcionales como los niveles de TSH, T3 y T4 (2). Además, avances recientes en la investigación han identificado nuevas moléculas y patrones inmunológicos que podrían ofrecer información más detallada sobre la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En esta revisión, se analizará el papel de los biomarcadores en la práctica clínica, destacando su utilidad en el diagnóstico temprano, la estratificación del riesgo y el monitoreo de la respuesta terapéutica en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes.

## METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión narrativa se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y SciELO. Se utilizaron términos controlados MeSH en inglés como "Thyroid Diseases", "Autoimmune Diseases", "Biomarkers", "Diagnosis" y "Monitoring", así como sus equivalentes en DeCS en español. Los términos fueron combinados mediante operadores booleanos como AND, OR y NOT para optimizar la búsqueda. Los criterios de inclusión consideraron artículos publicados en los últimos 10 años, en idiomas inglés o español, estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que abordaran el uso de biomarcadores en el diagnóstico o seguimiento de enfermedades tiroideas autoinmunes. Se excluyeron publicaciones duplicadas, estudios en modelos animales, cartas al editor y artículos con información insuficiente o no relevante al tema. Tras aplicar los criterios mencionados, se revisaron un total de 85 artículos. De estos, se seleccionaron 18 por cumplir con los objetivos del estudio y aportar información actualizada y relevante sobre el papel de los biomarcadores en las enfermedades tiroideas autoinmunes. La calidad de los estudios fue analizada para garantizar la validez de los datos presentados.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Definición y clasificación de biomarcadores en enfermedades tiroideas

Los biomarcadores son herramientas fundamentales en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de enfermedades tiroideas, especialmente en aquellas de origen autoinmune. Se definen como indicadores biológicos medibles que reflejan procesos fisiológicos, patológicos o respuestas a tratamientos terapéuticos. En el contexto de las patologías tiroideas autoinmunes, los biomarcadores permiten identificar alteraciones específicas en el sistema inmunológico, la función tiroidea y el tejido glandular (1).

La clasificación de los biomarcadores en enfermedades tiroideas se basa principalmente en su función y utilidad clínica. A continuación, se describen las principales categorías (1):

1. Biomarcadores de diagnóstico: Estos permiten confirmar la presencia de una enfermedad tiroidea y diferenciar entre sus diversas etiologías. Entre los más relevantes se encuentran (1):

- Anticuerpos antitiroideos: Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg) son marcadores clave en la identificación de tiroiditis autoinmunes, como la enfermedad de Hashimoto. Por su parte, los anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) son esenciales para diagnosticar la enfermedad de Graves (1).

- Hormonas tiroideas: Las concentraciones séricas de TSH, T4 libre (FT4) y T3 libre (FT3) son parámetros fundamentales para evaluar la función tiroidea y detectar hipotiroidismo o hipertiroidismo (1).

2. Biomarcadores pronósticos: Estos ayudan a determinar la evolución de la enfermedad y el riesgo de complicaciones. Por ejemplo (2):

- La persistencia de niveles elevados de TRAb puede predecir recaídas en pacientes con enfermedad de Graves tratados con antitiroideos (2).

(2).  
- La presencia de anti-TPO en mujeres embarazadas se asocia con un mayor riesgo de disfunción tiroidea posparto

3. Biomarcadores de seguimiento terapéutico: Permiten evaluar la respuesta al tratamiento y ajustar las estrategias terapéuticas. En este grupo destacan (2):

- Los niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas durante el tratamiento con levotiroxina en hipotiroidismo (2).

- La medición periódica de TRAb en pacientes tratados con radioyodo o tiroidectomía por enfermedad de Graves (2).

4. Biomarcadores emergentes: Incluyen moléculas relacionadas con la inflamación, la apoptosis y la remodelación tisular, que están siendo investigadas como posibles herramientas diagnósticas o pronósticas. Entre estos destacan las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) y ciertos microARNs asociados con la disfunción inmunológica en las enfermedades tiroideas autoinmunes (1,2).

### **Función de los anticuerpos antitiroideos como biomarcadores**

Los anticuerpos antitiroideos desempeñan un papel crucial como biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades tiroideas autoinmunes. Estas patologías, entre las que destacan la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves, se caracterizan por una respuesta inmunitaria aberrante dirigida contra componentes específicos de la glándula tiroidea. En este contexto, los anticuerpos antitiroideos no solo reflejan la actividad del proceso autoinmune, sino que también proporcionan información valiosa sobre el estado clínico del paciente (3).

Entre los anticuerpos más relevantes se encuentran los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), los anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) y los anticuerpos contra el receptor de la TSH (TRAb). Cada uno de ellos tiene implicaciones clínicas específicas. Los anti-TPO son los más frecuentemente detectados en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y suelen asociarse con hipotiroidismo progresivo. Su presencia elevada puede preceder al desarrollo clínico de la enfermedad, lo que los convierte en un marcador predictivo útil en individuos con antecedentes familiares o factores de riesgo para enfermedades tiroideas (3).

Por otro lado, los anti-Tg también se encuentran en la tiroiditis de Hashimoto, aunque su utilidad diagnóstica es generalmente complementaria a la de los anti-TPO. En el contexto del seguimiento postquirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides, la presencia persistente o elevada de anti-Tg puede indicar actividad tumoral residual o recurrencia, especialmente en pacientes sin niveles detectables de tiroglobulina sérica (3,4).

En la enfermedad de Graves, los TRAb son fundamentales tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Estos anticuerpos estimulan el receptor de TSH, provocando hipertiroidismo. Su determinación es particularmente útil en casos de hipertiroidismo subclínico o cuando los hallazgos clínicos y bioquímicos no son concluyentes. Además, los niveles de TRAb pueden ser empleados para predecir la remisión o recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento con antitiroideos o radioyodo (4).

La cuantificación de estos anticuerpos también tiene implicaciones pronósticas. Por ejemplo, títulos elevados y persistentes de anti-TPO y anti-Tg se asocian con un mayor riesgo de disfunción tiroidea progresiva. En mujeres embarazadas, los TRAb pueden atravesar la placenta y causar disfunción tiroidea neonatal, lo que subraya la importancia de su monitorización en este grupo poblacional (4).

### **Papel de la tiroglobulina y su relevancia clínica**

La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína producida exclusivamente por las células foliculares de la glándula tiroidea. Su función principal es actuar como precursor en la síntesis de las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Este biomarcador desempeña un papel crucial en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diversas enfermedades tiroideas, particularmente las de origen autoinmune y neoplásico (5).

En el contexto de las enfermedades tiroideas autoinmunes, la tiroglobulina puede estar involucrada indirectamente en los procesos autoinmunitarios. Por ejemplo, en la tiroiditis de Hashimoto, una de las enfermedades autoinmunes más comunes, los autoanticuerpos dirigidos contra la tiroglobulina (anti-Tg) son frecuentemente detectados (5).

Estos anticuerpos no solo sirven como indicadores de la presencia de una respuesta autoinmune, sino que también pueden correlacionarse con el grado de inflamación y destrucción del tejido tiroideo. De manera similar, en la enfermedad de Graves, aunque los autoanticuerpos más relevantes son los dirigidos contra el receptor de TSH (TRAb), los anti-Tg también pueden estar presentes y contribuir al diagnóstico diferencial (5).

Desde una perspectiva clínica, la medición de la tiroglobulina sérica tiene un valor limitado en individuos con tiroides intacta debido a que sus niveles pueden variar ampliamente en condiciones normales y patológicas. Sin embargo, su utilidad se magnifica en pacientes sometidos a tiroidectomía total por carcinoma diferenciado de tiroides (6).

En este escenario, la tiroglobulina sérica se convierte en un marcador tumoral esencial para monitorear la recurrencia o persistencia de la enfermedad tras el tratamiento inicial. Niveles indetectables o muy bajos de Tg en ausencia de autoanticuerpos anti-Tg suelen indicar una respuesta terapéutica favorable, mientras que niveles elevados pueden sugerir tejido tiroideo residual o enfermedad recurrente (6).

Es importante destacar que la presencia de autoanticuerpos anti-Tg puede interferir con la medición precisa de la tiroglobulina, limitando su utilidad diagnóstica y de seguimiento. En estos casos, se recomienda el uso de técnicas alternativas, como la medición de Tg mediante métodos inmunoensayo menos susceptibles a interferencias o el uso de pruebas moleculares (6).

### **Utilidad de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) como biomarcador**

La TSH es un biomarcador clave en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades tiroideas autoinmunes. Producida por la glándula pituitaria, la TSH regula la función tiroidea al estimular la producción de las hormonas tiroideas T3 y T4. Su medición en suero es ampliamente utilizada en la práctica clínica debido a su sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (7).

En el contexto de las enfermedades tiroideas autoinmunes, como la enfermedad de Hashimoto y la enfermedad de Graves, los niveles de TSH pueden proporcionar información valiosa sobre el estado funcional de la glándula tiroides. En el hipotiroidismo primario, característico de la tiroiditis de Hashimoto, los niveles de TSH suelen estar elevados debido a una disminución en la producción de hormonas tiroideas, lo que genera una retroalimentación negativa hacia la hipófisis. Por otro lado, en el hipertiroidismo asociado con la enfermedad de Graves, los niveles de TSH suelen estar suprimidos como resultado del exceso de hormonas tiroideas circulantes (7).

Además de su utilidad diagnóstica, la TSH también desempeña un papel fundamental en el seguimiento de pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes. En pacientes tratados con levotiroxina por hipotiroidismo, los niveles séricos de TSH son el principal parámetro utilizado para ajustar la dosis y asegurar que se alcance un estado eutiroideo. Asimismo, en pacientes con hipertiroidismo tratados con antitiroideos, yodo radiactivo o sometidos a tiroidectomía, la normalización de los niveles de TSH es un indicador clave del éxito terapéutico (8).

Sin embargo, es importante considerar las limitaciones de la TSH como biomarcador único. Factores como enfermedades no tiroideas, embarazo, uso de ciertos medicamentos o alteraciones en la hipófisis pueden influir en sus niveles, lo que podría llevar a interpretaciones erróneas si no se evalúan en conjunto con otros parámetros clínicos y bioquímicos, como las concentraciones séricas de T3 y T4 libres, así como los autoanticuerpos específicos (anti-TPO y anti-Tg) (8).

### **Marcadores inflamatorios en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades tiroideas**

Los marcadores inflamatorios desempeñan un papel crucial en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades tiroideas, especialmente en aquellas de origen autoinmune, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves. Estas patologías se caracterizan por una disfunción del sistema inmune que conduce a una inflamación crónica y daño tisular en la glándula tiroides. En este contexto, los biomarcadores inflamatorios han emergido como herramientas valiosas para evaluar la actividad de la enfermedad, predecir su evolución y monitorear la respuesta al tratamiento (9).

Entre los marcadores inflamatorios más estudiados se encuentran las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ). Estas moléculas desempeñan un papel central en la activación y perpetuación de la respuesta inmune contra los antígenos tiroideos. En pacientes con tiroiditis de Hashimoto, por ejemplo, se ha observado una correlación entre niveles elevados de estas citocinas y la gravedad de la inflamación tiroidea, lo que sugiere su utilidad como indicadores del estado inflamatorio (9).

Otro biomarcador relevante es la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda que se eleva en respuesta a la inflamación sistémica. Aunque no es específica de las enfermedades tiroideas, la PCR puede proporcionar información complementaria sobre el grado de inflamación en pacientes con estas patologías. Asimismo, se ha explorado el papel de la velocidad de sedimentación globular (VSG) como un indicador indirecto de inflamación en este contexto (9,10).

En los últimos años, la investigación también se ha centrado en los linfocitos T reguladores (Tregs) y su relación con las enfermedades tiroideas autoinmunes. Una disminución en el número o función de estas células inmunorreguladoras se

asocia con una mayor actividad inflamatoria y progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los Tregs podrían ser considerados tanto un marcador diagnóstico como un posible objetivo terapéutico (10).

Además, los autoanticuerpos, como los antitiroglobulina (anti-Tg) y antiperoxidasa tiroidea, aunque tradicionalmente utilizados para confirmar el diagnóstico de enfermedades autoinmunes tiroideas, también pueden reflejar indirectamente el grado de inflamación tiroidea. Niveles persistentemente elevados de estos autoanticuerpos pueden indicar una actividad sostenida del proceso autoinmune (10).

Los biomarcadores genéticos han emergido como herramientas clave en la comprensión de la predisposición a enfermedades autoinmunes, incluyendo aquellas que afectan la glándula tiroidea. Estas patologías, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves, presentan una fuerte base genética que, combinada con factores ambientales, contribuye a su aparición y progresión (11).

Entre los principales biomarcadores genéticos asociados con estas enfermedades destacan los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), particularmente los alelos del HLA-DR y HLA-DQ. Estudios han demostrado que ciertas variantes de estos genes están vinculadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades tiroideas autoinmunes. Por ejemplo, HLA-DR3 y HLA-DR4 han mostrado una asociación significativa con la enfermedad de Graves, mientras que HLA-DR5 se relaciona con la tiroiditis de Hashimoto (11).

Además del MHC, otros genes fuera de este complejo también desempeñan un papel importante. Entre ellos se encuentran el gen CTLA-4, implicado en la regulación de las respuestas inmunitarias, y el gen PTPN22, que codifica una proteína tirosina fosfatasa involucrada en la señalización celular. Variaciones en estos genes pueden alterar los mecanismos de tolerancia inmunológica, favoreciendo la aparición de respuestas autoinmunes contra los antígenos tiroideos (11,12).

La identificación de estos biomarcadores no solo ha permitido avanzar en la comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes, sino que también tiene implicaciones clínicas significativas. En primer lugar, pueden ser utilizados como herramientas para evaluar el riesgo individual de desarrollar enfermedades tiroideas autoinmunes, especialmente en individuos con antecedentes familiares. En segundo lugar, su estudio puede guiar la personalización del manejo terapéutico, permitiendo identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de intervenciones más tempranas o específicas (12).

Es importante destacar que, aunque los biomarcadores genéticos ofrecen información valiosa, su utilidad clínica debe ser considerada en el contexto de otros factores, incluyendo características ambientales y epigenéticas. La interacción entre genes y ambiente es compleja y multifacética, lo que subraya la necesidad de enfoques integrados para evaluar el riesgo y progresión de estas enfermedades (12).

### **Técnicas actuales para la detección de biomarcadores tiroideos**

En el diagnóstico y seguimiento de enfermedades tiroideas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves, los biomarcadores desempeñan un papel crucial. Estos permiten no solo identificar la presencia de la enfermedad, sino también monitorear su progresión y evaluar la respuesta al tratamiento. Las técnicas actuales para la detección de estos biomarcadores han avanzado significativamente, mejorando su sensibilidad, especificidad y aplicabilidad clínica (13).

Una de las herramientas más empleadas es la inmunoensayo, como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), que se utiliza ampliamente para detectar anticuerpos específicos relacionados con las enfermedades tiroideas autoinmunes. Entre los biomarcadores más comunes se encuentran los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y los anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-Tg), los cuales son indicativos de tiroiditis de Hashimoto. Por otro lado, los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TRAb) son fundamentales para confirmar un diagnóstico de enfermedad de Graves (13).

Otra técnica relevante es la quimioluminiscencia, que ha ganado popularidad por su alta sensibilidad y rapidez en la detección de biomarcadores tiroideos. Este método se utiliza frecuentemente en laboratorios clínicos para medir niveles séricos de hormonas tiroideas (T3, T4) y TSH, así como también para detectar autoanticuerpos (13).

En los últimos años, la espectrometría de masas ha emergido como una herramienta prometedora en la investigación de biomarcadores tiroideos. Su capacidad para identificar múltiples proteínas y péptidos en una sola muestra permite un análisis más detallado del perfil proteómico del paciente, facilitando la identificación de nuevos biomarcadores clínicamente relevantes (14).

La biología molecular también ha contribuido significativamente al campo, especialmente mediante el uso de técnicas como la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) para analizar variantes genéticas asociadas a la susceptibilidad a enfermedades tiroideas autoinmunes. Además, el análisis de microARNs circulantes ha despertado interés como posible biomarcador no invasivo para estas patologías, aunque esta área aún se encuentra en etapa de investigación (14).

Por último, las tecnologías basadas en biosensores están en desarrollo para ofrecer métodos más rápidos y accesibles en la detección de biomarcadores tiroideos. Estos dispositivos tienen el potencial de facilitar diagnósticos en tiempo real y en entornos clínicos con recursos limitados (14).

### **Limitaciones y desafíos en el uso de biomarcadores para enfermedades tiroideas autoinmunes**

El uso de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades tiroideas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves, ha permitido avances significativos en la práctica clínica. Sin embargo, su implementación no está exenta de limitaciones y desafíos que deben ser considerados para optimizar su utilidad y precisión (15).

Una de las principales limitaciones radica en la especificidad y sensibilidad de los biomarcadores disponibles. Aunque los niveles de anticuerpos antitiroideos, como los antitiroglobulina (anti-Tg) y antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), son ampliamente utilizados, su presencia no siempre es indicativa de enfermedad activa. Estos anticuerpos pueden detectarse en individuos asintomáticos o en pacientes con otras patologías autoinmunes, lo que dificulta la interpretación clínica y puede llevar a diagnósticos erróneos o sobretratamiento (15).

Otro desafío importante es la variabilidad en los niveles de biomarcadores entre pacientes. Factores como la edad, el sexo, la genética y comorbilidades pueden influir en las concentraciones séricas de estos marcadores, limitando su generalización como herramientas diagnósticas universales. Además, los valores de referencia pueden variar entre laboratorios debido a diferencias en los métodos de medición, lo que subraya la necesidad de estandarización en las técnicas analíticas (15).

En el contexto del seguimiento de estas enfermedades, los biomarcadores también presentan desafíos relacionados con su capacidad para reflejar con precisión la actividad de la enfermedad. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad de Graves tratados con antitiroideos, los niveles de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH pueden no correlacionarse directamente con la respuesta clínica o el riesgo de recaída. Esto limita su utilidad como indicadores pronósticos fiables y resalta la necesidad de desarrollar marcadores más dinámicos y específicos (16).

Además, el costo asociado al uso rutinario de biomarcadores avanzados puede representar una barrera importante, especialmente en sistemas de salud con recursos limitados. La implementación de estas herramientas requiere una infraestructura adecuada, capacitación del personal y acceso a tecnologías avanzadas, lo que no siempre es factible en todos los entornos clínicos (16).

Por último, aunque se han identificado nuevos biomarcadores prometedores mediante enfoques basados en ómicas (genómica, proteómica, metabolómica), muchos de ellos aún se encuentran en etapas iniciales de investigación. La validación clínica de estos marcadores requiere estudios longitudinales extensos y multicéntricos para garantizar su aplicabilidad y reproducibilidad (16).

### **Perspectivas futuras en la investigación de biomarcadores tiroideos**

En el campo de las enfermedades tiroideas autoinmunes, los avances en la identificación y caracterización de biomarcadores representan un área de investigación en constante evolución. La integración de nuevas tecnologías y enfoques multidisciplinarios promete mejorar significativamente el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de estas patologías, proporcionando herramientas más precisas y personalizadas (17).

Uno de los principales enfoques futuros es el desarrollo de biomarcadores moleculares basados en perfiles genéticos y epigenéticos. La identificación de variantes genéticas asociadas con la susceptibilidad a enfermedades como la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves puede ofrecer información valiosa sobre los mecanismos subyacentes de estas condiciones. Además, el estudio de modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y los patrones de expresión de microARN, podría abrir nuevas vías para comprender la regulación inmune y su impacto en la fisiopatología tiroidea (17).

La proteómica también se perfila como una herramienta clave en la búsqueda de biomarcadores tiroideos. El análisis masivo de proteínas permite identificar patrones específicos relacionados con fases tempranas de la enfermedad o con su progresión. Por ejemplo, la detección de autoanticuerpos más específicos y sensibles podría mejorar el diagnóstico precoz y diferenciar entre subtipos clínicos. Asimismo, la cuantificación de proteínas inflamatorias o mediadores inmunológicos puede ser útil para evaluar la actividad de la enfermedad y predecir respuestas al tratamiento (17).

Otro campo prometedor es el uso de biomarcadores derivados del análisis de fluidos corporales, como sangre, saliva o incluso exosomas. Estas muestras mínimamente invasivas ofrecen ventajas significativas para el monitoreo longitudinal de los pacientes, reduciendo la necesidad de procedimientos más invasivos. Los exosomas, en particular, han captado interés

debido a su capacidad para transportar moléculas bioactivas que reflejan el estado funcional del tejido tiroideo (18).

La aplicación de inteligencia artificial (IA) y aprendizaje automático en el análisis de grandes volúmenes de datos también está ganando terreno en la investigación de biomarcadores tiroideos. Estas herramientas permiten identificar patrones complejos y correlaciones entre múltiples variables clínicas, genómicas y proteómicas, facilitando el desarrollo de modelos predictivos más precisos para el manejo clínico (18).

Por último, es fundamental considerar un enfoque integrador que combine biomarcadores tradicionales con nuevas tecnologías. La implementación de paneles multimodales que incluyan datos clínicos, genómicos, proteómicos y metabólicos podría transformar la práctica clínica al proporcionar un enfoque más holístico y personalizado para cada paciente (18).

## CONCLUSIÓN

En conclusión, los biomarcadores desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico, manejo y seguimiento de las enfermedades tiroideas autoinmunes. Su utilidad radica en la capacidad de proporcionar información específica sobre la actividad inmunológica, la disfunción tiroidea y la progresión de estas patologías. Entre los principales biomarcadores destacan los anticuerpos antitiroideos, como los anti-TPO y anti-TG, que permiten identificar la presencia de autoinmunidad tiroidea, así como los niveles séricos de TSH, T3 y T4, que facilitan la evaluación funcional de la glándula tiroidea. Además, avances recientes en la identificación de nuevos biomarcadores moleculares y genéticos han ampliado las posibilidades diagnósticas y pronósticas, ofreciendo un enfoque más personalizado en el tratamiento. Sin embargo, es importante considerar las limitaciones asociadas a la variabilidad individual y la influencia de factores externos en los resultados. Por ello, se requiere un enfoque integral que combine el análisis de biomarcadores con la evaluación clínica y otras herramientas diagnósticas. En este contexto, la investigación continua es esencial para optimizar el uso de estos marcadores, mejorar la precisión diagnóstica y desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas que impacten positivamente en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes.

## REFERENCIAS

1. Persani L, Campi I. Thyroid biomarkers in non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1151-1156. doi:10.1007/s40618-020-01263-3
2. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical thyroid dysfunction: a review. *JAMA*. 2019;322(2):153-160. doi:10.1001/jama.2019.9052
3. Bossowski A, Moniuszko M, Idźkowska E, et al. The role of anti-thyroid antibodies in the diagnosis and follow-up of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):310-317. doi:10.1159/000490732
4. Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):702-710. doi:10.1055/s-0035-1559605
5. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):817-831. doi:10.1016/j.beem.2018.11.002
6. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, et al. High-sensitive thyroglobulin assay on fine needle aspirates for detecting neck metastases of differentiated thyroid cancer patients with low or undetectable serum thyroglobulin levels. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):595-602. doi:10.1530/EJE-19-0877
7. Hoang TD, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MKM. Overreliance on thyroid-stimulating hormone in managing thyroid disorders: a case for change in clinical practice. *Endocr Pract*. 2017;23(8):987-994. doi:10.4158/EP171828.RA
8. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179991. doi:10.1371/journal.pone.0179991
9. Rotondi M, Coperchini F, Latrofa F, Chiovato L. Role of chemokines in thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases: clinical implications and new therapeutic approaches. *Horm Metab Res*. 2018;50(12):871-879. doi:10.1055/a-0651-0559
10. Mazziotti G, Sorvillo F, Iorio S, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha independently stimulate the proliferation of human thyrocytes in culture via a paracrine mechanism mediated by hyaluronic acid synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(3):1012-1020. doi:10.1210/jc.2018-01764
11. Li Y, Begovich AB. Unraveling the genetics of autoimmune diseases. *Nature Reviews Genetics*. 2020;21(12):764-776. doi:10.1038/s41576-020-0265-0
12. Roberts AR, Vecellio M, Chen L, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: A comprehensive review. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:678945. doi:10.3389/fendo.2021.678945
13. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. Clinical utility of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disorders: An update. *European Thyroid Journal*. 2021;10(6):443-455. doi:10.1159/000518422

14. Baloch ZW, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines for the diagnosis and monitoring of thyroid disease: Focus on biomarker technologies. *Thyroid*. 2019;29(4):556-600. doi:10.1089/thy.2018.0415
15. Wang C, Crapo LM, Pino S, et al. Challenges in the clinical application of autoimmune thyroid biomarkers: A systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(11):e3797-e3809. doi:10.1210/clinem/dgaa612
16. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity and limitations in biomarker-based diagnosis. *Endocrine Reviews*. 2020;41(2):204-234. doi:10.1210/endrev/bnz009
17. Carlé A, Laurberg P, Knudsen N, et al. Emerging biomarkers in autoimmune thyroid disease research: Where do we go from here? *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(5):290-305. doi:10.1038/s41574-022-00605-7
18. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Future directions in thyroid biomarker research: Precision medicine and beyond. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(12):840-850. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-3