Batallés - Novelli - Brunás

Nódulo de tiroides: diagnóstico clínico



UNR EDITORA

NÓDULO DE TIROIDES:
DIAGNÓSTICO CLÍNICO

NÓDULO DE TIROIDES:
DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Stella Maris Batallés
José Luis Novelli
Oscar Marcelo Brunás
Editores

Batallés, Stella Maris
Nódulo de tiroides: diagnóstico clínico. Stella Maris Batallés; José Luis Novelli; Oscar Marcelo Brunás; editado por Stella Maris Batallés; José Luis Novelli; Oscar Marcelo Brunás - 1ª ed. - Rosario: UNR Editora. Editorial de la Universidad Nacional de Rosario, 2021.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-702-444-9

1. Tiroides. I. Novelli, José Luis. II. Brunás, Oscar Marcelo. III. Título.

CDD 616.44

Diseño de tapa: Ramón Ferro

Diagramación: Nora Zorzoli

Correctora de estilo: Gloria Torrano

Traducciones: Ariel Sánchez

ISBN 978-987-702-444-9

UNR editora
Editorial de la Universidad Nacional de Rosario
Urquiza 2050 - S2000AOB / Rosario, República Argentina
www.unreditora.unr.edu.ar / editora@sede.unr.edu.ar

Los conceptos que se expresan en esta publicación son de exclusiva responsabilidad de los autores y no involucran necesariamente el pensamiento de sus editores.







Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723
Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida sin el permiso expreso del editor.
Impreso en Argentina



Stella Maris Batallés

Especialista en Diagnóstico por Imágenes y Medicina Nuclear.
Profesora Titular de la Cátedra de Diagnóstico por Imágenes, Universidad Abierta Interamericana (UAI), Rosario, Argentina.
Directora de la Escuela de Post-Grado de Diagnóstico por Imágenes de la Fundación
“Dr. J. R. Villavicencio”, Rosario, Argentina.
Miembro del Comité Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) (2019 - 2020).
Magister en Efectividad Clínica Sanitaria, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.
Máster en Negocios, Universidad Torcuato Di Tella, Buenos Aires, Argentina.



José Luis Novelli

Cirujano de Cabeza y Cuello.
Director de la Unidad de Tiroides Grupo Oroño, Rosario, Argentina.
Representante de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello ante la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello (2019 - 2021).
Presidente de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (2014 - 2015).
Miembro Emérito de la Asociación Argentina de Cirugía.
Vice-Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello
(nov 2014 - nov 2015).
Director en el Comité Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (2016 - 2019).
Presidente de la Fundación “Dr. José Luis Novelli”.



Oscar Marcelo Brunás

Médico Patólogo.
Director del “Laboratorio de Patología Brunás”, Rosario, Argentina.
Miembro en Unidad de Tiroides. Grupo Oroño. Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR), Rosario, Argentina.
Director del Servicio de Patología del Sanatorio Fundación Nuestra Señora del Rosario, San Nicolás, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Director del Laboratorio de Patología del Hospital Interzonal de Agudos San Felipe, San Nicolás, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dedicar un libro constituye un arte en sí mismo, un arte que no domino ya que es mi primera obra, así que ésta será mi primera vez y ojalá no la última…
En primer lugar, lo dedico a mis pacientes, quienes confían en que daré lo mejor de mí para ayudarlos en sus dolencias.
A mi otra mitad, José Luis, mi compañero de vida desde hace ya 26 años, por ser mi amor, mi cómplice y todo…
A mi madre Paula, de quien aprendí el significado de las palabras sacrificio y amor incondicional.
A mis abuelos Paula y Cataldo, quienes apuntalaron con tanto amor esa niñez y adolescencia que guardo en mis entrañables recuerdos.
A mi Maestro y mentor en el Diagnóstico por Imágenes, Dr. Roberto L. Villavicencio, por todas las oportunidades brindadas y por ser permanente fuente de inspiración, ejemplo de trabajo y búsqueda del conocimiento.

Stella Maris Batallés

Realizar la dedicatoria de un libro no es tan fácil. Junto con mis co-editores nos propusimos realizar un libro temático de lectura ágil y muy dinámico para especialistas y médicos en formación. Convocamos a expertos de Latinoamérica, España e Italia para que se sumen al proyecto y hoy ya tenemos este libro, "Nódulo de tiroides: diagnóstico clínico". Y claro, con un aditamento importante, en el marco de la pandemia más grave de la era moderna. Mientras la sufríamos, todos escribíamos. Y entonces cómo no agradecer a los co-editores, Stella y Oscar por creer en el proyecto y a los expertos autores de los capítulos que trabajaron subiéndose a esta creación.
Este libro, el décimo de nuestra colección, es producto del conocimiento acumulado en la práctica profesional y en la formación docente. Y está dedicado a la atención de nuestros pacientes.
Son mi mujer, Stella y mis hijos Cecilia y Liza, junto con sus familias mi apoyo permanente, y Franco, que está formándose en mi misma especialidad en San Pablo, Brasil, quienes me estimulan permanentemente para seguir creciendo y creando proyectos, a ellos se lo dedico.
No debo olvidarme de mis maestros y guías en este largo camino transitado: Emir Álvarez Gardiol, Mario Piazza, Nilton Tabajara Herter y Luiz Paulo Kowalski. Sigamos en el camino del conocimiento.

José Luis Novelli

A mi esposa Mónica.
A mis hijas y colegas Melisa y Anabela.
Al mentor principal de esta obra, José Luis.
A la excelente colega y compañera de equipo de trabajo, Stella.
A los autores de todos los capítulos del libro, por compartir sus valiosos conocimientos.

Oscar Marcelo Brunás

Agradecimientos

Los editores agradecen a los autores de capítulos por el trabajo tan formidablemente realizado. La entrega en término permitió que en este tiempo de aislamiento y reclusión debido a la pandemia Covid19, pudimos seguir produciendo y hoy logramos concluir esta obra "Nódulo de tiroides: diagnóstico clínico".

A quienes se ocuparon de la tarea editorial: en traducción al Dr. Ariel Sánchez, a la diagramadora y correctora Norita Zorzoli, a la correctora de estilo Gloria Torrano que con su experiencia de años se sumó a esta obra y al artista creador de las tapas Dr. Ramón Ferro.

También agradecemos a la Prof. Ana Luiza Maia, Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) por la redacción del Prólogo.

Especial reconocimiento a la Editorial de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina, por el apoyo recibido y en cuyo marco realizamos esta obra.

Los editores también agradecen especialmente a la Fundación "Dr. J. R. Villavicencio" por el apoyo económico para la impresión de esta obra.

Stella Maris Batallés - José Luis Novelli - Oscar Marcelo Brunás

PRÓLOGO

Los nódulos tiroideos constituyen la principal manifestación clínica de una serie de enfermedades de la glándula tiroides, y ocurren en cerca del 10% de la población adulta. Sin embargo, la prevalencia de nódulos identificados por medio del ultrasonido es mucho mayor y afecta a un 68% de los adultos. El gran desafío al diagnosticar un nódulo tiroideo es excluir el cáncer, que ocurre en el 5% de los casos. Al mismo tiempo, varios trabajos han descripto aumentos dramáticos en la incidencia de cáncer tiroideo en las últimas décadas, el cual frecuentemente se presenta como microcarcinoma papilar. Aunque esto se ha visto en casi todos los países, el ejemplo más emblemático fue el incremento observado en Corea del Sur, coincidiendo con un programa nacional de detección de varias neoplasias (Ahn y col., NEJM 2014). Ese aumento puede ser atribuido a lo que llamamos carcinomas incidentales, que probablemente permanecerían quietos e inofensivos si no fuesen descubiertos por estudios de imágenes, en la mayoría de los casos no relacionados con la tiroides.

El sobrediagnóstico del cáncer de tiroides puede tener una serie de consecuencias, como cambios psicológicos y conductuales debido al estigma que acompaña al diagnóstico de cáncer, y las molestias de estudios médicos adicionales, y a veces de tratamientos innecesarios. Esto conlleva un impacto financiero importante para el individuo y para la sociedad, que también es significativo. En los Estados Unidos, el costo general de la atención del cáncer de tiroides en 2013 (referido a pacientes diagnosticados hasta 1985) fue de 1,6 billones de dólares. La mayor parte de los costos (41%) se debe al diagnóstico, cirugía y terapias adyuvantes; otra porción importante (37%) debido al seguimiento de los pacientes, y 22% a costos causados por muertes no operatorias (Lubitz y col., Cancer 2014). Basándose en las tendencias crecientes de la incidencia en la actualidad, los costos proyectados para 2030 exceden los 3,5 billones de dólares.

Es importante resaltar que, a diferencia de otras neoplasias cuyos gastos ocurre en etapas avanzadas de la enfermedad, la mayoría de los costos ocurren en las etapas inicial y continua de la atención médica, aplicable a todos los cánceres de tiroides diagnosticados. Con el aumento proyectado de la incidencia, la población y la supervivencia, los costos seguirán aumentando. Así, la comunidad científica internacional reconoce la urgente necesidad de revertir estas tendencias y recomienda la difusión de conocimientos y conductas actualizados, basados en la evidencia en el manejo de nódulos tiroideos y carcinomas tiroideos.

Fue un gran honor para mí la invitación de Stella Maris Batallés, José Luis Novelli y Oscar Marcelo Brunás para escribir la presentación del libro “Nódulo de Tiroides: diagnóstico clínico”. Los organizadores son especialistas reconocidos en el ámbito académico y con amplia experiencia clínica en sus respectivas áreas de especialización. Se han mostrado particularmente acertados en la selección de colaboradores, conformando un grupo de excelentes profesionales con dominio teórico y práctico en sus respectivas temáticas, representando así los diferentes enfoques diagnósticos y terapéuticos de varios Centros universitarios en América Latina y Europa. Los autores elaboraron un trabajo presentado de manera sistemática, clara, concisa y actualizada, donde se exponen

las diversas estrategias diagnósticas y terapéuticas relacionadas con el manejo de los nódulos tiroideos y los carcinomas tiroideos. Los enfoques discutidos en este volumen no solo utilizan las normas actuales de la medicina basada en la evidencia, sino que también combinan estos parámetros científicos con una experiencia clínica considerable y un análisis crítico de los temas presentados.

A pesar de la amplia disponibilidad de medios electrónicos para la difusión del conocimiento, el libro sigue siendo una herramienta necesaria y, quizás, insustituible, para facilitar la difusión de información a los profesionales de la salud, presentando datos científicos sistematizados y con la mirada crítica de un experto en la materia. El libro “Nódulo de Tiroides: diagnóstico clínico” llena un importante vacío en la literatura académico-científica latinoamericana. Estoy segura de que el trabajo será de gran utilidad para estudiantes de medicina, residentes, médicos generales y especialistas de los diferentes campos de la medicina, y debería convertirse en un referente para las consultas en la práctica médica diaria.

Para dejar constancia temporal de este trabajo, conviene recordar que atravesamos tiempos oscuros y desafiantes provocados por la mayor crisis sanitaria mundial de la historia moderna, la pandemia del virus SARS-CoV-2 (COVID-19). Y es en este escenario, ante tantos retos profesionales y personales, que extiendo mi felicitación a los organizadores y autores colaboradores por la excelencia del trabajo.

Prof. Dra. Ana Luiza Maia

Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides.
Profesora Titular y Jefa de la Unidad de Tiroides, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidad Federal de Río Grande del Sur, Brasil.

COLABORADORES

Abalovich Marcos Sergio
Endocrinólogo.
Jefe de División Endocrinología del Hospital C. G. Durand, Buenos Aires, Argentina.
Ex-Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Buenos Aires, Argentina.
Ex-Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS).
Investigador Asociado del GCBA, Buenos Aires, Argentina.

Abdala Rubén
Especialista en Medicina Interna y Endocrinología.
Diagnostico e Investigaciones del Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.
Coordinador del área de Densitometría IDIM
Miembro Secretario del Comité Académico (IDIM)
Docente de la Cátedra de Farmacología Fundación H. A. Barceló (sede Buenos Aires), Argentina.

Abelleira Erika
Especialista Universitaria en Endocrinología. Sección Tiroides de la División Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Coordinadora del Área Asistencial.
Jefa de Trabajo Práctico de la Carrera de Endocrinología.
Ayudante de primera de Medicina Interna (Facultad de Medicina, UBA).
Buenos Aires, Argentina.

Alcaraz Graciela
Endocrinóloga.
Coordinadora del Sector Tiroides de la División Endocrinología del Hospital C. G. Durand, Buenos Aires, Argentina.
Coordinadora del Departamento Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Buenos Aires, Argentina.

Arévalo Novoa Joel
Cirujano de Cabeza y Cuello, Instituto de Cancerología Clínica las Américas, AUNA, Medellin, Colombia.
Cirujano de Cabeza y Cuello, Clínica Medellín, Quiron Salud.
Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Cirugía de Cabeza y Cuello (2020).

Aversa Corrado
Especialización en Cirugía General en 2008.
Magíster Universitario II Nivel “Comunicación en el Sector Salud” (2013).
Miembro del Departamento de Melanoma, Tejido Blando, Músculo-esquelético y Maxilar-Facial y ORL del Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale desde 2009, en Nápoles, Italia.

Batallés Stella Maris
Especialista en Diagnóstico por Imágenes y Medicina Nuclear.
Profesora Titular de la Cátedra de Diagnóstico por Imágenes, Universidad Abierta Interamericana (UAI), Rosario, Argentina.
Directora de la Escuela de post-grado de Diagnóstico por Imágenes de la Fundación Dr. J. R. Villavicencio, Rosario, Argentina.
Miembro del Comité Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) (2019-2020).
Magister en Efectividad Clínica y Sanitaria, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.
Máster en Negocios, Universidad Torcuato Di Tella, Buenos Aires, Argentina.

Beltramino Gisela
Médica Especialista en Clínica Médica. Especialista en Endocrinología.
Staff de Endocrinología en el Instituto Cardiovascular de Rosario y Grupo Oroño, Rosario, Argentina.
Endocrinóloga en el Instituto de Fertilización asistida Dr. Julio Colabianchi, Rosario, Argentina.
Ex jefe de Servicio de Endocrinología en el Sanatorio de la Mujer. Rosario, Argentina.

Belzarena María Cristina
Profesora Directora. Clínica de Endocrinología y Metabolismo y Directora de la Carrera de postgrado de Especialista en Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Clínicas. Montevideo. Universidad de la República Uruguay (2000-2010).
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Endocrinología y Metabolismo (SUEM) (1993-1997).
Miembro de la Academia Nacional de Medicina del Uruguay.

Bezerra Lira Renan
Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, A. C, Camargo Cáncer Center, San Pablo, Brasil.
Coordinador, Post Graduación en Cirurgia Robótica de Cabeza y Cuello, Hospital Israelita Albert Einstein, San Pablo, Brasil.

Brenta Gabriela
Coordinadora del Sector Tiroides, Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Unidad Asistencial Dr. Cesar Milstein.
Jefa de Trabajos Prácticos (UBA).
Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (2018-2019).
Miembro del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo.
Miembro del Comité Editorial de la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Thyroid Journal y Journal of Endocrinological Investigation.

Brunás Anabela Victoria
Médica Patóloga.
Codirectora en el Laboratorio de Patología Brunás. Rosario. Argentina.

Miembro en la Unidad de Tiroides. Grupo Oroño. Rosario. Argentina.
Miembro del Staff en el Servicio de Patología del Sanatorio Fundación Nuestra Señora del Rosario. San Nicolás. Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Ex Jefa de Residentes en la Cátedra de Anatomía Patológica en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.
Miembro de la Sociedad Argentina de Patología.

Brunás Melisa Eleonora
Médica Patóloga.
Codirectora en el Laboratorio de Patología Brunás. Rosario, Argentina.
Miembro de la Unidad de Tiroides. Grupo Oroño. Rosario, Argentina.
Miembro del Staff en el Servicio de Patología del Sanatorio Fundación Nuestra Señora del Rosario. San Nicolás. Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Patóloga en el Laboratorio de Patología del Hospital Interzonal de Agudos San Felipe. San Nicolás. Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Miembro de la Sociedad Argentina de Patología.

Brunás Oscar Marcelo
Médico Patólogo
Director del Laboratorio de Patología Brunás. Rosario, Argentina.
Miembro de la Unidad de Tiroides. Grupo Oroño. Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR), Rosario, Argentina.
Director del Servicio de Patología del Sanatorio Fundación Nuestra Señora del Rosario. San Nicolás. Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Director del Laboratorio de Patología del Hospital Interzonal de Agudos San Felipe. San Nicolás. Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Patología.

Cavalheiro Beatriz
Cirujana de Cabeza y Cuello
Profesora Libre Docente, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil.
Médico Asistente del Instituto de Cáncer del Estado de São Paulo.
Coordinadora del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Brasileño de Control del Cáncer, São Paulo. Brasil.

Chiofalo Maria Grazia
Cirujana Endocrina.
Médica de planta de la Unidad de Cirugía de Tiroides del Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale de Nápoles, Italia.
Profesora de la Escuela de Cirugía Endocrina de la Sociedad Italiana de Cirugía.
Tesorera de la Sociedad Italiana de Cirugía Endocrina desde 2017.

Crocco Anna
Residencia en Cirugía General en 2018 en la Universidad Católica del Sagrado Corazón, Roma. Italia.
Especialista en Cirugía Oncológica de Tiroides, Departamento de Cabeza y Cuello, Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale IRCCS, Nápoles, Italia.

Delfino Laura
Médica de Planta de la División Endocrinología Hospital José María Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.
Docente de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología de la Universidad Buenos Aires.
Jefa de Trabajos Prácticos de Pre-grado de la Unidad Docente Hospitalaria, sede Hospital José María Ramos Mejía de la UBA.
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Buenos Aires, Argentina.

Dias Fernando L.
Jefe del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional del Cáncer, INCa MS, Río de Janeiro, Brasil.
Profesor Titular de la Disciplina de Cirugía de Cabeza y Cuello del Posgrado de la Pontificia Universidad Católica de Rio de Janeiro, PUC RJ, Brasil.

Dip Gustavo
Bioquímico.
Especialista en Bioquímica Clínica: Endocrinología, Universidad Nacional de Rosario.
Director Técnico Laboratorios TURNER, Rosario.
Subdirector de la Dirección de Bioquímica, Secretaría de Salud Pública, Municipalidad de Rosario, Argentina.

Duque Ossman John Jairo
Médico Endocrinólogo.
Miembro de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.
Secretario de la Federación Latinoamericana de Endocrinología, Clínica Central del Quindio, Armenia, Quindio, Colombia.

Escudero Fernández José Miguel
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona.
Médico bioquímico clínico especialista en hormonas, oncobiología y citocinas.
Médico radiólogo especialista en neuroradiología pediátrica y patología de cabeza y cuello pediátrica.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.
Especialista en diagnóstico por imágenes. Clínica Corachan, Barcelona, España.

Fanego Raúl Humberto
Cirugía General.
Vice-Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Este, Paraguay.
Profesor Titular de la Cátedra de Clínica Quirúrgica de La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Fontalvo Romero Yesenia del Pilar
Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello.
Fellowship en Cirugía de Cabeza y Cuello. Fundación Antonio Prudente.
A. C. Camargo Cáncer Center. São Paulo, Brasil.

Miembro de la Sociedad Colombiana de Cirugía de Cabeza y Cuello. Barranquilla, Colombia.

Gauna Alicia
Jefa de la División Endocrinología Hospital José María Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.
Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología de la Universidad de Buenos Aires.
Coordinadora del Comité de Recertificación en Endocrinología.
Miembro del Comité Editorial de la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Buenos Aires, Argentina.

Ilera Verónica
Médica de Planta de la División Endocrinología Hospital José María Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.
Docente de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Jefa de Trabajos Prácticos de Pre-grado de la Unidad Docente Hospitalaria, sede Hospital Ramos Mejía de la Universidad de Buenos Aires.
Co-Coordinadora del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Buenos Aires, Argentina.

Ionna Franco
Director de la Struttura Complessa Cirugía y Departamento de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Tumores de Nápoles, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoles, Italia.
Docencia Universitaria de Otorrinolaringología.
Presidente de la Asociación Italiana de Otorrinolaringología.
Profesor honorario de la Universidad Médica Estatal PERM, Rusia.
Supervisó la redacción de las Guías de Asociación Italiana de Oncología. Médica (AIOM) y los PDTA de Asociación Italiana de Oncología Cérvico Cefálica (AIOCC) para Cabeza y Cuello.

Kowalski Luiz Paulo
Profesor Titular de Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil.
Jefe del Centro de Referencia de Tumores de Cabeza y Cuello del Centro Oncológico A. C. Camargo Cáncer Center. São Paulo, Brasil.

Maggioni Mariano
Cirujano de Cabeza y Cuello.
Cirujano Miniinvasivo TOETVA.
Miembro del Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello y Máxilo Facial del Sanatorio Británico de Rosario. Argentina.
Miembro del equipo quirúrgico de la Unidad de Tiroides GO, ICR, Rosario, Argentina.
Observership en Memorial Sloan Kettering Cáncer Center. Head and Neck Service. New York, USA (2016).

Observership en Universidad Católica de Chile. Servicio de Oncología, Santiago de Chile (2013).

Mansur José Luis
Médico especialista en Endocrinología y en Osteología.
Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata, Argentina.
Presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis, Argentina.

Medina Araujo Idalia Agustina
Especialista en Cirugía General y Cirugía Endocrina.
Docente Universitaria de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Este, Paraguay.
Jefa de Servicio de Cirugía del Hospital Regional de Ciudad del Este, Paraguay.

Mendoza Beatriz
Endocrinóloga.
Doctora en Medicina.
Profesora en Clínica de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina de la Universidad de la República (UdelaR). Montevideo, Uruguay.
Coordinadora general de la Unidad de Cirugía Endocrina (UCE). UdelaR, Uruguay.

Mintegui Gabriela
Especialista en Endocrinología y Metabolismo. Doctora en Medicina.
Profesora Adjunta de Endocrinología y Metabolismo Facultad de Medicina de la Universidad de la República (UdelaR). Montevideo, Uruguay.
Coordinadora de la unidad de Cirugía Endocrina (UCE) UdelaR, Uruguay.

Miralles Dana
Especialista en Cardiología clínica.
Especialista en cardiometabolismo.
Coordinadora del Programa de cardiopatías en la mujer. Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR), Argentina.

Morosán Allo Yanina
Médica Endocrinóloga, Servicio de Endocrinología y Metabolismo.
Unidad Asistencial Dr. Cesar Milstein. Buenos Aires, Argentina.
Unidad Metabólica, Sector Diabetes, Fundación Favaloro.

Montúffar Otero Norman Vivaldi
Profesor adjunto de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro. México.

Novelli Franco
Cirujano de Cabeza y Cuello.
Residencia médica universitaria en Cirugía General. Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR) realizadas en el Sanatorio Británico, Rosario, Argentina.
Especialista en Cirugía General Colegio de Médicos 2ª Circunscripción Provincia de Santa Fe, Rosario, Argentina. 2017.

Residencia de Cirugía de Cabeza y Cuello en el A. C. Camargo Cáncer Center, San Pablo, Brasil (marzo 2018-marzo 2020).
Fellowship en Cirugía Avanzada en Cabeza y Cuello en A. C. Camargo Cáncer Center; San Pablo, Brasil (marzo 2020-marzo 2021).
Fellowship en Cirugía Avanzada en Cabeza y Cuello y Curso de Post Graduación en Ciencias, A. C. Camargo Cáncer Center, San Pablo, Brasil
(marzo 2021-finalización 2022).

Novelli José Luis
Cirujano de Cabeza y Cuello.
Director de la Unidad de Tiroides Grupo Oroño, Rosario, Argentina.
Representante de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello ante la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello (2019-2021).
Presidente de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (2014-2015).
Miembro Emérito de la Asociación Argentina de Cirugía.
Vice-Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello (noviembre 2014-noviembre 2015).
Director en el Comité Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (2016-2019).
Presidente de la Fundación “Dr. José Luis Novelli”.

Orlandi Ana María
Jefa del Sector Tiroides Unidad Endocrinología del Hospital Alvarez.
Sub Directora de la Carrera de Médico Especialista Universitario en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Secretaria de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) (2015-2019).
Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) (2018-2019).
Miembro del Comité de Recertificación en Endocrinología de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Editora Asociada de la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (RAEM).

Parodi Roberto
Profesor Adjunto 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
Vice director de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica (UNR).
Coordinador del Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina.

Passos Martins Lorraine Cristina
Licenciada en Medicina por la Universidad de Cuiabá-MT (2007-2012).
Residencia Médica en Cirugía General en el Hospital Israelita Albert Einstein, San Pablo (2016-2018).
Residencia Médica en Cirugía de Cabeza y Cuello en Hospital A. C. Camargo Cáncer Center, San Pablo, Brasil (2018-2021).

Pitoia Fabián
Jefe Sección Tiroides. División Endocrinología. Hospital de Clínicas José de San Martin (Universidad de Buenos Aires), Buenos Aires, Argentina.
JTP Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Sub Director de la Carrera de Médicos Especialistas en Endocrinología, UBA.
Presidente Electo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides LATS (2020-2021).
Editor Asociado en Endocrine (International Journal of Basic and Clinical Endocrinology).

Poenitz Fernando
Cirujano de Cabeza y Cuello.
Jefe del Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello y Máxilo Facial del Sanatorio Británico de Rosario, Argentina.
Presidente Electo de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (2022-2023).
Docente de la Cátedra de Cirugía del Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR) (2008-2021).

Porcel José Manuel
MD, FCCP, FACP, FERS, FAPSR
Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de Vilanova
Profesor Titular de Medicina, Universidad de Lleida, Lleida, España.

Restrepo Giraldo Lina Marcela
Médica Internista Endocrinóloga.
Maestría en Oncología en la Fundação Antônio Prudente, A. C. Camargo Cáncer Center, San Pablo, Brasil.
Docente Universidad CES, Medellin, Colombia.

Rivera Pesquera Francisco José
Expresidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello.
Expresidente del Consejo Mexicano de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.
Profesor titular de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, México.

Sala Mónica
Endocrinóloga.
Jefa de la Sección Intervencionismo División Endocrinología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.
Médica Especialista en Endocrinología y Metabolismo. Universidad de Buenos Aires.
Docente Adscripta Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires.

Sánchez Ariel
Endocrinólogo.
Director del Centro de Endocrinología de Rosario.

Consultor en Osteología, certificado por la Sociedad Argentina de Osteoporosis.
Expresidente de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología.
Dirigió durante 18 años la Revista Médica de Rosario, y durante 7 años la revista Actualizaciones en Osteología.
Integrante de la Academia de Ciencias Médicas de Santa Fe.
Miembro correspondiente de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires y de la Academia de Medicina de Tucumán.
Designado Maestro Iberoamericano de la Osteología por la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral.

Serres-Créixams Xavier
Doctor en Medicina y Cirugía.
Médico radiólogo especialista en ecografía intervencionista.
Profesor asociado en la Facultad de Medicina de la Universitat Autónoma de Barcelona.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Centro Médico TeKnon, Barcelona, Catalunya, España.

Sialle Hernández Juan Manuel
Médico Psiquiatra.
Médico Sanitarista egresado de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Nacional de Córdoba.
Ex Residente y Jefe de Residentes del Hospital Psiquiátrico Agudo Ávila de Rosario.
Ex Director del Hospital Psiquiátrico Agudo Ávila de Rosario.
Ex Sub Director y Director del Hospital Abelardo I. Freyre de Oliveros, Santa Fe, Argentina.
Ex Director Provincial de Salud Mental de la Provincia de Santa Fe.
Co-Redactor de la Ley Provincial de Salud Mental de la Provincia de Santa Fe 1991.
Director del Instituto Samec de Rosario.
Director del Servicio de Formación de Psiquiatras del Samec.
Docente de la carrera de Post Grado de Psiquiatría dependiente de la Cátedra de Psiquiatría de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Argentina.
Profesor adjunto por Concurso de la Cátedra de Psiquiatría de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR.
Profesor de Historia de la Medicina. Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Smulever Anabella
Médica especialista en endocrinología y medicina interna.
Ex Jefa de Residentes de Endocrinología del Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
Instructora de Residentes de Endocrinología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" Universidad de Buenos Aires.
Fellowship de Perfeccionamiento en investigación en cáncer de tiroides, Hospital de Clínicas "José de San Martín" Universidad de Buenos Aires.

Tala Jury Hernán Pablo
Jefe del Centro de Tiroides de la Clínica Alemana, Santiago, Chile.
Endocrinólogo con Sub-especialidad en enfermedades tiroideas y cáncer de tiroides (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA, y Universita degli Studi di Siena, Italia).
Docente en la Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.
Presidente del Grupo de Tiroides de la Sociedad Chilena de Endocrinología 2016-2019.

Tavares Marcos Roberto
Cirujano de Cabeza y Cuello.
Profesor Libre Docente en la Facultad de Medicina de la USP (FMUSP), San Pablo, Brasil.
Responsable del Grupo de Patología Tiroidea en el Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital das Clínicas, FMUSP, San Pablo, Brasil.

Vaisman Fernanda
Endocrinóloga e Investigadora del Instituto Nacional del Cáncer, INCa MS, Río de Janeiro, Brasil
Profesora del Curso de Postgrado en Endocrinología de la Universidad Federal de Río de Janeiro, UFRJ, Brasil

Vázquez Adriana Marcela
Endocrinóloga.
Grupo de Trabajo Tiroides, División Endocrinología del Hospital C. G. Durand, Buenos Aires, Argentina.
Miembro titular de Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM).
Miembro titular Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS).
Miembro de Comisión Directiva Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) (2018-2019).

Vivaldi Montúffar Otero Norman
Profesor adjunto de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro. México.

Zunino Anabela
Médica especialista en Endocrinología.
Miembro de Planta de la División Endocrinología del Hospital José María Ramos Mejía, Buenos Aires.
Docente de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Jefa de Trabajos Prácticos de Pre-grado de la Unidad Docente Hospitalaria, sede Hospital Ramos Mejía de la Universidad de Buenos Aires.
Miembro del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Buenos Aires, Argentina.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1
HISTORIA DE LA TIROIDES EN LATINOAMÉRICA **31**
Francisco José Rivera Pesquera
Norman Vivaldi Montúffar Otero

CAPÍTULO 2
EPIDEMIOLOGÍA DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS **45**
Beatriz Mendoza
Gabriela Mintegui

CAPÍTULO 3
EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES **51**
Idalia Agustina Medina Araujo
Raúl Humberto Fanego

CAPÍTULO 4
NÓDULOS TIROIDEOS: CUÁNDO EVALUARLOS, RIESGO DE MALIGNIDAD Y PRONÓSTICO **61**
Ana María Orlandi

CAPÍTULO 5
EVALUACIÓN FUNCIONAL TIROIDEA **69**
Mónica Sala
Anabella Smulever

CAPÍTULO 6
EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DEL NÓDULO DE TIROIDES Y SU ROL EN EL SEGUIMIENTO ACTIVO POR CARCINOMA PAPILAR DE BAJO RIESGO **77**
Stella Maris Batallés

CAPÍTULO 7
SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN ECOGRÁFICA DE RIESGO DE MALIGNIDAD DEL NÓDULO TIROIDEO **93**
Stella Maris Batallés

CAPÍTULO 8
ESTUDIO ECOGRÁFICO DE LOS GANGLIOS DEL CUELLO **107**
Stella Maris Batallés

CAPÍTULO 9
PUNCIÓN ASPIRATIVA CON AGUJA FINA (PAAF) EN NÓDULOS TIROIDEOS: TÉCNICA **123**
Stella Maris Batallés
Oscar Brunás
Melisa Brunás

CAPÍTULO 10
SISTEMA BETHESDA DE CITOLOGÍA TIROIDEA DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN **133**
Oscar Brunás
Melisa Brunás
Anabela Brunás

CAPÍTULO 11
NEOPLASIA FOLICULAR NO INVASIVA CON CARACTERÍSTICAS NUCLEARES DE TIPO PAPILAR (NIFTP) **143**
Oscar Brunás
José Luis Novelli
Melisa Brunás
Anabela Brunás

CAPÍTULO 12
DOSAJE DE TIROGLOBULINA Y CALCITONINA EN LAVADO DE AGUJA DE PUNCIÓN CITOLÓGICA DE GANGLIO LINFÁTICO CERVICAL. CORRELACIÓN CITO-BIOQUÍMICA. **149**
Oscar Brunás
Gustavo Dip
Anabela Brunás
Melisa Brunás

CAPÍTULO 13
MARCADORES MOLECULARES EN LA EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO CON CITOLOGÍA INDETERMINADA **157**
María Cristina Belzarena

CAPÍTULO 14
VALOR DE LA TCMS, RM Y PET-CT EN LA EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO. **177**
Stella Maris Batallés

CAPÍTULO 15
MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DEL NÓDULO DE TIROIDES **191**
Stella Maris Batallés

CAPÍTULO 16
BOCIO HIPERFUNCIONANTE. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO. EXOFTALMIA **207**
Alicia Gauna
Laura Delfino
Verónica Ilera
Anabela Zunino

CAPÍTULO 17
TIROIDITIS CRÓNICA DE HASHIMOTO: EVALUACIÓN CLÍNICO-ECOGRÁFICA Y TRATAMIENTO. **227**
John Jairo Duque Ossman

CAPÍTULO 18
BOCIOS GIGANTES CERVICALES Y MEDIASTINALES. **241**
Fernando Poenitz,
Mariano Maggioni

CAPÍTULO 19
TERAPIA HORMONAL EN EL BOCIO NODULAR. CONTROVERSIAS **251**
Hernán Pablo Tala Jury

CAPÍTULO 20
VIGILANCIA ACTIVA EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES DE BAJO RIESGO **261**
Fabián Pitoia
Anabella Smulever

CAPÍTULO 21
¿QUÉ NÓDULOS TIROIDEOS DEBEN SER OPERADOS?. . . . **273**
Beatriz Cavalheiro
Marcos R. Tavares
Luiz P. Kowalski

CAPÍTULO 22
EVALUACIÓN CLÍNICA PREOPERATORIA DEL NÓDULO DE TIROIDES **285**
Roberto Parodi
José Manuel Porcel

CAPÍTULO 23
CIRUGÍA DE NÓDULOS TIROIDEOS. AMPLITUD QUIRÚRGICA **299**
José Luis Novelli

CAPÍTULO 24
CIRUGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES A MEDIDA CUÁNDO Y POR QUÉ EL ACCESO REMOTO **315**
Renan Bezerra Lira
Franco Novelli
Lorraine Cristina Passos Martins
Luiz Paulo Kowalski

CAPÍTULO 25
CIRUGÍA ROBÓTICA EN EL BOCIO NODULAR **327**
Franco Ionna
Anna Crocco
Corrado Aversa
Maria Grazia Chiofalo

CAPÍTULO 26
TRATAMIENTOS MÍNIMAMENTE INVASIVOS PARA LOS NÓDULOS TIROIDEOS: RADIOFRECUENCIA **345**
Xavier Serres Créixams
José Miguel Escudero Fernández

CAPÍTULO 27
NÓDULOS TIROIDEOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES **357**
Fernando L. Dias
Fernanda Vaisman

CAPÍTULO 28
NÓDULO TIROIDEO Y EMBARAZO **375**
Graciela Alcaraz
Adriana M. Vázquez
Marcos Abalovich

CAPÍTULO 29
HIPOTIROIDISMO Y CORAZÓN **391**
Gisela Beltramino
Dana Miralles

CAPÍTULO 30
NÓDULO DE TIROIDES EN EL ADULTO MAYOR **399**
Gabriela Brenta
Yanina Morosán Allo

CAPÍTULO 31
NÓDULOS TIROIDEOS EN AUTOPSIAS **407**
Franco Novelli
Yesenia del Pilar Fontalvo Romero

CAPÍTULO 32
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES FAMILIAR. **415**
Joel Arévalo Novoa
Lina Restrepo Giraldo

CAPÍTULO 33
VITAMINA D Y CÁNCER DE TIROIDES **423**
José Luis Mansur

CAPÍTULO 34
EL CORONAVIRUS Y LA TIROIDES **433**
Ariel Sánchez
Rubén Abdala

CAPÍTULO 35
¿CUÁL ES LA INCERTIDUMBRE QUE PRESENTA EL PACIENTE ANTE EL DIAGNÓSTICO DE UN NÓDULO TIROIDEO? **437**
Fabián Pitoia
Erika Abelleira

CAPÍTULO 36
REFLEXIONES FINALES SOBRE LA TIROIDES **443**
Juan Manuel Sialle Hernández

Capítulo 1

HISTORIA DE LA TIROIDES EN LATINOAMÉRICA

Francisco José Rivera Pesquera
Norman Vivaldi Montúffar Otero

Etapa Precolombina

México Tenochtitlán se estableció como la joya del mosaico político y cultural de Mesoamérica; su práctica médica y quirúrgica es considerada como uno de los más grandes testimonios del esplendor de su cultura[1]. Este gran adelanto científico y técnico logró que los médicos mexicas acumularan una vasta colección de datos clínicos y patológicos basados en la observación y experimentación[2, 3].

Integraron una nomenclatura médico-quirúrgica que reflejaba sus grandes adelantos en este campo del saber, no solo en la anatomía externa, sino también en la interna, donde la cirugía y la odontología ocupaban un papel preponderante. En terapéutica contaban con una pluralidad de sustancias de composición simple y compleja con narcóticos y estimulantes de origen vegetal. Utilizaban además diversos componentes de origen animal y mineral[4].

Fray Toribio de Benavente, después de su arribo a las nuevas tierras, quedó impresionado por los adelantos de la medicina y dejó escrito: “tienen en sus médicos de los naturales experimentados, que saben aplicar muchas hierbas y medicinas, que para ellos basta; y hay algunos de ellos de tanta experiencia, que muchas enfermedades viejas y graves, que han padecido españoles largos días sin hallar remedio, estos indios las han sanado”[5].

La medicina se conocía genéricamente como *ticiotl*, de donde deriva el término *tícitl* para el médico. La cirugía se designaba como *texoxotlaliztli* y sus curaciones *tepatiliztli*. El cirujano se denominaba *texoxotlticitl*.



Figura 1. El dibujo muestra a una médica realizando una curación de mama.
Fuente: B. de Sahagún. Códice Florentino. Historia General de las Cosas de la Nueva España.



Figura 2. Los médicos indígenas consideraban que la cirugía era una consecuencia práctica del ejercicio médico.
Fuente: B. de Sahagún. Códice Florentino. Historia General de las Cosas de la Nueva España.

El bocio en la América pre-hispánica

Algunos cronistas de la Conquista y de la Colonia española mencionan el coto o paperas, enfermedad que luego fue tan prevalente y que se constituyó en motivo de enorme preocupación en los siglos XVIII y XIX.

Dos valiosos documentos, el Lienzo de Tlaxcala de México (Figura 3) y la Primera Nueva Crónica y Buen Gobierno de Felipe Guaman Poma de Ayala del Perú (Figura 4), constituyen importante fuente de información sobre los sucesos prehispánicos y de la Conquista[6, 7].

Ambos documentos presentan pinturas que, en cuadros y estampas, describen sucesos de la vida diaria y de los encuentros entre las culturas autóctonas de América y las del Viejo Continente.



Figura 3. Lienzo de Tlaxcala.
Fuente: Gobierno de México. El Lienzo de Tlaxcala; los tlaxcaltecas y su labor en la conquista México.

El bocio era conocido en México antes del siglo XV. Los aztecas lo llamaban *Quechpezahuailiztli* y los mayas *Pjadsisi*. El Lienzo de Tlaxcala, un documento jeroglífico de gran importancia, contiene pinturas ejecutadas por los indígenas que sobrevivieron a la Conquista; algunas de estas pinturas representan aborígenes con cuellos más gruesos que los de los españoles, pero no se puede decir que haya una representación clara de un bocio. Fueron realmente las observaciones hechas en el Nuevo Reino de Granada, hoy Colombia, a comienzos del siglo XIX, las que sentaron las bases para el descubrimiento del yodo como factor etiológico y para su utilización en el tratamiento del bocio[8].



El primer Nueva Corónica y Buen Gobierno compuesto por don Felipe Guaman Poma de Ayala • Sacra Católica Real Majestad Su Santidad • Monograma [F.G.P] • Ayala • príncipe • El reino de las Indias

Figura 4. Primera nueva crónica y Buen Gobierno de Felipe Guaman Poma.
Fuente: Nueva crónica y buen gobierno. Felipe Guaman Poma de Ayala (1615).

Lastres, Ucrós Cuéllar, Callejas, Fierro Benítes y otros autores revisaron la historia del bocio en Suramérica, donde popularmente se le llama coto. El vocablo bocio, derivado del bajo latín al francés medieval, *bosse*, fue cambiado al de coto, palabra que tiene su origen en el vocablo quechua *Kcoto*. Juan B. Lastres realizó la más minuciosa investigación histórica sobre este tema. Basado en el estudio lingüístico del quechua y del aymará, cuyas voces *Ccoto* o *Kcoto* indican aumento de tamaño de la glándula tiroides, y en la revisión de descripciones de autores de los siglos XVI y XVII, como Fray Domingo de Santo Tomás y Fray Bartolomé de las Casas, demuestra la existencia del bocio en el Perú antes de la llegada de los españoles. La primera descripción de la endemia en el altiplano fue hecha por Fray Bartolomé de las Casas en 1822[9, 10, 11].

En su monumental obra *Historia de la Medicina Peruana,* Lastres (1951) cita a Burton, quien copiando a Garcilaso (1609), informa que "el Inca Túpac Yupanqui, habiendo sometido la provincia de Cajamarquilla, encontró que este pueblo procedía de uno más antiguo, llamado Papa marca, que tenían gruesos bultos, que pendían de sus cuellos"[12, 13].

Greenwald (1950-1971) niega la existencia del bocio endémico en el Perú pre-hispánico y repasa la historia del bocio en el área andina, en el Paraguay y el Brasil, y se remonta a la época del Imperio Inca. El tema de si había o no bocio en el Perú prehispánico es tratado por Lastres (1951-1969) y por Greenwald (1957, 1960) en una interesante y ruda polémica. Este planteamiento de la ausencia del bocio endémico en el Imperio Inca por Greenwald (1957,1960) en contra de las enseñanzas de Lastres, es negado por la evidencia que aportan otros autores, especialmente Fierro-Benítez y sus colaboradores, quienes hacen una revisión histórica y presentan la fotografía de una escultura precolombina originaria del Museo Antropológico de Quito, y que aparece reproducida en la Figura 5[10,11].

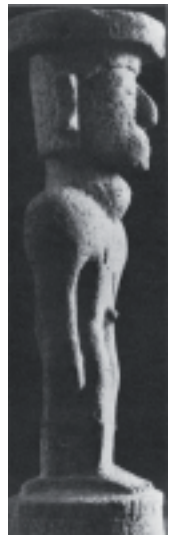
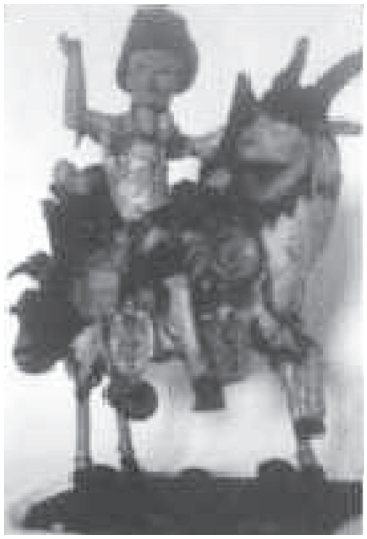


Figura 5. Demostración clara de bocio en una escultura precolombina del Valle de Guaillabamba, región que habitaron los "colorados" en Los Andes Ecuatorianos.

Fuente: Bocio y Cáncer de Tiroides. J. F. Patiño, Bogotá (1976).

También Fierro-Benítez relata que los españoles que vinieron a América, y también sus descendientes, tuvieron una alta incidencia de bocio. Es por ello que se encuentran valiosas estatuillas coloniales, especialmente de la religiosa Escuela Quiteña, las cuales muestran claramente individuos afectados de bocio (Figuras 6 y 7)[8].



Escultura del siglo XVIII

Convento de
El Carmen Alto
Quito

Asociación Ecuatoriana de
Facultades de Medicina

Figura 6. Escultura del S. XVIII que reposa en el Convento de El Carmen Alto, Quito.
Fuente: Bocio y Cáncer de Tiroides. J. F. Patiño, Bogotá (1976).



Escultura del siglo XVIII

Convento de
El Carmen Alto
Quito

Asociación Ecuatoriana de
Facultades de Medicina

Figura 7. Escultura del S. XVIII que reposa en el Convento de El Carmen Alto, Quito.
Fuente: Bocio y Cáncer de Tiroides. J. F. Patiño, Bogotá (1976).

El bocio en la Nueva Granada

Aparentemente las primeras menciones que se hacen del coto en la Nueva Granada son las de José Celestino Mutis en su diario en 1761 y 1762 (Greenwald 1945, 1971). Con la fecha de 16 de enero de 1762, se

lee lo siguiente en el Diario de Observaciones de José Celestino Mutis: *"*Oí decir que los cotos de tierra caliente solían desvanecerse en tierra fría; pero los de tierra fría, ni en tierra caliente ni en tierra fría. El Padre Reyes, Religioso Dominico, me participó esta noticia"[14].

Fuentes invaluables de estudio son los trabajos divulgados en Santa Fe de Bogotá a partir de 1794, año en que apareció el primer escrito sobre el coto en un artículo anónimo titulado *Reflexiones sobre la Enfermedad que vulgarmente se llama Coto* publicado en el Papel Periódico de Santa Fe de Bogotá el 11 de abril de 1794, cuya secuencia posterior es bien documentada por Ucrós Cuéllar. Esta primera publicación contiene una interesante Nota del Redactor, que hace una magnífica descripción clínica de enormes bocios prevalentes en la época. También hace referencia a la exclusividad geográfica de la enfermedad: "Considerando que a excepción de los habitantes de este Reyno y del Perú (cuyo temperamento y producciones naturales se identifica mucho) será absolutamente desconocida de los demás países de América y Europa esta enfermedad, daremos alguna idea de ella por lo que hace al exterior; pues en lo demás parece suficiente lo que se dice en la Disertación. Son muchas las poblaciones de este Reyno en que se padece dicha enfermedad: y aún me aseguran haber algunos pueblos cuyos habitantes generalmente la sufren, o es rarísimo el que no adolece de ella. Por lo común son cuatro las figuras o aspectos que se observan en el Coto. En unos crece este tumor con tal deformidad que desciende sobre el pecho al modo de una grande bolsa, moviéndose fácilmente hacia una y otra parte, de modo que es preciso llevarlo recogido en un paño pendiente del cuello formado a propósito para este fin. A otros le comprende solamente la garganta; pero con la diferencia de que su situación o es en lo alto de ella, o abaxo o en medio; y su figura o es ovalada o eternamente redonda. Hay otra especie de Coto de crecimiento a uno y otro lado que desfigura muy poco la parte anterior del cuello, porque solo se ensancha con dirección a los costados; y a los que les tiene así es a los que les estorba menos la libre y clara pronunciación. La otra especie se distingue en que sólo carga hacia un lado (bien sea el derecho o el izquierdo) y éstos por lo común son más abultados en la parte baxa. Es muy doloroso ver la imperfección que causa esta enfermedad lo cual horroriza inmediatamente al forastero que no lo ha visto en otros países, y mucho más cuando sabe que no carece de exemplar el que la contraigan también los que vienen de fuera, o a menos de que sean ancianos o de una complexión muy seca" … "La enfermedad llamada vulgarmente Coto, es la que Sauvages llama *Govetre* y *Bocio,* y Roncall, *Bronchocele:* es un tumor cystico, o embolsado por lo común, de la clase que llaman *Stheatoma,* situadas en las glándulas del cuello llamada *Thyroides,* y salivares. En dos veces que se han disecado

estos tumores en los cadáveres, se ha encontrado una materia gaseosa, semejante al coágulo, que forma la leche, en partes compacta, y en partes más suelta"[15].

El bocio o coto fue considerado como una enfermedad monstruosa que se propagaba rápidamente en la República de la Nueva Granada, "una enfermedad repugnante cuyas consecuencias inmediatas presentan el estado más deplorable que pueda verse en la especie humana".

Luego en 1797, probablemente en el mismo Papel Periódico de Santa Fe de Bogotá, apareció la monografía de Gil de Tejada titulada "Memoria sobre las causas, naturaleza y curación de los cotos en Santa Fe".

Constituyó esta enfermedad una preocupación fundamental para Francisco José de Caldas, quien promovió la creación en 1808 de un premio especial para resolver un problema de tanta importancia para la salud del hombre. En el número 21, página 198, del Semanario del Nuevo Reyno de Granada y en el Suplemento del número 32 del mismo año (1808) aparece: "…esperamos sus escritos, y un cúmulo de luces sobre nuestros caminos, y sobre el modo de extinguir el Coto entre nosotros. Para esto prolongamos los plazos. Y señalamos el último de Diciembre de este año para presentar las memorias". La preocupación de Caldas sobre la enfermedad se mantiene, y en el año 1809, en el número 26 del Semanario, en la página 154, aparece una noticia sobre los cotos: "hemos recibido de la ciudad de Buga un bote que contiene tres libras de sal, remitidas por Don Francisco Varela, como remedio eficaz para curar el coto. No queremos alterar las palabras de este zeloso patriota en materia tan importante, y vamos a copiar su carta". Acontinuación, aparece la carta de Don Francisco Varela quien dice: "Buga y marzo 1 de 1809. M.s.m. Remito tres libras de sal, que aquí llaman Burila, remedio eficaz para curar los cotos. Según la observación que tengo hecha en mi casa con algunos niños, han quedado del todo sanos. El modo de aplicarla es, hacer un taleguito, llenarlo de esta sal, y atarlo a la garganta por algún tiempo, cuydando de renovarla de quando en quando. También se debe tomar un poco en la boca, y pasar alguna saliva de esta sal"[14, 16, 17].

Descubrimiento del yodo en la etiología y tratamiento del bocio

La etiología del bocio y el uso del yodo como aplicación específica de su tratamiento apareció poco tiempo después del descubrimiento y aislamiento de este elemento de las esponjas marinas por Courtois en 1811. Proust parece que lo usó en forma específica en 1816, y Coindet (1820) y otros autores informaron en Suiza y en Inglaterra sobre el tratamiento específico del coto con yodo (Langer 1968). Pero revisando la literatura médica colombiana se puede afirmar que fue aquí, en el Nuevo

Reyno de Granada, donde por primera vez se sugirió que la carencia de yodo era factor etiológico del bocio endémico y que la ingestión de sales yodadas resultaba en su curación[18].

Humboldt en 1824 anotó la ocurrencia de bocios en los Andes y observó que algunos de los habitantes habían aprendido a procurarse sal de ciertas regiones distantes de sus lugares de residencia como manera de disminuir el bocio. Boussingault, un científico francés, hizo importantes observaciones sobre las causas del bocio en las cordilleras de Nueva Granada (Boussingault 1831, 1849). Aparentemente recomendó por primera vez en 1831 la adición de pequeñas cantidades de yodo en la sal doméstica como forma de prevenir el bocio. La idea nació del análisis de sales usadas por individuos con bocio que vivían en las regiones endémicas de Colombia. Este joven agrónomo francés encabezó la delegación científica que viajó a la Gran Colombia, por encargo del gobierno de General Francisco de Paula Santander, a estudiar las características topográficas, meteorológicas y sanitarias, y los recursos naturales. Sus cuidadosas observaciones sobre el bocio fueron presentadas por la Academia de Ciencias de Francia en tres monografías tituladas: *Memoria sobre la existencia del yodo en las aguas de una salina de la provincia de Antioquia*. *Memoria sobre las salinas yodíferas de los Andes* y *Sobre las causas del coto en las cordilleras de la Nueva Granada*, todas comprendidas bajo el título *Viajes Científicos a los Andes Ecuatoriales de la Nueva Granada, Ecuador y Venezuela*[18].

En 1834 se publica la memoria del Dr. Juan Francisco de Córdoba, *Sobre la Naturaleza, Causas, Verdadera Teoría y Mejor Método Curativo del Coto*. "… Se designa con el nombre de *Tirofraxia,* según el profesor Alibert a esta enfermedad vulgarmente llamada coto o sea" una infartación crónica i no dolorosa que se manifiesta en la glándula tiroides" *…* "La razón de esta diferencia no será difícil de encontrarla si se atiende á que tanto en la Provincia de Antioquia, como en la del Valle del Cauca, se consume diariamente cierta dosis de iodo, sustancia que se ha mirado como específica contra esta enfermedad*" …* "Unicamente añadiré las mejores preparaciones i mejor modo de usar el específico contra la tirofraxia... El iodo se encuentra en la naturaleza en ciertas aguas minerales salinas como Boguera o sales en Italia donde fue descubierta por Angelini; en las provincias de Antioquia i Popayán por Boussingault; en las minas de plata de México al esto de ioduro de plata; pero de donde se estrae jeneralmente para los usos a que se aplica, es de las plantas marinas como la esponja, varek i otros fucos". Termina la Memoria del doctor Córdoba con unas recomendaciones para el tratamiento quirúrgico: "Medios Quirúrgicos. En la tirofraxia utriforme, enquistada, suele ser necesaria la mano del Cirujano. En este caso convienen especialmente los efectos

saludables del sedal. Cuando se observe una fluctuación muy manifiesta, podrá hacerse también una abertura procurando después la suturación por los medios conocidos. En ambos casos, importa mucho evitar los nervios recurrentes i los gruesos vasos que darían lugar a hemorragias. No aconsejamos la escisión porque no ha tenido buenos efectos, sino cuando se ha practicado sobre partes aisladas del tumor. Sería mui peligroso emprenderla para las tirofraxias enteras, principalmente si son de una dimensión considerable; el riesgo que se presenta no proviene de ningún modo de la hemorrajia de que el arte puede triunfar fácilmente, sino de que el enfermo no podrá resistir la violencia de los espasmos i de los dolores que resultarían de una operación hecha en medio de tantos nervios i de vasos mui importantes"[14, 16, 17].

Cirugía de Tiroides

El primer registro fidedigno de una tiroidectomía data del año 1791; fue hecha por Pierre Joseph Desault, un prestigioso cirujano francés[19].

A comienzos del siglo XIX, la cirugía tiroidea era un procedimiento muy peligroso; para esa época se habían realizado menos de una decena de tiroidectomías, pero la mayoría de los pacientes había fallecido en el postoperatorio. Los cirujanos se abstenían de realizar estas cirugías porque se acompañaban de importantes complicaciones (hemorragia masiva, sepsis, daño de estructuras adyacentes) alcanzando una elevadísima morbimortalidad. Esto motivó que en 1850 la Academia Francesa de Medicina desaconsejó formalmente este procedimiento.

Theodore Billroth, de la escuela de Viena, prefería las cirugías "subtotales", aunque éstas aún tuvieran una significativa morbilidad (¡36% de daño al nervio laríngeo recurrente!). La revolución en el manejo de la patología tiroidea llegó a finales del siglo XIX (1870), de la mano de Emil Theodor Kocher, quien perfeccionó los diversos procedimientos de la tiroidectomía. Sus aportes a la cirugía le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1909; fue el primer cirujano en recibirlo[19].

Paradójicamente, hasta la década de 1880, la Medicina ignoraba en su práctica que la glándula tiroides tuviera alguna función de importancia para el organismo. La cirugía surgió antes de que se pudiese llegar a comprender cuál era la fisiopatología de la glándula. Kocher advirtió que algunos pacientes, sobre todo aquéllos con tiroidectomías totales, se volvían depresivos, con baja temperatura corporal, obesos e incluso "retrasados mentales". Estos hechos condujeron al descubrimiento de lo que posteriormente se conocería como hipotiroidismo, permitiendo dilucidar la verdadera función de la glándula tiroides. Habían logrado superar las complicaciones de la cirugía, pero ahora se encontraban ante

las complicaciones de la deprivación hormonal. En 1891, George Murray comunicó que el uso intramuscular de extracto tiroideo de cordero en un paciente con mixedema mejoraba dramáticamente su hipotiroidismo. Este tratamiento es reconocido como el primer reemplazo hormonal exitoso en la historia de la medicina.

Algunos autores refieren que alrededor de 1900 se reportó la pérdida de voz debido al daño de los nervios laríngeos durante la remoción de la tiroides. También se observó tetania en manos y en pies; posteriormente se comprendió que el responsable de esa condición era el daño en las glándulas paratiroideas.

Después de Kocher, la técnica de la cirugía de tiroides ha evolucionado muy poco, su mortalidad es prácticamente cero y las principales complicaciones de la tiroidectomía siguen siendo las mismas.[19]

En América Latina, los primeros reportes encontrados de cirugía de tiroides son a finales del siglo XIX. En México el primero en realizar una tiroidectomía fue el cirujano militar Francisco Montes de Oca, para aliviar la obstrucción de la vía aérea de un paciente en 1883[20]; J. F. Fenolón publicó la resección de un quiste tiroideo en la gaceta médica de México en 1888[21, 22].



Figura 8. Primera fotografía de una tiroidectomía en América, realizada por el doctor Cabello Aguirre.
Fuente: Anselmo Cabello Aguirre y la primera tiroidectomía en México. Ricardo Fabián González Fisher, México (2008).

En Argentina, Enrique Finochietto viajó por Europa entre 1906 y 1909, realizando prácticas y aprendizaje en centros médicos de Alemania, Suiza, Italia y Francia. Al regresar al Hospital Rawson de Buenos Aires comenzó a aplicar técnicas quirúrgicas avanzadas, como la cirugía de tiroides.

En Perú, la historia de la Otorrinolaringología inicia con el nombre de Juvenal Denegri Ruiz, distinguido cirujano, quien realizaba tiroidectomías.

Al crearse el día 11 de diciembre de 1908 la cátedra de Otorrinolaringología en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos es nombrado como su profesor principal[23].

En Venezuela, Plácido Daniel Rodríguez realizó en 1914 la primera tiroidectomía en Puerto Cabello, en un paciente de 22 años con un bocio quístico a predominio del lóbulo izquierdo que desplazaba la tráquea. Luis Razetti ejecutó el mismo procedimiento en el Hospiral Vargas de Caracas en 1916[24, 25].

En Chile, la primera publicación sobre cáncer de tiroides corresponde al Profesor Álvaro Covarrubias, publicado en el Boletín de la Sociedad de Cirugía de Chile en 1922.

Agradecimientos

Agradecemos a los doctores Martín Codutti (Argentina), Alirio Mijares (Venezuela), Pavel Pino (Perú) y Arturo Madrid (Chile) por la búsqueda de referencias sobre este tema en sus respectivos países.

Bibliografía

1. Carrasco P. Cultura y Sociedad en el México Antiguo. En Historia General de México; El Colegio de México, 2000, p. 183.
2. Romero y Huesca A et al. El ejercicio de la cirugía en el imperio mexica. Rev Invest Clínica 2008; 60: 432-7.
3. García MB. La Creación de la Nueva España En Historia General de México; El Colegio de México, 2002, p. 241.
4. Cruz M. *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis,* Manuscrito azteca de 1552 según traducción latina de Juan Badiano. Fondo de Cultura Económica, Instituto Mexicano del Seguro Social, 1991.
5. García IJ. Los médicos de México en el Siglo XVI; Opúsculos Varios, 1986, p. 71.
6. Lienzo de Tlaxcala. La Conquista de México. Artes de México, 1964.0 11, 851-2.
7. Gauaman Poma de Aiala F. El Primer Nueva Crónica i Buen Gobierno, Editorial Cultura, 1956.
8. Fierro-Benítez R Iodized oil in the prevention of endemic goiter and associate defects in the Andean region of Ecuador. Pan American Health Organization Scientific Publications; 1968, p. 193.
9. De las Casas B. Colección de las Obras del Venerable Obispo de Chiapas, don Bartolomé de las Casas, defensor de la libertad de los americanos. Casa de Rosa, 1822.
10. Greenwald I. The early history of goiter in the Americas, in New Zealand, and in England. Bull Hist Med 1945; 17: 229.
11. Greenwald I. The history of goiter in the Inca Empire: Peru, Chile and the Argentine Republic. Tex Rep Biol Med 1957; 15: 874.
12. Lastres JB. Historia de la Medicina Peruana. 1951, Vol I.
13. Lastres JB Contribución al estudio del bocio (Cotco) en el Perú prehispánico, Rev Sanid Milit Perú 1954; 27: 5.
14. Mutis JC. Diario de observaciones 1760-1790. Instituto Colombiano de Cultura Hispánica, 1958.

15. Ucrós A. Consideraciones histórico-endémicas del coto en Colombia, Revista Médica de la Unidad para Diagnóstico y Tratamiento UNIDIA. 1960; 1: 1-62.
16. Patiño JF. Bocio y cáncer de tiroides. Federación Panamericana de Asociaciones de Facultades de Medicina y Fondo Educativo Interamericano SA, 1976.
17. Soriano Lleras A. La medicina en el Nuevo Reino de Granada durante la Conquista y la Colonia. Universidad Nacional de Colombia, 1976.
18. Boussingault JB. Viajes científicos a los Andes Ecuatoriales o Colección de las Memorias sobre Física, Química e Historia Natural de la Nueva Granada, Ecuador y Venezuela, presentada a la Academia de Ciencias de Francia, Libr Castellana, 1849; XXI: 322.
19. Novelli JL. Cirugía de Tiroides, revisión histórica y nuevas tecnologías. Rev Med Rosario 2017; 83: 123-7.
20. Basurto KE, Vázquez R, Rodríguez CA. La cirugía de tiroides en México. Cirugía General 2009; 31.
21. Fenolon JF. Gaceta Médica de México 1888; 23: 36-8.
22. González FRF, Cabello IR. Anselmo Cabello Aguirre y la primera tiroidectomía en México. Anales Médicos 2008; 53: 104-5.
23. Salaverry García E. Historia de la Medicina Peruana en el Siglo XX. Fondo Editorial Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2000; 695-701.
24. Rodríguez Rivero P Bocio Quístico: Tiroidectomía, Curación. Gaceta Médica de Caracas 1914; 21: 177-8.
25. Valls Puig JC et al. Manejo quirúrgico del cáncer de tiroides, VITAE Academia Biomédica Digital, julio-septiembre 2018; 75.

Capítulo 2

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS

Beatriz Mendoza
Gabriela Mintegui

Conceptos generales

Podemos definir a un nódulo tiroideo (NT) como aquella lesión bien delimitada en el interior de la glándula, diferente al resto del tejido[1]. Múltiples factores han sido involucrados en su génesis: hormonales, mutaciones genéticas, factores de crecimiento, ambientales y contacto con algunas sustancias.

El NT es una entidad clínico semiológica que puede corresponder a múltiples enfermedades, de hecho, casi todos los procesos patológicos de la tiroides pueden presentarse como nódulos. Estos son de alta prevalencia en la práctica diaria y los porcentajes varían según la región geográfica estudiada y el método utilizado para su detección[2].

Suelen ser una preocupación para quienes los padecen y un desafío para el equipo de salud. La mayoría son benignos y su importancia clínica radica en la necesidad de excluir la presencia de cáncer de tiroides que ocurre en aproximadamente en el 5% de los casos[3].

Los NT pueden ser únicos, múltiples, sólidos, quísticos o mixtos, según su número o aspecto ecográfico, respectivamente[4]. La historia natural de los nódulos es variable, pueden permanecer estables, disminuir o aumentar su tamaño con el tiempo, dependiendo de la etiología o de diferentes factores locales. Normalmente son asintomáticos y se descubren de modo casual por el propio paciente o durante un examen médico rutinario. Actualmente se los diagnostica con mayor frecuencia

como consecuencia del uso generalizado de métodos modernos de imagen indicados por otras patologías, en la región de cuello, como lo son la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET-CT).

Una lesión nodular tiroidea no sospechada, descubierta a través de estos estudios radiológicos en un individuo sin historia de enfermedad tiroidea, se denomina "incidentaloma". En caso de uso de tomografía computarizada, según diferentes trabajos, se ha encontrado una prevalencia de nódulos tiroideos incidentales que varía del 5% al 25%[5]. El uso frecuente de PET-CT en el seguimiento de pacientes con diferentes tipos de cáncer, ha mostrado que aparecen incidentalomas tiroideos captantes de diferentes radiotrazadores en 2-3% de los estudios[6-8]. También se han descripto incidentalomas tiroideos durante la realización de cirugía de paratiroides.

La prevalencia de los nódulos aumenta con el paso de los años, ha sido encontrado un porcentaje de 42% en pacientes jóvenes (<40 años) y aproximadamente el 76% en la población de edad avanzada (>61 años) cuando se realiza un examen de ultrasonido[9, 10].

Predominan en el sexo femenino, con una relación 4:1 con respecto al masculino; un estudio llevado a cabo en Framingham (Massachusetts) en una muestra de 5.127 individuos mostró que los nódulos clínicos se presentaron en el 6,4% de las mujeres y en el 1,5% de los varones entre 30 a 59 años de edad[3, 11]. Si bien son más frecuentes en mujeres, la tasa de nódulos malignos es el doble en los hombres que en mujeres (8% versus 4%, respectivamente)[12].

La deficiencia en la ingesta de yodo es un determinante importante en la prevalencia de bocio difuso, con una relación inversa entre el consumo de yodo y el tamaño del aumento de la glándula tiroides[13]. La deficiencia de yodo parece estimular la formación de nódulos, pero de forma menos marcada que el caso de bocio difuso. Los resultados son variables en cuanto a porcentaje, según la zona estudiada[14].

Se ha demostrado una asociación entre la irradiación tiroidea, durante el tratamiento de otras patologías y la aparición de NT. Luego de la exposición a 2-5 Gy (200 a 300 rads) de radiación ionizante, existe un riesgo de 2% al año de desarrollar nódulos tiroideos, lo que ocurre principalmente en niños y adolescentes[15].

También se ha relacionado la aparición de NT con el tabaquismo, el consumo de alcohol o el embarazo.

Por lo tanto podemos afirmar que los NT predominan en personas añosas, principalmente mujeres, en zonas con deficiencia de yodo, y en sujetos que han sido sometidos a irradiación de cabeza y cuello.

Nódulos tiroideos encontrados a la palpación

La literatura sugiere que los nódulos palpables en la población general se encuentran en un porcentaje que oscila entre el 4 y el 7%, en zonas suficientes de yodo. Un estudio realizado en la ciudad de Buenos Aires y su área metropolitana evaluó 702 sujetos, con predominio del sexo femenino, y evidenció nódulos palpables en 4-7% de las mujeres y en el 1% de los hombres[16, 17].

Mientras que la palpación es un método clínicamente relevante del examen de la glándula tiroides, suele ser poco sensible e inexacto, independientemente de la habilidad del examinador. Nódulos que miden menos de 1 cm de diámetro no suelen ser palpables a menos que estén ubicados en la porción anterior de la tiroides. Las lesiones más grandes son más fáciles de palpar, a excepción de aquellas que se encuentran en un plano profundo. Datos de trabajos comparativos entre palpación y ecografía tiroidea, muestran que la palpación subestima las alteraciones estructurales tiroideas. Por lo antes expuesto, la mayoría de los NT no son reconocidos clínicamente[18, 19].

En diferentes trabajos se ha encontrado que entre 23% y 50% de los nódulos que aparentemente eran solitarios a la palpación, en realidad constituían el nódulo dominante de un bocio ecográficamente multinodular[17].

Por lo tanto, cada vez que se encuentre un nódulo a la palpación, dado que ésta tiene baja sensibilidad, es mandatoria la realización de una ecografía con doppler color de la glándula tiroides, para un correcto diagnóstico estructural.

Diagnóstico de nódulo tiroideo por ecografía

La ecografía es un método seguro, no invasivo, preciso y rentable para evaluar la estructura de la glándula tiroides y caracterizar a los nódulos tiroideos, al igual que para su seguimiento. Cuando se utiliza para explorar la tiroides se encuentran nódulos en un porcentaje que llega hasta el 70% según los diferentes trabajos[9].

La realización de ecografías de cuello, con aparatos de alta resolución, ha determinado un aumento en la detección de nódulos tiroideos, lo que también llevó al incremento en la detección de cáncer de tiroides en las últimas décadas. Debemos considerar que estos ecógrafos permiten detectar nódulos sólidos de 3 mm y quísticos de 1 mm de diámetro. También es un método útil para seleccionar aquellos nódulos que deben ser sometidos a punción con aguja fina y de esta forma aproximarnos más al diagnóstico. Complementariamente permite una

correcta valoración de los territorios ganglionares anteriores y laterales de cuello[20, 21]. Con la utilización de la ecografía de tiroides, 19-67% de la población puede presentar diferentes alteraciones estructurales en de la glándula[22]. Recientemente se ha sumado la elastografía tiroidea, una técnica que estima las propiedades viscoelásticas de los tejidos mediante ultrasonidos, y determina la consistencia de los nódulos (más alta en los nódulos malignos). En la actualidad se considera una herramienta prometedora que mejorará el rendimiento de la ecografía, aumentando su especificidad[2].

Nódulos encontrados en autopsias

Los hallazgos de las autopsias proporcionan un dato interesante sobre la prevalencia de los nódulos tiroideos. Un estudio realizado en Estados Unidos con gran número de individuos estudiados *postmortem,* sin enfermedad tiroidea previa conocida, encontró la presencia de NT hasta en un 50% de los casos. Otros trabajos de autopsias realizados tanto en áreas endémicas como no endémicas de bocio, hallaron una prevalencia de nódulos de 82-650 por 1.000 autopsias[23, 24].

Nódulos y función tiroidea

Los NT mayores a 1 cm deben ser evaluados en los que respecta a su funcionalidad, para lo cual es necesario la medida de los niveles de tirotrofina hipofisaria (TSH)[25]. Según los valores de TSH pueden indicar: 1) función tiroidea normal, cuando se encuentra dentro del valor de referencia para el método o 2) disfunción tiroidea clínica o subclínica, cuando los valores se encuentran fuera del valor de referencia.

En caso de encontrar una TSH baja, se debe realizar de forma complementaria un centellograma tiroideo, para evaluar la funcionalidad del nódulo y diagnosticar un probable adenoma tóxico[26]. Los adenomas tóxicos representan el 5% de todos los nódulos en zonas suficientes de yodo, su prevalencia es igual a la de los bocios multinodulares y aumenta en países con yododeficiencia y en adultos mayores.

En pacientes portadores de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow la prevalencia de NT palpables es tres veces mayor que en la población general[27]. En un estudio realizado en 36.050 pacientes tratados por hipertiroidismo se informó una prevalencia de nódulos palpables de 16%, y las cifras son mayores cuando se usa ecografía[27, 28].

Para finalizar queremos recordar que la obesidad y la insulinorresistencia se han relacionado con mayor probabilidad de presentar nódulos y recientes trabajos han demostrado que los individuos portadores

de diabetes mellitus tipo 2 también tienen mayor prevalencia de nódulos cuando se compara con la población sin diabetes[29, 30].

Bibliografía

1. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. Clin Diab Endocrinol 2016; 2: 17.
2. Muñoz Pérez N, Villar del Moral J, Corral Fernández E, Valdivia Risco J, Avella Vega J. Estado actual de la evaluación en el tratamiento del nódulo tiroideo. Cir Andal 2014; 25: 6-16.
3. López de Ayala A del V, Martos Martínez JM, Pérez Andrés M, Pérez Andrés I, Charlo Dupont T. Nódulo tiroideo Un viejo problema ante un nuevo siglo. Cir Esp 2000; 67: 80-93.
4. Pemayun TG. Current diagnosis and management of thyroid nodules. Acta Med Indones 2016; 48: 247-57.
5. Yoon DY, Chang SK, Choi CS et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. J Comput Assist Tomogr 2008; 32: 810-5.
6. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Surgery 2001; 130: 941-6.
7. Singh Ospina N, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: Diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. BMJ 2020; 368: l6670.
8. Mahama D. Incidentaloma tiroideo. Rev Med Clin Condes 2013; 24: 754-9.
9. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest 2009; 39: 699-706.
10. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology 1991; 181: 683-7.
11. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 1968; 69: 537-40.
12. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med 1992; 93: 363-9.
13. Carle A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28: 465-79.
14. Matovinovic J, Child MA, Nichaman MZ et al. Iodine and endemic goiter. Endemic goiter and cretinism: Continuing threats to world health. Washington, DC. WHO: Pan American Health Organization, 1974. Pp. 67-94.
15. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328: 553-9.
16. Urciuoli C, Abelleira E, Balonga MC et al. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. Rev Argent Endocrinol Metab 2016; 53: 67-72.
17. Tan G, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule comparison between palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1995; 155: 2418-23.
18. Kwak JY, Han KH, Yoon JH et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: A step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology 2011; 260: 892-9.

19. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. Am Fam Physician 2003; 67: 559-66.
20. Pitoia F, Cavallo A. Cáncer de tiroides. En búsqueda del tratamiento individualizado. Medicina (Buenos Aires) 2012; 72: 1-12.
21. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States. The role of endocrinologists and ultrasounds. Thyroid 2014; 24: 472-9.
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2009; 19: 1167-214.
23. Hellwig CA. The thyroid gland in Kansas. Am J Clin Pathol 1935; 5: 103-11.
24. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955; 15: 1270-80.
25. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
26. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 2007: 36: 707-35.
27. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 711-8.
28. Dobyns BM, Sheline GF, Workman JB, Edythalena AT, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 976-98.
29. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance síndrome. Thyroid 2008; 18: 461-4.
30. Zhang HM, Feng QW, Niu Y, Su Q, Wang X. Thyroid nodules in type 2 diabetes mellitus. Curr Med Sci 2019; 39: 576-8.

Capítulo 3

EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES

Idalia Agustina Medina Araujo
Raúl Humberto Fanego

GLÁNDULA TIROIDES

Embriología

La tiroides es una glándula de secreción interna, que se origina a manera de proliferación epitelial en el piso de la faringe, entre el tubérculo impar y la cúpula, en un sitio más tarde indicado como foramen ciego. De manera subsecuente desciende por delante del intestino faríngeo.

Al avanzar el desarrollo, el conducto desciende por delante, por atrás o a través del hueso hioides, que está en formación, y del cartílago laríngeo. Alcanza su posición final frente a la tráquea en la séptima semana. En ese momento, se bilobula formando dos masas laterales (lóbulos tiroideos) y el istmo tiroideo. En ese momento se constituye en su lugar habitual la glándula tiroides.

La tiroides permanece conectada con la lengua por medio de un conducto estrecho, el conducto tirogloso. Este conducto se reabsorbe en la octava semana, permaneciendo en su extremo superior como resto el foramen ciego y en su extremo inferior, partiendo del istmo, en aproximadamente 40% de los casos, el lóbulo piramidal (pirámide de Lalouette)[1]. Si el conducto no se reabsorbe, en su trayecto puede dar origen a quistes, denominados quistes tiroglosos. Si la proliferación no desciende la glándula puede quedar alojada en la base de la lengua, dando origen a una tiroides ectópica (Figura 1).

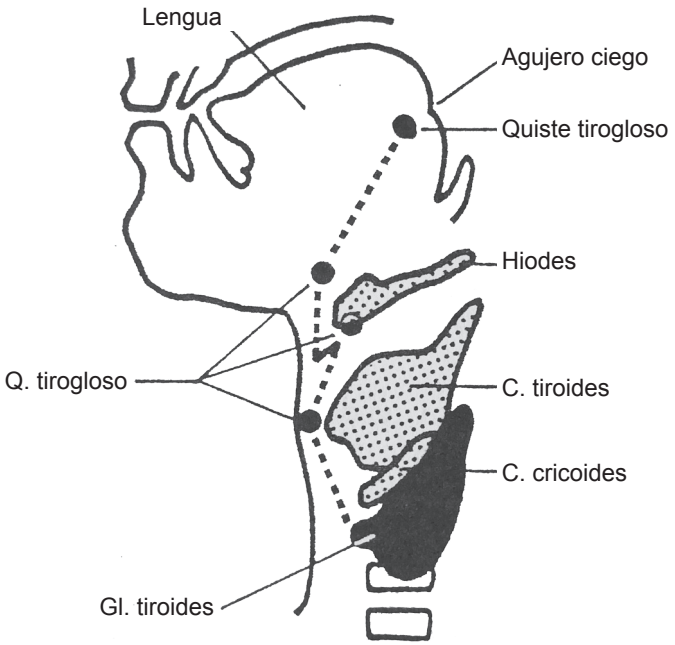


Figura 1. Posición de la glándula tiroides en el adulto. Localizaciones probables de quistes tiroglosos[1-4].

La tiroides comienza a funcionar casi al final del tercer mes, momento en el cual se visualizan los primeros folículos que contienen coloide. Las células foliculares producen el coloide que sirve como fuente de tiroxina y triyodotironina. Las células parafoliculares o células C, que derivan del cuerpo últimobranquial, son la fuente de calcitonina[1].

Anatomía

La glándula tiroides es impar, ubicada en la parte anterior e inferior del cuello, adelante y a los lados de la tráquea y de la faringe. Está constituida por dos lóbulos y un istmo que los une. Los lóbulos laterales de aproximadamente de 50 mm de alto por 20 mm de ancho y 20-30 mm en sentido anteroposterior, y el istmo de 10-20 mm de alto y de 5 mm de espesor ánteroposterior[5, 6] (Figura 2).

Desde la parte media del borde superior del istmo asciende el lóbulo piramidal o pirámide de Lalouette (que no está siempre presente); es una prolongación aplanada y alargada, cuyo vértice afinado alcanza el borde superior del cartílago tiroides y puede llegar al hueso hioides[2, 5, 6].

La glándula tiroides evoluciona con la edad. Es relativamente más voluminosa en el niño. En la mujer aumenta de volumen durante las menstruaciones y el embarazo. El istmo en ocasiones está ausente; o

bien puede hipertrofiarse en un verdadero lóbulo medio, reducirse de volumen o faltar[5].



Figura 2. Glándula tiroides.
Del istmo asciende el lóbulo piramidal o la pirámide de Lalouette[2].

Relaciones

Su cara ánterolateral o superficial es convexa, superficial y cubierta por tegumentos y un plano músculo-aponeurótico.

La cara pósteromedial es cóncava aplicada contra la cara ánterolateral de la faringe y la tráquea por delante, y en un plano profundo e inferior en relación con la faringe y el esófago.

La cara posterior está relacionada con el paquete vásculonervioso del cuello[5, 6].

La cara posterior del istmo se apoya contra los primeros anillos traqueales.

El polo superior o vértice de cada lóbulo lateral llega hasta la parte media del cartílago tiroideo y su polo inferior o base desciende hasta aproximadamente el quinto o sexto anillo traqueal.

La glándula está íntimamente rodeada por una cápsula fibrosa. Ésta se adhiere a la glándula y la envuelve. Por su intermedio tiene relaciones por delante con los planos musculares y fascias, y por detrás con los elementos viscerales y vásculonerviosos.

La glándula está firmemente adherida a la tráquea mediante el ligamento tirotraqueal o ligamento de Berry.

VASCULARIZACIÓN

Arterias

Se describen cuatro arterias, dos de cada lado: las arterias tiroideas superiores e inferiores. La arteria tiroidea ima, de origen variable, es inconstante.

La arteria tiroidea superior es la primera rama colateral de la arteria carótida externa; se dirige en sentido medial, por debajo del asta del hueso hioides y luego hacia abajo, en dirección al polo superior de la glándula tiroides, donde termina. En su trayecto se relaciona con el nervio laríngeo superior (rama externa). Sus ramas colaterales son: infrahioidea, esternocleidomastoidea, laríngea superior y la rama cricotiroidea.

Al llegar al polo superior tiroideo se trifurca en una rama anterior, una posterior y una interna o lateral. Ésta puede anastomosarse sobre el borde superior del istmo con la contralateral, constituyendo la comunicante supra-ístmica[5, 6].

La arteria tiroidea inferior se origina del segmento pre-escalénico de la arteria subclavia a nivel del tronco tirobicérvicoescapular. En su trayecto presenta tres segmentos: vertical, transversal y terminal. En su recorrido tiene importantes relaciones con el nervio recurrente[5, 6].

Da ramas colaterales musculares, esofágicas y traqueales (poco importantes) y la arteria laríngea posterior. Aborda la glándula en su borde externo entre el tercio medio y el inferior.

Las ramas terminales son ramas glandulares que, en número de tres, se separan a distancia de la glándula. La rama inferior se dirige hacia arriba, medialmente, hacia el borde inferior del istmo, donde se anastomosa con su homóloga opuesta; es conocida como el arco comunicante infraístmico. La rama posterior asciende atrás y vascularíza las glándulas paratiroides, se anastomosa con su homóloga superior. La rama profunda es medial y posterior, y da ramas a la tráquea, al esófago y a la laringe.

La arteria tiroidea ima –tiroidea media– de Neubauer es inconstante (10% de los casos) y puede originarse del arco aórtico o del tronco braquiocefálico. Se dirige hacia arriba, anterior a la tráquea y llega la borde inferior del istmo, donde refuerza el arco infraístmico (Figura 3 A).

Venas

A partir de los espacios interlobares de la glándula se forman venas superficiales subcapsulares voluminosas. Estas venas son drenadas por cuatro corrientes: superior, inferior, lateral, e ístmicas o medianas.

La vena tiroidea superior está constituida en el polo superior del lóbulo lateral a partir de sus venas y del arco venoso supraístmico. Sigue el trayecto de la arteria homónima y termina en la vena facial y, raras veces, en forma directa de la vena yugular interna.

La vena tiroidea media, emerge a la parte lateral y media del lóbulo y se dirige en sentido lateral hacia la vena yugular interna, donde termina. No está acompañado por una arteria. La sección de esta vena durante la tiroidectomía mejora la exposición del lóbulo tiroideo pudiéndoselo rotar hacia la línea media.

La vena tiroidea inferior se constituye en el polo inferior de cada lóbulo tiroideo, debajo de la arteria homónima. Se dirige oblicuamente hacia abajo y termina en las venas braquiocefálicas del lado correspondiente. En ocasiones existen una o más venas (venas imas) que se desprenden del istmo, descienden por delante de la tráquea y desembocan en el tronco venoso braquiocefálico izquierdo (Figura 3 B).

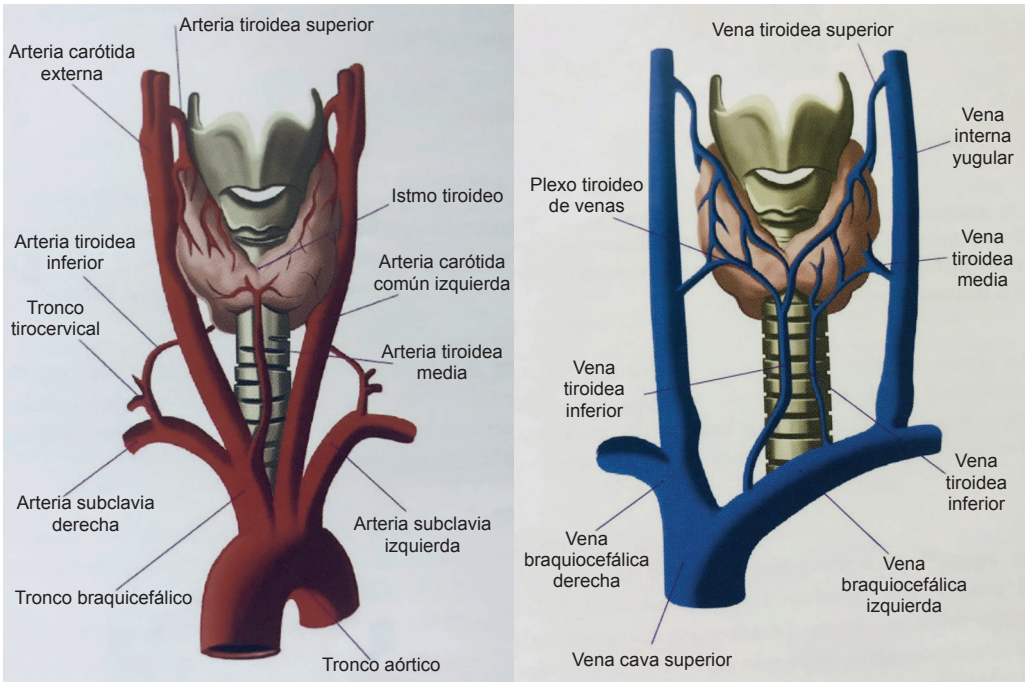


Figura 3 (A y B) Arterias y venas de la glándula tiroides[7].

Linfáticos

El drenaje linfático de la glándula tiroides es muy rico y extenso, con abundantes conexiones intra y periglandulares, lo que justifica la posibilidad de diseminación intraparenquimatosa bilateral.

Los vasos linfáticos de la glándula tiroides se originan en la intimidad de la glándula y forman un plexo subcapsular. De allí los colectores eferentes son centrales o medianos y laterales.

Los linfáticos centrales o medianos pueden ser colectores superiores e inferiores. Los colectores superiores se dirigen al borde superior del istmo y, desde este punto, a los ganglios prelaríngeos. Los colectores inferiores: drenan en los ganglios linfáticos paratraqueales y en los ganglios linfáticos cervicales laterales profundos, directamente o tras una etapa intermedia en los nódulos linfáticos prelaríngeos y pretraqueales.

Los linfáticos laterales emergen en toda la extensión de los lóbulos laterales y alcanzan los ganglios profundos superiores (con menos frecuencia), medios e inferiores, desde la región de la bifurcación carotídea por arriba, hasta el ángulo venoso yúgulosubclavio por abajo. Siguen a las venas y pasan delante de la arteria carótida común, formando una hoja vásculo-linfática de esta arteria.

Nervios

Tienen su origen en el sistema simpático: ganglio cervical superior, tronco cervical, nervios cardíacos, o el vago por el nervio laríngeo superior o por el nervio laríngeo recurrente. No siguen el trayecto de las arterias y las alcanzan solo en la vecindad inmediata de la glándula. Se pueden así distinguir una raíz superior y una raíz inferior donde las fibras simpáticas y parasimpáticas están mezcladas.

La glándula tiroides tiene relación anatómica estrecha con dos nervios laríngeos: el nervio laríngeo superior (inerva todos los músculos de la laringe excepto el tiroaritenoideo y da sensibilidad a la laringe supraglótica) y el nervio laríngeo inferior o nervio recurrente (inerva el músculo tiroaritenoideo, produciendo disfonía si se lesiona por parálisis de la cuerda). El conocimiento de esta relación es muy importante en la cirugía de la glándula tiroides para evitar complicaciones en ella causadas por lesión de los mismos.

Espacio peritiroideo. Celda tiroidea

Entre la cápsula fibrosa de la glándula tiroides y los órganos vecinos se interpone un plano fascial: la vaina visceral tiroidea. Está delimitada una celda tiroidea ocupada por la glándula y atravesada por los elementos vásculo-nerviosos tiroideos.

PARATIROIDES

Las paratiroides son pequeñas glándulas endocrinas relacionadas anatómicamente con la glándula tiroides y cuya acción fisiológica es

completamente diferente de la de ésta. Producen hormona paratiroidea (PTH), que interviene fundamentalmente en el metabolismo fosfocálcico. Se localizan dos paratiroides de cada lado, una superior y otra inferior (en el 87% de los casos). Las superiores son más constantes. Para el endocrinólogo y fundamentalmente para el cirujano es muy importante el conocimiento de la embriología de estas glándulas debido a la alta posibilidad de variantes que pueden presentar en su localización anatómica, número, forma y color de las mismas.

Localización: las glándulas paratiroides están situadas en la cara posterior y medial de los lóbulos tiroideos, en la vecindad del eje visceral. Su situación es variable, pueden estar en posición alta, lateral, o bien caudal. Se encuentran laterales a la cápsula fibrosa de la glándula tiroides pero mediales a la vaina peritiroidea. Debido a estas relaciones, las glándulas paratiroides se hallan amenazadas en el momento de la extirpación amplia o total de la tiroides[5, 6]. Las paratiroides se desarrollan a partir de los arcos branquiales tercero y cuarto. La paratiroides superior se origina del cuarto arco branquial, en tanto que la inferior lo hace del tercer arco[1, 5].

Las glándulas superiores se suelen encontrar (en 83% de los casos) en la cara posterior de la glándula tiroides a nivel de la unión cricotiroidea, un centímetro por arriba de la intersección del nervio recurrente y la arteria tiroidea inferior.

Las paratiroides inferiores están situadas a nivel del polo inferior de la tiroides o un centímetro debajo del mismo (84%). Recuerden que se originan en el tercer arco branquial acompañando en su descenso al timo; si no se ubican a nivel del polo inferior de la tiroides pueden situarse en el mediastino. Las paratiroides intratiroideas son muy raras (0,5-3% de los casos)[8]. Figura 4.

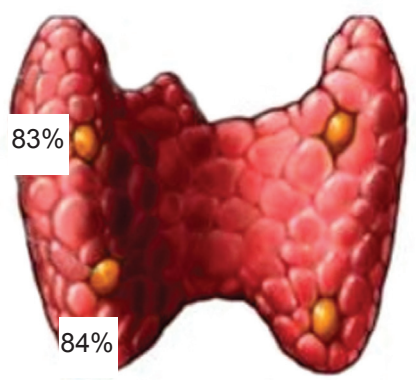


Figura 4. Localización de la paratiroides superior e inferior.
Frecuencia descripta por Gilmourt[9].

Número: en la mayoría de los casos son cuatro glándulas, pero su número puede variar eventualmente. Muchos fueron los anatomistas que estudiaron y reportaron los hallazgos de glándulas paratiroides; por citar alguno, Gilmour[9] en 527 autopsias encontró que 80% de los pacientes tenía cuatro paratiroides, que 6% tenía cinco glándulas y que el 2% tenía tres glándulas. Evidentemente los pacientes que tienen tres o más de cinco, son raros. Wang[10] aseguró que encontrar menos de cuatro glándulas es deficiencia del cirujano.

Forma: tiene una forma oval, redondeada o en forma de gota. Cuando está cubierta por la cápsula tiroidea tiene forma aplanada. Las paratiroides inferiores pesan más que las superiores. Cada glándula paratiroides normal pesa alrededor de 38 mg[6].

Coloración: La coloración castaño agamuzado permite distinguirlas en la superficie del tejido tiroideo, pero por sus dimensiones pequeñas su visualización e identificación resultan dificultosas. En el agrandamiento de las glándulas el color puede variar entre el amarillo claro y el marrón oscuro. En el hiperparatiroidismo secundario o terciario las glándulas paratiroideas aumentadas tienen un color típico más grisáceo[2, 3].

Vascularización e inervación

Las arterias son voluminosas, teniendo en cuenta las dimensiones tan pequeñas de las paratiroides. Cada una de las glándulas recibe una rama arterial propia.

Las glándulas paratiroides están irrigadas por la arteria tiroidea inferior. Sin embargo, 20% de las paratiroides superiores pueden estar irrigadas por la arteria tiroidea superior. El retorno venoso de las glándulas paratiroideas acompaña a las arterias.

Los linfáticos drenan con los de la glándula tiroides en los ganglios cervicales profundos y en los paratraqueales. Los nervios acompañan a las arterias.

Bibliografía

1. Jan L. Embriología Médica, 14ª ed. Mendoza C, Segura Flores C (editores). Philadelphia; Wolters Kluwer, 2019. Pp. 475-7.
2. Soto Díaz, L , Duval Güemes R. Embriología de las Glándulas Tiroides y Paratiroides. En Sánchez A, Novelli JL (editores) Paratiroides. Rosario; UNR Editora, 2000. Pp. 5-10.
3. Sadler TW. Langman. Embriología Médica, 12ª Edición. Capítulo 17, Cabeza y Cuello. Wolters Kluwer; Madrid, 2015. Pp. 266-75.

4. Califano L, Adam R. Embriología y Anatomía Quirúrgica de las Glándulas Tiroides y Paratiroides. En Novelli JL, Piazza MV, Sánchez A (editores) Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides. Rosario; UNR Editora, 1997. Pp. 19-33.
5. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía Humana, 4ª ed. Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana, 2005. Pp. 1674-85.
6. Rouvière H, Delmas V, Delmas A. Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional, 11ª ed. Barcelona; Masson, 2005. Pp. 541-5.
7. Areval González MR, Zapata Zambrana M. Embriología y Anatomía de la Glándula Tiroides. En Requena Urioste A, Maida Medina OD (editores) Cirugía de la Tiroides Cercado (Bolivia), 2017. Pp. 25-375.
8. Novelli JL. Cirugía de las Glándulas Paratiroides. En Sánchez A, Novelli JL (editores) Paratiroides. Rosario; UNR Editora, 2000. Pp. 111-26.
9. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands J Pathol Bacteriol 1938; 46: 133-49.
10. Wang CA. Parathyroid re-exploration. Ann Surg 1977; 183: 140-5.

Capítulo 4

NÓDULOS TIROIDEOS: CUÁNDO EVALUARLOS, RIESGO DE MALIGNIDAD Y PRONÓSTICO

Ana María Orlandi

Los nódulos tiroideos son un hallazgo frecuente y la detección de los mismos puede variar del 5% por palpación a un 67% por métodos diagnósticos ultrasensibles, como la ecografía[1, 2].

¿Cuándo se debe evaluar un nódulo tiroideo para evitar el sobrediagnóstico de lesiones intrascendentes y asegurar, por otra parte, el estudio de las que deben ser precozmente analizadas?

Para tomar esta decisión contamos con la evaluación clínica, el laboratorio y las imágenes, dejando para el final el valioso aporte de la punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Si bien en la mayoría de los casos, los nódulos tiroideos son asintomáticos, existen elementos clínicos o de los antecedentes del paciente que adquieren mayor jerarquía a la hora de decidir si estamos en presencia de una lesión que merece ser estudiada.

Los mismos se muestran en la Tabla 1[3, 4].

Respecto al laboratorio, la determinación de TSH se impone en la evaluación inicial del paciente con nódulo tiroideo[5]. Ella permitirá objetivar la presencia de nódulos hiperfuncionantes (aproximadamente 5% del total). Ante el hallazgo de una TSH subnormal, se deberá completar el estudio con la determinación de T4 y T3 totales o libres, asociadas a captación y centellograma tiroideo[6]. Si, por el contrario, el nivel de TSH se encuentra por encima del valor superior normal, se aconseja medir T4 total o libre y anticuerpos antitiroperoxidasa (aTPO), para descartar una tiroiditis autoinmune con hipofunción[6].

Tabla 1. Antecedentes del paciente y datos de examen físico

Antecedentes	**Examen Físico**
Exposición a radiaciones ionizantes en infancia o adolescencia	Crecimiento rápido / Fijación a planos vecinos
Antecedentes familiares de cáncer de tiroides	Consistencia duro-pétrea Adenopatías cervicales
Antecedentes familiares de síndromes asociados: Cowden, Complejo de Carney, Poliposis familiar, Carcinoma Medular Familiar, Neoplasia Endócrina Múltiple tipo II (NEM-II)	Ronquera / Parálisis de cuerdas vocales
	Nódulo >4 cm / Sexo masculino / <20 años - >60 años

Es sabido que la tiroglobulina puede estar elevada en patologías benignas, por lo tanto, su determinación no es recomendada en forma rutinaria en el estudio inicial del nódulo tiroideo[5].

Respecto de la calcitonina (CT), si bien su dosaje serviría para la detección de hiperplasia o estadios tempranos del carcinoma medular (CMT), no ha sido fehacientemente demostrado que un hallazgo precoz de esa enfermedad se correlacione con reducción de mortalidad específica. Esto, unido a la baja prevalencia de este tumor, llevó a que no que se aconseje su determinación en forma rutinaria. Sin embargo, podría ser de utilidad en aquellos pacientes en los cuales el hallazgo de una CT elevada puede cambiar el diagnóstico o el abordaje quirúrgico en caso de antecedentes familiares de CMT o de neoplasia endócrina múltiple (NEM), así como en presencia de citologías indeterminadas[5, 7].

En los últimos años la ecografía tiroidea ha sido reconocida como un paso imprescindible para la selección de nódulos que requieren una PAAF. A su vez, las categorías citológicas obtenidas son importantes para la toma de conducta acerca del manejo conservador o de intervención de la patología nodular tiroidea[5, 8].

¿Cuándo se recomienda solicitar una ecografía de tiroides?

La realización de este estudio está recomendada ante la sospecha de un nódulo tiroideo por hallazgo palpatorio o por el hallazgo incidental de un nódulo durante el transcurso de un estudio por imágenes[5]. Entre otras circunstancias en las cuales la ecografía también se recomienda, pueden mencionarse: la búsqueda de nódulos coincidentes o ante cambios en glándulas difusas, para evaluar si existe crecimiento

extracapsular, o ante ganglios cervicales sospechosos, sirviendo además para obtener una medida objetiva del volumen basal de la glándula y de las lesiones nodulares asignadas para seguimiento no quirúrgico[6].

El informe ecográfico debe proporcionar dimensiones de la glándula y características del parénquima, así como presencia de ganglios cervicales sospechosos en compartimentos central o laterales. Con respecto al/ los nódulos, debe informar tamaño, localización y una descripción de hallazgos ecográficos, tales como composición del nódulo, ecogenicidad, márgenes, presencia y tipo de calcificaciones, forma y tipo de vascularidad. Una descripción así detallada, conferirá un riesgo de malignidad del nódulo, lo cual unido a la consideración del tamaño del mismo, llevará a la decisión de la realización de una PAAF guiada por ecografía[9].

Existe un amplio consenso respecto a que algunas características ecográficas se asocian con cáncer de tiroides, mientras que otras más probablemente sugieren lesiones benignas. La composición sólida de los nódulos, la hipoecogenicidad marcada, márgenes irregulares o espiculados, o la presencia de microcalcificaciones, son características asociadas con procesos malignos. Contrariamente, los nódulos puramente quísticos y aquellos espongiformes (nódulos mixtos con más de la mitad de su volumen ocupado por espacios microquísticos) tienen una muy baja probabilidad de ser malignos (<2%)[10].

Existe un riesgo de malignidad según las características ecográficas, el cual sirve para decidir la realización de una PAAF, y por otra parte, un riesgo de malignidad de acuerdo a la citología obtenida, el cual será abordado más adelante.

Distintas asociaciones han publicado las recomendaciones de realizar una PAAF, basadas en las características ecográficas y el consiguiente riesgo de malignidad, asociado al tamaño del nódulo a punzar.

La Guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda un algoritmo basado en las características ecográficas[5]. La presencia de las mismas componen diferentes patrones ecográficos, con su correspondiente riesgo estimado de malignidad y el tamaño a partir del cual se aconseja punzar, según las características mencionadas (Tabla 2).

Teniendo en consideración los riesgos de malignidad calculados por los distintos sistemas de clasificación, varios autores han comparado la eficacia de los mismos. Persichetti y col. compararon la seguridad diagnóstica de la ecografía y su confiabilidad para la indicación de PAAF, según las recomendaciones de la Asociación Británica de Tiroides (BTA), la ATA y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, el Colegio Americano de Endocrinología y la la Asociación Italiana de Endocrinología (AACE/ACE/AME). Sobre 987 nódulos punzados seleccionados prospectivamente, los sistemas de clasificación tuvieron un elevado valor

predictivo de malignidad en las clases de alto riesgo. Los sistemas ATA y AACE/ACE/AME fueron efectivos para descartar la realización de PAAF en nódulos de bajo riesgo ecográfico de malignidad[11].

Tabla 2. Patrones ecográficos y riesgos de malignidad

Patrón ecográfico	Riesgo estimado de malignidad	Indicación de PAAF
Alta sospecha	>70 - 90%	≥1 cm
Sospecha intermedia	10 - 20%	≥1 cm
Baja sospecha	5 - 10%	≥1.5 cm
Muy baja sospecha	<3%	≥2 cm
Benigno	<1%	No punzar

(Modificado de ref. 5)

Por su parte, Shen y col. compararon la eficacia de cuatro sistemas de clasificación de riesgo basadas en las características ecográficas para evaluar el riesgo de malignidad en una población de China. Se analizaron las imágenes de 1.612 nódulos operados, los cuales fueron categorizados según las guías de ATA, TIRADS del Colegio Americano de Radiología (ACR-TIRADS), TIRADS de la Asociación Europea de Tiroides (EU-TIRADS) y el TIRADS desarrollado por Kwak y col. (Kwak-TIRADS). Los cuatro sistemas de estratificación tuvieron buenos rendimientos diagnósticos (área bajo la curva [AUC] >86%). Considerando sus altas sensibilidades, valores predictivos negativos, eficacia diagnóstica y AUCs, los autores concluyeron que el sistema Kwak-TIRADS mostró ser el más efectivo en la población china[12].

Además de la aceptación de las categorías de riesgo mencionadas, en la selección de los nódulos tiroideos a punzar deben considerarse otras situaciones: a) Evaluar un balance entre el riesgo de retrasar un procedimiento diagnóstico frente a un estudio o cirugía superflua, b) Nódulos <10 mm asociados a criterios ecográficos de sospecha o a ciertas características (nódulos subcapsulares o paratraqueales, nódulos ganglionares sospechosos, historia personal o familiar de cáncer de tiroides) y c) Nódulos en pacientes con criterios clínicos sospechosos (Tabla 1).

El sistema de reporte Bethesda, con su definición de seis categorías citológicas, permitió estandarizar nomenclaturas y la forma de denominar las muestras citológicas, establecer un riesgo de malignidad y dar

recomendación clínica específica para cada categoría[13]. Desde la implementación de este sistema de reporte citológico y la asociación con las características de sospecha ecográfica, hay numerosos trabajos que han tratado de evaluar el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos.

El riesgo de malignidad en nódulos con PAAF no diagnósticas (ND) se ha definido entre 1 y 4%. Espinosa de Ycaza y col. presentaron su estudio sobre 495 nódulos con PAAF inicial ND que completaron seguimiento. La prevalencia de malignidad fue de 3%, siendo la presencia de calcificaciones el predictor más fuerte[14]. En contraposición, Renshaw sobre una serie de 7.089 aspirados, con 1.671 muestras ND (23,6%) y 235 resultados histológicos, encontró que el riesgo de malignidad para una única muestra de PAAF fue de 20% (47/235), mientras que el mismo fue 0% en el caso de un segundo aspirado ND (0/23), concluyendo que los pacientes con dos muestras insatisfactorias tienen un muy bajo riesgo de malignidad[15].

Es sabido que en los nódulos quísticos las guías recomiendan no punzar, debido al bajo riesgo de malignidad. En los últimos años, se sugiere una aclaración dentro de la categoría I de Bethesda, de informar a estos nódulos como nódulo con contenido quístico, para diferenciarlo del nódulo no diagnóstico por escaso material o mala preservación del mismo. El valor clínico y la decisión de punzar o no, dependerá del informe ecográfico. Kanematsu y col. revisaron los hallazgos ecográficos y citológicos de 678 nódulos quísticos y definieron su riesgo de malignidad. Las tasas de resección quirúrgica y malignidad fueron de 3 y 0,2% respectivamente[16].

En relación al riesgo de malignidad de nódulos benignos, en 2005 presentamos nuestra experiencia sobre 799 nódulos con seguimiento entre 2 y 12 años, en los cuales la repetición de la punción mostró 1,3% de cambio a citología maligna, lo cual no coincidió con cambios en el tamaño nodular[17].

Renshaw sobre 3.829 muestras benignas y 361 cirugías encontró un riesgo de malignidad de 2,5-3%[18], y más recientemente Moon y col. sobre 1.398 nódulos categoría II de Bethesda y clasificados según TI-RADS, observaron una tasa de malignidad del 3,1%[19].

Una de las categorías de Bethesda que más han variado su riesgo de malignidad respecto a los datos originales, es la categoría III (Atipía de significado indeterminado AUS/ Lesión folicular de significado indeterminado FLUS). Rosario encontró diferentes riesgos de malignidad según la combinación de las características ecográficas y las subcategorías AUS y FLUS. Las tasas más altas de malignidad se vieron en pacientes con nódulos AUS y ecografías sospechosas (87%) y las más bajas en nódulos FLUS con ecografías sin hallazgos de sospecha (3-9%)[20]. En un centro especializado en cáncer, sobre 541 PAAF de esta categoría, el riesgo de

malignidad varió entre 26,6 y 37,8%, y los factores asociados con proceso de prevaloración y selección (*triage*) para la cirugía fueron la menor edad de los pacientes, el aumento de tamaño nodular y la hipervascularidad[21].

Más recientemente, Mosca y col. sobre 1.093 pacientes enviados a cirugía, encontraron una tasa de malignidad de 35% para la categoría III. Observaron que la subcategoría AUS presentó mayor riesgo de malignidad que la subcategoría FLUS (p <0,001), por lo que en coincidencia con Rosario, consideran de utilidad la diferenciación de estas subcategorías[22].

Se sabe que entre 10 y 40% de los nódulos Bethesda IV resultan malignos luego de la evaluación histológica. Con el objetivo de definir factores predictores de malignidad en esta categoría, Kuru y col. evaluaron 180 nódulos, de los cuales fueron operados 139. Se constató una tasa de malignidad de 37% (51/139) y un riesgo de malignidad total de 28%. La estructura sólida, nódulo >4 cm, microcalcificaciones, hipoecogenicidad y la vascularización aumentada fueron encontrados como factores de riesgo independientes de malignidad[23]. Por su parte, Godoi Cavalheiro y col. encontraron una tasa más baja (17%) para esta categoría, sobre 137 nódulos punzados[24].

Es sabido que las categorías V y VI, a pesar de algunas diferencias interobservador, proveen un alto valor predictivo positivo de 75,2% y 98,6% respectivamente, permitiendo una adecuada decisión terapéutica[25].

Como puede observarse, desde la descripción original de riesgo de malignidad a la actualidad algunas de las categorías han visto modificado el mismo, según las innumerables experiencias publicadas. Estas variaciones pueden observarse en la Tabla 3.

Tabla 3. Riesgos de malignidad según categorías diagnósticas[5]

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad estimado por el informe Bethesda (%)	Riesgo actual conocido por correlato histológico (%; mediana y rango)
Categoría I	1 - 4	20 (9 - 32)
Categoría II	0 - 3	2,5 (1 - 10)
Categoría III	2,5 (1 - 10)	14 (6 - 48)
Categoría IV	15 - 30	25 (14 - 34)
Categoría V	60 - 75	70 (53 - 97)
Categoría VI	97 - 99	99 (94 - 100)

La mayoría de los nódulos tiroideos es benigna y los mismos a menudo no muestran crecimiento significativo y hasta pueden disminuir su tamaño. Un enfoque de diagnóstico que priorice la ecografía tiroidea y en base a ella, la decisión de realizar una PAAF y/o una repetición del procedimiento, o un estudio molecular, facilita un protocolo personalizado de los pacientes, evitando estudios innecesarios o apurando la intervención en los casos que así lo requieran.

Bibliografía

1. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36 (3): 707-35.
2. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest 2009; 39: 699-706.
3. Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. Surg Clin North Am 2014; 94: 485-97.
4. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel S, Cooper D. The diagnosis and management of thyroid nodules: A review. JAMA 2018; 319: 914-24.
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
6. Gharib H, Papini E, Garber JR et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. Endocr Pract 2016; 22: 622-39.
7. Pitoia F, Califano I, Vázquez A et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Rev Arg Endocrinol Metab 2014; 51: 85-118.
8. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2015; 25: 716-59.
9. Brito JP, Gionfriddo M, Al Nofal A et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta- analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1253-63.
10. Moon WJ, Jung SL, Lee JH et al. Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro and Head and Neck Radiology: Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation - Multicenter retrospective study. Radiology 2008; 247: 762-7.
11. Persichetti A, Di Stasio E, Guglielmi R et al. Predictive value of malignancy of thyroid nodule ultrasound classification systems: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1359-68.
12. Shen Y, Liu M, He J et al. Comparison of different risk-stratification systems for the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Front Oncol 2019; 9: 1-8.
13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2017; 27: 1341-6.

14. Espinosa de Ycaza A, Lowe K, Dean D et al. Risk of malignancy in thyroid nodules with nondiagnostic fine-needle aspiration: A retrospective cohort study. Thyroid 2016; 26: 1598-604.
15. Renshaw A. Significance of repeatedly nondiagnostic thyroid fine-needle aspirations. Am J Clin Pathol 2011; 135: 750-2.
16. Kanematsu R, Hirokawa M, Higuchi M et al. Risk of malignancy and clinical outcomes of cyst fluid only nodules in the thyroid based on ultrasound and aspiration cytology. Diagn Cytopathol 2020; 48: 30-4.
17. Orlandi AM, Puscar A, Capriata E et al. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: Critical evaluation of long-term follow-up. Thyroid 2005; 15: 274-8.
18. Renshaw A. An estimate of risk of malignancy for a benign diagnosis in thyroid fine-needle aspirates. Cancer Cytopathol 2010; 118: 190- 5.
19. Moon HJ, Kim EK, Kwak JY. Malignancy risk stratification in thyroid nodules with benign results on cytology: Combination of thyroid imaging reporting and data system and Bethesda system. Ann Surg Oncol 2014; 21: 1898-903.
20. Rosario P. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda category III): Importance of ultrasonography and cytological subcategory. Thyroid 2014; 24: 1115-20.
21. Ho AS, Sarti E, Jain KS et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). Thyroid 2014; 24: 832- 9.
22. Mosca L, Ferraz da Silva L, Campos Carneiro P et al. Malignancy rates for Bethesda III subcategories in thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB). Clinics (São Paulo) 2018; 73: e370.
23. Kuru B, Kefeli M. Risk factors associated with malignancy and with triage to surgery in thyroid nodules classified as Bethesda category IV (FN/SFN). Diagn Cytopathol 2018; 46: 489-94.
24. Godoi Cavalheiro B, Nogueira Leite A, Luongo de Matos L et al. Malignancy rates in thyroid nodules classified as Bethesda categories III and IV: Retrospective data from a tertiary center. Int J Endocrinol Metab 2018; 16: 1-6.
25. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. Acta Cytol 2012; 56: 333-9.

Capítulo 5

EVALUACIÓN FUNCIONAL TIROIDEA

Mónica Sala
Anabella Smulever

Introducción

La patología nodular tiroidea es una entidad muy frecuente en la consulta diaria de clínicos y endocrinólogos. Los nódulos tiroideos palpables están presentes aproximadamente en el 5-7% de la población[1]. La mayoría de ellos son descubiertos de manera casual en distintos estudios por imágenes, denominados también como "incidentalomas tiroideos". Generalmente la ecografía doppler de arterias carótidas y vertebrales, tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) de cuello suelen ser los estudios por imágenes más frecuentes, aunque la realización de ecografía tiroidea de rutina es la práctica que más comúnmente permite advertir estas lesiones incidentales[1, 2]. La mayoría de los nódulos tiroideos derivan de las células foliculares (Figura 1). Los nódulos foliculares benignos, ya sea solitarios o como parte de un bocio multinodular (tóxico o no tóxico) son las lesiones tumorales más comunes, y sólo 7-15% corresponden a cáncer[1]. En términos de costo-efectividad, se recomienda el estudio de los nódulos tiroideos mayores a un centímetro por el mayor potencial de malignidad y significancia clínica, aunque pueden existir excepciones[3, 4]. La relevancia de la correcta evaluación del nódulo tiroideo radica fundamentalmente en tres pilares: excluir el diagnóstico de cáncer de tiroides, considerar el riesgo de presentar síntomas mecánicos por compresión local y valorar la funcionalidad del nódulo y/o de la glándula. Es por

este último aspecto que se torna imprescindible la determinación periférica de las hormonas tiroideas para la toma de decisiones apropiada frente a un nódulo tiroideo.

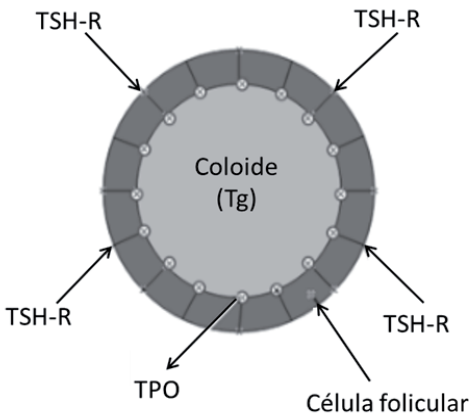


Figura 1. Unidad funcional tiroidea: el folículo tiroideo.
TSH-R: receptor de TSH. **TPO:** tiroperoxidasa tiroidea. **Tg:** tiroglobulina.

Dosaje de tirotrofina (TSH) y hormonas tiroideas periféricas

En todo paciente con diagnóstico de nódulo tiroideo, es esencial la elaboración de una exhaustiva historia clínica y un examen físico completo, en el cual se deben inspeccionar signos de hiperfunción tiroidea como adelgazamiento, taquicardia, temblor distal, piel caliente y húmeda, la presencia de oftalmopatía distiroidea y bocio[1, 5]. En aquellos pacientes con nódulos tiroideos dominantes mayores a un centímetro, es imprescindible en la evaluación incluir como mínimo una determinación sérica de TSH[3]. La mayoría de los individuos tendrán niveles normales de TSH, sin embargo los valores de TSH bajos o suprimidos son sugestivos de nódulo hiperfuncionante o bocio nodular tóxico, por lo que se debe proceder con la medición de hormonas tiroideas periféricas: tiroxina total y libre (T4 y T4L) y triiodotironina total y libre (T3 y T3L)[1, 5] (Figura 2). Una TSH persistentemente suprimida con niveles normales de T4 y T3 definen al hipertiroidismo subclínico, una condición asociada con un mayor riesgo de fibrilación auricular y osteoporosis, particularmente en ancianos y mujeres posmenopáusicas. Además, el desarrollo de un estado de tirotoxicosis manifiesta puede desencadenarse en pacientes con hipertiroidismo subclínico, especialmente ante la exposición a un exceso de yodo, como algunos medios de contraste, o drogas como la amiodarona de uso muy frecuente

en las taquiarritmias[5]. Según las recomendaciones actuales de la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, por sus siglas en inglés) sobre el manejo de los nódulos tiroideos, en todo paciente con patología nodular y niveles séricos de TSH bajos o suprimidos, es imprescindible realizar una gammagrafía tiroidea con radionúclidos (I^{123}, I^{131}, Tc^{99}, etc.), a fin de descartar la presencia de nódulos hiperfuncionantes o autónomos. Debido a que estos nódulos hiperfuncionantes rara vez son portadores de malignidad, no sería necesario realizar una evaluación citológica[3], siempre y cuando las características ecográficas del nódulo no sean sospechosas. La presencia de un hipertiroidismo clínico establecido o subclínico, requerirá de una evaluación adicional acorde al cuadro[5].

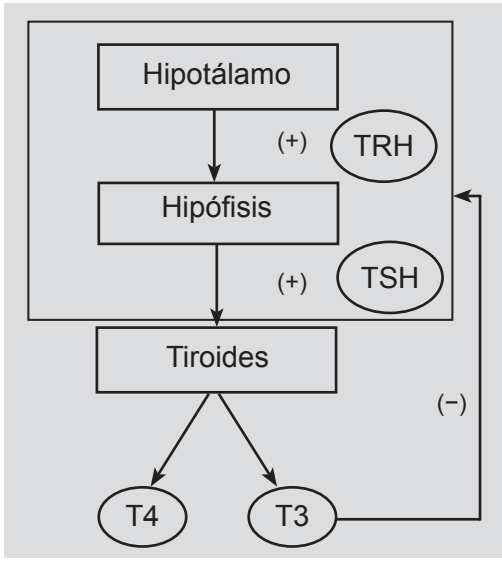


Figura 2. Eje tirotropo: regulación positiva y retroalimentación negativa. El factor liberador de tirotrofina (TRH) es liberado por el núcleo paraventricular del hipotálamo, estimulando a las células tirotropas de la adenohipófisis para producir y liberar tirotrofina (TSH). Esta hormona trófica interactúa con su respectivo receptor en la membrana de la célula folicular induciendo la producción de hormonas tiroideas (T3 y T4). Éstas, en un mecanismo de retroalimentación negativa, inhiben la liberación de TRH y TSH. Así, una mayor producción de T4 y T3 producirá supresión de TSH y una producción baja, el efecto contrario.

Por otro lado, dado que la TSH es una hormona trófica que ejerce acciones predominantemente proliferativas sobre la tiroides, la elevación de sus niveles séricos por encima del rango de normalidad, puede provocar aumentos significativos en el volumen glandular, y por lo tanto de aquellas lesiones derivadas del epitelio folicular. Estas elevaciones

sostenidas en el tiempo, son suficientes para la formación de bocio o progresión del cáncer de tiroides[6]. Un paciente con un nódulo tiroideo y niveles de TSH aumentados, o incluso en el límite superior de lo normal, presenta un mayor riesgo de padecer cáncer de tiroides o de atravesar sus etapas más avanzadas[6]. De esta manera, se deberá proceder a la evaluación citológica según el patrón ecográfico de sospecha[3].

El algoritmo diagnóstico de nódulos tiroideos según la evaluación bioquímica se describe en la Figura 3.

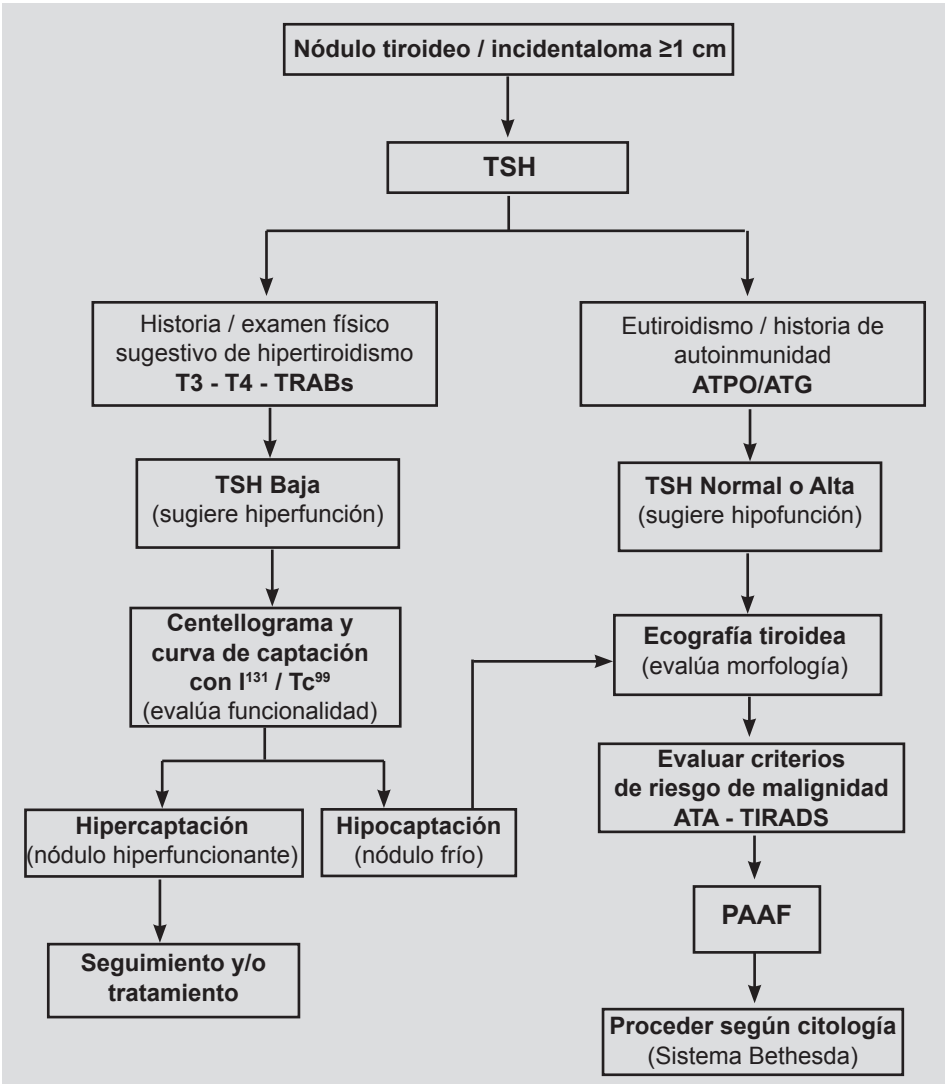


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de nódulos tiroideos según la evaluación bioquímica.

Tiroglobulina sérica (Tg)

La Tg es una glicoproteína con un peso molecular de 660 kDa. Es sintetizada en la célula tiroidea en respuesta a la estimulación de la TSH. Su principal reservorio es el líquido coloide del folículo tiroideo (Figura 1). Dado que la Tg es una molécula sustrato de la tiroperoxidasa (TPO) y precursora de las hormonas tiroideas, su principal función es la de marcador órgano específico[1] (Figura 1). En los pacientes con nódulos tiroideos, no se recomienda la medición rutinaria de Tg sérica, ya que puede estar elevada en diversas enfermedades tiroideas y su medición no cuenta con sensibilidad ni especificidades suficientes para diferenciar nódulos benignos de los malignos[7]. La utilidad de este marcador reside en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, a fin de determinar la respuesta al tratamiento y persistencia o recurrencia de la enfermedad[3].

Dosaje de anticuerpos antitiroideos

En la tiroiditis autoinmune o tiroiditis de Hashimoto, las células foliculares tiroideas son destruidas a través de mecanismos humorales y celulares, con una fuerte asociación genética y de factores del medio ambiente[8]. Como resultado de los mecanismos humorales implicados en la patogénesis de la enfermedad, se fabrican localmente y se vierten a la circulación los anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO) y anti-tiroglobulina (ATg). Éstos pueden ser considerados biomarcadores de los procesos destructivos asociados al hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto y la tiroiditis atrófica. Como resultado de la reacción inflamatoria local, el folículo se retrae, la cantidad de coloide se reduce, y con el tiempo, la producción de hormonas tiroideas se verá afectada y los niveles de TSH aumentarán[8].

Por otro lado, el hipertiroidismo autoinmune por enfermedad de Graves resulta de la producción de inmunoglobulinas (IgG) tiroestimulantes que contribuyen directamente con la fisiopatología de la enfermedad. Así, los anticuerpos estimulantes anti-receptor de TSH (TRABs) se unen al receptor de TSH en la superficie de las células foliculares tiroideas y favorecen la hiperproducción hormonal[5] (Figura 1). El 80% de los pacientes con hipertiroidismo tiene enfermedad de Graves, mientras que el 20% restante es causado por otras etiologías no autoinmunes, como la enfermedad de Plummer, el bocio tóxico difuso o multinodular[5].

A partir de lo expuesto, se puede concluir que el dosaje de los anticuerpos mencionados, a menos que sean solicitados para definir etiología o establecer diagnósticos diferenciales ante un perfil tiroideo alterado,

no está recomendado de rutina para la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos[3].

Calcitonina (CT)

La CT es una hormona peptídica producida por las células parafoliculares (o células C) de la glándula tiroides, que interviene en los mecanismos regulatorios del metabolismo fosfocálcico. La CT es un marcador altamente sensible y específico utilizado para el diagnóstico y seguimiento del carcinoma medular de tiroides (CMT), neoplasia originada de las células parafoliculares[9]. Hasta el momento, la mayoría de las guías no recomiendan ni a favor ni en contra la medición rutinaria de CT en pacientes con nódulos tiroideos, dado que existen resultados controversiales[3]. Por un lado, se pueden obtener falsos positivos en pacientes con hipercalcemia, hipergastrinemia, tumores neuroendocrinos, insuficiencia renal, carcinomas papilares y foliculares tiroideos, bocio, tiroiditis autoinmune crónica y en el uso prolongado de ciertos medicamentos[9]. Existen estudios que demuestran la utilidad del dosaje de CT sérica en la detección de hiperplasia de células C y CMT en una etapa más temprana mejorando la supervivencia. Éstos se basan en pruebas de estimulación con pentagastrina para aumentar la especificidad, pero no está ampliamente disponible en muchos países, incluyendo a la Argentina[10]. Por otro lado, el CMT tiene una prevalencia baja, representando entre el 0,3 y 2,4% de los nódulos tiroideos[9]. Dado que el hallazgo de elevaciones de CT puede responder a hiperplasia de células C y/o a microcarcinomas medulares de tiroides, la costo-efectividad de su dosaje rutinario es muy discutida, dado que estas entidades implican un curso indolente y probablemente el pronóstico final no se vea modificado[3]. Por lo tanto, la medición de calcitonina sérica debe considerarse individualmente, haciendo especial énfasis en aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer CMT como los miembros de una familia portadora de neoplasia endocrina múltiple tipo II (NEM2) o en pacientes con nódulos de alta sospecha ecográfica y citología indeterminada (Bethesda III o IV)[3, 9].

Conclusiones

Los nódulos tiroideos son muy comunes. Dentro de los estudios diagnósticos complementarios destinados a pacientes con nódulos tiroideos, no sólo es clave la minuciosa evaluación clínica, ecográfica y eventualmente citológica, sino también es fundamental la determinación bioquímica. Niveles de TSH bajos o suprimidos obligarán a realizar un estudio centellográfico a fin de descartar un nódulo hiperfuncionante, con

el consiguiente bajo riesgo de malignidad. En caso de TSH normal o elevada, es necesario proceder con el algoritmo habitual según la sospecha ecográfica, considerando que la TSH es un factor estimulante ligado a un mayor riesgo de malignidad o progresión tumoral.

Bibliografía

1. Burman KD, Wartofsky L. Clinical practice. Thyroid nodules. N Engl J Med. 2015; 373: 2347-2356.
2. Al-Shayeb M et al. Incidental thyroid nodules an ultrasound screening of the neck region: prevalence & risk factors. Clin. Pract. 2018; 15, 873-879.
3. Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2015; 26, 1-133.
4. Takami H et al. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: A gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. World J. Surg.2014; 38, 2002-2010.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016; 26, 1343-1421.
6. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93, 809-14.
7. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. Am J Surg. 2012; 200, 41-6.
8. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. J. Autoimmune. Dis. 2012; 2, 1-5.
9. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009; 19, 565-612.
10. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89,163-168.

Capítulo 6

EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DEL NÓDULO DE TIROIDES Y SU ROL EN EL SEGUIMIENTO ACTIVO POR CARCINOMA PAPILAR DE BAJO RIESGO

Stella Maris Batallés

El examen por ultrasonido de la glándula tiroides se llevó a cabo por primera vez en 1966 y su uso en ese momento se limitó a diferenciar los nódulos quísticos de los sólidos y a medir el tamaño nodular. Pasadas más de cinco décadas de experiencia, la ecografía de alta resolución es hoy el método de imágenes de primera línea para detectar y caracterizar nódulos en la glándula tiroides[1, 2].

Los ecógrafos de gran resolución espacial con que contamos actualmente, gracias a la localización superficial de la glándula en el cuello, hacen posible la detección de lesiones de hasta 2 mm de diámetro[3]. La exploración no es invasiva, está ampliamente disponible, es menos costosa que otras técnicas de imagen y no emplea radiación ionizante. Además, las imágenes en tiempo real asumen un rol clave, no solo en la caracterización del nódulo, sino también como guía para llevar a cabo procedimientos intervencionistas.

Las limitaciones de la ecografía consisten en la dependencia del operador (método operador-dependiente) a la hora de obtener e interpretar las imágenes y, por ende, en la alta variabilidad inter-operador, de las características del ecógrafo para lograr imágenes de alta calidad y también la limitación para evaluar determinadas áreas del cuello como las regiones retro-claviculares y retro-traqueal. Esta limitación hoy en día es relativa debido a la implementación de nuevas maniobras técnicas que facilitan su evaluación.

La prevalencia de nódulos tiroideos no palpables, hallados ecográficamente en estudios vasculares carotídeos, exámenes solicitados por hipo o hipertiroidismo, en especial en pacientes mayores de 60 años, es cercana al 70%[4, 5]. De cualquier manera, la ecografía de tiroides no está recomendada como *screening* para descartar patología nodular tiroidea[6].

Aunque la patología nodular es frecuente, en especial en la mujer[7, 8], el cáncer tiroideo tiene una baja incidencia, representando entre el 5 al 15% de la totalidad de los nódulos hallados en la glándula[9, 10]. Por lo tanto, el desafío es detectar aquellos nódulos con mayores probabilidades de ser malignos, que requerirán una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) para confirmar el diagnóstico de malignidad y de esta manera realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

En este capítulo se analizarán las características ecográficas del nódulo tiroideo, haciendo énfasis en aquellas que se asocian más frecuentemente a lesiones de estirpe maligna; además, se mencionará el rol de la ecografía en el seguimiento activo de carcinomas tiroideos de pequeño tamaño y de bajo riesgo.

Consideraciones anatómicas y técnica de estudio

Para el estudio de la glándula tiroides se utiliza un transductor lineal de alta frecuencia (7,5-15 MHz) que proporciona una penetración suficiente del ultrasonido (hasta 5 cm de profundidad) y una alta definición, con una resolución de 0,7 a 1 mm. Ningún otro método de imágenes puede lograr este grado de resolución espacial[11].

En el estudio ecográfico de rutina debe emplearse, además del modo B, el Doppler color y sus variantes (*AngioPower*, análisis espectral), que permiten evaluar la vascularización del nódulo y de la glándula en su totalidad y, en centros que cuentan con la tecnología, la elastosonografía cuali o cuantitativa para estimar la elasticidad nodular.

El paciente se estudia en decúbito dorsal, con el cuello hiperextendido. Esta posición se logra colocando una almohada debajo de las escápulas. Ante la imposibilidad de asumir esta posición, es posible el estudio con el paciente sentado, teniendo en cuenta que en este caso puede perderse información del sector más inferior del cuello.

La glándula tiroides está ubicada en la región ántero-inferior del cuello, en el espacio infrahioideo; es un órgano de ecoestructura homogénea, con una ecogenicidad mayor que la de las estructuras musculares adyacentes[12] (Figura 1). Sus contornos son bien definidos y su localización superficial. En condiciones normales presenta vascularización parenquimatosa escasa, con vasos de pequeño calibre, exceptuando a las arterias tiroideas superior e inferior, que son de mayor calibre.

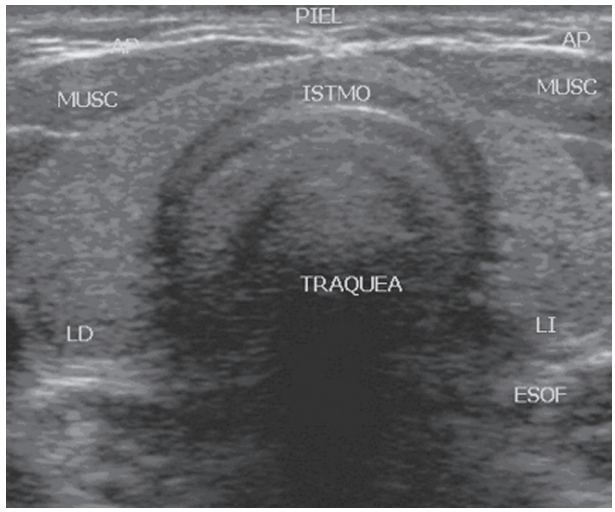


Figura 1. Glándula tiroides normal en ecografía modo B, vista axial.
MUSC: músculos infrahioideos; **AP:** aponeurosis; **LD:** lóbulo derecho;
LI: lóbulo izquierdo; **ESOF:** esófago.

Evaluando la glándula con cortes transversales al eje del cuello se distinguen dos lóbulos laterales (derecho e izquierdo) situados a ambos lados de la tráquea, unidos por una banda delgada de tejido transversal llamado istmo, el cual muestra un espesor no mayor a 5 mm y forma un puente sobre la pared anterior traqueal (Figura 1). Ocasionalmente puede observarse la pirámide de Lalouette como un tercer lóbulo que se origina en el istmo y se dirige levemente hacia la izquierda de la línea media en dirección craneana.

Las dos incidencias clásicas de estudio de la región tiroidea son el corte transverso o axial infrahiodeo y el corte longitudinal al eje mayor de los lóbulos; ambas permiten obtener una visión del volumen glandular.

El volumen de la glándula presenta múltiples variaciones individuales por lo que las dimensiones normales de los lóbulos muestran un amplio rango de variabilidad[11]. En general, se acepta como normal en el adulto un diámetro axial de hasta 2 cm, anteroposterior de hasta 2 cm y cefalocaudal entre 4,5 y 5,5 cm. Aproximadamente en un tercio de los casos, las medidas ecográficas del volumen tiroideo difieren del tamaño estimado mediante el examen físico[13-15].

De todos los parámetros lineales individuales, el más empleado es el diámetro anteroposterior (AP) ya que es relativamente independiente de la posible asimetría entre los lóbulos. Cuando el diámetro AP es mayor de 2 cm puede considerarse que la glándula está aumentada de tamaño[11].

Características ecográficas del nódulo tiroideo

La mayoría de los nódulos tiroideos benignos corresponde a nódulos hiperplásicos, adenomas, adenomas con degeneración quística, quistes coloideos o hemorrágicos, e infrecuentemente a quistes verdaderos. Ellos deben ser diferenciados de los nódulos malignos correspondientes a (en orden de frecuencia): carcinoma papilar, folicular, de células de Hürthle, medular, anaplásico, linfoma tiroideo y metástasis (provenientes de tumores primarios de melanoma, mama, pulmón o células renales)[16].

Aunque ciertas características ecográficas pueden estar asociadas a tumores malignos, la PAAF continúa siendo el *gold standard* para el diagnóstico[1, 2].

Durante la última década se han publicado numerosos estudios que han evaluado las características del nódulo tiroideo más frecuentemente asociadas a malignidad. La dificultad estriba en que estos estudios generalmente no son rigurosos desde el punto de vista metodológico y no evalúan de la misma manera las distintas variables ecográficas. Sumado a ello, el equipamiento empleado no es uniforme, utilizándose en algunos estudios transductores de 7 MHz y en otros transductores de mayores frecuencias (12-14 MHz), con la consecuente diferencia en la capacidad de discriminación espacial de los mismos. El resultado es la gran variabilidad de conclusiones entre los estudios disponibles. Por esta razón, surgió la necesidad de contar con un sistema de clasificación de riesgo de malignidad de los nódulos hallados por ecografía, para identificar cuál o cuáles requerirían una punción citológica con aguja fina (PAAF), basándose en las características ecográficas de los mismos. Este tema será desarrollado *in extenso* en capítulo 7 de esta obra.

Estamos de acuerdo en definir al nódulo tiroideo como aquella área o áreas de la glándula de ecogenicidad diferente al resto del parénquima tiroideo[17]. Aunque casi ninguno de los criterios ecográficos considerados aisladamente resulta patognomónico para predecir la benignidad o malignidad de un nódulo, cuando se utilizan en conjunto presentan un alto valor predictivo para el diagnóstico diferencial[18].

Por ello, es de suma importancia analizar de la manera más completa las características ecográficas del nódulo, tanto en modo B, con Doppler color, con *AngioPower* y con elastosonografía.

Las variables ecográficas para evaluar en el nódulo de tiroides son:

1. Ecogenicidad

Esta característica se refiere al aspecto del nódulo comparado con el parénquima tiroideo normal. La tiroides normal es homogéneamente hiperecoica respecto a la ecogenicidad de los músculos peri-tiroideos.

Un nódulo generalmente es caracterizado como hipo, iso o hiperecoico, si es de menor, igual o mayor ecogenicidad respecto al tejido tiroideo adyacente.

El nódulo isoecoico es el de más difícil identificación y el que puede pasar desapercibido a los ojos del operador apresurado. En ocasiones, la presencia de un halo hipoecoico periférico, o la vascularización periférica al Doppler color del área sospechosa, permiten su pesquisa.

Clásicamente, la lesión hiperecoica es considerada sinónimo de benigna, pero cerca del 1-4% de los nódulos hiperecoicos puede ser maligno[19].

Generalmente, el nódulo maligno es sólido e hipoecoico, pero más del 30% de los nódulos hiperplásicos benignos también puede serlo. De cualquier manera, el carcinoma tiroideo es hipoecoico en un rango del 68 al 95% de los casos[18, 20, 21].

La ecogenicidad del nódulo toma un valor especial en dos situaciones:

• Cuando la tiroides extranodular está afectada por tiroiditis de Hashimoto y es más heterogénea de manera difusa, haciendo más dificultosa la evaluación de la ecogenicidad del nódulo (Figura 2).

• Dos tercios de los nódulos presentan más del 25% de su estructura de naturaleza quística[22]. Por lo tanto, más del 50% de los nódulos muestran algo de componente quístico en su estructura y la clasificación de ecogenicidad debe hacerse por el componente sólido del nódulo. Ese componente sólido en ocasiones se expresa como nódulo mural avascular e isoecoico dentro de un gran nódulo quístico. Esos nódulos murales representan coágulos secundarios a hemorragia intraquística.

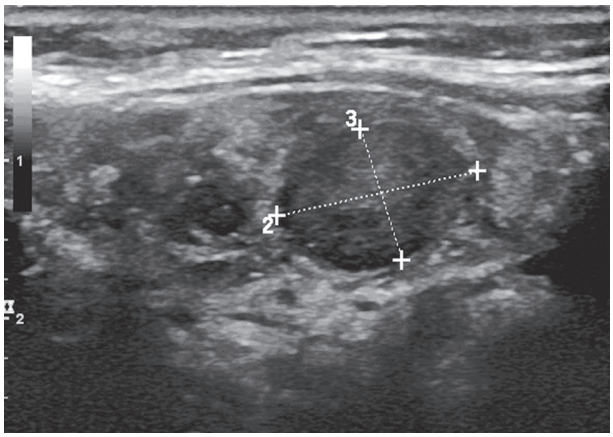


Figura 2. Nódulo hipoecoico en el tercio inferior del lóbulo (entre cursores), en el seno de un parénquima tiroideo heterogéneo, debido a patrón ecográfico de tiroiditis crónica. Vista longitudinal, modo B.

2. Calcificaciones

Están presentes hasta en el 30% de los nódulos y pueden dividirse en:

• ***Microcalcificaciones***: focos ecogénicos puntiformes menores a los 2 mm de diámetro, con o sin sombra acústica posterior (Figura 3). En ocasiones pueden manifestarse solo como una fina sombra acústica. La importancia de las mismas radica en su alta asociación (85-90%) con el carcinoma papilar (correspondiendo a la calcificación de los cuerpos de *psammoma*).

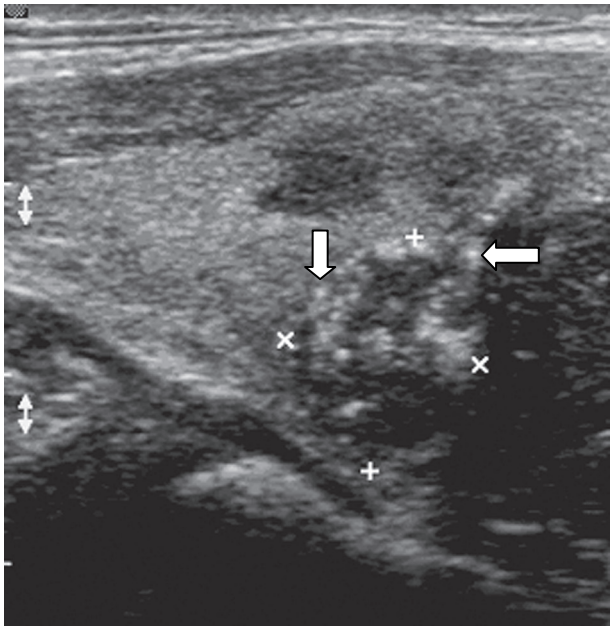


Figura 3. Nódulo sólido hipoecoico (entre cursores), con múltiples microcalcificaciones (flechas blancas), en carcinoma papilar confirmado en pieza quirúrgica. Vista longitudinal, modo B.

A pesar de su alta asociación a neoplasias malignas, la sensibilidad y especificidad globales muestran un rango de 35 a 72% y 71 a 94%[23, 24].

Pueden estar presentes en los carcinomas medulares, a veces coexistiendo con macrocalcificaciones (población mixta de calcificaciones), traduciendo un fenómeno de fibrosis reactiva y calcificación de los depósitos de amiloide[25, 26].

Es necesario distinguir las macrocalcificaciones del material coloideo denso, altamente asociado a nódulos benignos, que suele manifestarse como puntos hiperecogénicos, pero con un efecto de reverberación posterior causado por la refracción del sonido en condensaciones proteicas de dicho coloide, que muestra el signo típico “en cola de cometa” (Figura 4).

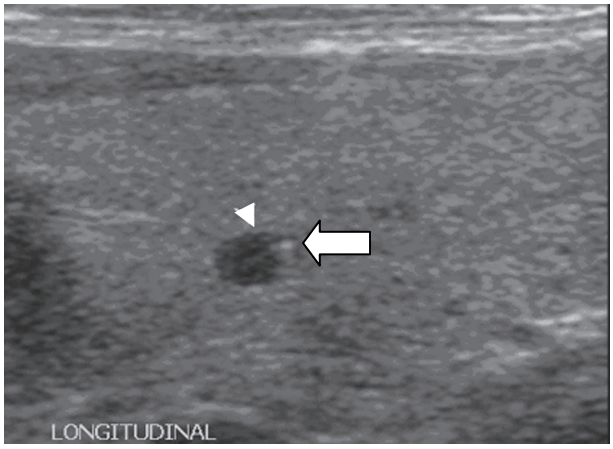


Figura 4. Nódulo coloideo (punta de flecha blanca), donde se observa el artefacto "en cola de cometa" (flecha blanca). Vista longitudinal, modo B.

• ***Macrocalcificaciones / calcificaciones tipo "coarse"***:

Son mayores a los 2 mm de diámetro y causan sombra sónica posterior. Pueden estar presentes tanto en nódulos benignos como malignos y se trata de calcificaciones distróficas asociadas a áreas de fibrosis y necrosis tisular**.**

Son muy frecuentes en aquellos nódulos benignos que forman parte de un bocio multinodular.

Las calcificaciones tipo *coarse* se asocian al carcinoma medular y corresponden a la calcificación de áreas de depósito de amiloide[27] (Figura 5).

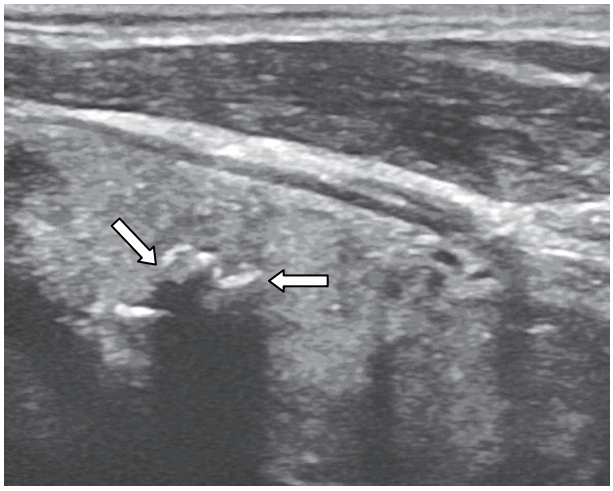


Figura 5. Nódulo predominantemente sólido, en el tercio medio lobular, donde se observan macrocalcificaciones tipo *coarse* (flechas blancas). Vista longitudinal, modo B.

• Calcificaciones "en cáscara de huevo":

Estructuras curvilíneas hiperecogénicas que rodean al nódulo y que abarcan 120° o más de su circunferencia[18, 28].

Si esta calcificación circunferencial muestra un aspecto anular continuo y sin interrupciones, puede ser considerada sinónimo de benignidad, pero se ha demostrado su asociación a nódulos malignos especialmente cuando dicha circunferencia se vuelve discontinua y fragmentada[24, 29].

3. Márgenes – presencia de halo periférico

Los márgenes de los nódulos tiroideos pueden ser regulares y bien definidos o irregulares / difusos, en ocasiones con aspecto microlobulado.

Mientras que las hiperplasias nodulares y los adenomas suelen mostrar bordes netos, sin invasión a estructuras vecinas, los nódulos malignos que invaden el tejido tiroideo en el que asientan tienen márgenes irregulares (sensibilidad media del 55%)[30].

Pero los contornos regulares no garantizan la benignidad en el 100% de los casos ya que pueden existir lesiones malignas con bordes netos y entre el 15 y el 59% de los nódulos benignos puede tener márgenes mal definidos y contornos microlobulados[17, 20, 21].

Las lesiones benignas presentan a menudo un anillo o halo hipoecoico circunferencial que muchas veces permite destacar el nódulo del parénquima normal vecino. En el caso de las hiperplasias nodulares este halo representa una pseudocápsula de tejido fibroso y conjuntivo por compresión del parénquima tiroideo vecino y por la presencia de delgados vasos periféricos y edema perilesional; pero en el caso de los adenomas se trata de una verdadera cápsula que rodea al nódulo sumado al fenómeno inflamatorio perinodular[31].

Las neoplasias pueden mostrar un halo parcial o ausente[32] y márgenes borrosos o mal definidos; en estos casos la asociación con nódulos malignos ha sido mayor[27, 33] (Figura 6).

Debe ser evaluada la fijación del nódulo a las estructuras circundantes ya que esta característica sugiere invasión maligna[34].

Es de destacar que la variabilidad inter-observador de esta característica es muy alta y por ello los resultados de las distintas investigaciones suelen ser disímiles[35].

4. Forma

La forma del nódulo tiene un significado pronóstico: diversos estudios han hallado que los nódulos con una forma más esférica muestran mayor incidencia de malignidad[31], pero hoy en día se ha demostrado que los nódulos más altos que anchos son más propensos a albergar células malignas en su interior[6, 36] (Figura 7).

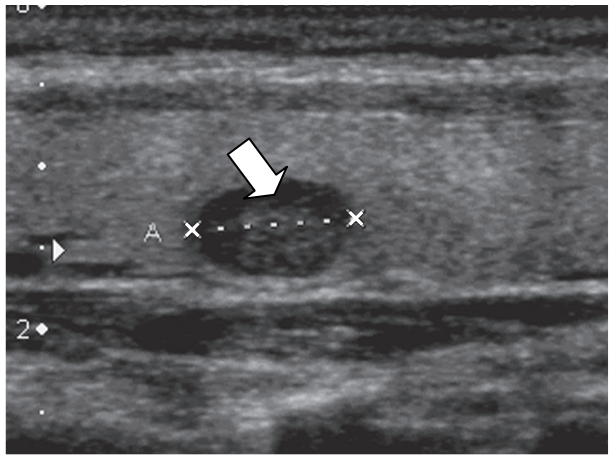


Figura 6. Nódulo sólido (entre cursores) con halo hipoecoico periférico grueso e incompleto (flecha), asociado a nódulos malignos. Vista longitudinal, modo B.

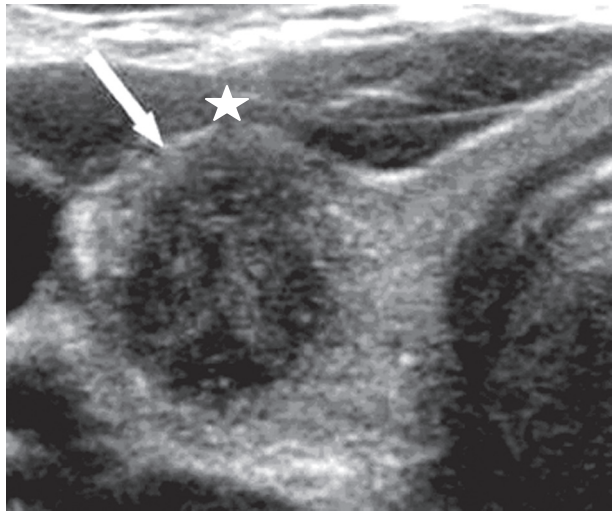


Figura 7. Nódulo sólido hipoecoico más alto que ancho (flecha blanca). Vista axial, modo B. También se observa ruptura parcial de la cápsula tiroidea (asterisco).

La forma irregular del nódulo se ha asociado a nódulos malignos[32].

5. Naturaleza

Muchos nódulos tiroideos son quísticos o tienen componentes quísticos u ocurren en el contexto de un bocio multinodular.

Los nódulos malignos aparecen más frecuentemente como de naturaleza sólida[33].

Es muy poco probable que los nódulos puramente quísticos contengan células malignas, como también es muy poco probable que las contengan los nódulos con aspecto espongiforme (que ocurren por una agregación de múltiples áreas nodulares microquísticas, que componen más de 50% de su volumen)[26, 34, 37].

Los nódulos quísticos representan aproximadamente el 20% de todos los nódulos tiroideos[9]. Los puramente quísticos son casi sinónimos de benignidad, pero el 15% de los nódulos quísticos puede corresponder a necrosis quística en carcinomas papilares y el 30% a adenomas con degeneración hemorrágica[38]. Es por ello fundamental evaluar la vascularización de los tabiques internos y de las papilas internas a veces presentes en los nódulos quísticos, ya que la presencia de circulación en dichas estructuras puede hacernos sospechar la presencia de una neoplasia maligna con necrosis quística (Figura 8)**.**

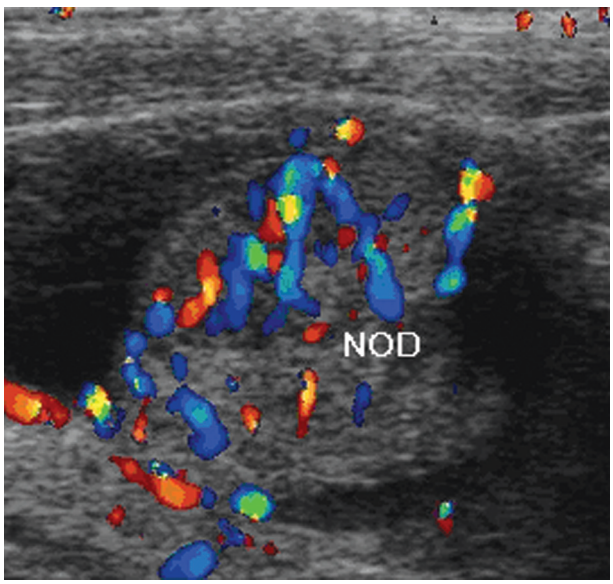


Figura 8. Nódulo (NOD) quístico con gran formación papilar interna, altamente vascularizada, sospechoso de neoplasia maligna con necrosis quística. Vista longitudinal, Doppler Color.

6. Vascularización

En el pasado se clasificaba la vascularización de los nódulos tiroideos en cinco categorías[39], desde ausencia de flujo hasta flujo central exclusivo. Los nódulos más vascularizados eran los más sospechosos de malignidad[30].

Actualmente, el patrón de vascularización del nódulo ya no se considera una variable independiente predictiva de malignidad[6], en especial considerando al carcinoma papilar de tiroides.

Se ha puesto interés en los valores del Índice de Resistencia (IR) y del Índice de Pulsatilidad (IP) de las arterias intranodulares, ya que existiría alta resistencia de los vasos por vascularización irregular en los nódulos malignos (secundaria a estenosis, oclusiones, aneurismas, microfístulas arterio-venosas)[40]. A pesar de que valores mayores a 0,75 para el IR y mayores a 1.2 para el IP se han asociado a nódulos malignos, hay discrepancia en estos valores por la alta superposición que existe entre patología benigna y maligna.

Es patognomónico en las neoplasias de estirpe folicular el patrón de vascularización "en rueda de carro"[41].

7. Consistencia

La elastosonografía utiliza el ultrasonido para medir la consistencia, rigidez o dureza del nódulo. Cuantifica la distorsión o el grado de deformación que ocurre cuando el mismo es sometido a presión externa ejercida por el transductor. Cuanto mayor es la dureza del nódulo o menor su elasticidad, existen más posibilidades de tratarse de un nódulo maligno.

Varios estudios han investigado su papel en la predicción de malignidad del nódulo tiroideo. Se han reportado valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre 82 y 100% y entre 81 y 97%, respectivamente[23, 42, 43].

La técnica tiene limitaciones en lesiones con calcificaciones groseras, o con componente quístico importante, y en la diferenciación de lesiones foliculares (benignas vs. malignas)[23, 43].

Actualmente, se la considera una variable más en el análisis ecográfico del nódulo tiroideo.

8. Tamaño

El tamaño del nódulo no es un factor predictor de malignidad[30].

El riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos palpables es aproximadamente un 10% y varios estudios sugieren una incidencia similar de malignidad en los nódulos menores de 1 cm[9, 44].

De los nódulos malignos que se hallan en la tiroides, entre el 5 y el 24% son microcarcinomas (MCT)[45], es decir cánceres menores al centímetro de diámetro (Figura 9).

Debe considerarse que un cambio de tamaño en el control evolutivo ecográfico del nódulo es significativo si existe una variación de tamaño superior al 20%, siempre que esta variación sea mayor a 2 mm. Otro criterio considera un crecimiento de 15% en el volumen[46].

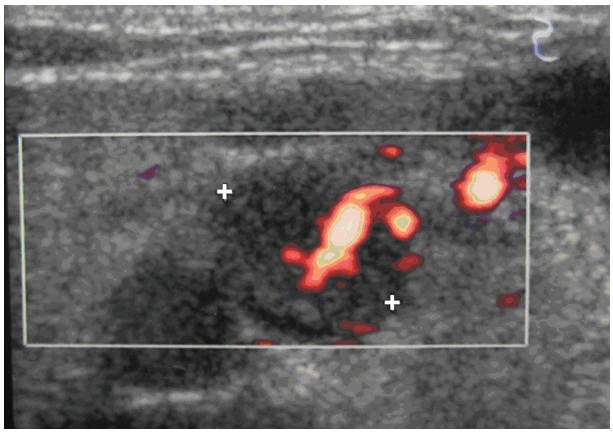


Figura 9. Nódulo sólido hipoecoico de 6 mm de diámetro, con grueso vaso interno (entre cursores): microcarcinoma papilar. Vista axial, Doppler Color.

9. Localización

Para describir la localización del nódulo en la glándula se divide a cada lóbulo en tres regiones: tercio superior, medio e inferior, y a éstas a su vez en zonas anteriores y posteriores. El istmo se divide en: región ístmica medial y dos regiones para-ístmicas, derecha e izquierda.

Existen localizaciones del nódulo que se asocian a mayor potencial invasor a las estructuras vecinas. Aquellos nódulos que forman ángulos obtusos con la tráquea, aquellos en los cuales no existe tejido tiroideo normal interpuesto entre el nódulo y el recorrido del nervio laríngeo recurrente y aquellos localizados cerca de la cápsula tiroidea posterior, presentan mayor riesgo de invasión de las estructuras del cuello[47].

La ruptura de la cápsula tiroidea es un signo altamente sugestivo de malignidad[6] (Figura 7).

La tiroides multinodular

El riesgo de malignidad es similar en pacientes con nódulos múltiples, comparados con aquellos que presentan nódulo único[1].

En los pacientes con más de un nódulo, de tamaño mayor al centímetro, debe realizarse PAAF a aquel nódulo que más sospechoso resulte desde el punto de vista ecográfico en lugar de elegir al de mayor tamaño[1].

Si existen varios nódulos mayores al centímetro de diámetro y ninguno de ellos es sospechoso ecográficamente, entonces se punzará el de mayor tamaño y se realizará seguimiento ecográfico en los de menor tamaño[1].

Rol de la ecografía en la vigilancia activa del nódulo tiroideo

La vigilancia activa es una estrategia de tratamiento observacional conservadora, que se refiere al seguimiento de pequeños carcinomas de tiroides de bajo riesgo con ecografía y examen físico, en contraposición con la cirugía al momento del diagnóstico[48, 49].

En la Tabla I se detallan los posibles escenarios en cuanto a características ecográficas de los nódulos tiroideos y del cuello y su factibilidad de someterse a vigilancia activa:

Tabla 1. Características ecográficas del nódulo tiroideo candidato a vigilancia activa (resumido de ref. 49)

NÓDULOS CANDIDATOS	CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DEL NÓDULO / CUELLO
Ideales	• Nódulo tiroideo solitario • Márgenes bien definidos • Rodeado por parénquima tiroideo normal ≥2 mm • No hay evidencia de extensión extratiroidea • Estabilidad documentada previa en el ultrasonido • cN0 • cM0
Apropiados	• Microcarcinomas papilares multifocales • Ubicaciones subcapsulares no adyacentes al NLR sin evidencia de extensión extratiroidea • Márgenes mal definidos • Hallazgos ecográficos de fondo que dificultarán el seguimiento (tiroiditis, linfadenopatía inespecífica, múltiples nódulos tiroideos de apariencia benigna) • Microcarcinomas papilares ávidos de FDG en PET-CT
Inapropiados	• Evidencia de citología agresiva en la PAAF (rara) • Ubicaciones subcapsulares adyacentes al NLR • Evidencia de extensión extratiroidea • Evidencia clínica de invasión del NLR o tráquea (rara) • Enfermedad N1 en la evaluación inicial o identificada durante el seguimiento • Enfermedad M1 (rara) • Aumento documentado del tamaño de ≥3 mm en un tumor de cáncer de tiroides papilar confirmado

NLR: nervio laríngeo recurrente; **FDG:** flúor-desoxi-glucosa;
PET-CT: Tomografía por Emisión de Positrones fusionada con Tomografía Computada;
PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

En la mayoría de los casos, el enfoque de vigilancia activa requiere una ecografía de cuello aproximadamente cada seis meses hasta que

se documente la estabilidad (generalmente dos años). Una vez que se documenta la estabilidad de la enfermedad, se realiza una ecografía del cuello cada uno o dos años o con menos frecuencia[49].

Deben considerarse las medidas en los tres ejes del nódulo (y por ende su volumen), previas a la PAAF. En el seguimiento, si el nódulo crece 3 mm (*) o más en el diámetro mayor, o el aumento del volumen es mayor al 50%, o hay evidencia ecográfica de ruptura de la cápsula tiroidea, o si se hallan ganglios cervicales sospechosos de invasión tumoral, el paciente debería salir de la vigilancia activa y considerarse la opción quirúrgica[48].

(*) El límite para el aumento de tamaño se estableció en 3 mm porque se consideró ±2 mm como el grado de error de la medición ecográfica y, según la experiencia de los autores, dentro del rango de variación del observador.

Conclusión

La ecografía no sólo permite una evaluación minuciosa de las características ultrasonográficas del nódulo tiroideo, destacando particularidades de benignidad o malignidad, sino que su rol es hoy un pilar muy importante en el "seguimiento activo" de pacientes seleccionados, con nódulos pequeños, sugestivos de ser malignos o confirmados como tales.

Bibliografía

1. Marqusee E, Benson CB, Frates MC et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med 2000; 133: 696-700.
2. Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. Endocr Pract 2004; 10: 246-52.
3. Batallés SM, Moloeznick L, Chiapernello J, Novelli JL. La ecografía bidimensional y doppler color en la identificación preoperatoria del microcarcinoma tiroideo. Gländ Tir Paratir 2007; (16): 21-4.
4. Tonacchera M, Pinchera A, Vitti P. Assessment of nodular goiter. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24: 51-61.
5. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest 2009; 39: 699-706.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
7. Tuttle RM, Haddad MI, Ball BW et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 2. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12: 1671-80.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67: 7-30.

9. Jinih M, Faisal F, Abdalla K et al. Association between thyroid nodule size and malignancy rate. Ann R Coll Surg Engl. 2020; 102: 43-8.
10. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 2869-83.
11. Solbiati L, Charboneau JW, James E, Hay I. Glándula Tiroides. En: Rumack C, Wilson S, Charboneau J (editores). Diagnóstico por Ecografía, 2ª Edición. Madrid; Marbán Libros, 2005. Pp. 703-30.
12. Giménez C, Stur M, Soler R, Sánchez N, Villavicencio R. Diagnóstico por imágenes en carcinoma de tiroides. En: Novelli JL, Piazza M, Sánchez A (editores). Patología quirúrgica de la glándula tiroides. Rosario; UNR Editora, 1997. Pp 97-123.
13. Jarlov AE, Hegedus L, Gjorup T, Hansen JEM. Accuracy of the clinical assessment of thyroid size. Dan Med Bull 1991; 38: 87-9.
14. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto´s thyroiditis. J Ultrasound Med 1996; 15: 813-9.
15. Dähnert W. Orbital disorders. In Radiology Review Manual, 2nd edition. Baltimore; Williams & Wilkins, 1993. Pp. 220-1.
16. Cummings CW, Haughey B, Thomas JR et al. Cummings Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 4th edition. St Louis (MO); Mosby, 2005.
17. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology 2005; 237: 794-800.
18. Blando A. Ecografía de cuello: Tiroides, Paratiroides, Salivales, Ganglios Linfáticos y Otras Neoplasias, 2ª edición. Buenos Aires; Ediciones Journal, 2017. Pp. 32-73.
19. de Cássio Saito O. Ultrasonografía de tiroides y paratiroides. Bogotá; Revinter, 2009. Pp. 89-130.
20. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA et al. Nódulos de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide: Consenso Brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51: 867-93.
21. Hoang FK, Lee WK, Lee M. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. Radiographics 2007; 27: 847-65.
22. Alexander EK. Hurwitz S, Heering JP et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med 2003; 138: 315-8.
23. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Thyroid 2008; 18: 523-31.
24. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. J Ultrasound Med 2004; 23: 1455-64.
25. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3411-7.
26. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a “classic pattern” diagnostic approach. Ultrasound Q 2005; 21: 157-65.
27. Cappelli C, Castellano M, Pirola I et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. Quart J Med 2007; 100: 29-35.
28. Kim BM. Kim MJ, Kim EK et al. Sonographic differentiation of thyroid nodules with Gesell calcifications. J Ultrasound Med 2008; 27: 1425-30.
29. Taki S, Terahata S, Yamashita R et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. Clin Imaging 2004; 28: 368-71.
30. Kangelaris G, Kim T, Orloff L. Role of ultrasound in thyroid disorders. Otolaryngol Clin N Am 2010; 43: 1209-27.

31. Baskin HJ. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy. Norwell (MA); Kluwer Academic Publishers, 2000.
32. Koike E, Noguchi S, Yamashita H et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. Arch Surg 2001; 136: 334-7.
33. Leenhardt L, Menegaux F, Franc B et al. Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation. Eur J Surg 2002; 168: 236-241.
34. Moon WJ, Jung SL, Lee JH et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation – Multicenter retrospective study. Radiology 2008; 247: 762-70.
35. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. J Ultrasound Med 2003; 22: 1027-31.
36. Kim EK, Park CS, Chung WY et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. Am J Roentgenol 2002; 178: 687-91.
37. Bonavita JA, Mayo J, Babb J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? Am J Roentgenol 2009; 193: 207-13.
38. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328: 553-9.
39. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132: 874-82.
40. Algin O, Algin E, Gokalp G et al. Role of duplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules. Korean J Radiol 2010; 11: 594-602.
41. Fukunari N, Nagahama M, Sugino K et al. Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. World J Surg 2004; 28: 1261-5.
42. Rago T, Santini F, Scutari M et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2917-22.
43. Lyshchik A, Higashi T, Asato R et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. Radiology 2005; 237: 202-11.
44. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1941-6.
45. Yasuhiro I, Kobayashi K, Tomoda C et al. Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma. World J Surg 2005; 29: 1007-12.
46. Campusano MC, Bello F, Renato González E et al. Consenso de diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos no palpables. Rev Méd Chile 2004; 132: 1249-55.
47. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, Kobayashi K, Kihara M, Miya A. Revisiting low-risk thyroid papillary microcarcinomas resected without observation: was immediate surgery necessary? World J Surg 2016; 40: 523-8.
48. Haser GC, Tuttle RM, Su HK et al. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: new challenges and opportunities for the health care system. Endocr Pract 2016; 22: 602-11.
49. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. Thyroid 2016; 26: 144-9.

Capítulo 7

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE MALIGNIDAD DEL NÓDULO TIROIDEO

Stella Maris Batallés

Los nódulos de tiroides son comunes en la población; si bien los estudios a gran escala han reportado una prevalencia de nódulos palpables del 5% en mujeres y del 1% en hombres en áreas yodosuficientes[1], el amplio uso de la ecografía de alta resolución ha elevado la prevalencia de la enfermedad nodular al 68%[2, 3].

Pero, ¿todos los nódulos hallados ecográficamente son malignos? La prevalencia de cáncer en nódulos palpables es aproximadamente del 5%. Sin embargo, cuando los pacientes son seleccionados en base a características ecográficas, la prevalencia de malignidad asciende a cerca del 13%[4-6].

A pesar del incremento en la incidencia reportada de carcinoma tiroideo (en especial de tipo papilar) que resulta de la evaluación ecográfica, la mortalidad ha permanecido extremadamente baja, ratificando la conducta indolente de este tipo de neoplasias[7].

Por esta razón, surgió la necesidad de contar con un sistema de clasificación de riesgo de malignidad de los nódulos hallados por ecografía, para identificar cuál o cuáles requerirían una punción citológica con aguja fina (PAAF), basándose en las características ecográficas de los mismos. Dicho sistema, a su vez, debería implicar informes ecográficos con un glosario común, entendible para todos los intervinientes en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la patología nodular tiroidea.

Varias sociedades profesionales y grupos de investigadores han propuesto métodos para recomendar en qué nódulos es necesario realizar

una PAAF, en base a las características ecográficas[3, 8-10]. Algunos de estos sistemas incorporaron el término TIRADS (del inglés, *Thyroid Imaging, Reporting and Data System*) porque aplicaron el mismo modelo de ponderación BIRADS (del inglés, *Breast Imaging, Reporting and Data System*), que se utiliza en imágenes mamarias y que hoy es ampliamente aceptado.

En este capítulo profundizaremos en los dos sistemas de clasificación de riesgo más utilizados como referencia en nuestro medio: los propuestos por el Colegio Americano de Tiroides (ACR) y la Asociación Americana de Tiroides (ATA). Mencionaremos al final del capítulo los sistemas de clasificación: TI-RADS[11], European (EU) TI-RADS[12], Korean (K) TI-RADS[9], clasificación de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), Associaziones Medici Endocrinologi (AME)[3] y la British Thyroid Association (BTA), describiremos algunos estudios comparativos entre estos scores y haremos un resumen de cada uno a través de dos tablas explicativas.

Sistema de estratificación de riesgo de malignidad propuesto por ACR-TIRADS

A diferencia de otros sistemas, ACR-TIRADS se basa en un algoritmo fundamentado en el léxico específico de descripción ecográfica que permite identificar qué nódulos requieren una biopsia citológica –teniendo en cuenta que los nódulos tiroideos son frecuentes, mayormente benignos y que muchos de ellos son sometidos a intervenciones innecesarias–. Es simple de aplicar, permite clasificar a todos los nódulos tiroideos y para el desarrollo de su algoritmo se consideró la mayor evidencia posible[13] (Figura 1).

El sistema ACR-TIRADS asigna el valor TIRADS[14] como resultado de un puntaje obtenido de la evaluación de las siguientes características ecográficas del nódulo tiroideo: composición, ecogenicidad, forma, márgenes y presencia de focos ecogénicos. A cada característica se le asigna un puntaje o *score*. La suma de esos puntos –que oscilará entre 0 y 15 puntos– determinará el valor TIRADS del nódulo.

En el caso de un bocio multinodular, las recomendaciones para una PAAF o para el seguimiento ecográfico de ACR-TIRADS están basadas en la categorización del nódulo dominante.

Para los niveles de ACR-TIRADS III a V, el algoritmo establece el umbral de tamaño por encima del cual se debe recomendar una PAAF. Para estos mismos niveles de ACR-TIRADS también se define el límite de tamaño nodular máximo que puede ser controlado por ecografía, dado que probablemente dichos nódulos sean benignos o no sean clínicamente significativos.

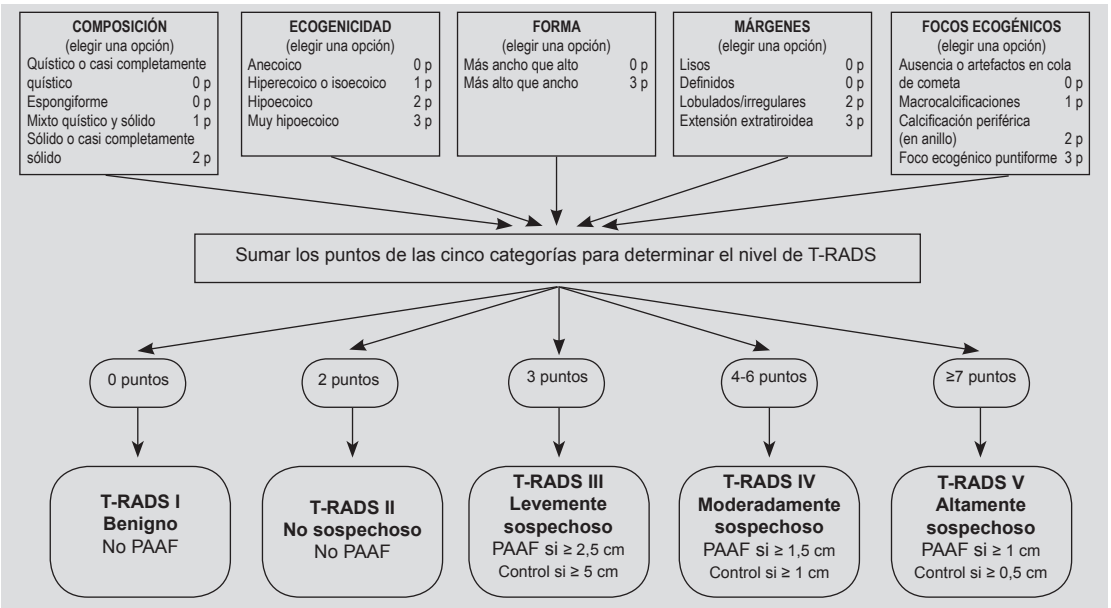


Figura 1. Estratificación de riesgo TI-RADS propuesto por el Colegio Americano de Radiología.
Adaptación del *American College of Radiologists. ACR TI-RADS Steering Committee.*

Durante el desarrollo del ACR-TIRADS, el comité se focalizó en diferenciar la discrepancia entre el sobrediagnóstico y el tratamiento del cáncer de tiroides como resultado del aumento de la prevalencia debido a la ecografía, la realización de PAAF de nódulos muy pequeños, así como la falta de trabajos donde no se los opera y se los controla con seguimientos a largo plazo[15].

Al igual que otras sociedades profesionales, ACR recomienda realizar PAAF en nódulos con alta sospecha de malignidad sólo si miden 1 cm o más de diámetro mayor. En los nódulos que tienen un bajo riesgo de neoplasia maligna, recomienda realizar la PAAF solamente cuando midan 2,5 cm o más[9].

La recomendación de realizar seguimiento por ecografía y no solamente por examen físico reduce sustancialmente la posibilidad de que una neoplasia maligna pueda permanecer sin ser detectada en el tiempo. Esta sugerencia de control ecográfico está en concordancia con la creciente tendencia hacia el seguimiento activo para los carcinomas tiroideos de bajo riesgo que actualmente se pregona[16, 17].

ACR-TIRADS está diseñado para equilibrar entre el beneficio de identificar cánceres clínicamente importantes y el riesgo (y costo) de someter a PAAF y/o tratamiento a pacientes con nódulos benignos o cánceres indolentes.

Por último, aunque la elastografía es una técnica muy valorada[18], es probable que al momento que se escribe este capítulo no esté disponible en todas las instituciones que realizan ecografía. ACR-TIRADS no consideró esta práctica para la elaboración del *score.*

Sistema de estratificación de riesgo de malignidad propuesto por ATA

Las guías de la ATA, en su versión del año 2015, también estratificaron los riesgos de malignidad de los nódulos tiroideos y, de acuerdo a ellos, las indicaciones para recomendar una PAAF (Recomendación 8). El sistema de clasificación de riesgo de malignidad fue: alta, intermedia, baja, muy baja sospecha y benigno[19] (Figura 2).

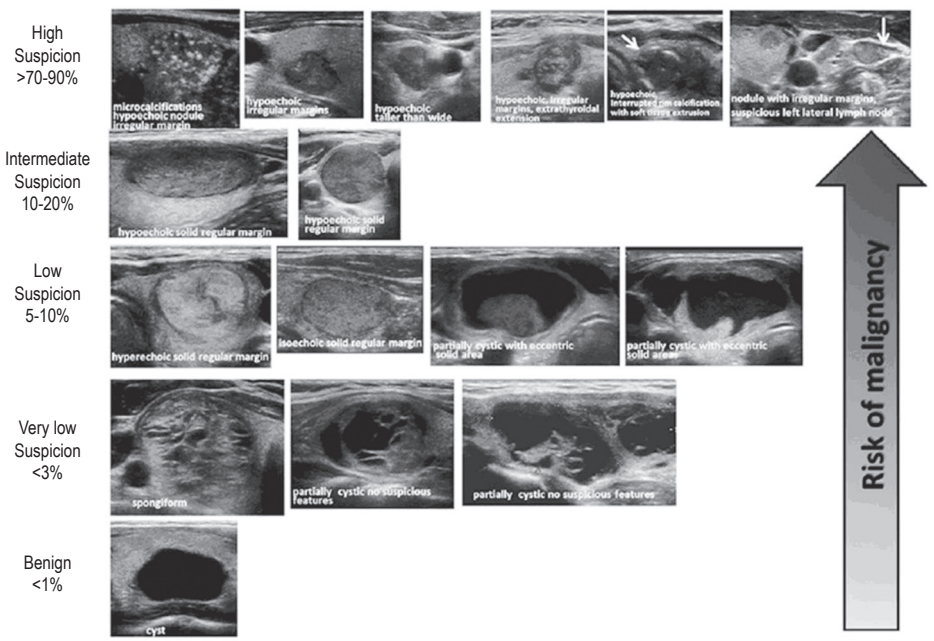


Figura 2. Características ecográficas de nódulo tiroideo y riesgo de malignidad propuesto por la ATA (2015).

Fuente: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC y col. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 26:1-133, 2016.

Alta sospecha [riesgo de malignidad 70-90%]

Cuando un nódulo sólido es hipoecoico o el componente sólido de un nódulo parcialmente quístico es hipoecoico y se acompaña de una o más de estas características: márgenes irregulares (definidos

específicamente como infiltrativos, microlobulados o espiculados), microcalcificaciones, más alto que ancho en su morfología, calcificaciones en anillo con pequeños componentes extrusivos de tejido blando y evidencia de extensión extratiroidea, es muy probable que el patrón ecográfico de dicho nódulo sea el de un carcinoma papilar tiroideo (CPT).

Los nódulos con el patrón de alta sospecha de malignidad que midan 1 cm o más deben someterse a una PAAF para descartar o confirmar la neoplasia maligna. Sin embargo, aquellos CPT que midan <1 cm, sin evidencia de extensión extratiroidea, de ganglios linfáticos cervicales metastásicos o metástasis a distancia, a menudo tienen un curso indolente, aunque esto puede depender de la edad del paciente. Aunque no se produjeron metástasis a distancia o muertes durante el seguimiento de una serie observacional de 1.235 pacientes japoneses con CPT confirmados, el crecimiento tumoral y la nueva aparición de metástasis de ganglios linfáticos ocurrió con mayor frecuencia en pacientes menores de 40 años en comparación con los mayores de 60 años (5,9% frente a 2,2% para aumento de tamaño; 5,3% frente a 0,4% para nuevas metástasis ganglionares, p<0,05). En consecuencia, se admite que un nódulo tiroideo <1 cm ecográficamente sospechoso, sin evidencia de extensión extratiroidea ni ganglios linfáticos pueda ser controlado con un seguimiento ecográfico de todo el cuello, antes de realizarle una PAAF, aunque esta toma de decisión depende también de la opinión del paciente[20].

Sospecha intermedia [riesgo de malignidad 10-20%][11, 21, 22]

Ecográficamente se tiene una sospecha intermedia de malignidad cuando se observa un nódulo sólido hipoecoico con márgenes regulares y lisos, sin microcalcificaciones, sin extensión extratiroidea o sin forma más alta que ancha. Esta apariencia tiene una sensibilidad entre el 60% y 80% para el diagnóstico de CPT, aunque con una especificidad más baja que el patrón de alta sospecha anterior. La PAAF debe considerarse para estos nódulos ≥10 mm para descartar malignidad.

Baja sospecha [riesgo de malignidad 5-10%][11, 21-23]

Nódulo sólido isoecoico o hiperecoico, o nódulo parcialmente quístico con áreas sólidas excéntricas, sin microcalcificaciones, sin margen irregular ni extensión extratiroidea, o sin forma más alta que ancha, provoca una baja sospecha de malignidad. Solo entre el 15 y el 20% de los cánceres de tiroides son iso o hiperecoicos en la ecografía y éstos son generalmente la variante folicular de carcinomas papilares o foliculares. Menos del 20% de estos nódulos son parcialmente quísticos. Por lo tanto, estas apariencias están asociadas con una menor probabilidad de

malignidad y se debe sugerir solo la observación a menos que el tamaño del nódulo sea ≥1,5 cm.

Muy baja sospecha [<3%][11, 21, 22, 24]

Los nódulos espongiformes o parcialmente quísticos sin ninguna de las características ecográficas descritas en los patrones de sospecha bajo, intermedio o alto reducen el riesgo de malignidad a <3%. Si se realiza PAAF, el nódulo debe medir ≥2 cm. La observación sin PAAF también es una opción válida.

Benigno [<1%][11, 21, 22]

Es muy poco probable que los nódulos puramente quísticos (sin componente sólido) sean malignos y la PAAF no está indicada para fines diagnósticos. Si el quiste es muy grande y/o sintomático puede realizarse PAAF con o sin alcoholización con etanol.

Estas Guías de ATA recomiendan además que el informe de PAAF se interprete con la clasificación Bethesda (Recomendación 9)[25] (Tabla 1). El sistema Bethesda de citología tiroidea será descrito en el capítulo 12.

Tabla 1. Clasificación citológica de sistema Bethesda, riesgo de malignidad y sugerencia de manejo terapéutico.

Bethesda	Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad Sugerencia de manejo
I	No diagnóstico Material insuficiente	?
II	Benigno	0-3% Seguimiento clínico
IIIa **IIIb**	Atipía de significado indeterminado (AUS) o Lesión folicular indeterminada	~5-15% Repetir punción bajo guía ecográfica
IV	Neoplasia folicular Sospecha de neoplasia folicular	15-30% Lobectomía
V	Sospecha de malignidad	60-75% Lobectomía o tiroidectomía menos que total
VI	Maligno	97-99% Tiroidectomía total o menos que total

TI-RADS primera versión

En el año 2009 Horvath y col.[11] propusieron por primera vez un sistema de clasificación de riesgo de malignidad del nódulo tiroideo, al cual llamaron TI-RADS.

Las características ecográficas consideradas en este *score* fueron: ecogenicidad, microcalcificaciones, forma, márgenes irregulares, halo periférico y presencia de adenopatías cervicales sospechosas. El *score* incluyó 10 patrones ecográficos combinados en categorías TI-RADS 2 a 6, con grado creciente de riesgo de malignidad. La lógica de la clasificación fue que el riesgo de malignidad crecía a medida que aumentaba el número de variables ecográficas sospechosas, junto a la falta de hallazgos de tipo benigno.

Esta clasificación ha sido validada por un estudio llevado a cabo por la misma autora[26] y ha demostrado los siguientes resultados: sensibilidad: 99,6% (IC 95%: 98,9-100%), especificidad: 74,4% (IC 95%: 68,7-80%), valor predictivo positivo: 82,1% (IC 95%: 78-86,3%) y valor predictivo negativo: 99.4% (IC 95%: 98,3-100%).

Korean (K) TI-RADS[9]

En este *score* el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo se determinó por la combinación de variables ecográficas, ya que se consideró que ninguna de ellas *per se* tenían suficiente poder para predecir malignidad.

Los predictores ecográficos más significativos (especificidad >80%) de malignidad fueron: microcalcificaciones, márgenes microlobulados o espiculados y forma más alta que ancha del nódulo. Con una especificidad intermedia, se consideraron el contenido sólido interno del nódulo y la hipoecogenicidad.

La sensibilidad del sistema fue de 95,5%, la especificidad 58,6%, el valor predictivo positivo 44,5% y el valor predictivo negativo 96,9%[27].

European (EU) TI-RADS[12]

Después de su validación en el año 2013, la última versión publicada como guía en el año 2017 incluye cinco categorías en las cuales se consideran las variables ecográficas: ecogenicidad, forma, márgenes, presencia de microcalcificaciones; además tiene en cuenta la presencia de adenopatías sospechosas en el cuello.

Grani y col.[28] reportaron una sensibilidad de 86,1%, especificidad de 32%, valor predictivo positivo de 8,9% y valor predictivo negativo de 96,7%, mientras que Xu y col.[29] afirmaron que el porcentaje de PAAF innecesarias basadas en este *score* fue de 25,2%.

Clasificación de la *British Thyroid Association* (BTA)[30, 31]

Considera a las siguientes variables ecográficas como predictoras de malignidad: localización excéntrica del componente sólido en nódulos parcialmente quísticos, hipoecogenicidad de la porción sólida del nódulo, microcalcificaciones, forma más alta que ancha y márgenes poco definidos.

Farihah y col.[32] reportaron una sensibilidad de 100%, especificidad de 91%, valor predictivo positivo de 78% y valor predictivo negativo de 100%.

Clasificación de la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), *American College of Endocrinology* (ACE) y *Associazione Medici Endocrinologi* (AME)[3]

Combina las variables ecográficas junto al tamaño del nódulo y los antecedentes clínicos del paciente para estratificar tres categorías de riesgo de malignidad del nódulo: bajo, intermedio y alto. Los autores hallaron que el foco hiperecoico es el predictor de riesgo independiente más significativo para el riesgo intermedio, seguido de un margen ligeramente mal definido del nódulo, la leve hiperecogenicidad nodular y la ausencia de macrocalcificaciones. Para ellos, la probabilidad de malignidad aumenta con el mayor número de factores de riesgo.

Comparación de sistemas de estratificación del riesgo de malignidad de nódulos tiroideos basados en características ecográficas

En 2018, un estudio prospectivo de este tipo comparó los sistemas desarrollados por la *British Thyroid Association*, la ATA, la Asociación Europea de Tiroides y la *Associazione Medici Endocrinologi* de Italia. Concluyó que los cuatro sistemas de clasificación mostraron un alto valor predictivo de malignidad en los grupos de alto riesgo y que fueron efectivos para descartar la indicación de PAAF en nódulos ecográficamente clasificados con bajo riesgo. Los respectivos sistemas de clasificación también mostraron un óptimo valor de certeza diagnóstica[33].

Yoon y col. y también Xu y col. evaluaron en 2019 las similitudes y diferencias entre tres sistemas TI-RADS: el de la Sociedad Coreana de Radiología, el ACR y el de la Asociación Europea de Tiroides, comparando el desempeño diagnóstico de la ecografía con los resultados de la citología en la detección de nódulos malignos. Ambos trabajos concluyeron que, aunque los tres sistemas tienen similitudes en las características ecográficas, se encontraron diferencias significativas en las categorías

de clasificación y en los resultados citológicos para diagnosticar carcinomas tiroideos[28, 34].

En el mismo año Shen y col. evaluaron la concordancia de cuatro sistemas de estratificación de riesgos: ATA, ACR, Asociación Europea de Tiroides y la clasificación TI-RADS desarrollada por Kwak y col. en China. Concluyeron que los cuatro sistemas de clasificación tienen óptimas capacidades diagnósticas (todas con >86% del área bajo la curva ROC), pero considerando los altos niveles de sensibilidad, valor predictivo negativo y área bajo la curva, los autores sugirieron que la clasificación TI-RADS de Kwak y col., si bien es la más efectiva para estratificar en la población china, no resulta extrapolable a otras poblaciones[35].

En un estudio que involucró la reevaluación de nódulos de una base multi-institucional, el sistema TI-RADS de la ACR de 2017 comparó de manera similar al TI-RADS de la ATA-2015. Estos resultados redujeron significativamente el número de PAAF innecesarias en nódulos benignos[36].

En la Tabla 2 se resumen las variables incluidas en cada *score* y en la Tabla 3 se muestran las categorías definidas por cada uno y las indicaciones de PAAF en cada caso.

Como ejemplo, mostramos en la Figura 4 el acuerdo en la clasificación de riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo, aplicando los *scores* más usados en nuestro medio (ATA y ACR-TI-RADS). Para ATA corresponde a “sospecha intermedia”. Para ACR-TIRADS corresponde a TR 4 (“medianamente sospechoso”).

Tabla 2. Variables ecográficas incluidas en cada *score*

SCORE	CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS				TAMAÑO	DOPPLER	GANGLIOS
	Ecogenicidad	Forma	Márgenes	Focos ecogénicos			
TIRADS	√	√	√	√	**X**	Incluido	**X**
ACR-TIRADS	√	√	√	√	√	Incluido	**X**
EU-TIRADS	√	√	√	√	**X**	No incluido	√
K-TIRADS	√	√	√	√	√	No incluido	**X**
AACE/ACE/ AME	√	√	√	√	**X**	Incluido	**X**
ATA	√	√	√	√	**X**	No incluido	**X**
BTA	√	√	√	√	**X**	Incluido	√

Adaptación de: Floridi C, Cellina M, Buccimzza G et al. Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art. *Gland Surg* 8(Suppl 3):S233-S244, 2019.

Tabla 3. Categorías e indicaciones de PAAF en cada *score*

SCORE	CATEGORÍAS	PAAF
TIRADS	TI-RADS 1: Glándula tiroides normal TI-RADS 2: Condiciones benignas TI-RADS 3: Nódulos probablemente benignos TI-RADS 4: Nódulos sospechosos TI-RADS 5: Nódulos probablemente malignos TI-RADS 6: Nódulos malignos	A partir de TI-RADS 3
ACR-TIRADS	ACR TI-RADS 1: Benignos ACR TI-RADS 2: No sospechoso ACR TI-RADS 3: Medianamente sospechoso ACR TI-RADS 4: Moderadamente sospechoso ACR TI-RADS 5: Alta sospecha	A partir de moderadamente sospechoso, dependiendo del tamaño
EU-TIRADS	EU TI-RADS 1: Normal EU TI-RADS 2: Benigno EU TI-RADS 3: Bajo riesgo EU TI-RADS 4: Riesgo intermedio EU TI-RADS 5: Alto riesgo	Considerando *score* + características clínicas
K-TIRADS	K TI-RADS 1: Sin nódulos K TI-RADS 2: Benigno K TI-RADS 3: Baja sospecha K TI-RADS 4: Sospecha intermedia K TI-RADS 5: Alta sospecha	Desde lesiones benignas, de acuerdo con el tamaño del nódulo
AACE/ACE/AME	1: Bajo riesgo 2: Riesgo intermedio 3: Alto riesgo	Desde bajo riesgo, de acuerdo al tamaño del nódulo y a la historia del paciente
ATA	1: Benigno 2: Muy baja sospecha 3: Baja sospecha 4: Sospecha intermedia 5: Alta sospecha	Benigno: no PAAF Muy baja sospecha: ≥2 cm Baja sospecha: ≥1,5 cm Sospecha intermedia: ≥1 cm Alta sospecha: ≥1 cm
BTA	U1: Normal U2: Benigno U3: Intermedio/equívoco U4: Sospechoso U5: Maligno	A partir de U3

Adaptación de: Floridi C, Cellina M, Buccimzza G et al. Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art. *Gland Surg* 8(Suppl 3):S233-S244, 2019.

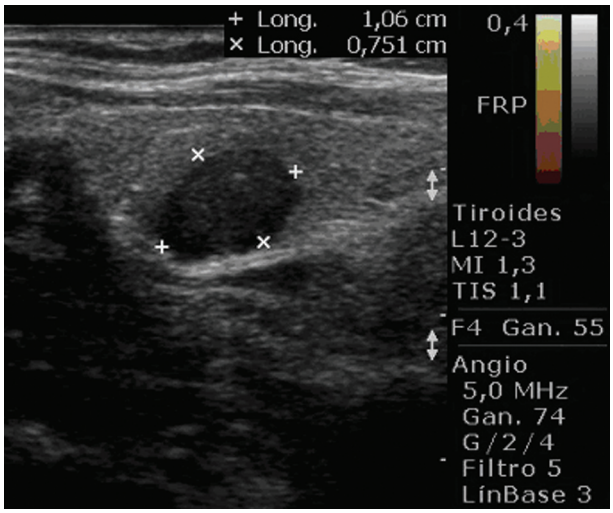


Figura 4. Ecografía bidimensional, vista longitudinal, de nódulo tiroideo izquierdo, sólido, marcadamente hipoecoico, de contornos netos, sin micro ni macrocalcificaciones y con forma más ancha que alta.

Conclusión

A pesar de la alta sensibilidad y especificidad de todos los sistemas de clasificación de riesgo de malignidad desarrollados hasta el presente, no hay un acuerdo unánime acerca de cuál es el *score* que mejor detecta los verdaderos cánceres y descarta las lesiones benignas, de la manera más simple. En nuestro medio, los dos sistemas que han logrado mayor adhesión son el propuesto por la ATA y el ACR-TIRADS.

El empleo sistemático de TIRADS en la práctica diaria ayudaría a homogenizar los reportes ecográficos y seleccionar a los pacientes candidatos a PAAF con un criterio de optimización de recursos disponibles.

Bibliografía

1. Yassa L, Cibas ES, Benson CB et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer 2007; 111: 508-16.
2. Guth S, Theune U, Aberle J et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest 2009; 39: 699-706.
3. Gharib H, Papini E, Garber JR et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. Endocr Pract 2016; 22: 622-39.

4. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1994; 154: 1838-40.
5. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a normal finding in Finland - a systemic autopsy study. Cancer 1985; 56: 531-8.
6. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer"epidemic" - screening and overdiagnosis. N Engl J Med 2014; 371: 1765-7.
7. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017; 6: 225-37.
8. Shin JH, Baek JH, Chung J et al. Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. Korean J Radiol 2016; 17: 370-95.
9. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005; 237: 794-800.
10. Horvath E, Majlis S, Rossi R et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1748-51.
11. Russ G, Bigorgne C, Royer B et al. The thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. J Radiol 2011; 92: 701-13.
12. American College of Radiologists. ACR TI-RADS Steering Committee. Disponible en: https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/TI-RADS (Consultado el 26/10/2019).
13. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. J Am Coll Radiol 2015; 12: 1272-9.
14. Hoang JK, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. Acad Radiol 2015; 22: 1024-9.
15. Ito Y, Miyauchi A. Non operative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. Curr Opin Oncol 2015; 27: 15-20.
16. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 933-42.
17. Magri F, Chytiris S, Chiovato L. The role of elastography in thyroid ultrasonography. Curr Opin Endocrinol Diab Obes 2016; 23: 416-22.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
19. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 2014; 24: 27-34.
20. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. Thyroid 2007; 17: 461-6.
21. Ito Y, Amino N, Yokozawa T et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. Thyroid 2007; 17: 1269-76.

22. Moon WJ, Jung SL, Lee JH et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. Radiology 2008; 247: 762-70.
23. Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1253-63.
24. Baloch ZW, Alexander EK, Gharib H et al. Chapter 1. En: SZ Ali y ES Cibas, editors. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. New York; Springer, 2010.
25. Horvath E, Silva CF, Majlis S et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. Eur Radiol 2017; 27: 2619-28.
26. Floridi C, Cellina M, Buccimazza G et al. Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art. Gland Surg 2019; 8(Suppl 3): S233-44.
27. Grani G, Lamartina L, Asccoli V et al. Reducing the number of unnecesary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: toward the “right” TIRADS. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 95-102.
28. Xu T, Wu Y, Wu R-X, Zhang Y-Z, Gu J-Y, Ye X-H, Tang W, Xu S-H, Liu Ch, Wu X-H. Validation and comparison of three newly-released thyroid imaging reporting and data systems for cancer risk determination. Endocrine 2019; 64: 299-307.
29. Perros P, Boelaert K, Colley S et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol 2014; 81: 1-122.
30. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016; 130: S150-60.
31. Farihah AG, Nurismah MI, Husyairi H et al. Reliability of the ultrasound classification system of thyroid nodules in predicting malignancy. Med J Malaysia 2018; 73: 9-15.
32. Persichetti A, Di Stasio E, Guglielmi R et al. Predictive value of malignancy of thyroid nodule ultrasound classification systems: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2018;103: 1359-68.
33. Yoon SJ, Na DG, Gwon HY et al. Similarities and differences between thyroid imaging reporting and data systems. Am J Roentgenol 2019; 213: 1-9.
34. Shen Y, Liu M, He J et al. Comparison of different risk-stratification systems for the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Front Oncol 2019; 9 : 378.
35. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, et al. Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association guidelines. Am J Roentgenol 2018; 210: 1148-54.
36. Wu X-L, Du J-R, Wang H et al. Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between the ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines. Endocrine 2019; 65: 121-31.

Capítulo 8

ESTUDIO ECOGRÁFICO DE LOS GANGLIOS DEL CUELLO

Stella Maris Batallés

El hallazgo de ganglios en el cuello en el estudio ecográfico no debe sorprendernos ya que la región cervical es asiento habitual de alrededor de 300 ganglios[1]. El objetivo es identificar aquellos cuyas características ultrasonográficas sugieran malignidad y sean susceptibles de análisis citológico o histológico y diferenciarlos de los que son reactivos o parte de manifestaciones sistémicas.

Con un criterio integrador anátomo-imagenológico, se emplea la clasificación de Som y colaboradores, para establecer localizaciones topográficas de los grupos ganglionares principales del cuello, a fin de lograr homogeneidad en los informes de los estudios de imágenes (Figura 1).

Debido a la localización superficial que tiene la mayoría de los ganglios del cuello, sumado a la disponibilidad de ecógrafos de alta resolución y de imágenes vasculares como el Doppler Color y el *Angio Power,* es posible evaluar con facilidad los ganglios cervicales, determinando su forma, su estructura, su tipo de vascularización, entre otras variables.

Para estudiarlos, es necesario que el paciente se encuentre en posición supina con el cuello en hiperextensión (colocando una almohada debajo de los hombros) y utilizar transductores lineales de frecuencias entre 7,5 a 10 MHz, ideales para evaluar los ganglios más superficiales, mientras que para los más profundos se prefieren frecuencias menores, de alrededor de los 5 MHz.

En el análisis de los ganglios cervicales vamos a considerar determinadas variables: número y distribución, tamaño, forma, presencia o

ausencia de hilio, ecogenicidad, calcificaciones, necrosis, diseminación extracapsular, vascularización, compresión vascular vecina y comportamiento en la elastosonografía.

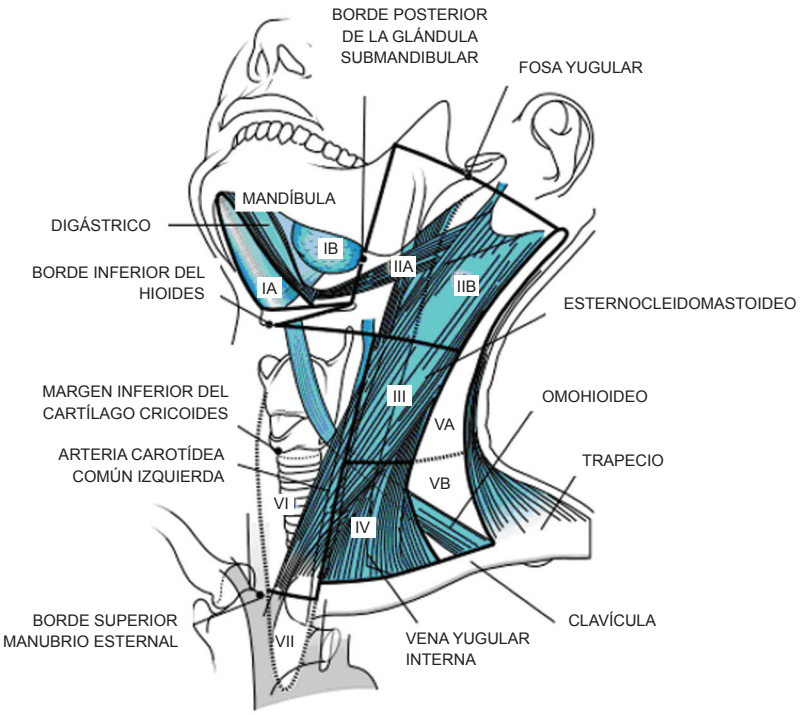


Figura 1. Esquema que representa los distintos niveles ganglionares con criterios anatómicos e imagenológicos (según ref. 2).

Número

Es normal hallar ganglios en el cuello en personas sanas en gran cantidad, sin patología inflamatoria ni neoplásica.

Distribución

Los tumores primarios de cabeza y cuello tienen, según la distribución linfática, sitios predilectos de metástasis ganglionares. Así, podemos identificar la metástasis y estadificar las neoplasias. Los tumores de tiroides tienen predilección por hacer metástasis en la cadena yugular interna media y baja hasta en un 80% de los casos; solo en el 1% de los casos metastatizan al triángulo posterior y mucho menos frecuentemente a las regiones submaxilares. En cambio, los tumores de faringe, de laringe y de esófago suelen hacer metástasis en la cadena yugular interna media y alta. Por su parte, el linfoma no Hodgkin tiene predilección por el triángulo

posterior y por la región submaxilar. En cambio, las metástasis de tumores primarios que están ubicados infraclavicularmente, como el cáncer de mama, de pulmón, de cérvix o de esófago, tienen predilección por las metástasis supraclaviculares en un 35%, en el triángulo posterior el otro 35% y en un 30% a la cadena yugular interna.

Tamaño

El tamaño de los ganglios varía con la edad, con el sexo y con su localización. Los ganglios normales en los pacientes entre 20 y 40 años suelen ser más pequeños que los ganglios en los pacientes que tienen más de 40 años y esto es porque a medida que crece el individuo aumenta la infiltración grasa del ganglio linfático. En las regiones submaxilar y submentoniana los ganglios suelen ser más grandes y esto ocurre porque tienen la particularidad de reaccionar a procesos inflamatorios inespecíficos de las encías, de las amígdalas, de los dientes, de la faringe. Debemos tener en cuenta la existencia del ganglio yugulo-digástrico o ganglio centinela de Küttner; este ganglio se localiza a ambos lados del cuello, en el cruce entre la vena yugular y el vientre posterior del digástrico. Suele ser un ganglio de mayor tamaño en esta localización, pero fuera de esa particularidad no tiene trascendencia clínica.

La medida ganglionar debe ser obtenida en los tres ejes. Desde siempre se ha considerado que el ganglio mayor a 10 mm en sentido longitudinal es sospechoso de malignidad, pero esto no siempre es así, porque muchos de los ganglios reactivos pueden ser mayores a este tamaño. Por eso, es de mucha mayor utilidad medir el diámetro axial, transverso o menor del ganglio. Hay diferentes puntos de corte en cuanto a la normalidad de este diámetro axial para establecer sospecha de malignidad: ese punto de corte se ha establecido en una convención que sea de 8 mm, pero por supuesto que el tamaño no será la única variable a estudiar en los ganglios.

Los ganglios inflamatorios pueden ser mayores a 8 mm, sobre todo en los jóvenes, y no necesariamente deben ser malignos.

Forma

Los ganglios reactivos son generalmente ovalados o fusiformes mientras que las metástasis linfáticas aumentan el diámetro transverso y esto hace que el ganglio se vuelva más redondeado. Hay algunas excepciones: los ganglios de la región submaxilar o de la región parotídea que suelen ser más redondeados. Es mucho mejor evaluar la forma que el tamaño del ganglio como indicador de benignidad o de malignidad.

Hilio

El ganglio normal es una estructura ovalada con una corteza hipoecoica periférica y con un hilio vascular central ecogénico que se visualiza en la ecografía como una línea blanca; esta línea blanca se creía que tenía relación con la presencia de grasa en el ganglio, pero en realidad se sabe que es por la presencia de una densa red de senos linfáticos centrales que convergen hacia la médula. Visualizar el hilio es un signo sugerente de benignidad, pero su ausencia no debe sugerir siempre malignidad; si está ausente, pero además se ve engrosamiento excéntrico de la cortical ganglionar, entonces debe considerarse sospechoso.

Ecogenicidad

Los ganglios metastásicos suelen ser hipoecoicos comparados con los músculos vecinos. La excepción la constituyen las metástasis de los tumores papilares de tiroides que son hiperecogénicas por acúmulo de tiroglobulina (Tg) y por la presencia de cuerpos de psamoma procedentes del tumor primario.

Calcificaciones

Las calcificaciones son frecuentes en las metástasis de carcinoma papilar de tiroides; en este caso se ven como microcalcificaciones con tenues sombras acústicas posteriores. También pueden estar presentes en los carcinomas medulares. Las calcificaciones pueden estar presentes también en los ganglios reactivos a tuberculosis (TBC), post infecciosos y además en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia y a radioterapia, aunque en estos últimos casos es más común que se trate de macrocalcificaciones con presencia de sombra sónica posterior.

Necrosis

Si el paciente tiene un tumor primario conocido, la ocurrencia de necrosis en los ganglios es un signo de malignidad y se debe a invasión tumoral. Tendremos dos tipos de necrosis*: 1) necrosis de coagulación:* se visualiza como un área ecogénica en el interior del ganglio; 2) *necrosis por licuefacción:* se visualiza como un área quística anecoica interna en el ganglio. Las metástasis de faringe, de laringe y de esófago tienen la mayor incidencia de necrosis de coagulación.

Extensión extracapsular ganglionar

Si existe extensión extracapsular es signo de mal pronóstico e indica que la sobrevida del paciente a los dos años es del 50%[1]. Los ganglios normales, en general, suelen tener contornos regulares y lisos, mientras que la infiltración maligna del ganglio determina que esos bordes se tornen irregulares y mal definidos.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con ganglios tuberculosos, ya que en los ganglios infiltrados por TBC la diseminación extracapsular puede estar presente.

Vascularización

Al estudio de la vascularización del ganglio mediante el examen Doppler Color podemos clasificarlo en cuatro categorías de acuerdo con la localización de los vasos:

1) vascularización hiliar: única señal vascular o una señal vascular ramificada radialmente originándose simétricamente y mostrando un curso regular desde el hilio ganglionar;

2) vascularización periférica o subcapsular: la señal de flujo se ve a lo largo de la periferia del ganglio con ramas perforantes periféricas no originadas en los vasos hiliares;

3) patrón mixto: presencia de un patrón de flujo central y periférico;

4) patrón avascular: ausencia de señal vascular en el interior del ganglio. La ausencia de señal de flujo aun con el *Angio Power* no necesariamente significa la ausencia de perfusión; puede tener relación con un número bajo de eritrocitos en los pequeños vasos periféricos, bajas velocidades de flujo o reducción de la señal de flujo por artefactos de movimiento.

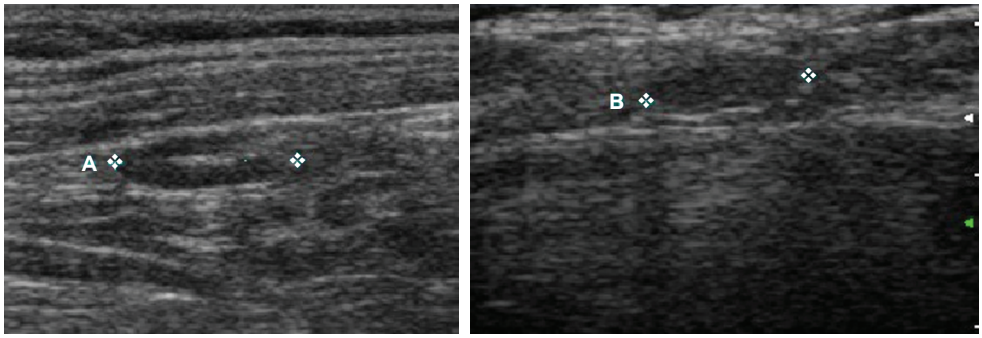
Si se logra identificar señal vascular en el ganglio linfático se podrá evaluar el grado de vascularización. Dicho grado puede clasificarse en:

Grado I: el área de señal vascular es menor a un tercio del total del área de sección transversal del ganglio;

Grado II: el área de señal vascular se encuentra entre un tercio y dos tercios del total del área de sección del ganglio;

Grado III: el área de señal vascular es mayor a dos tercios del total del área de sección del ganglio.

En las Figuras 2 a 4 observamos ganglios cervicales ecográficamente normales (entre cursores): en modo B (Figuras 2 y 3) y con patrón de vascularización normal en el Doppler color (Figura 4).



Figuras 2 y 3. Aspecto ecográfico normal en modo B de un ganglio cervical.

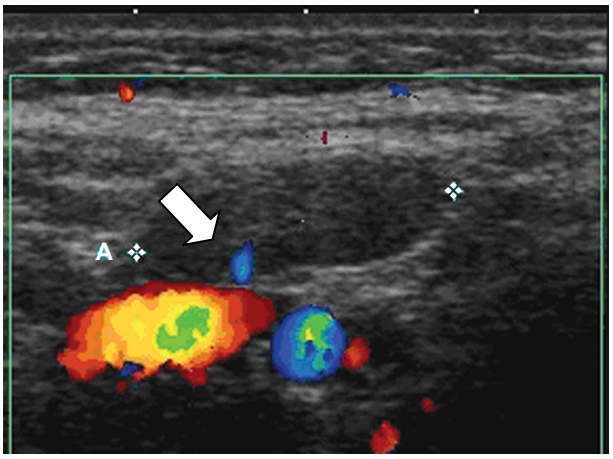


Figura 4. Aspecto ecográfico normal al Doppler color de un ganglio cervical. Se insinúa el hilio vascular (flecha blanca).

En las Figuras 5 a 7 observamos ganglios cervicales ecográficamente patológicos.

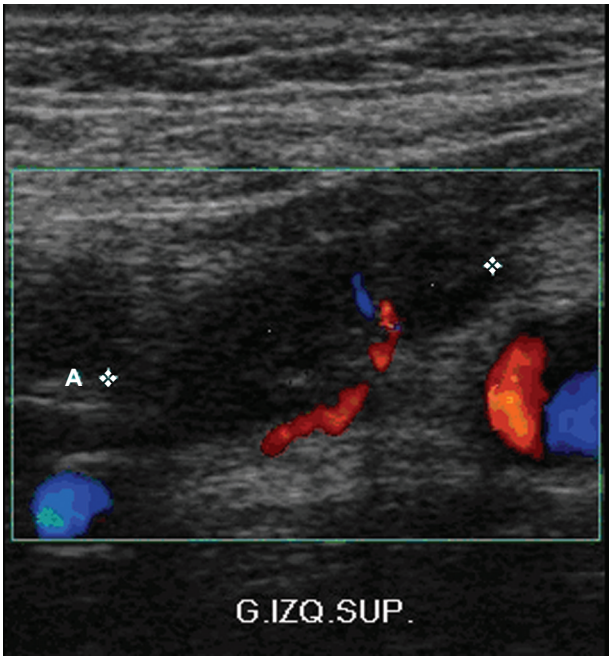


Figura 5. Aspecto ecográfico de un ganglio inflamatorio, de tipo reactivo, no maligno: diámetro mayor longitudinal: 24 mm; diámetro axial: 8 mm. Forma alargada, sin engrosamiento cortical y con patrón hiliar de vascularización.

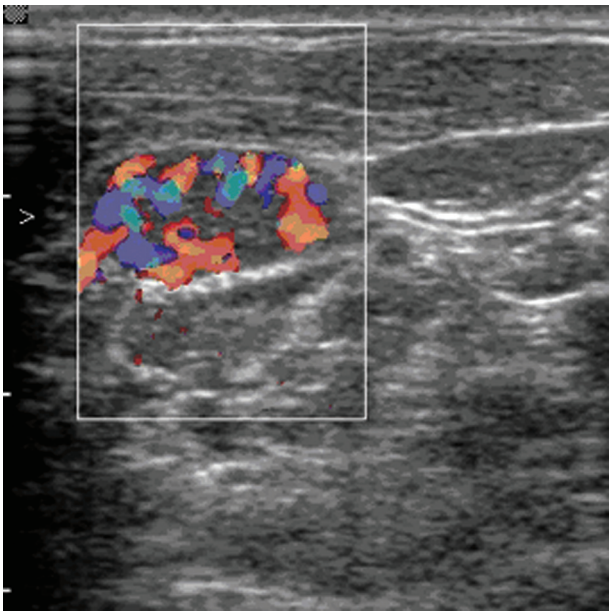


Figura 6. Aspecto ecográfico de un ganglio metastásico (secundario a carcinoma papilar de tiroides): vascularización de tipo anárquica al Doppler color.

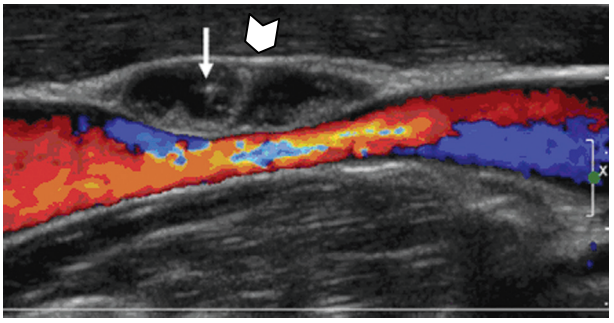


Figura 7. Aspecto ecográfico de un ganglio metastásico (secundario a carcinoma papilar de tiroides): necrosis quística interna (punta de flecha), microcalcificación (flecha blanca) y franca compresión yugular.

Elastosonografía

La elastosonografía no solo es útil en la evaluación del nódulo tiroideo, de las lesiones de la mama, de la próstata, del páncreas o del hígado, sino también en el análisis de la consistencia o rigidez de los ganglios cervicales. Esto lo hace a través del grado de distorsión que sufre la estructura ganglionar ante una fuerza externa (ejercida por el transductor) y se basa en el principio de que las lesiones malignas son más rígidas que las benignas, las cuales son más elásticas[3].

Para evaluar los ganglios del cuello con elastosonografía Alan y col.[4] definieron cinco patrones elastográficos, basados en la distribución y porcentaje de las áreas rígidas en los ganglios:

• El *patrón 1* se trata de áreas de rigidez pequeñas o ausencia de rigidez en el ganglio.

• En el *patrón 2* vamos a ver que las áreas de rigidez son menores al 45%.

• Desde el *patrón 3* al *5* el ganglio tiene mayores probabilidades de ser maligno: en el patrón 3 las áreas de rigidez son mayores al 45%; en el patrón 4 la rigidez está presente en la periferia del ganglio con áreas de mayor elasticidad en el centro y en el patrón 5 las áreas de rigidez ocupan la totalidad de la estructura ganglionar (Figura 8).

La sensibilidad de la elastosonografía para el diagnóstico diferencial entre ganglios linfáticos benignos y malignos se reporta del 88% (IC 95%: 83-92) y la especificidad del 85% (IC 95%: 79-89). Sin embargo, la bibliografía muestra resultados disímiles, debido a que en las investigaciones se incluyen tamaños muestrales pequeños y existe un sesgo de selección hacia los ganglios linfáticos malignos, por lo cual se requiere más investigación con tamaños muestrales más grandes[5]. De cualquier manera, se acuerda que utilizar la elastosonografía en combinación con el modo B es útil para aumentar la precisión diagnóstica en los ganglios cervicales malignos[6].

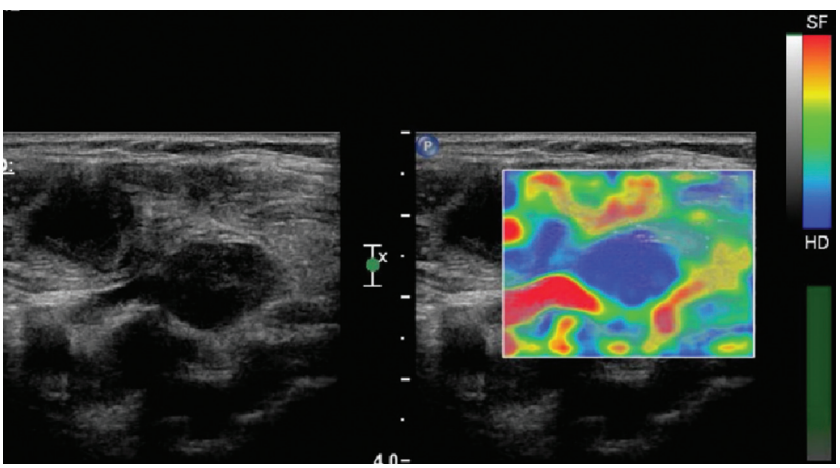


Figura 8. Ecografía en modo B (izquierda) que muestra un ganglio linfático cervical redondo e hipoecoico. El elastograma (derecha) demostró que el ganglio linfático es más rígido en comparación con el tejido circundante (señal de elasticidad de color azul homogéneo), lo que sugiere un ganglio linfático anormal que justifica una biopsia (tomado de ref. 3).

En el Cuadro 1 se resumen las principales variables ecográficas de los ganglios linfáticos y su probable asociación con origen benigno vs. maligno.

Cuadro 1. Variables ecográficas asociadas a ganglios probablemente benignos *vs.* malignos.

CARACTERÍSTICA	BENIGNO	MALIGNO
Eje corto / eje largo	Menor a 0,5	Mayor a 0,5
Visualización del hilio	Presente	Ausente
Desviación o compresión yugular	Ausente	Presente
Microcalcificaciones	Ausentes	Presentes
Necrosis quística	Ausente	Presente
Vascularización	Central	Caótica / Periférica
Elastosonografía	Elástico	Rígido / duro

Cabe resaltar que la sensibilidad y especificidad de la ecografía para identificar correctamente ganglios malignos superan el 80% cuando están presentes al menos cuatro de las variables anteriores[7].

Afectación de ganglios linfáticos cervicales en situaciones clínicas especiales

• **Adenopatía reactiva a TBC**: la TBC cervical representa el 5% de las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad y generalmente tiene predilección por el triángulo posterior o por las regiones supraclaviculares, sobre todo en pacientes jóvenes, y es de manifestación unilateral. En la ecografía la veremos como una masa con una hipoecogenicidad marcada (Figura 9), que puede presentar calcificaciones internas y que puede incluso llegar a la necrosis por licuefacción.

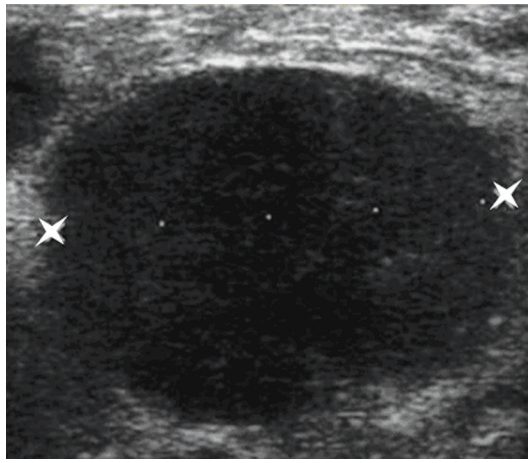


Figura 9. Aspecto ecográfico de una adenopatía TBC.

• **Adenopatía linfomatosa**: hipoecoica, con ausencia de hilio ecogénico y un patrón intraganglionar de tipo reticular o micronodular que es frecuente de observar (Figura 10).

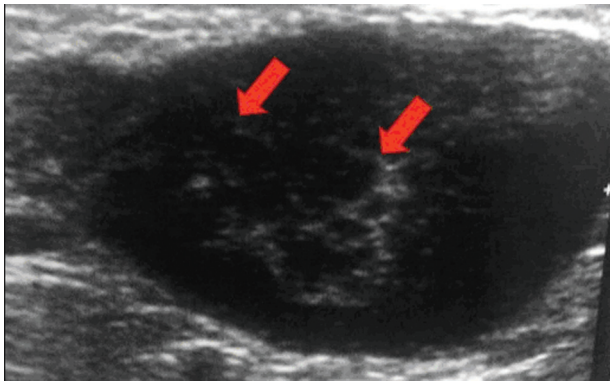


Figura 10. Aspecto ecográfico de una adenopatía de tipo linfomatosa, con patrón reticular (flechas rojas).

• **Adenopatía secundaria a carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello**: puede presentar área extensa, hiperecogénica interna, que corresponde a necrosis de coagulación (Figura 11).

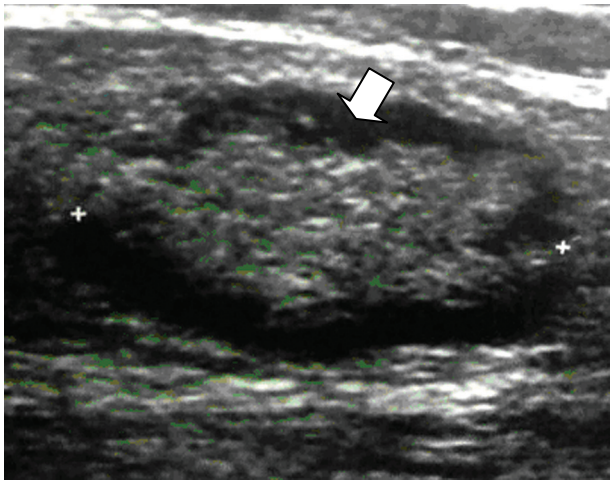


Figura 11. Aspecto ecográfico de una adenopatía con metástasis proveniente de un carcinoma de células escamosas, con extensa área interna hiperecoica, probable necrosis de coagulación (flecha blanca).

• **Adenopatía relacionada con un nódulo de tiroides**

Cuando un paciente se presenta a la consulta por ganglios

cervicales palpables o cuando esos ganglios son descubiertos al azar en otros estudios de imagen (Doppler de vasos de cuello, RMN de columna cervical, etc.), es mandatario investigar ecográficamente la glándula tiroides.

Las metástasis ganglionares cervicales en asociación con un nódulo tiroideo sospechoso o confirmado de malignidad, es manifestación de enfermedad avanzada y ocurre en el 15-20% de los carcinomas papilares y medulares[1]. Los sitios preferidos de metástasis ganglionares en el carcinoma de tiroides son: el compartimiento central (el llamado nivel VI), el compartimiento lateral (niveles III y IV) y con menos frecuencia el nivel II y el trígono posterior del cuello (nivel V)[8]. Por este motivo, es crucial la evaluación de las cadenas ganglionares al momento de realizar la ecografía de tiroides. Las características ecográficas que vuelven a los ganglios sospechosos de ser metastásicos son: la forma redondeada o lobulada, el mayor tamaño, la ausencia del hilio, la estructura heterogénea, los contornos irregulares, la presencia de microcalcificaciones, la degeneración quística y la vascularización anormal al Doppler Color y/o *Angio Power*. Es frecuente que la metástasis ganglionar tenga el mismo aspecto que el tumor primario tiroideo (Figura 12).

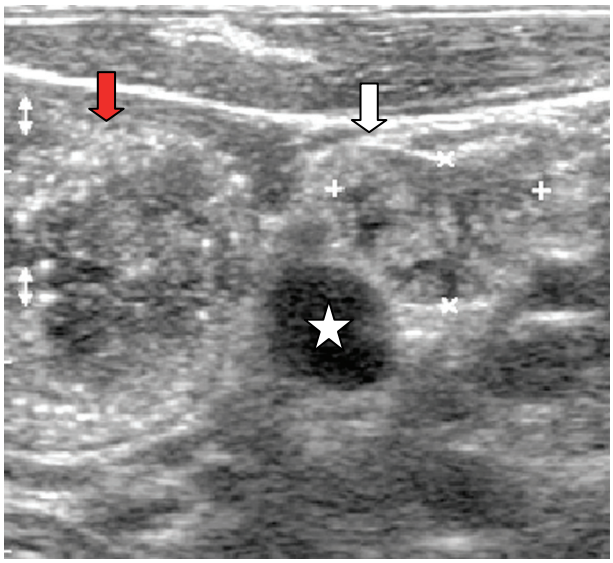


Figura 12. Adenopatía yúgulo-carotídea izquierda media heterogénea, con microcalcificaciones (flecha blanca), con contornos lobulados y forma globulosa, con ecogenicidad similar al nódulo maligno presente en el lóbulo izquierdo tiroideo (flecha roja). Asterisco blanco: carótida izquierda.

Recurrencia-permanencia ganglionar en el cáncer de tiroides

Es importante conocer la utilidad que tiene la ecografía en el seguimiento de los pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total por carcinoma de tiroides. Hasta un 20-30% de los pacientes que fueron operados por un carcinoma diferenciado de tiroides puede desarrollar recurrencias ganglionares[9, 10]. De los métodos de imagen disponibles en la actualidad, la ecografía bidimensional junto al Doppler Color y *Angio Power*, empleando transductores de alta frecuencia, es el estudio inicial en el seguimiento de estos pacientes, en la búsqueda de tumor tiroideo recurrente o de metástasis ganglionares.

En el paciente con tiroidectomía total, la arteria carótida y la vena yugular migran medialmente, se acercan más a la tráquea y el lecho tiroideo aparece ocupado por una cantidad de tejido conectivo variable que aparece como hiperecoico y denso; cualquier masa detectada a ese nivel es sugestivo de recurrencia o de metástasis ganglionar y debe ser sometida a punción aspiración con aguja fina (PAAF). El diagnóstico diferencial debemos hacerlo con el tejido cicatrizal y con el granuloma postquirúrgico crónico. Este último, en la imagen ecográfica en modo B, se observa como una formación hipoecoica, redondeada u ovalada, que en su interior puede tener imágenes puntiformes ecogénicas, sin vascularización al Doppler Color. El tejido cicatrizal se muestra como una a varias áreas hipoecoicas que también pueden presentar algunas imágenes hiperecoicas internas; una vez más el Doppler Color puede sernos de mucha ayuda debido a que estas masas son avasculares.

Todo ganglio cervical sospechoso de ser maligno en la evaluación preoperatoria o en el seguimiento de un cáncer de tiroides debe ser sometido a una PAAF. No debe dejar de dosarse tiroglobulina (Tg). La Tg mayor a 10 ng/ml en el líquido de lavado de la aguja de punción del ganglio sospechoso es considerada positiva para metástasis ganglionar. La concentración de Tg en estas circunstancias presenta mayor sensibilidad que la citología para demostrar malignidad de los ganglios.

Marcación de ganglio metastásico en el preoperatorio bajo guía ecográfica

Muchas veces los ganglios metastásicos que se descubren a nivel de la *lodge* quirúrgica o en las cadenas ganglionares yúgulo-carotídeas medias o inferiores tienen tamaños menores al centímetro de diámetro y la localización de los mismos en el acto quirúrgico por parte del cirujano se ve dificultada por su pequeño tamaño. Una técnica de marcación en nuestra experiencia es colocar en el ganglio metastásico un arpón

metálico (similar a los utilizados en las marcaciones de la mama) que se introduce por vía percutánea guiado por la ecografía; el cirujano recibe al paciente con el arpón colocado, demarcando el sitio donde está el ganglio patológico y esto permite resecar en bloque el tejido señalado, enviando la pieza de resección al estudio anátomo-patológico para confirmación (Figuras 13a, b, c y d).

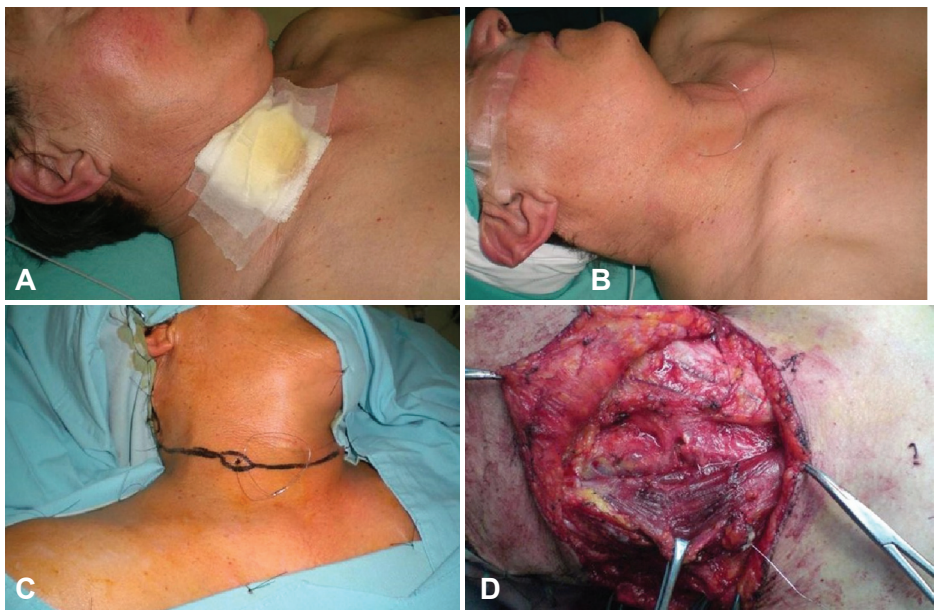


Figura 13. A y B) llegada del paciente con el arpón a la sala de cirugía; C) diseño de la incisión cervical para el vaciamiento ganglionar en *losange* a nivel de la entrada del arpón; D) visualización del arpón atravesando la piel, el músculo esternocleidomastoideo y el ganglio arponeado.

Seguimiento en el cáncer de tiroides

La *American Thiroyd Association* (ATA) ha expresado a través de su guía del año 2015[11] la utilidad de la ecografía cervical en la evaluación inicial y en el seguimiento del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides. La Recomendación 65 explica que, después de la cirugía, la ecografía cervical debe realizarse en el seguimiento, a los 6-12 meses y luego periódicamente, dependiendo del riesgo de recurrencia que presente el paciente y el nivel de Tg sérica, para evaluar el lecho quirúrgico y los compartimentos ganglionares cervicales central y laterales (es una recomendación fuerte, con una evidencia de calidad moderada). Los ganglios linfáticos sospechosos ecográficamente de entre 8 y 10 mm en el

diámetro más pequeño hallados deben ser biopsiados para citología con medición de Tg en el líquido de lavado de la aguja (es una recomendación fuerte, con una evidencia de baja calidad).

Intervencionismo en ganglios cervicales bajo guía ecográfica

1. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Los ganglios cervicales que reúnan criterios sospechosos en el estudio ecográfico deben someterse a una PAAF, procedimiento que combina la alta sensibilidad de la ecografía con la excelente especificidad del examen citológico[1]. Los valores de sensibilidad varían entre el 48% y el 98% y de exactitud diagnóstica entre el 79 y el 97% para detectar metástasis ganglionares en un cuello clínicamente negativo[1, 12].

En los pacientes sometidos a tiroidectomía previa por carcinoma papilar de tiroides en seguimiento que se presentan con adenopatías cervicales sospechosas, es mandatorio la medición de la Tg en el líquido de lavado de la aguja de punción; de igual manera, es obligada la medición de calcitonina en casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma medular o sospecha o en el seguimiento por carcinoma medular. La combinación de ambas técnicas (la PAAF más el dosaje) aumenta significativamente la sensibilidad, especificidad y exactitud para detectar recurrencias de carcinoma papilar de tiroides en los ganglios cervicales[1, 13-16].

2. Ablación percutánea

La ablación percutánea con radiofrecuencia de los ganglios cervicales metastásicos de un carcinoma de tiroides es una técnica en crecimiento en nuestros días. Consiste en emplear corriente alterna de alta frecuencia para calentar alrededor de la aguja (introducida en el ganglio guiada por ecografía) a más de 60ºC, lo que lleva a la necrosis coagulativa de los tejidos alcanzados[17-19].

Tanto la ablación con láser como la alcoholización son otras técnicas de ablación percutánea que pueden considerarse en el tratamiento de la recidiva ganglionar, en pacientes operados de un carcinoma papilar de tiroides[20-24].

Conclusión

La ecografía de alta resolución junto al Doppler Color y al *Angio Power* son de suma utilidad en la evaluación de los ganglios del cuello y permiten sospechar con alta confiabilidad la naturaleza benigna vs. maligna de las adenopatías.

La disponibilidad del método y la facilidad de su realización lo convierten en un estudio de primera línea en la evaluación de las cadenas ganglionares cervicales y los criterios ecográficos de malignidad (forma redondeada, pérdida del hilio ganglionar, presencia de microcalcificaciones internas, degeneración quística, compresión vascular, vascularización intraganglionar anárquica, rigidez en la elastosonografía) autorizan a la realización de una biopsia ganglionar.

En el cáncer de tiroides la ecografía de los ganglios del cuello es un procedimiento de imágenes necesario en la evaluación inicial, en la extensión de la cirugía y en el seguimiento después de la cirugía.

A la vez, es un excelente medio para guiar la realización de distintos procedimientos intervencionistas: desde la ya conocida PAAF, hasta nuevas estrategias de ablación percutánea, en pleno desarrollo.

Bibliografía

1. Blando A. Ecografía de cuello: Tiroides, Paratiroides, Salivales, Ganglios linfáticos y otras neoplasias. 2ª Edición. Ediciones Journal. Buenos Aires 2017; 175-202.
2. De Zoysa N. Cervical lymphadenopathy. En Neeraj S, James R, De Zoysa N (Ed), Head, neck and thyroid surgery. An introduction and practical guide. Boca Ratón, Estados Unidos: CRC Press. 2020; 65-83.
3. Sigrist R, Liau J, El Kaffas A, Chammas MC, Willmann J. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. Therasnostics 2017; 7: 1303-29.
4. Alam F, Naito K, Horiguchi J et al. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. Am J Roentgenol 2008; 191: 604-10.
5. Popescu A, Saftoiu A. Can elastography replace fine needle aspiration? Endoscopic ultrasound 2014; 3: 109-17.
6. Bhatia KS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Ultrasound elastography in the head and neck. Part II. Accuracy for malignancy. Cancer imaging 2013; 13: 260-76.
7. Xu W, Shi J, Zeng X, Li X, Xie WF, Guo J et al. EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2011; 74: 1001-9.
8. Sánchez N, Batallés SM. Diagnóstico por imágenes en el seguimiento del carcinoma papilar de tiroides. En Kowalski LP, Novelli JL (editores). Carcinoma papilar de tiroides. Rosario, Argentina: UNR Editora 2010; 243-253.
9. Yang X, Liang J, Li TJ et al. Postoperative stimulated thyroglobulin level and recurrence risk stratification in differentiated thyroid cancer. Chin Med J (Engl) 2015; 128: 1058-64.
10. Luo X; Chen A; Zhou Y et al. Analysis of risk factors for postoperative recurrence of thyroid cancer. J BUON 2019; 24: 813-8.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC y col. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.

12. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography- guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 1091-6.
13. Xu Y, Wu D, Wu W et al. Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98: e17859.
14. Zhu H-A, Zhou J-N, Qian YY et al. Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. Endocrine J 2020; 67: 113-23.
15. Diagnostic value of thyroglobulin measurement with fineneedle aspiration biopsy for lymph node metastases in patients with a history of differentiated thyroid cancer. Asian Pacific J Cancer Prev 2014; 15: 10905-9.
16. Jeon SJ, Kim E, Park JS et al. Diagnostic benefit of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for diagnosing metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid cancer: correlations with US features. Korean J Radiol 2009; 10: 106-11.
17. Jeong SY, Baek JH, Choi YJ et al. Radiofrequency ablation of primary thyroid carcinoma: Efficacy according to the types of thyroid carcinoma. Int J Hyperthermia 2018; 34: 611-6.
18. Guang Y, Luo Y, Zhang Y, Zhang M et al. Efficacy and safety of percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation for treating cervical metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2017; 143: 1555-62.
19. Yoo RE, Kim JH, Paeng JC, Park YJ. Radiofrequency ablation for treatment of locally recurrent thyroid cancer presenting as a metastatic lymph node with dense macrocalcification: a case report and literature review. Medicine (Baltimore) 2018; 97: e0003.
20. Mauri G, Cova L, Ierace T et al. Treatment of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma with percutaneous laser ablation. Cardiovasc Intervent Radiol 2016; 39: 1023-30.
21. Kim SY, Kim SM, Chang H, et al. Long-term outcomes of ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274: 3497-501.
22. Wang L, Ge M, Xu D, Chen L et al. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation for cervical lymph node metastasis from thyroid carcinoma. J Cancer Res Ther 2014; 10(Suppl): C144-9.
23. Guang Y, Luo YK, Zhang Y et al. Ultrasound-guided radiofrequency ablation for cervical lymph nodes metastasis from papillary thyroid carcinoma. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2018; 40: 67-71.
24. Mauri G, Cova L, Tondolo T et al. Percutaneous laser ablation of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma: preliminary results. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1203-7.

Capítulo 9

PUNCIÓN ASPIRATIVA CON AGUJA FINA (PAAF) EN NÓDULOS TIROIDEOS: TÉCNICA

Stella Maris Batallés
Oscar Brunás
Melisa Brunás

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es un integrante crítico del proceso de evaluación de los nódulos tiroideos.

Su realización ha permitido reducir el número de cirugías tiroideas innecesarias por nódulos benignos y aumentar la tasa de tiroidectomías por nódulos malignos a más del 50%[1].

El hecho de combinar la realización de la técnica con guía ecográfica en tiempo real, con localización precisa del nódulo y con visualización del trayecto de la aguja de punción, ha llevado a una menor tasa de falsos negativos y de punciones no diagnósticas[1].

En este capítulo abordaremos las indicaciones, la técnica de punción, el procesamiento de la muestra, la comprobación de suficiencia de la misma y las potenciales complicaciones.

Indicaciones

Es sabido que el amplio uso de la ecografía de alta resolución ha elevado la prevalencia de la enfermedad nodular al 68%[2, 3].

Si bien entonces es probable que hallemos muchos nódulos tiroideos, no significa que todos deben ser biopsiados. Por esta razón, surgió la necesidad de contar con un sistema de clasificación de riesgo de

malignidad de los nódulos hallados por ecografía, para identificar cuál o cuáles requerirían una punción citológica con aguja fina (PAAF), basándose en las características ecográficas de los mismos. Varias sociedades profesionales y grupos de investigadores han propuesto métodos para recomendar en qué nódulos es necesario realizar una PAAF, en base a las características ecográficas[3, 4-6].

Remitimos al lector al capítulo 4 de esta obra, donde se desarrollan las indicaciones de PAAF sugeridas por los sistemas de clasificación de riesgo de malignidad basados en características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos.

Técnica

Es de vital importancia obtener el consentimiento informado por escrito, luego de explicar al paciente el procedimiento y asegurarnos de que lo ha comprendido. En estos tiempos de pandemia por SARS-CoV-2 (Covid 19) también se solicita una declaración jurada de salud, libre de enfermedad.

La anticoagulación no es contraindicación absoluta para realizar una PAAF; sólo lo es si el paciente padece un trastorno hemorrágico grave.

Antes de proceder a punzar, se debe planificar el sector del nódulo que se va a biopsiar específicamente. En nódulos mixtos y quísticos con componentes sólidos tipo papilas en su interior, la porción sólida debe ser el objetivo de la punción. En los nódulos completamente líquidos, voluminosos, la PAAF se realiza también como un gesto terapéutico transitorio al evacuar el líquido y analizarlo a través de su centrifugación.

El uso de anestesia local no es necesario ya que implicaría una inyección extra que causaría las mismas molestias que la aguja de punción propiamente dicha. En algunos casos puede ser necesaria cuando los nódulos se localizan muy profundos en el cuello. Si el paciente lo requiere de igual manera, pueden emplearse anestésicos tópicos del tipo lidocaína gel.

Se efectúa la antisepsia de la piel del paciente con desinfectantes locales y del transductor ecográfico con una espuma detergente de uso específico para la limpieza y desinfección de las superficies de equipamientos médicos (principio activo: cloruro de didecilmetilamonio).

La posición del paciente para realizar el procedimiento es en decúbito dorsal, con una almohada debajo de los hombros para lograr la hiperextensión cervical.

Los elementos necesarios en nuestra mesa de procedimiento son:

- Agujas descartables calibre 21 a 27G (25G la más empleada)
- Jeringa descartable de 10 ml
- Desinfectantes tópicos
- Gasas - Cinta adhesiva
- Portaobjetos
- Alcohol
- Colorantes
- Fijadores
- Microscopio

La localización de los nódulos puede realizarse con guías de aguja adaptadas al transductor o con técnica a mano alzada. Esta última, por un lado, requiere una hábil coordinación ojo-mano, pero por otro permite la redirección de la punta de la aguja dentro del nódulo a porciones más sólidas y menos vascularizadas, mejorando la adecuación de las aspiraciones.

La punción guiada por ecografía se realiza habitualmente mediante una técnica de eje largo, con la aguja alineada en el centro del eje corto de la sonda de ultrasonido (Foto 1). Esta técnica de eje largo permite una visualización completa de la aguja desde la dermis hasta el nódulo tiroideo, permitiendo de esa manera comprobar que su punta está en el sitio deseado, minimizando así la hemorragia por lesión vascular asociada al procedimiento[7] (Foto 2). En muchas ocasiones es necesario emplear un plano más vertical, casi paralelo al transductor, que permite el uso de agujas más cortas y no tiene riesgo de punción de la tráquea, la arteria carótida o la vena yugular. La desventaja de este abordaje es que no puede visualizarse el trayecto completo de la aguja[8], sino que sólo se visualiza un foco ecogénico correspondiente a su punta.

Las PAAF pueden llevarse a cabo por capilaridad o a través de la técnica de aspiración de presión negativa en el émbolo de la jeringa de aspiración. La primera ha demostrado minimizar la ocurrencia de muestras no diagnósticas[9].

El material citológico es obtenido por la punción aspirativa realizada por el ecografista intervencionista y con la participación del patólogo que supervisa la obtención. El patólogo, una vez obtenido el material, se hace cargo de los procedimientos siguientes para verificar la suficiencia de la muestra, que tiene como fin poder informar un resultado con utilidad diagnóstica. El material citológico obtenido por punción se considera suficiente cuando ocupa sólo una parte del pabellón de la aguja (Foto 3), a fin de evitar que la muestra se diluya, por exceso de sangre y/o coloide.



Foto 1. Técnica PAAF de nódulo tiroideo de eje largo, con la aguja alineada en el centro del eje corto del transductor.

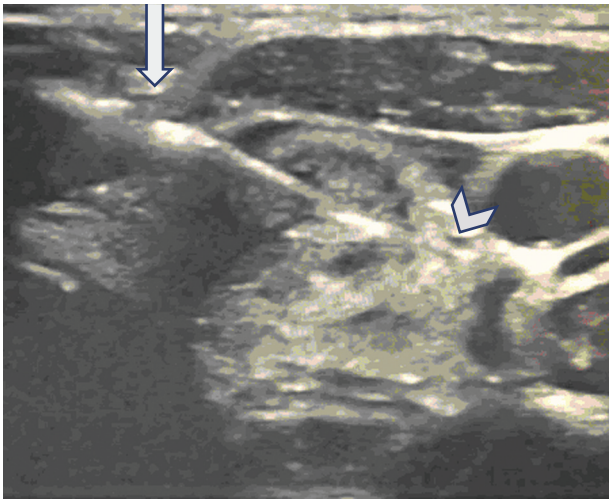


Foto 2. Visualización del trayecto de la aguja (flecha blanca) y de su punta en el centro del nódulo (punta de flecha). Vista axial de ecografía en modo B; nódulo tiroideo derecho.

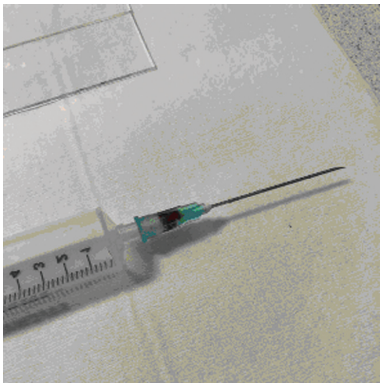


Foto 3. Material en el pabellón de la aguja de PAAF, considerado suficiente.

La presencia del médico patólogo es importante durante el procedimiento para conocer las características ecográficas de la glándula tiroides y las específicas del nódulo que se punza y para determinar la suficiencia del material obtenido (Foto 4).



Foto 4. Médico patólogo en la sala de punción, observando la muestra obtenida en el momento de la PAAF, en el microscopio portátil.

Procesamiento de la muestra

Una vez recogido el material por punción aspirativa, se lo coloca sobre un portaobjeto, realizando un promedio de tres extendidos citológicos (Foto 5). Se desaconseja efectuar extendidos de tipo hematológico, deslizando un portaobjeto sobre otro, ya que este procedimiento tiende a deteriorar las estructuras celulares.

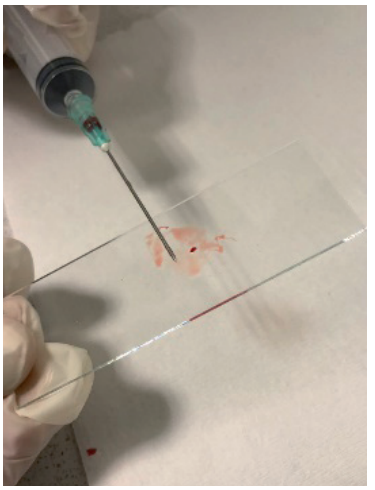


Foto 5. Extendido citológico.

Los extendidos son fijados inmediatamente en alcohol 96° y coloreados con hematoxilina activada (Foto 6). Este procedimiento demora unos pocos minutos.

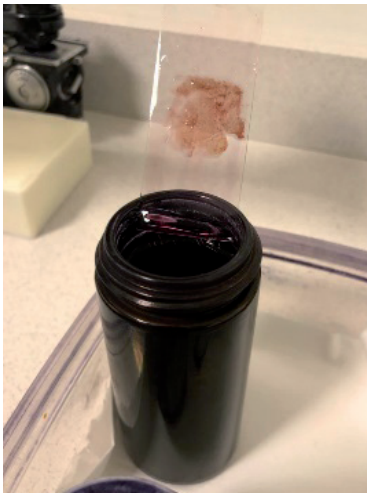


Foto 6. Extendido fijado en alcohol 96° y coloreado con hematoxilina activada.

A continuación, los extendidos son evaluados al microscopio para determinar la suficiencia del material citológico obtenido y decidir si es o no necesario repetir la punción aspirativa, en la búsqueda de mayor cantidad de material.

Si el material es suficiente, se da por concluido el procedimiento. Los extendidos realizados son llevados al laboratorio de patología para su coloración definitiva con hematoxilina eosina y posterior estudio microscópico[10].

Suficiencia de material

La definición de material citológico suficiente es variable. La representatividad de la muestra debe evaluarse en un contexto clínico e imagenológico, de allí la importancia del trabajo en equipo del médico ecografista y del médico patólogo, a fin de lograr los mejores resultados[11, 12] (Foto 7).

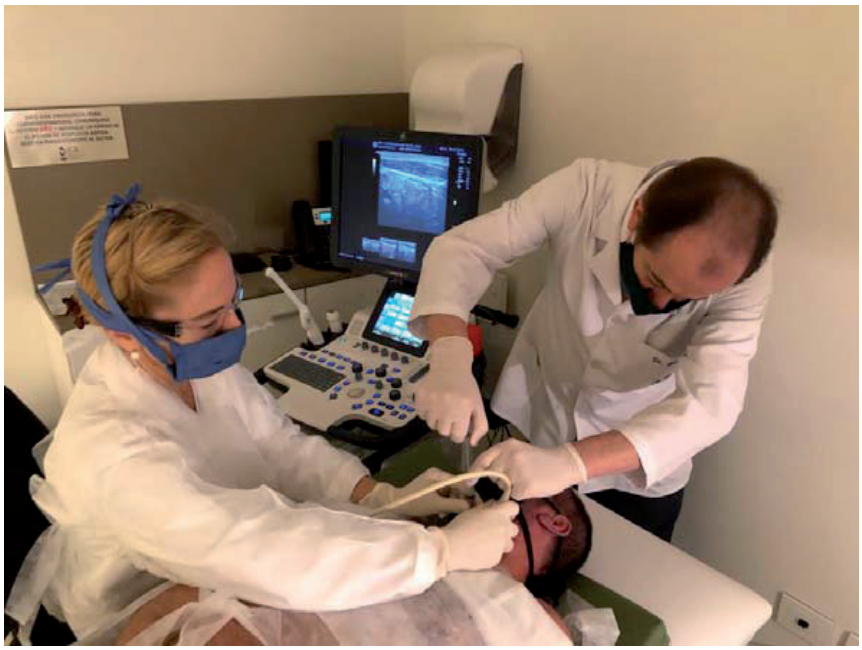


Foto 7. Trabajo en equipo: médico ecografista junto a médico patólogo.

Es muy importante considerar los siguientes ítems, a fin de obtener un material adecuado para estudio citológico:

- Adecuada selección de las zonas a punzar del nódulo en estudio
- Evitar la dilución del material por exceso de sangre y/o material

coloide, muchas veces como consecuencia de un exceso en la presión negativa ejercida durante la aspiración

• Fijación inmediata del material

Complicaciones del procedimiento de punción

La hemorragia es una de las complicaciones posibles. Pueden ocurrir pequeños hematomas o equimosis cutáneas en el sitio de entrada de la aguja, que se controlan sólo con compresión directa del sitio. Pero también pueden darse a nivel intratiroideo (dentro del nódulo objetivo de la biopsia) o a nivel peritiroideo. Son excepcionales los grandes hematomas, productores de compresión traqueal y obstrucción de la vía aérea. La tasa de hemorragia post-PAAF es de 1.9-6% de acuerdo con Polyzos y Anastasilakis[13] y tiene relación directa con el mayor calibre de la aguja empleada.

El dolor local también puede ocurrir, pero suele ser de corta duración, fácilmente controlado con analgésicos comunes.

Dentro de las raras complicaciones podemos mencionar la infección, la lesión traqueal y el daño del nervio laríngeo recurrente.

Aunque la PAAF de los nódulos tiroideos se describió hace más de 60 años, esta técnica no contó con amplia aceptación hasta principio de los años ochenta. Este retraso se debió al temor de la introducción percutánea de una aguja en una tumoración maligna que pudiera favorecer su diseminación y siembra en el trayecto de la aguja, riesgo que hoy ha sido descartado[7, 12].

Bibliografía

1. Henrichsen T. Fine-needle aspiration for thyroid nodules. En Gharib H (Ed). Thyroid Nodules. Diagnosis and management. Rochester, USA: Springer. 2018; pp. 81-87.
2. Guth S, Theune U, Aberle J y col. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest 2009; 39: 699-706.
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules, 2016 update. Endocr Pract. 2016; 22: 622-639.
4. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017; 6: 225-237.

5. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, Lim HK, Moon WJ, Na DG, Park JS, Choi YJ, Hahn SY, Jeon SJ, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kwak JY, Lee CY, Lee HJ, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Park SW, Sung JY, Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. Korean J Radiol. 2016; 17: 370-395. Disponible en: https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370 (Consultado el 26/05/2020).
6. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology 2005; 237: 794-800.
7. Guo HQ, Zhang ZH, Zhao H, Niu LJ, Chang Q, Pan QJ. Factors influencing the reliability of thyroid fine-needle aspiration: analysis of thyroid nodule size, guidance mode for aspiration and preparation method. Acta Cytol 2015; 59: 169-74.
8. Blando A. Ecografía de cuello: Tiroides, Paratiroides, Salivales, Ganglios linfáticos y Otras neoplasias. 2ª Edición. Ediciones Journal; Buenos Aires, 2017.
9. Romitelli F, Di Stasio E, Santoro C, Iozzino M, Orsini A, Cesareo R. A comparative study of fine needle aspiration and fine needle non-aspiration biopsy on suspected thyroid nodules. Endocr Pathol 2009; 20: 108-13.
10. Cordes M et al. Fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules. Nuklearmedizin 2018; 57: 211-5.
11. Pinto-Blázquez J, del Valle-Manteca A, Solera-Arroyo JC et al. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. Rev Soc Otorrinolaringología Castilla Leon Cantab La Rioja 2014; 5: 66-74.
12. Pimienta CI et al. Punción aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos. Enferm Inv (Ambato). 2017; 2: 77-86.
13. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Systematic review of cases reporting blood extravasation- related complications after thyroid fine-needle biopsy. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2010; 39: 532-41.

Capítulo 10

SISTEMA BETHESDA DE CITOLOGÍA TIROIDEA DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN

Oscar Brunás
Melisa Brunás
Anabela Brunás

Los nódulos tiroideos se diagnostican cada vez con mayor frecuencia. El gran desarrollo tecnológico de los ecógrafos permite actualmente identificar nódulos desde los 2 mm en su máxima dimensión, y proveen varias características imagenológicas que permiten estimar el riesgo de una patología maligna. Con este método diagnóstico la prevalencia de cáncer tiroideo se eleva a casi el 13%[1]. Algunos autores han demostrado una mayor proporción de carcinomas entre los nódulos hallados de forma incidental en pruebas de imágenes por otras patologías, alcanzando en estos casos una prevalencia de hasta el 17%[2].

Está ampliamente demostrado en la literatura que la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es el método más útil para el estudio del nódulo tiroideo, seleccionando los pacientes que son candidatos a tratamiento quirúrgico, de entre otros que pueden continuar con controles ecográficos periódicos. Es una técnica no invasiva, de bajo costo y muy escasa morbilidad. Las complicaciones principales, pero de muy baja frecuencia, son el dolor local y el hematoma post punción. Es por ello importante evaluar previamente al paciente sobre la eventual presencia de alteraciones de la hemostasia[3].

La combinación de ambos métodos diagnósticos –PAAF bajo guía ecográfica– ha optimizado significativamente el diagnóstico de los nódulos tiroideos.

El médico patólogo se encuentra junto al médico ecografista durante el procedimiento de la PAAF. El material obtenido durante la punción

aspirativa se extiende sobre portaobjetos, se fija en alcohol 96° y a continuación se colorea con hematoxilina activada. Dicho material se observa al microscopio para determinar la suficiencia de células para el estudio diferido. Se valora principalmente la presencia de coloide y el número de células con su patrón morfológico[4]. Si el material evaluado por el médico patólogo no fuera suficiente, se procede a repetir la punción aspirativa de la misma manera.

En 2007, el Instituto Nacional del Cáncer convocó a expertos con el objetivo de definir una terminología homogénea para los informes de citología tiroidea y que ésta transmitiera información sobre el riesgo de la presencia de una neoplasia maligna. De esta convocatoria surgió el Sistema Bethesda para el reporte de la citopatología tiroidea, que fue ampliamente adoptado por la comunidad médica. Dicho sistema fue actualizado en 2016, en un Simposio organizado durante el Congreso Internacional de Citología, en Yokohama (Japón)[5-8].

La citología de un nódulo tiroideo se clasifica en una de las seis categorías del Sistema Bethesda, con sus respectivos riesgos de malignidad (Tabla 1).

Tabla 1. Categorías diagnósticas del Sistema Bethesda, riesgo de malignidad y recomendaciones para el manejo clínico[9, 10-22]

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad %	Manejo habitual[a]
Insatisfactoria o No diagnóstica	6 - 10[b]	Repetir PAAF bajo guía ecográfica
Benigna	0 - 3[c]	Seguimiento clínico-ecográfico
Atipia de significado indeterminado o Lesión folicular de significado indeterminado (AUS-FLUS)	~10 - 30[d]	Repetir PAAF, test molecular o lobectomía
Neoplasia folicular[e] o Sospechosa de neoplasia folicular	25 - 40[f]	Test molecular, lobectomía
Sospechosa de malignidad	50 - 75	Tiroidectomía o lobectomía[g, h]
Maligno	97 - 99	Tiroidectomía o lobectomía[h]

[a] El manejo actual puede depender de otros factores (por ejemplo: clínicos, ecográficos) además de la interpretación citológica de la PAAF.

[b] El riesgo de malignidad varía según el tipo/estructura del nódulo (sólido *vs.* mixto ≥50% quístico). Los aspirados no diagnósticos de nódulos sólidos se asocian a mayor riesgo de malignidad comparados con aquellos con ≥50% de cambios quísticos y características ecográficas de bajo riesgo[10, 11, 12].

[c] Estimación extrapolada de estudios que muestran correlación entre el nódulo biopsiado y el seguimiento de la patología quirúrgica[13, 16].

(Continúa)

[d] Estimación extrapolada de datos histopatológicos de grandes cohortes (incluidas las PAAFs atípicas repetidas) y meta-análisis de la literatura posterior a 2007[13, 17-20].
[e] Incluye casos de neoplasia folicular con rasgos oncocíticos (neoplasia de células de Hürthle).
[f] Estimación extrapolada de datos histopatológicos de grandes cohortes y meta-análisis de la literatura posterior a 2007[21, 22].
[g] Algunos estudios han recomendado análisis moleculares para valorar el tipo de procedimiento quirúrgico (lobectomía *vs.* tiroidectomía total).
[h] En el caso de "sospecha de tumor metastásico" o una interpretación "maligna" sugiriendo tumor metastásico,la cirugía puede no estar indicada.

La aparición de la Neoplasia Folicular no Invasiva con Citología Tipo Papilar (NIFTP), generó cierta modificación en la sensibilidad del método (Tabla. 2).

Tabla 2. Cambios anticipados en el riesgo implícito de malignidad de las categorías diagnósticas del Sistema Bethesda y recomendaciones para comentarios, debido al diagnóstico de "Neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP)" en biopsias quirúrgicas[9, 23-28]

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad con NIFTP (%)[a]	Nota opcional[b]
Insatisfactoria o No diagnóstica	Sin cambios significativos	Ninguna
Benigna	Sin cambios significativos	Ninguna
Atipia de significado indeterminado o Lesión folicular de significado indeterminado (AUS-FLUS)	6 - 18	Ninguna
Neoplasia folicular o Sospechosa de neoplasia folicular	10 - 40	El seguimiento histopatológico de estos casos incluye adenoma folicular, carcinoma folicular y variante folicular de carcinoma papilar tiroideo, incluyendo su contrapartida indolente, recientemente descriptta, NIF TP.
Sospechosa de malignidad	45 - 60	Los hallazgos citomorfológicos son sospechosos para variante folicular de carcinoma papilar tiroideo y su contrapartida indolente, recientemente descripta. NIF TP.
Maligno	94 - 96	Una pequeña proporción de casos (~3-4%) diagnosticados como malignos –compatible con carcinoma papilar tiroideo– pueden resultar NIF TP en el examen histipatológico.

[a] Los cambios en el riesgo de malignidad del Sistema Bethesda debidos al diagnóstico de NIF TP se basan en un número limitado de estudios retrospectivos[23-26].
[b] Ref.[27, 28].

Categoría I: No diagnóstica / Material Insuficiente

Las punciones que se incluyen dentro de esta categoría son debido a problemas en la cantidad y/o calidad del material, lo cual a su vez está relacionado con las características del nódulo en estudio. Suelen ser debidas a punciones con abundante material hemático, bajo número de células epiteliales y/o inadecuado proceso de fijación.

Para evitar que ocurran estas situaciones, en nuestro Servicio el médico patólogo está siempre presente junto al médico ecografista al momento de la punción, y en el mismo acto determina si el material aspirado alcanza para ser estudiado por diferido.

Categoría II: Benigna

Se incluyen dentro de esta categoría lesiones con muy bajo riesgo de malignidad.

La entidad más frecuente es la hiperplasia multinodular, cuya citología se caracteriza por extendidos con láminas celulares epiteliales bidimensionales, de morfología y tamaño variables. Las mismas exhiben núcleos redondeados y/u ovoides de pequeño o mediano tamaño, monomorfos, de cromatina granular fina o compacta, situados con regularidad en citoplasmas de variada amplitud y coloración acidófila (Figura 1). Dependiendo de la zona punzada, es posible encontrar signos de hemorragia antigua y/o reciente, inflamación crónica, macrófagos, cristales de colesterol y calcificaciones.

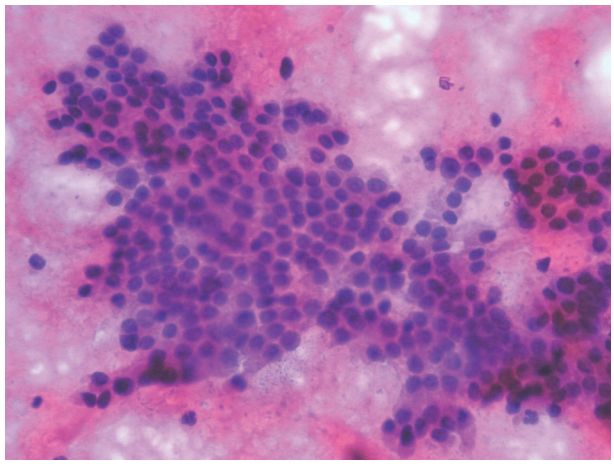


Figura 1. PAAF de nódulo folicular benigno. Se observan extendidos con abundante coloide y placas de células epiteliales foliculares típicas, en colgajos bidimensionales. Tinción con HE, magnificación 400x.

Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

Otros diagnósticos dentro de la categoría II son la tiroiditis crónica (de Hashimoto); granulomatosa (de De Quervain), de Riedel y aguda.

La PAAF de la tiroiditis de Hashimoto se encuentra compuesta predominantemente por población difusa de linfocitos mayormente pequeños, junto a agregados focales de centrocitos y centroblastos, configurando centros germinales. Se agrega variado número de células epiteliales foliculares oxífilas, con citoplasma amplios y acidófilos, y núcleos aumentados de tamaño, algunos con discreta atipia. El coloide es usualmente escaso o ausente[9, 10] (Figura 2).

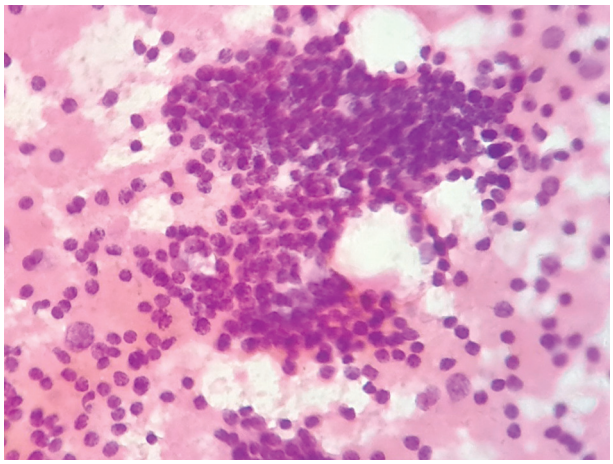


Figura 2. PAAF de tiroiditis de Hashimoto. Se observan extendidos con predominio de linfocitos pequeños, con variado componente de centros germinales y células epiteliales oncocíticas. Tinción con HE, magnificación 400x.

Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

Por otra parte, la PAAF de la tiroiditis granulomatosa (subaguda, de De Quervain) se caracteriza por la presencia de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas, células gigantes multinucleadas, células epitelioides y células foliculares con o sin metaplasia oncocítica[11] (Figura 3).

La tiroiditis de Riedel, una forma infrecuente, resulta en fibrosis densa y progresiva de la glándula y de los tejidos adyacentes. En general, ofrece extendidos hipocelulares, de tipo mesenquimático, con ocasional y discreto componente inflamatorio crónico. Usualmente no se identifican células epiteliales foliculares o coloide.

Con respecto a la tiroiditis aguda, su causa es infecciosa, presentándose generalmente en pacientes inmunodeprimidos. Citológicamente se observan numerosos leucocitos polimorfonucleares, fibrina y macrófagos. Se identifican además ocasionales células epiteliales foliculares reactivas.

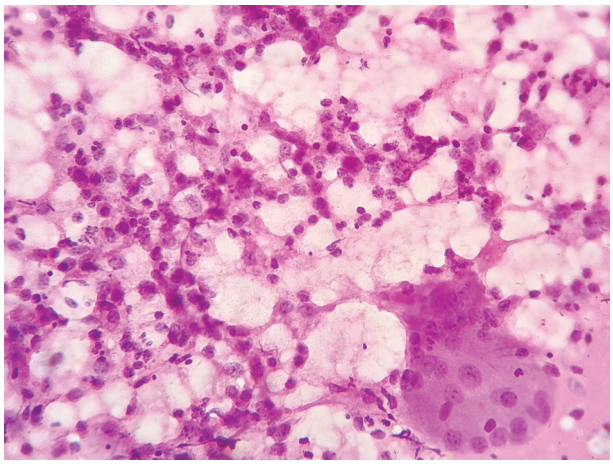


Figura 3. PAAF benigna de tiroiditis granulomatosa. Se observan extendidos con celularidad mixta (leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas, células gigantes multinucleadas, células epitelioides y células foliculares con o sin metaplasma oncocítica). Tinción con HE, magnificación 400x.
Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

Por último, los quistes coloides suelen tener escaso contenido epitelial. El estudio ecográfico previo es muy útil para determinar la naturaleza del quiste y detectar la eventual presencia de áreas sólidas, las cuales se deberán punzar selectivamente. La PAAF permite, en caso de ser posible, la evacuación del contenido líquido del quiste. Este material se estudia previo proceso de centrifugación, mostrando el sedimento obtenido variado número de histiocitos y células epiteliales foliculares, muchas de éstas con cambios degenerativos.

Categoría III: Atipia de significado indeterminado / Lesión folicular de significado indeterminado (AUS - FLUS)

Corresponden a muestras con un riesgo de malignidad entre 6 y 18%.

El motivo por el que una citología se considera indeterminada puede ser por la presencia de: a) alteraciones nucleares focales o leves similares a las encontradas en el carcinoma papilar, pero insuficientes para hacer un diagnóstico de mayor sospecha (AUS - *Atypia of Undetermined Significance);* b) extendidos con variado número de células epiteliales foliculares, dispuestas en forma aislada y en colgajos, algunos configurando microfolículos. Exhiben núcleos de variados tamaños, dispuestos con superposición y patrón sincicial en citoplasmas de diferentes amplitudes. Dichas características morfológicas hacen sospechar la posibilidad de una proliferación epitelial folicular clonal (FLUS - *Follicular Lesion of Undetermined Significance)* (Figuras 4 y 5).

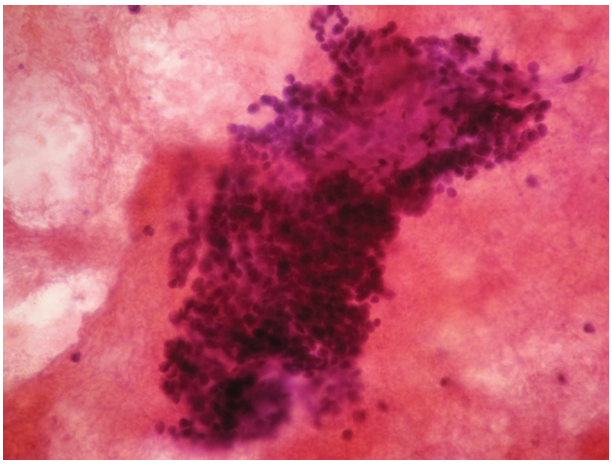


Figura 4. PAAF Categoría III-FLUS. Colgajo de células epiteliales foliculares con marcada superposición nuclear en patrón sincicial. Tinción con HE, magnificación 400x.

Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

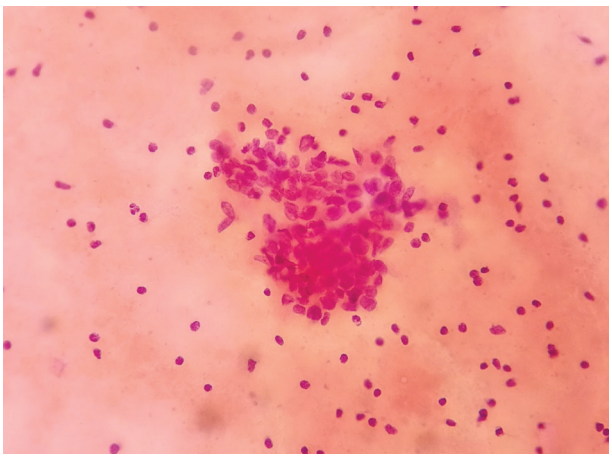


Figura 5. PAAF Categoría III-AUS.Presencia de células epiteliales tipo papilar en tiroiditis crónica. Tinción con HE, magnificación 400x.

Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

En el congreso LATS 2017, Laudi y col. presentaron el riesgo de malignidad de los casos Bethesda III, mostrando que los clasificados como AUS tienen significativamente más riesgos que los FLUS (33.3% vs 0%; P< 0,01). En ese mismo congreso, Eleonora Horvath presentó 269 nódulos con Bethesda III, 7,2% de una casuística de 3.738 PAAF, de las cuales resultaron 47 AUS y 222 FLUS[12].

En nuestra Unidad de Tiroides (Rosario, Argentina), identificamos 117 nódulos con PAAF que posteriormente fueron operados. De estos

casos, las punciones diagnosticadas como Bethesda III representaron el 22,1% de las cirugías, de las cuales 5 resultaron cáncer (19,2%) en el estudio diferido de la pieza quirúrgica.

Frente a un diagnóstico de Categoría III, la conducta indicada es la de repetir la PAAF a un intervalo apropiado, ya que solo 10-30% de estas lesiones se volverán a clasificar, en una segunda punción, como AUS/FLUS[13].

Categoría IV: Neoplasia folicular / Sospechosa de neoplasia folicular

Las citologías clasificadas como Bethesda IV se definen como sospechosas de una neoplasia folicular, elevando el riesgo de carcinoma tiroideo al 10-40%.

El material citológico de estas lesiones se caracteriza por una abundante celularidad folicular, de patrón microfolicular y escaso coloide, La PAAF no distingue entre un adenoma y un carcinoma folicular, por lo que es necesario el estudio histológico para precisarlo, ya que éste es el único instrumento que permite determinar los criterios de malignidad (invasión de la cápsula del tumor y/o embolización vascular sanguínea, intra y/o extracapsular)[14].

Categoría V: Lesión sospechosa de malignidad

Incluye lesiones con datos citológicos altamente sospechosos de malignidad, pero no suficientes para diagnóstico de certeza. Incluye lesiones sospechosas de carcinoma papilar (el 75% son variantes foliculares de carcinoma papilar), lesiones sospechosas de carcinoma medular, y otro tipo de lesiones malignas (linfoma, metástasis).

Las citologías clasificadas como Bethesda V tienen una alta sospecha de malignidad, la cual se ubica entre 45 y 60% de los nódulos tiroideos clasificados en esta categoría.

Categoría VI: Maligno

Incluye casos con características citológicas concluyentes de malignidad (94 a 96% de positividad en los nódulos incluidos en esta categoría), dentro de las que se incluyen el carcinoma papilar y sus variantes, el carcinoma medular, el carcinoma anaplásico, los linfomas y las metástasis.

En su forma usual, el carcinoma papilar suele mostrar extendidos con abundante celularidad y variada formación de papilas, con escaso coloide, mostrando las células núcleos de mediano tamaño, con plegamientos de membrana, cromatina en vidrio esmerilado y espaciadas vacuolas de inclusión, dispuestos con superposición y patrón sincicial en citoplasmas de moderada amplitud y coloración acidófila clara. Se observan cuerpos de psammoma hasta en el 50% de los casos (Figura 6).

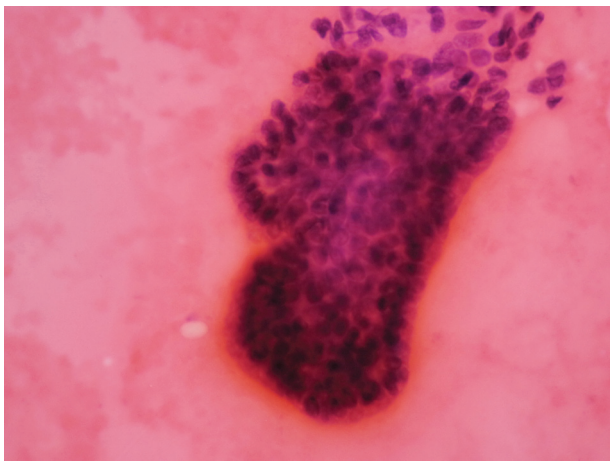


Figura 6. PAAF categoría VI. Colgajo de carcinoma papilar de tiroides. Coloración HE, magnificación 400x.
Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

En el caso del carcinoma medular se observan con frecuencia numerosas células poco cohesivas, con núcleos redondeados u ovoides de mediano tamaño, levemente pleomorfos, con cromatina granular, "en sal y pimienta", situados excéntricamente en citoplasmas de discreta amplitud y coloración acidófila clara y homogénea (Figura 7).

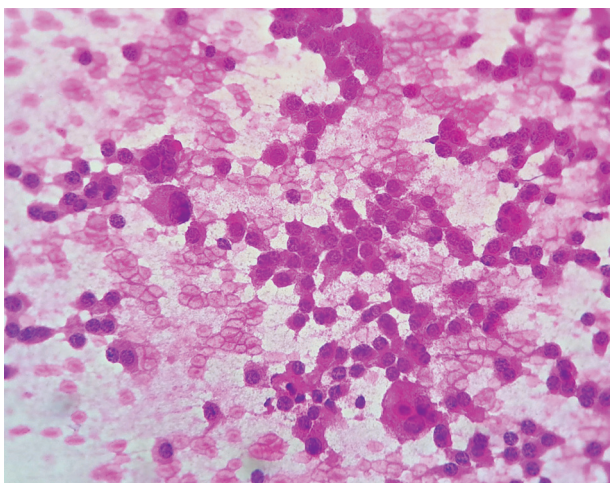


Figura 7. PAAF carcinoma medular. Presencia de numerosas células epiteliales poco cohesivas, de rasgos plasmocitoides. Coloración HE, magnificación 100X.
Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

A modo de **conclusión**, la PAAF de tiroides presenta limitaciones, tal como las generadas por lesiones pequeñas, fibrosas y calcificadas. El trabajo en conjunto entre médico ecografista y médico patólogo permite superar estas dificultades del método, logrando una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Bibliografía

1. Papini E, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1941-6.
2. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavit D, Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine needle aspiration. J Ultrasound Med 2005; 24: 629-34.
3. ordes M. et al. Fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules. Nuklearmedizin 2018; 57: 211-15.
4. Pinto-Blázquez J, del Valle-Manteca A, Solera-Arroyo JC, Cuesta-Martínez L, Ursúa Sarmiento I, Baizán-García MJ. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. Rev Soc Otorrinolaringología Castilla Leon Cantab La Rioja 2014; 5(8): 66-74.
5. Cibas E, Ali S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2009; 19: 1159-65.
6. Ali S. Thyroid Cytopathology: Bethesda and Beyond. Acta Cytologica 2011; 55: 4-12.
7. Cibas E, Ali S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132: 658-65.
8. Ali S, Cibas E (Editors). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, Second Edition. Springer; Chams, Switzerland, 2018.
9. Thomas T, Sreedharan S, Khadilkar U et al. Clinical, biochemical & cytomorphologic study on Hashimoto's thyroiditis. Indian J Med Res 2014; 140: 729-35.
10. Chandanwale SS, Nair R, Gambhir A et al. Cytomorphological spectrum of thyroiditis: a review of 110 cases. J Thyroid Res 2018: 5246516.
11. Lamichaney R, Sherpa M, Das D, Bhutia CT, Laishram S. Fine needle aspiration of De Quervain's thyroiditis (subacute granulomatousthyroiditis): a cytological review of 20 cases. J Clin Diagn Res 2017; 11: EC09-EC11.
12. XVI Congreso Latinoamericano de Tiroides. Río de Janeiro, 15-18 de junio de 2017.
13. Baloch ZW, Alexander EK, Gharib H, Raab SS. Chapter 1. En: Ali SZ, Cibas ES, (eds). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. New York; Springer; 2010: Pp 1-4.
14. Baloch ZW, Fkeisher S, LiVolsi VA et al. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol 2002; 26: 41-4.

Capítulo 11

NEOPLASIA FOLICULAR NO INVASIVA CON CARACTERÍSTICAS NUCLEARES DE TIPO PAPILAR (NIFTP)

Oscar Brunás
José Luis Novelli
Melisa Brunás
Anabela Brunás

En los últimos años, las investigaciones en patología tiroidea se han focalizado en la revisión de los carcinomas papilares tiroideos (CPT) variante folicular encapsulados que no presentan invasión capsular o vascular.

Con la publicación, en el año 2016, del artículo *Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors*, cuyo primer autor es Yuri E. Nikiforov, médico patólogo del Departamento de Patología de la Universidad de Pittsburgh, junto a un grupo multidisciplinario de expertos de todo el mundo, se introdujo la entidad denominada "Neoplasia folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP)", en reemplazo del "Carcinoma papilar tiroideo variedad folicular encapsulado", con el objetivo de enfatizar el bajo potencial de malignidad de estos tumores, reducir el sobretratamiento y orientar sobre el seguimiento de los mismos. En el estudio se reunieron 210 pacientes con CPT variante folicular encapsulado, que incluían tumores invasivos y no invasivos. Se analizó con detalle el historial clínico de cada individuo y se detectó que aquellos pacientes que habían tenido lesiones encapsuladas o bien delimitadas, sin evidencia de infiltración capsular o vascular, no presentaron recidivas del tumor en un período promedio de seguimiento de trece años. Los otros, en cambio, sí habían sufrido recurrencias[1]. Similares resultados habían sido obtenidos previamente por Piana y col.[2]. Por lo tanto, NIFTP presentaría un comportamiento biológico indolente.

La mayoría de las NIFTP se presentan entre la cuarta y sexta década de vida y se estima que esta entidad, antes llamada "carcinoma papilar variedad folicular encapsulada", representa entre 10 y 20% de todos los cánceres tiroideos en Europa y Estados Unidos[1]. En este sentido, en nuestra experiencia, hemos considerado la recomendación de la *American Thyroid Association* (ATA) de revisar los CPT variante folicular operados, para identificar las NIFTP. Adaptamos los informes a la nueva clasificación y publicamos las características clínico-patológicas y de seguimiento de nuestra casuística de pacientes con y sin NIFTP[3]. En nuestra experiencia, las NIFTP representaron casi el 20% de los CPT variante folicular.

- Para el diagnóstico de NIFTP se requieren criterios anatomopatológicos estrictos: lesión estructuralmente encapsulada o bien delimitada (Figura 1)
- crecimiento de patrón folicular
- ausencia de papilas verdaderas con ejes fibrovasculares
- ausencia de cuerpos de psammoma
- <30% de crecimiento sólido, trabecular o insular
- *score* nuclear 2-3 (características nucleares de carcinoma papilar tiroideo) (Figura 2)
- ausencia de invasión capsular y/o vascular
- ausencia de necrosis tumoral
- ausencia de alta actividad mitótica (mayor o igual a tres mitosis en 10 campos de gran aumento).

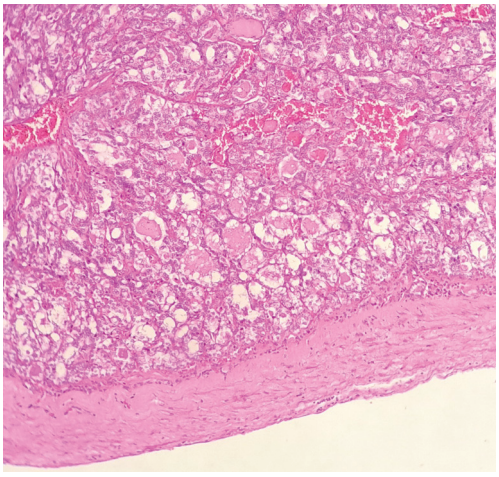


Figura 1. NIFTP. Lesión de patrón arquitectural folicular, delimitada por una cápsula fibrosa. Tinción con HE, magnificación 100x.
Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

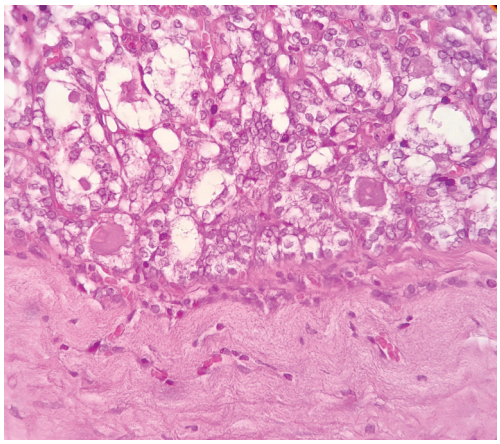


Figura 2. NIFTP. Núcleos con características citológicas de tipo papilar. Tinción con HE, magnificación 400x.
Fuente: Archivo privado del Laboratorio de Patología. Rosario, Argentina.

NIFTP en punción aspirativa con aguja fina

En 2016, Faquin y col. evaluaron el impacto potencial de las NIFTP en el riesgo de malignidad que establecen las categorías diagnósticas del sistema Bethesda, estudiando la proporción de NIFTP en las distintas categorías (0,2%, 0,4%, 5%, 9,9%, 17,6% y 2,6% para Bethesda I, II, III-AUS, III-FLUS, IV y V-VI, respectivamente). Los autores concluyeron que esta reclasificación histológica tiene un impacto significativo en el riesgo de malignidad de las categorías indeterminadas (III) del sistema Bethesda[4]. Debido a los efectos de esta recategorización en la tasa de malignidad y en los algoritmos de manejo clínico, resulta imperativo explorar si la punción citológica con aguja fina (PAAF) podría diferenciar entre una NIFTP de un CPT y de un adenoma folicular (AF). Por su parte, el AF es una entidad que comparte similar apariencia morfológica con las NIFTP[5]. Los AF son bien circunscriptos, parcial o totalmente encapsulados y compuestos por folículos que pueden estar organizados en varios patrones de crecimiento (microfolicular, macrofolicular, trabecular, etc.) y carecen de las características nucleares del CPT[6]. Bizarro y col. también hacen referencia a que esta reclasificación puede tener repercusiones en el diagnóstico de Bethesda. En su trabajo, la mayoría de las NIFTP aparece desprovista de pseudo-inclusiones nucleares y estructuras papilares, permitiendo así el diagnóstico, en estos casos, de lesiones de tipo folicular. Por otro lado, para estos autores, el tamaño nuclear y los colgajos microfoliculares pueden sugerir la discriminación entre NIFTPs y los carcinomas papilares variante folicular invasivos[7].

Zhao y col. (2017) correlacionaron los hallazgos citológicos, histológicos y moleculares de 97 casos originalmente diagnosticados con CPT y observaron que, aunque la clasificación Bethesda no identificó claramente a las NIFTP de las no NIFTP, las NIFTP fueron mayormente clasificadas como Bethesda III (atipia o lesión de significado indeterminado) o IV (sospechosas de neoplasia folicular) en comparación con las neoplasias infiltrativas, mayoritariamente clasificadas con Bethesda V y VI[8].

Aunque algunos autores mostraron que en el material citológico se han manifestado características estadísticamente significativas para NIFTP, CPT y AF, por ahora la confirmación diagnóstica de NIFTP puede hacerse únicamente mediante la escisión quirúrgica, con estudio histomorfológico completo de la lesión, al igual que para la distinción entre adenoma y carcinoma folicular. Por lo tanto, no es posible aún el diagnóstico citológico de NIFTP mediante PAAF[9].

Mutaciones asociadas a la NIFTP

En cuanto al análisis molecular de estas lesiones, aunque los estudios publicados hasta el momento incluyeron un número limitado de muestras, se ha demostrado que la mayoría es conducida por alteraciones genéticas clonales, por lo cual pueden definirse como neoplasias y no como proliferaciones hiperplásicas. Si bien los NIFTP presentan características citológicas de carcinoma papilar, no estarían asociados a mutaciones *BRAF V600E.* En lugar de ello, se ha demostrado que estos tumores presentan mutaciones del gen *RAS,* las cuales se asocian a tumores tiroideos de patrón folicular como el AF y el carcinoma tiroideo de tipo folicular[10-12].

¿Hemos sobretratado a los pacientes con NIFTP?

Es importante recordar que antes de la reclasificación, estos tumores solían ser tratados como carcinomas según el protocolo vigente (cirugía y posterior ablación en la mayoría de los casos). Es comprensible dudar si el buen pronóstico se debe a la propia naturaleza histológica de las NIFTP o si se debe al tratamiento recibido. ¿Habremos exagerado en el seguimiento de los mismos? En nuestra experiencia, todas las NIFTP fueron tratadas con tiroidectomía total; inclusive hemos realizado vaciamientos ganglionares del compartimiento central en 4/21, operados entre 2002 y 2006. En esa época, la conducta terapéutica ante un caso de un CPT era realizar tiroidectomía total y vaciamiento profiláctico del compartimiento anterior homolateral. En más de 5 años de seguimiento no hemos registrado recurrencias. Además, la mayoría de nuestros pacientes recibieron una dosis ablativa de I^{131} post cirugía, ratificando el sobretratamiento en los hoy conocidos NIFTP. Así, en nuestra experiencia

hemos distinguido un 20% de NIFTP que originalmente fueron sobretratados y sobrecontrolados como cánceres; y en ninguno de los casos se detectaron recurrencias ni muertes, no siendo posible distinguir si el buen pronóstico se debe a la naturaleza de estas neoplasias o al tratamiento realizado.

Xu y col. (2017) estudiaron el seguimiento de 79 NIFTP de gran tamaño (entre 4 y 8 cm), de los cuales la mitad no había recibido dosis ablativa posquirúrgica, sin evidencias de recurrencias en toda la cohorte, con seguimientos que superaron los 11 años en algunos casos[13]. Por su parte, Ganly y col. (2015) con seguimientos similares y sin dosis ablativas tampoco registraron recurrencias en los casos estudiados[14].

Según algunos autores, esta reclasificación reducirá la incidencia de CPT, pero como contrapartida, se incrementarán los porcentajes de factores histológicos desfavorables de CPT, porque las NIFTP fueron parte de lo que históricamente se incluía como CPT. Wong y col. (2017) detectaron 94 NIFTP en 348 casos diagnosticados como CPT (27%); al excluirlos como carcinomas, en los restantes CPT se incrementó significativamente la tasa de ciertas características del CPT, como la invasión extratiroidea (del 19% al 26%), la invasión linfovascular (del 27% al 37%) y las metástasis ganglionares (del 19% al 26%) [todas con $P<0,05$]. Por último, se supone que aunque la tasa de sobrevida del CPT es muy alta, la exclusión de los NIFTP en el análisis no debería cambiar significativamente este pronóstico[15].

En conclusión, el médico patólogo es el único que puede diagnosticar una NIFTP, realizando una evaluación histológica completa del tumor. El endocrinólogo, que conoce la conducta benévola de una NIFTP, debe informar al paciente que el tumor resecado no es un carcinoma, y por ende, no debe indicarse una dosis ablativa con I^{131}. Cuando las pruebas diagnósticas preoperatorias (imágenes, citología, pruebas moleculares) avancen en este sentido, realizar una hemitiroidectomía para una NIFTP será suficiente, aun para tumores grandes (>40 mm).

Bibliografía

1. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyoid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. JAMA Oncol 2016; 2: 1023-9.
2. Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, Gardini G, Tallini G, Rosai J. Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 2010; 34: 868-72.
3. Brunás O, Novelli JL, Batallés S. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary nuclear characteristics: Clinicopathologic features and follow-up. Arch Head Neck Surg 2019; 47: e20180038.

4. Faquin WC. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Cancer Cytopathol 2016; 124: 181-7.
5. Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. Modern Pathol 2016; 29: 698-707.
6. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular patterned lesions of the thyroid. J Clin Pathol 2007; 60: 244-50.
7. Bizzarro T, Martini M, Capodimonti S et al. Young investigator challenge: the morphologic analysis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on liquid-based cytology: some insights into their identification. Cancer Cytopathol 2016; 124: 699-710.
8. Zhao L, Dias-Santagata D, Sadow PM, Faquin WC. Cytological, molecular, and clinical features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features versus invasive forms of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Cancer Cytopathol 2017; 125: 323-31.
9. Brandler TC, Zhou F, Liu CZ, Cho M et al. Can noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features be distinguished from classic papillary thyroid carcinoma and follicular adenomas by fine-needle aspiration? Cancer Cytopathol 2017; 125: 378-88.
10. Rivera M, Ricarte-Filho J, Jeff Knauf et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. Mod Pathol 2010; 23: 1191-200.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014; 159: 676-90.
12. Howitt BE, Paulson VA, Barletta JA. Absence of BRAF V600E in non-infiltrative, non-invasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Histopathology 2015; 67: 579-82.
13. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T et al. Outcome of large noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). Thyroid 2017; 27: 512-7.
14. Ganly I, Wang L, Tuttle RM et al. Invasion rather than nuclear features correlates without come in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. Hum Pathol 2015; 46: 657-64.
15. Wong KS, Strickland KC, Angell TE et al. The Flip Side of NIFTP: an increase in rates of unfavorable histologic parameters in the remainder of papillary thyroid carcinomas. Endocr Pathol 2017; 28: 171-6.

Capítulo 12

DOSAJE DE TIROGLOBULINA Y CALCITONINA EN LAVADO DE AGUJA DE PUNCIÓN CITOLÓGICA DE GANGLIO LINFÁTICO CERVICAL. CORRELACIÓN CITO-BIOQUÍMICA

Oscar Brunás
Gustavo Dip
Anabela Brunás
Melisa Brunás

TIROGLOBULINA

La tiroglobulina (TG) es una glicoproteína que interviene en la síntesis y el almacenamiento de las hormonas tiroideas. Es sintetizada por las células foliculares de la glándula tiroides, así como por células de carcinomas tiroideos diferenciados (CDT), dentro de los cuales se encuentran el carcinoma papilar y el carcinoma folicular. Es por esto que la detección de niveles séricos postoperatorios de TG elevados o en ascenso, pueden indicar persistencia tumoral, recidiva o la presencia de metástasis[1].

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endócrina más frecuente, con una incidencia que ha aumentado un 50% en los últimos 25 años. De los carcinomas tiroideos, el carcinoma papilar (CPT) representa 75-90% del total. Si bien el pronóstico suele ser favorable, el curso puede complicarse ante la aparición de metástasis loco-regionales en hasta 5-20% de los casos y, más raramente, a distancia. Por este motivo, es indispensable el seguimiento a largo plazo en pacientes con CDT luego del tratamiento inicial[2].

La ecografía cumple un rol importante en el estudio de ganglios linfáticos cervicales de pacientes con CDT. Ante una imagen sospechosa por ecografía, la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es el método de elección para confirmación diagnóstica de metástasis en ganglios

linfáticos cervicales. Sin embargo, su utilidad se ve limitada por la presencia de hasta un 6-8% de falsos negativos y un 5-10% de resultados no diagnósticos / insatisfactorios[2]. Esto se debe a que ciertos factores pueden afectar la sensibilidad del método, como por ejemplo las lesiones metastásicas quísticas. Por otro lado, la sensibilidad depende también de la experiencia y habilidad del médico patólogo; se han reportado diferencias en la sensibilidad con valores que varían entre 73 y 94%, según diversos estudios[3] (Foto 1).

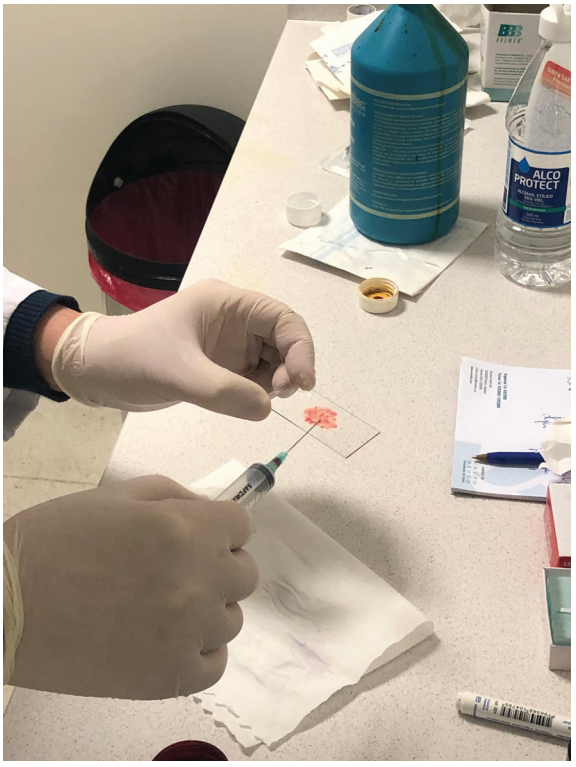


Foto 1. Extendido del material citológico sobre el portaobjeto; luego es coloreado.

La medición de la concentración de TG del líquido de lavado de aguja de PAAF (TG-PAAF) en el estudio de ganglios cervicales de pacientes con CDT puede ser utilizada junto al estudio citológico, a fin de mejorar la eficacia del método. Su concentración se relaciona directamente con la presencia de células productoras de TG y, si bien es aún tema de discusión, no se vería afectada por la presencia de anticuerpos anti-TG en sangre[3, 4]. La técnica de dosaje de TG en lavado de aguja es sencilla y accesible a cualquier laboratorio en el que se realice la determinación de

TG en muestras séricas. El procedimiento consiste en –una vez realizados los extendidos citológicos– lavar la aguja con 1 ml de solución salina (ClNa al 0,9%), o con el diluyente habitual de TG para las muestras de sangre. La solución resultante se procesa como una muestra de suero para determinar la concentración de TG (Foto 2).

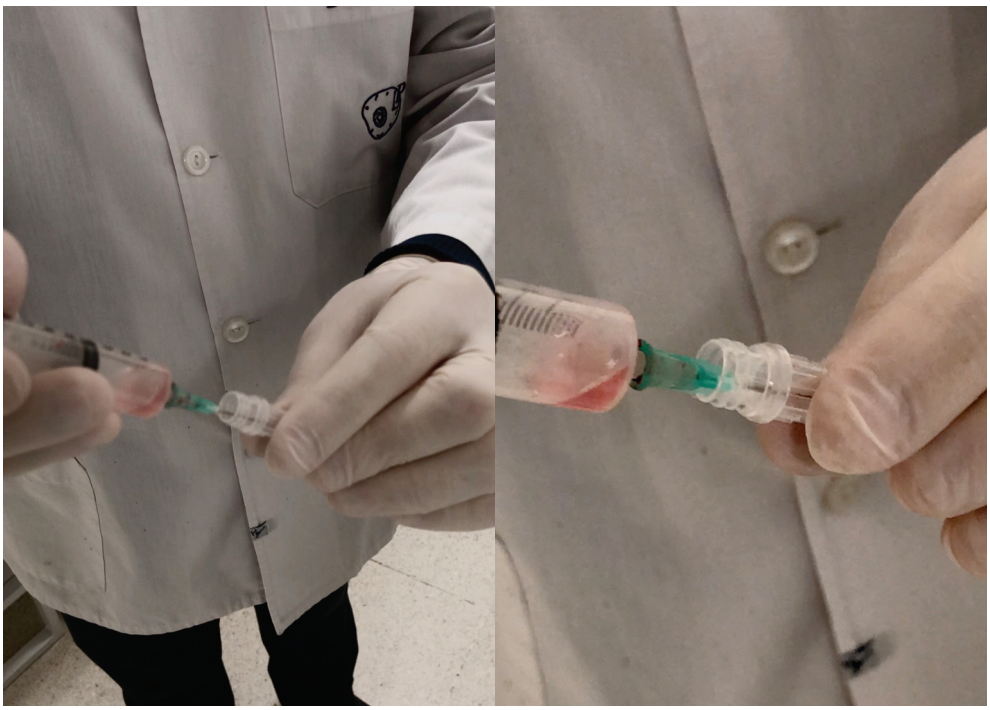


Foto 2. Lavado de aguja de punción citológica para dosaje de tiroglobulina.

Uno de los principales problemas del dosaje de TG-PAAF como método diagnóstico, es que aún no se ha determinado un valor de corte, lo cual genera importantes diferencias en la sensibilidad y especificidad del método en los diferentes estudios realizados hasta el momento. Según una publicación de Zhu y col., en la que se realizó un meta-análisis en base a una búsqueda sistemática de publicaciones científicas realizadas entre 1993 y 2017, aquellos estudios que utilizaron un valor de corte de 1 ng/ml fueron los que demostraron mayor sensibilidad, mientras que aquellos que utilizaron un valor de 40 ng/ml han demostrado mayor especificidad diagnóstica[1].

Además de la dificultad de no disponer aún de valores de corte en la determinación de TG-PAAF para el diagnóstico de ganglios linfáticos cervicales metastásicos por CDT, existen también otros factores que

pueden interferir en la capacidad diagnóstica de este método. La presencia de glándula tiroides podría afectar los valores de TG en el lavado de aguja. Frasoldati y col.[5] y Kim y col.[6] encontraron que los valores de TG-PAAF eran más elevados en pacientes sin antecedente de tiroidectomía, en comparación con aquellos que previamente se habían sometido a la extirpación de la glándula. Encontraron que los ganglios linfáticos cervicales sin lesión metastásica arrojaban valores de TG-PAAF menores a 4,91 ng/ml en pacientes sin antecedente de tiroidectomía, y menores a 0,45 ng/ml en aquellos tiroidectomizados. Es por ello que algunos autores recomiendan tener en consideración la presencia o no de glándula tiroides para la determinación de un valor de corte[2]. Otro posible error diagnóstico puede surgir ante la evaluación del nivel 6 de los ganglios linfáticos cervicales, el cual se encuentra en la parte central y baja del cuello, pudiendo ser confundido clínicamente con el lecho tiroideo, en el cual puede persistir tejido tiroideo normal. Este hecho resulta en la posibilidad de falsos positivos en la determinación de TG-PAAF de ganglios cervicales del nivel 6[2, 7].

Existen también dificultades técnicas en las mediciones por inmunoanálisis que pueden generar errores diagnósticos, como ser el efecto *hook,* en donde valores muy elevados de TG pueden arrojar valores más bajos en la medición, debido a la saturación de la capacidad de unión de los anticuerpos de captura, con la posibilidad de generar resultados falsos negativos[7]. Por este efecto técnico las muestras de TG-PAAF deben procesarse de rutina en el laboratorio de manera directa y en diluciones.

Nuestra experiencia

Durante un período de 5 años, realizamos junto a José Luis Novelli y Stella Batallés, una recopilación de 209 PAAF de ganglios cervicales con estudio citológico y dosaje de TG en lavado de aguja, para determinar la utilidad de ambos métodos y su capacidad predictiva conjunta. Las 209 PAAF correspondían a 144 pacientes, 102 de ellos mujeres y el resto hombres. 95 pacientes presentaban antecedente de tiroidectomía con diagnóstico de CPT, mientras que 49 tenían sospecha de CPT, no confirmada. Se clasificaron los niveles de TG-PAAF como indetectable cuando se encontraban por debajo de la sensibilidad funcional (<1,0 ng/ml); bajos cuando los niveles se encuentran entre 1,0 y 10,0 ng/ml (estos valores son cercanos a los niveles del valor de corte utilizados en otros estudios)[1, 7, 8] y altos cuando se encontraban arriba de 10 ng/ml. Los niveles de TG fueron medidos utilizando un ensayo inmunométrico de quimioluminiscencia *(IMMULITE 2000, Euro/DPC Ltd, Gwynedd,* Reino Unido). Además, se realizó biopsia para correlación diagnóstica en 96 casos. Se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo

(VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de ambos métodos, considerando valores mayores a 10 ng/ml y menores a 1 ng/ml como positivos y negativos, respectivamente. Obtuvimos como resultado 73 citologías positivas, de las cuales todas presentaron valores de TG mayores de 10,1 ng/ml y de hasta 180.300 ng/ml. Todas ellas tuvieron confirmación diagnóstica positiva por biopsia. Los 136 casos restantes presentaron citología negativa, de los cuales: 126 casos arrojaron valores de TG menores a 1 ng/ml, y de éstos, 13 casos fueron luego confirmados como negativos por biopsia; 7 casos arrojaron valores de TG de entre 1,03 y 5,2 ng/ml, todos ellos con resultado negativo por biopsia; y por último, 3 casos arrojaron valores de TG de entre 14.500 y 18.450 ng/ml, con resultado positivo por biopsia. En base a estos resultados, obtuvimos una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 100% para el dosaje de TG y del 96,1% y 100% respectivamente para la citología. El VPP fue del 100% para ambos métodos, mientras que el VPN fue de 87% y 100% para la citología y el dosaje de TG, respectivamente. Esta menor sensibilidad observada para la citología se debe a los 3 casos con citología negativa y dosaje de TG mayor a 10 ng/ml, que luego correspondieron a lesiones metastásicas de tipo quísticas por biopsia. Este tipo de lesiones metastásicas cavitadas frecuentemente generan resultados falsos negativos por citología, y es en estos casos donde destaca la importancia de la utilización en conjunto de ambos métodos, para el correcto diagnóstico.

Pudimos concluir que la sensibilidad del dosaje de TG en lavado de aguja depende también del valor de corte considerado para el estudio. Así, consideramos que valores de TG >10 ng/ml tienen una excelente correlación con metástasis ganglionar por CDT, y valores <1 ng/ml se asocian a ausencia de enfermedad. Por otro lado, valores entre 1 y 10 ng/ml deberían considerarse indeterminados y correlacionarse con la citología para definir el diagnóstico.

Si bien todavía queda mucho por delante para establecer valores de corte para el dosaje de TG en lavado de aguja de PAAF, existe extensa evidencia científica que sugiere que la utilización conjunta del dosaje de TG-PAAF junto al estudio citológico, para el estudio de ganglios linfáticos con sospecha de metástasis por CDT, incrementa la eficacia diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad del 84% y 100% respectivamente, según algunos autores[2]. Por otro lado, la utilidad de ambos métodos combinados cobra especial importancia en aquellos casos donde existe dificultad para el diagnóstico citológico, como ocurre ante lesiones metastásicas quísticas, que frecuentemente resultan en muestras hipocelulares, no diagnósticas, o en falsos negativos.

En cuanto a las recomendaciones de la ATA (Asociación Americana de Tiroides), se sugiere el uso de dosaje de TG-PAAF especialmente en

situaciones particulares, como ser ganglios linfáticos con lesión de tipo quístico, con citología inadecuada o cuando existen diferencias entre los hallazgos ecográficos y citológicos (por ejemplo ante un ganglio linfático de gran tamaño, con microcalcificaciones y citología negativa). Por otro lado, la ATA destaca la falta de estandarización de este método, con la consecuente posibilidad de dificultades en la interpretación de los resultados[7]. Es por ello que los valores de TG-PAAF deben ser considerados en conjunto con los hallazgos ecográficos y el estudio citológico de la PAAF, y en ninguna instancia se deben tomar de manera aislada, o como sustituto del estudio citológico.

CALCITONINA

La calcitonina (CT), hormona involucrada en el metabolismo fosfocálcico, es un polipéptido conformado por una cadena de 32 aminoácidos sintetizada por las células C o parafoliculares de la glándula tiroides. Ante una enfermedad neoplásica originada en dichas células, ya sea la hiperplasia de células C o el carcinoma medular, la CT puede ser utilizada como un marcador sensible para la detección de estas patologías[8].

El carcinoma medular de tiroides (CMT) tiene una baja incidencia: constituye entre el 1 y 3% de la totalidad de los carcinomas tiroideos. En la mayoría de los casos se presenta como enfermedad esporádica, mientras que alrededor de 20-25% son hereditarios, asociados a mutaciones *RET* aisladas, o en el contexto del síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN2)[8, 9].

La CT sérica es un marcador tumoral sensible para el CMT. Valores elevados de CT sérica deben generar sospecha de CMT, siendo necesario en tal caso el estudio de la glándula por ecografía, en búsqueda de nódulos sospechosos, y el estudio citológico de los mismos mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF). El dosaje de CT sérica, junto a la ecografía, también es importante para seguimiento de pacientes tiroidectomizados, con diagnóstico de CMT, para la detección de persistencia o recaída por la enfermedad, así como para la detección de posibles metástasis ganglionares. Ante una imagen ecográfica sospechosa de metástasis ganglionar por CMT, el método más utilizado para su diagnóstico es también el estudio citológico de PAAF. Sin embargo, según estudios, este método no tendría la misma capacidad y precisión diagnóstica que para el diagnóstico de metástasis por CDT. En función de aumentar la capacidad diagnóstica, diversos estudios evaluaron la utilidad del dosaje de CT en lavado de aguja de PAAF (CT-PAAF). Marques y col.[9] estudiaron la utilidad de la determinación de CT-PAAF exclusivamente en ganglios linfáticos con sospecha de metástasis por

CMT; se evaluaron 69 PAAF de ganglios linfáticos sospechosos, de las cuales 30 (43,3%) correspondían a pacientes con antecedente CMT; se obtuvo sensibilidad y especificidad de 81,8% y 97,9%, respectivamente, para el estudio citológico. En cuanto al dosaje de CT-PAAF, se demostró sensibilidad y especificidad del 100% y 97,9% respectivamente, utilizando un valor de corte de 23 pg/ml. Otros estudios previamente publicados, como el de Trimboli y col.[10] o el de Boi y col.[11] obtuvieron una sensibilidad y especificidad del 100% para la CT-PAAF, con valores de corte de 39,6 y 36 pg/ml, respectivamente, en un total de 36 muestras evaluadas en cada estudio.

A pesar de los resultados prometedores en cuanto a la eficacia del dosaje de CT-PAAF para el diagnóstico de metástasis por CMT en ganglios linfáticos cervicales, la evidencia es muy poca, debido a que son escasos los trabajos hasta ahora publicados, y a que los mismos incluyen un bajo número de casos estudiados, lo cual probablemente se deba (en parte) a la baja incidencia del CMT. Es por ello que este método diagnóstico no está aún recomendado por la ATA para el manejo de nódulos tiroideos con sospecha de CMT, ni de ganglios linfáticos sospechosos de metástasis por CMT, debido a dudas que aún persisten en la relación al costo-beneficio y a la efectividad del método[12].

Bibliografía

1. Zhu X, Zhou JN, Qian YY et al. Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. Endocrine J 2020; 67: 113-23.
2. Li Q, Nugent SL, Straseski J et al. Thyroglobulin measurements in fine-needle aspiration cytology of lymph nodes for the detection of metastatic papillary thyroid carcinoma. Cancer Cytopathol 2013; 121: 440-8.
3. Baldini E. Cervical lymph node metastases from thyroid cancer: does thyroglobulin and calcitonin measurement in fine needle aspirates improve the diagnostic value of cytology? BMC Clin Pathol 2013; 13: 7.
4. Konca DC, Yalcin MM, Cerit T et al. Lymph node fine-needle aspiration washout thyroglobulin in papillary thyroid cancer: diagnostic value and the effect of thyroglobulin antibodies. J Endocr Res 2016; 41: 281-9.
5. Frasoldati A, Toschi E, Zini M et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 9: 105-11.
6. Kim MJ, Kim EK, Kim BM et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 145-51.
7. Trimboli P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Giovanella L. Measurement of thyroglobulin, calcitonin, and PTH in FNA washout fluids. Clin Chem Lab Med 2017; 55: 914-25.
8. Constante G, Meringolo D. Calcitonin as a biomarker of C cell disease: recent achievements and current challenges. Endocrine 2020; 67: 273-80.

9. Marques B, Cunha N, Martins RG et al. Lymph node metastases of medullary thyroid cancer: role of calcitonin in the washout fluid of fine-needle aspiration. J Endocrinol 2020.
10. Trimboli P. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicenter study. Clin Endocrinol 2014; 80: 135-40.
11. Boi F, Maurelli I, Pinna G et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2115-8.
12. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567-610.

Capítulo 13

MARCADORES MOLECULARES EN LA EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO CON CITOLOGÍA INDETERMINADA

María Cristina Belzarena

Estamos en la era del estudio genómico y esto lo podemos aplicar para el diagnóstico más certero y tratamiento más adecuado de los nódulos tiroideos, ya que ante éstos el gran cuestionamiento es si pueden ser un cáncer, y el cáncer de tiroides, al igual que todos los cánceres, son enfermedades del genoma. Cada uno de estos cánceres responde a un genoma específico que predecirá su tipo histológico, presentación clínica, agresividad y respuesta al tratamiento. Sus datos comenzaron a recopilarse dentro del Atlas del genoma del cáncer (TCGA)[1, 2] y su conocimiento sigue incrementándose en forma constante. Con ello nos hemos introducido en una medicina más personalizada para cada paciente.

Durante décadas ha sido y sigue siendo nuestro desafío identificar, con la mayor certeza posible, los nódulos malignos o con alta probabilidad de serlo. Los hallazgos ecográficos con la clasificación del TIRADS y la punción citológica (PAAF) informada de acuerdo al sistema Bethesda son nuestros pilares iniciales para su diagnóstico etiológico. Pero hay hasta un 30% de nódulos con citología indeterminada (NTI): Bethesda III (FLUS o AUS) o IV (FN/SFN), y en ellos el riesgo de malignidad (ROM) es de 10 a 30% o de 25 a 40% en cada grupo o menor, 6 a 18%; 10 a 40% considerando que los NIFTP (tumores foliculares no invasivos con núcleos similares al carcinoma papilar) no eran carcinomas[3].

La conducta frente a nódulos con estos resultados puede ser:

a) repetir la punción, y la mayoría de las veces vuelve a ser indeterminada;

b) cirugía, cuyo desafío es efectuarla en los nódulos con certeza o alta probabilidad de malignidad; muchas veces se efectúa una hemitiroidectomía con fines diagnósticos, por la baja probabilidad de cáncer;

c) estudio de los marcadores moleculares en la punción del nódulo, los que permiten decidir con mayor grado de certeza si la indicación es quirúrgica, el tipo de de intervención quirúrgica más adecuada y el pronóstico del paciente[4-7].

Historia

Los estudios iniciales estuvieron dirigidos a la identificación de marcadores moleculares (MM) observados en los cánceres de tiroides como mutaciones del BRAF, rearreglos del RET/PTC y NTRK o fusiones PAX8/PPARG. Se jerarquizó mucho la mutación del BRAF, que si se hallaba tenía un alto valor predictivo positivo (VPP) pero cuya ausencia no permitía excluir una lesión maligna, o sea muy bajo valor predictivo negativo (VPN). Y la interpretación también era compleja ante el hallazgo de mutaciones que podían ocurrir tanto en lesiones B como M como las del gen RAS. La expresión de estos oncogenes llevan a una desregulación de la vía MAPK *(Mitogen Activated Protein Kinase)*[2, 8-10]. Algunas de estas mutaciones se esquematizan en la Figura 1.

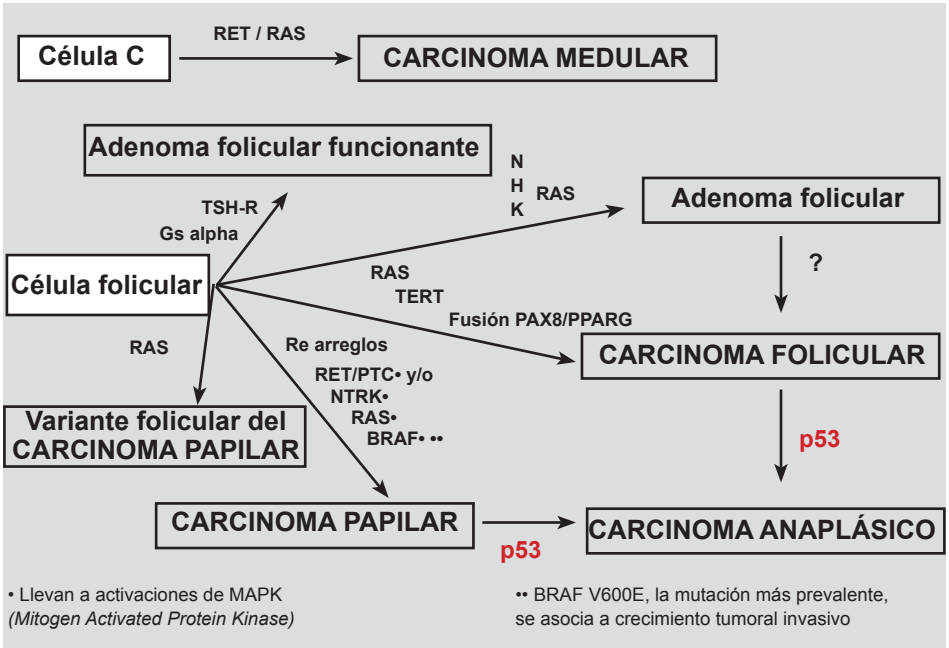


Figura 1. Vías para la neoplasia tiroidea: mutaciones específicas de oncogenes que pueden determinar cada tipo de tumor.

Estudios moleculares disponibles

El estudio de los MM está basado en el dogma de la biología molecular establecido por Francis Crick en 1958, en el cual parte del contenido del ADN se transcribe al ARN mensajero (mRNA) que "viaja" al citoplasma promoviendo en los ribosomas la síntesis de proteínas específicas. Los estudios genéticos sobre los tumores tiroideos han permitido en los últimos 15 años desarrollar tests utilizados a nivel mundial y en distintas poblaciones, que han evolucionado mucho en estos años y están mejorando constantemente en su capacidad diagnóstica. Presentaremos las bases de los más utilizados En EE.UU., Europa, Asia y América Latina se utilizan cuatro tipos de test[5, 6].

En la figura 2 se esquematizan los tres primeros que se utilizaron.

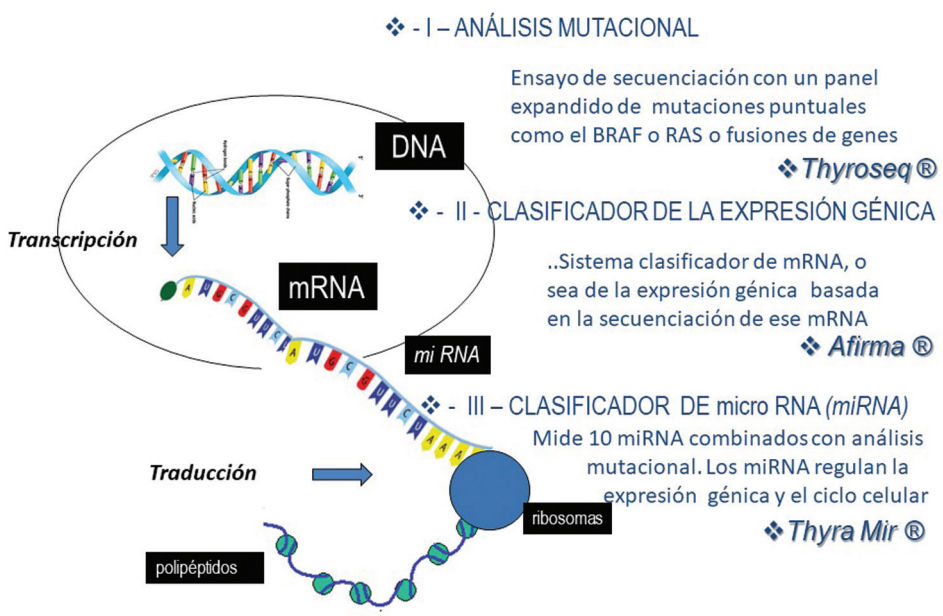


Figura 2. Marcadores moleculares: tipos de test utilizados.

La evolución de los tests ha sido constante en esta década. Desde los iniciales efectuados con técnicas moleculares de sensibilidad limitada a la incorporación de las técnicas de *microarrays* hasta la de NGS *(Next Generation Sequencing)* se ha podido detectar con mayor exactitud mutaciones o expresiones de genes aunque estuvieran presentes en pequeñas cantidades. La integración del análisis mutacional con la de expresión génica (mRNA) y la aplicación de algoritmos *machine learning* han mejorado la sensibilidad (***S**) y especificidad (***E**) de cada técnica, su VPP y VPN, nos proporcionan información que en la mayoría de los

casos nos permiten descartar *(rule out)* o dar probabilidad de malignidad *(rule in)* con un mayor grado de certeza. Se considera que un test tiene valor de *rule out* si éste disminuye la probabilidad de malignidad a un valor equivalente al de una PAAF Bethesda II (≤5%).

Los resultados pueden afectarse por un bajo número de células en la muestra o si en la población estudiada la prevalencia del cánceres muy alta, mayor al 30%. Tienen limitaciones para su uso:

- Ninguno está validado en menores de 18 años.
- No son aplicables a nódulos menores de 1 cm.
- Falta de validación a gran escala en nuestras poblaciones.
- El seguimiento ha sido a corto plazo, por lo reciente de estas técnicas.
- El alto costo, que esperemos sea cada vez más accesible en los próximos años.

Se explicitará más adelante con más detalle el test del que disponemos en nuestro medio, en el que tenemos experiencia y cómo se ha aplicado en distintos casos clínicos: Afirma®.

Antes se explicarán los fundamentos de los otros tests:

I - Análisis Mutacional *Thyroseq*® (CBLPath, Inc.)

El informe de éstos se reporta como **positivo** o **negativo.** En su evolución hubo tres versiones:

Primera versión **Thyroseq. v1** (2011). Estudio de un panel de 7 genes marcadores de malignidad: mutaciones BRAF, H-K-N RAS, RET/PTC1-3 y rearreglos PAX8/PPARγ[11]. Se pensó que tenía alto valor VPP, y sí lo tiene para el BRAF, no para el conjunto. El VPN de 1 mutación de la serie no tiene suficiente validez para justificar un tratamiento conservador ante un resultado **negativo** (ninguna de esas mutaciones) ya que podrían pasarse por alto numerosas neoplasias M (14% de falsos negativos era inaceptable).

Segunda versión **Thyroseq. v2** (2014-2015). Mediante un panel de NGS se incluyeron mutaciones puntuales de 13 genes (TERT- p53 y otras) y 42 tipos de fusiones de genes descritos en cáncer de tiroides. Con esto mejoró significativamente la ***S** y el VPN. En el trabajo con mayor número de muestras (465) ***S** - 91%; ***E** - 92%; VPP 83%, VPN 96%[12, 13].

Tercera versión **Thyroseq. v3** (2018). Evalúa cinco clases de alteraciones moleculares: mutaciones, inserciones/ deleciones, fusiones, copias, y expresión génica anormal de 112 genes. Utiliza un clasificador genómico para separar las lesiones benignas de las malignas: ***S** 94%,***E** 82%; VPN 97%; VPP 66%[14]. Estos datos permitirían obviar cirugías hasta en un 61% de los pacientes con NTI[14-16].

II - *Afirma*® Explicado más adelante.

III - *Thyra Mir® ThygeNEXT®* *(Interpace Diagnostics Inc.)* (2015)

Utiliza un algoritmo diagnóstico combinando el ThyGenX (expandido ThyGeNEXT- 2018), panel de detección por NGS de mutaciones y rearreglos de oncogenes tiroideos (BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, PIK3CA y RET/PTC1-3 y PAX8/PPARG respectivamente). Se complementa con ThyraMIR, clasificador de la expresión de 10 miRNA no codificantes que regulan la traducción. El informe de éstos se reporta como **positivo** o **negativo**. Refieren ***S** 89%, ***E** 85%, VPN 94%, VPP 74%, y que la cirugía se puede evitar en 69%[17-19]. Pero para ThyGenX/ThyraMIR no hay estudios de validación independientes[7].

IV - *ThyroidPrint®* *(GeneproDX)* (2017)

Es otro test patentado en Chile, estudiado en poblaciones de Chile y Brasil. Se ha usado también en algunas regiones de Argentina. Es más simple, con el objetivo de reducir el costo. Está basado en la detección de 10 genes por un análisis de PCR en tiempo real de expresión de mRNA o microRNA en un prototipo de diagnóstico *in vitro* (IVD) y mediante un algoritmo desarrollado por inteligencia artificial, clasificador *machine learning* que dará un *score* que determina si es **benigno** o **sospechoso** de malignidad. Puede dar una solución adecuada como prueba para clasificar los nódulos tiroideos en laboratorios de referencia locales[20,21]. También hay pocos estudios de validación de este test. Recientemente en dos poblaciones la ***S** 90-91%;***E** 87-89%, VPN 94-96%, VPP 74-82%[22].

II - Clasificador de la Expresión Génica de mRNA *(Afirma®)* *Veracyte. Inc***.**

El informe de éstos se reporta como **benigno** o **sospechoso**.

II - Primera Versión Afirma GEC *(Gene Expression Classifier)* (2010 al 2017). Esta primera versión del estudio Afirma analizó los patrones de expresión de 167 genes[23-27]. Es importante enfatizar que fue validado para pacientes mayores de 21 años y para nódulos mayores de 1 cm. Si el resultado era **benigno** la significación era similar a los resultados citológicos de un Bethesda II (VPN ≥94). Por la ***E** 52% algo más de la mitad de los NTI Afirma GEC que son informados **benignos** serían realmente benignos y en ellos se podía evitar la cirugía. Pero el VPP fue sólo de 37%, por lo que ante un informe **sospechoso** usualmente se indicaba cirugía y el riesgo de malignidad (ROM) era aproximadamente de un 40%; algo más de la mitad de los operados eran benignos. La ***S** del 90% significa que el 90% de todos los nódulos malignos serían informados como **sospechosos**. En base a esto el Afirma GEC adquirió significación como *rule out test* o sea, para no efectuar cirugía ante un informe de **benigno**[23, 24, 26, 28, 29].

¿Cómo los aplicamos en nuestros casos clínicos?

Caso 1. Sexo F. 40 años. Examen clínico: bocio difuso irregular. Ecografía 5/2009: Nódulo tiroideo derecho de 13 mm, sólido, con áreas quísticas e intensa vascularización intranodular (Foto 1).

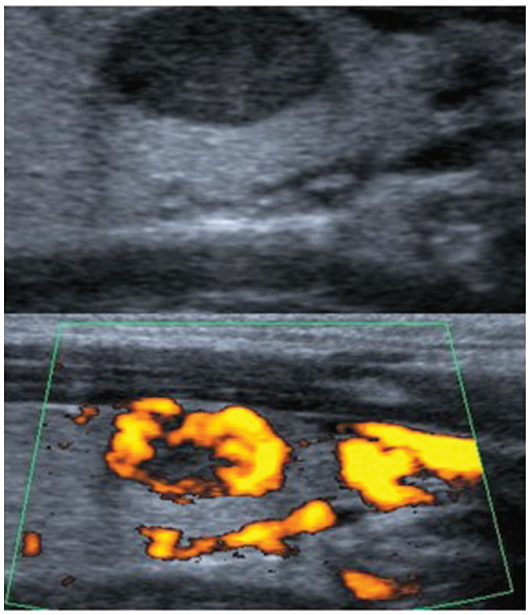


Foto 1.

PAAF ecoguiada 06/2009: Lesión folicular de significado incierto; atipías, nucleolos prominentes (hubiera correspondido a FLUS-Bethesda III).

Se le propuso cirugía, pero no aceptó.

Consulta en EE.UU. 01/2012: US-FNA *Follicular cells, benign in appearance, with atypical focal architecture. Result: AUS BETHESDA III.* Solicitan estudio molecular Afirma GEC: **sospechoso** (ROM ~40%). Decisión: Cirugía 3/2012. Tiroidectomía total. Anatomía patológica: dos focos de carcinoma papilar; derecho 11 mm, forma clásica; izquierdo 2 mm, variante folicular.

Caso 2. Sexo F. 54 años. 6/12/2012 hallazgo incidental de nódulo tiroideo izquierdo no palpable. Ecografía: nódulo inferior izq. hiperecogénico, con halo 12 x 9 mm, vascularización periférica, TIRADS 2. Antecedentes familiares: un tío y un sobrino carcinoma papilar tiroideo. PAAF ecoguiada 12/2012: placas de células tiroideas, a disposición mayoritaria macrofolicular, con discreto grado de anisocariosis, junto a ligera infiltración linfoide; BETHESDA III.

5/12/2013 Repite ecografía tiroidea (sin cambios) y PAAF Bethesda III. No acepta la indicación quirúrgica.

2014 No consulta.

2015 Estudio molecular Afirma GEC: Benigno. Figura 3.

2015 Seguimiento ecográfico.

Evolución hasta 12/2019: sin cambios.

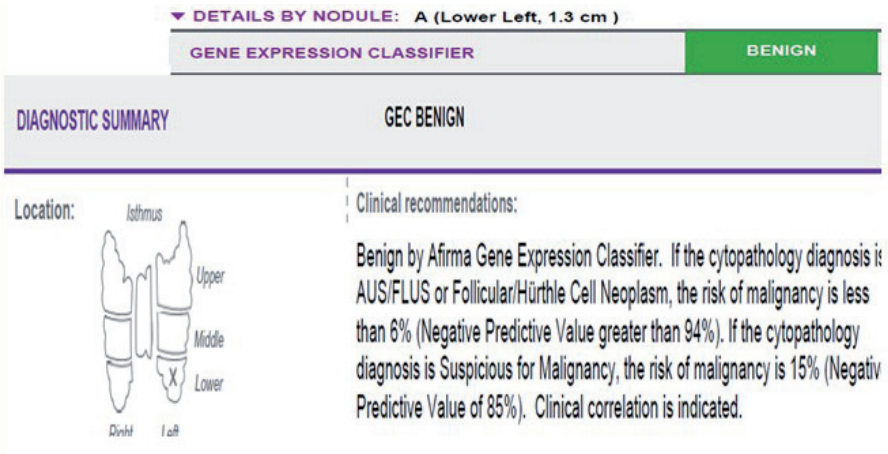


Figura 3

Caso 3. Sexo M. 45 años 2015. 8/2012, Ecografía tiroidea: Nódulo derecho inferior y posterior sólido, ovoideo, de contornos regulares, ligeramente hipoecoico, algo heterogéneo, de 14 x 10,2 x 10,4 mm**.** Vascularización peri e intranodular. PAAF: Bethesda III. Conducta: seguimiento ecográfico.

3/4/2014 Ecografía: moderado aumento de tamaño; halo hipoecoico grueso. PAAF: sustancia coloide espesa; numerosas placas de células de Hürthle.

Placas de células tiroideas medianas, a disposición mayoritariamente macrofolicular. Moderada infiltración linfoide. Bethesda III.

No acepta la indicación quirúrgica. Decisión del paciente: seguimiento ecográfico.

3/5/2015 Ecografía: crecimiento del nódulo 18.3 x 12 x 13,8 mm (>20% en dos diámetros). Decisión del paciente 12/6/2015: PAAF para análisis de Afirma GEC: sospechoso (ROM ~40%).

Decisión: Cirugía; se realiza tiroidectomía total por elección del paciente.

Anatomía patológica: adenoma folicular.

Una variable en la evolución que puede cambiar la eficiencia de los todos los estudios moleculares es el cambio en el concepto de los NIFTP por el que se intenta reducir el tratamiento excesivo en tumores con bajo riesgo de eventos adversos[30]. El informe de los casos de NIFTP con Afirma GEC habitualmente es sospechoso. Al considerarlos como no malignos el VPP de los Afirma GEC sospechosos disminuyó de 30,1% a 25,3%[31]. Sin embargo, no deben considerarse estrictamente "falsos positivos" en cuanto son lesiones que aunque consideradas "indolentes", justifican al menos una escisión quirúrgica, aunque conservadora, para el diagnóstico y un adecuado seguimiento postoperatorio. El análisis molecular ha demostrado poblaciones de clonas celulares en NIFTP que pueden tener potencial invasivo o metastático hasta en un 12% de los casos[30]. Por lo que en el caso de NIFTP, aunque el Afirma GEC sea sospechoso, igual ayuda a identificar pacientes candidatos a cirugía.

II - Segunda Versión Afirma GSC *(Genomic Sequencing Classifier)* 2017. Es una versión mejorada del Afirma GEC posible gracias a los avances en el estudio genómico por el uso de la técnica NGS *next generation RNA-sequencing data* y algoritmos de aprendizaje automático *(machine learning algorithms).* Los datos de la secuencia del ARN del transcriptoma completo *(whole-transcriptome RNA-seq data)* son el *input* para estos algoritmos y permitieron el estudio de más de 10.000 genes nucleares y mitocondriales, evaluando mediante la expresión génica la secuencia de las variantes y los cambios en el número de copias genómicas, incluyendo la pérdida de la heterocigosidad. El agregado de una cascada de clasificadores de estos miles de genes permitió discriminar mejor: a) si la punción correspondía a lesiones paratiroideas; b) si la punción correspondía a carcinoma medular tiroideo (CMT); c) Mutaciones BRAF V600E y fusiones de genes RET/PTC_1 y RET/PTC_3 fuertemente asociadas con malignidad, d) neoplasias de Hürthle o lesiones con células de Hürthle no neoplásicas, en base al esquema de la Figura 4[32, 33].

Los beneficios del Afirma GSC frente al GEC fueron una mejoría de la especificidad de 52 a 68%, manteniendo alta la sensibilidad (91%) y el VPN (96%)[32]. El incremento en el porcentaje de informes benignos de 45 a 66% permitió disminuir más las indicaciones quirúrgicas[32, 34] (Figura 5).

Por otro lado la mayor especificidad aumentó el VPP de 37 a 47%[32]. Esto dio más apoyo en la indicación quirúrgica ante un informe sospechoso. El ROM fue de aproximadamente del 50% (el Afirma GEC era ~40%).

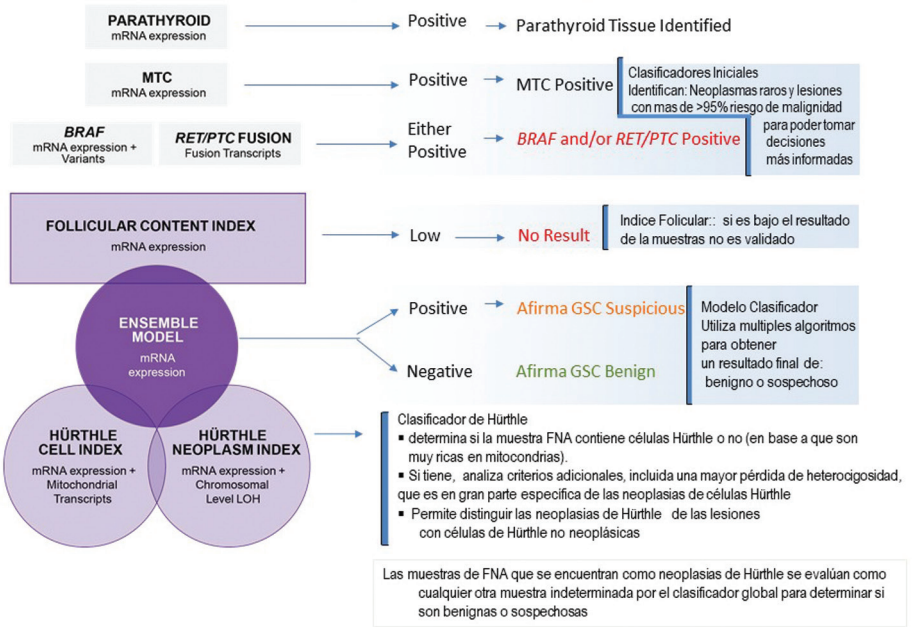


Figura 4. Sistema del Test Afirma GSC.

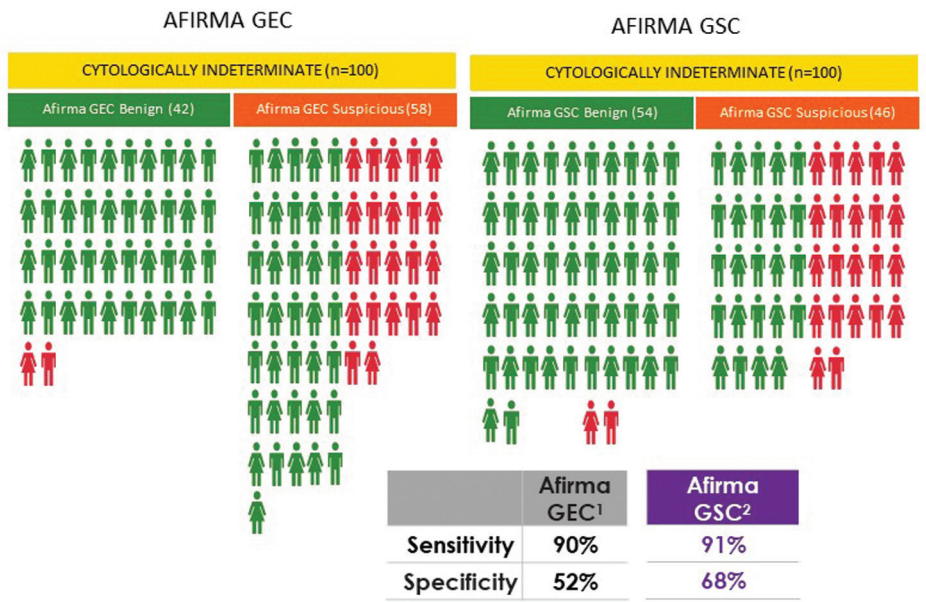


Figura 5. Comportamiento del Afirma original vs. el Afirma GSC en nódulos de Bethesda III/IV.

Caso 4. Sexo F. 63 años 2018. Desde el 2005: Tiroiditis de Hashimoto en tratamiento con Levotiroxina. 6/2018: estrés (fallecimiento del esposo post cirugía de páncreas).

10/2018 Ecografía: nódulo tiroideo izquierdo 18 x 14 x 14 mm, sólido, isoecoico, con halo, microcalcificaciones e intensa vascularización periférica y central. No adenopatías. TIRADS 4B. Foto 2.

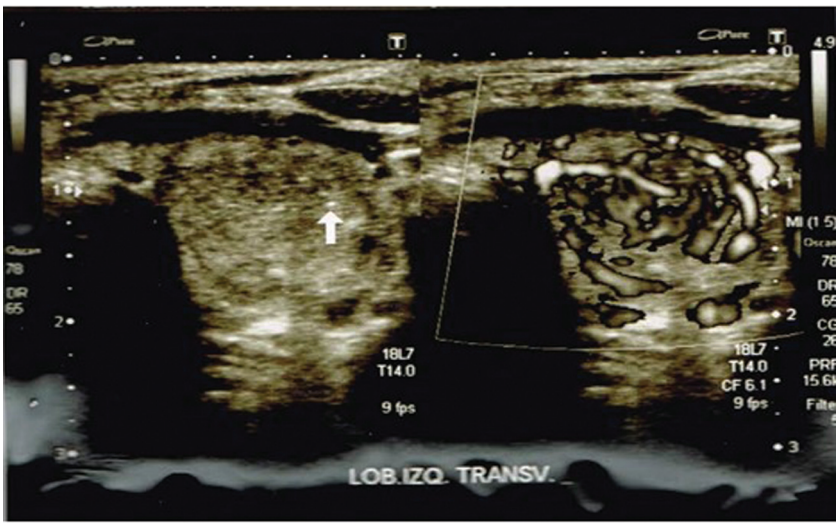


Foto 2.

PAAF eco guiada: sustancia coloide espesa. Numerosas placas de células tiroideas medianas, moderado grado de anisocariosis. Disposición macrofolicular; infiltración linfoide moderada. Bethesda III.

11/2018. Se repite PAAF: similar, más nucléolos prominentes.

La paciente no quiere cirugía.

6/12 /18 Estudio molecular Afirma GSC: **benigno** (ROM 4%).

Conducta: seguimiento ecográfico 5/2019 y clínico 6/2020: ambos sin cambios.

Además el Afirma GSC tuvo también una mejoría significativa en la identificación de lesiones benignas de células de Hürthle, con una ***S** 89% y la ***E**, que en los neoplasmas de células de Hürthle, del Afirma GEC al GSC aumentó del 11,8 al 58,8%, casi dos tercios fueron benignos y contribuyó también en las lesiones de células de Hürthle a reducir más las cirugías innecesarias[34, 35].

En suma

El Afirma GSC es aplicable a nódulos citológicamente indeterminados y resulta valioso como un *rule out test* para neoplasia malignas y NIFTP. Ante un informe **benigno**, su alto VPN habilita a recomendar

seguimiento periódico en vez de cirugía. *Con Afirma GSC se evitan cirugías innecesarias*. Las Guías de ATA[4] recomiendan un tratamiento individualizado para evitar los potenciales daños por sobretratamiento a la mayoría de los pacientes, que son de bajo riesgo, disminuyendo los costos directos e indirectos de estas cirugías y sus complicaciones, alivio psicológico del paciente y del costo de la pérdida de productividad durante su recuperación. Si bien los cirujanos experimentados en tiroides tienen un porcentaje muy bajo de complicaciones (1-3%), la gran mayoría de los pacientes son operados por cirujanos con bajo número de tiroidectomías (< 25 casos por año) y el porcentaje de complicaciones es mucho mayor[6, 36].

II - Tercera Versión - Test agregado al Afirma GSC: *Afirma Xpression Atlas* - (XA) 2018. Al Afirma GSC lo complementa el **XA** (se marca su pedido al solicitar Afirma) y lo informan en los casos en que el GSC es **sospechoso**. Analiza e informa las variantes y fusiones más frecuentemente asociadas con carcinoma tiroideo: 511genes, 761 variantes (de BRAF, DICER1, EIFIAX, H/K/N-RAS, RET, PTC, TP53, TG; ZFHX) y 130 pares de fusiones (de ALK, BRAF, NTRK, PAX8, RET). Es útil en NTI Bethesda III y IV, en los Bethesda V y VI y en las metástasis en donde puede ser valioso para las decisiones terapéuticas[37].

Evalúa mediante el transcriptoma completo por secuenciación de ARN qué variantes y fusiones de genes del ADN se expresan: refleja los genes activos del nódulo, sus vías de señalización y sus interacciones con señales de su ambiente. Tiene ventajas hipotéticas sobre los hallazgos basados solo en el genoma del DNA, los que si no tienen transcripción no modifican la biología del nódulo[34, 37] (Figura 6).

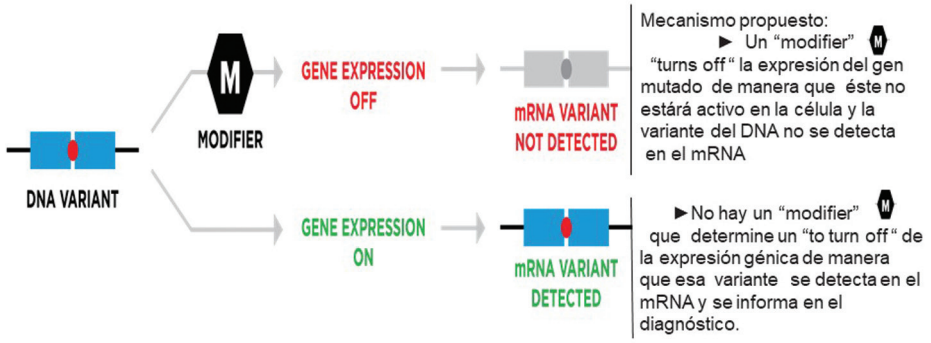


Figura 6. Uso de la secuenciación del RNA en el Afirma Xpression Atlas para detectar las variantes expresadas del ADN.

La evaluación de las variantes / fusiones genómicas en los nódulos tiroideos ha sido utilizada cada vez más frecuentemente para predecir

riesgos de malignidad en los NTI. Pero los mecanismos determinantes del inicio, progresión y agresividad del cáncer de tiroides son muy complejos. Están vinculados a alteraciones somáticas activadoras de los genes de las vías de señalización de la MAPK y PI3K. Los cambios genéticos más frecuentes en el CPT son mutaciones puntuales del *BRAF* (40%) y *RAS* (38%), reagrupamientos de los protooncogenes *RET/PTC* (10 a 20%). Son más raros los reagrupamientos y mutaciones de ALK y NTRK 1-3 (1 a 2%). La incidencia de estos dos últimos aumenta en los pacientes anteriormente expuestos a radiaciones, especialmente en los afectados por Chernobyl o bombas atómicas en Japón[38]. En base a la evidencia clínicamente relevante el Afirma XA informa las variantes génicas encontradas y su significación: asociadas a nódulos benignos o carcinomas en sus variantes.

Se ejemplifica en distintos casos el aporte del informe del XA en la Tabla 1[37, 39, 40].

Tabla 1. Utilidad potencial de los resultados del *Xpression Atlas*

en la estrategia de la cirugía en los fármacos específicos	adecuados a ESE paciente-	MEDICINA DE PRECISIÓN
Variante detectada	**Interpretación**	
Caso 1: *BRAF* V600E		
ROM	Altamente asociada con nódulos malignos	
Tipo de Nódulo	PTC convencional & fvPTC infiltrante	
Pronóstico	Probable metástasis de ganglio linfatico	
Acción anticipada	Extensión variable de la cirugía de tiroides y ganglios del cuello	
Caso 2: *NRAS* Q61R		
ROM	Asociada a nódulos benignos y malignos	
Tipo de Nódulo	fvPTC, FTC, NIFTP, FA	
Pronóstico	Poco probable metástasis de ganglio linfatico	
Acción anticipada	Solamente tiroidectomía	
Caso 3: Ninguno		
ROM	No cambia de GSC "Sospechoso"	
Tipo de Nódulo	Variable[2]	
Pronóstico	Poco probable metástasis de ganglio linfatico	
Acción anticipada	Únicamente tiroidectomía	

fvPTC infiltrante: variante folicular infiltrativa del Carcinoma Papilar.
FTC: Carcinoma Tiroideo Folicular **FA**: Adenoma Folicular.

Pueden informarse cuatro situaciones con respecto a las variantes génicas encontradas y su significación:

a) algunas fuertemente asociadas a nódulos malignos,

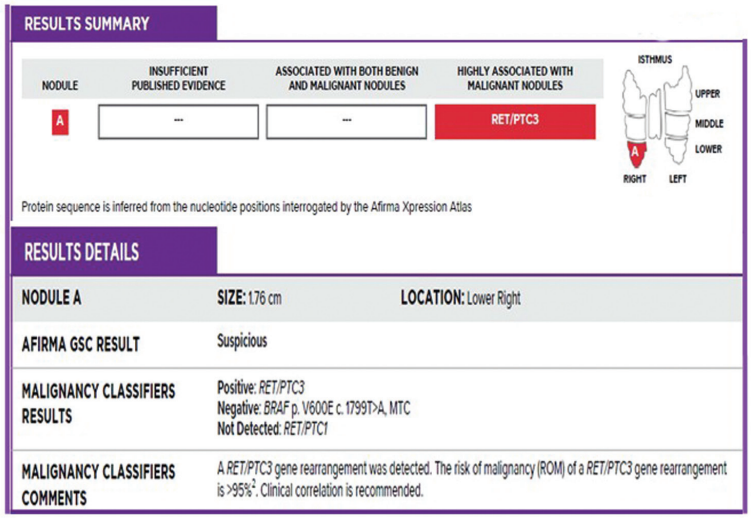
b) otras asociadas tanto a nódulos benignos como malignos,

c) sin evidencia suficiente en la bibliografía, que se consignan por si posteriormente aparecen publicaciones que le den significación,

d) no se encontró ninguna anomalía génica.

En el informe se explicita además, el riesgo específico de malignidad (ROM) de cada variante o fusión y puede redefinir el ROM general de un Afirma sospechoso, aproximado al 50% que, por ejemplo, puede aumentar a ≥ 95% si informan BRAF V600E, fusiones NTRK o RET[41].

Ejemplo caso a) Figura 7



RESULTS SUMMARY

NODULE	INSUFFICIENT PUBLISHED EVIDENCE	ASSOCIATED WITH BOTH BENIGN AND MALIGNANT NODULES	HIGHLY ASSOCIATED WITH MALIGNANT NODULES
A	---	---	RET/PTC3

ISTHMUS, UPPER, MIDDLE, LOWER, A, RIGHT, LEFT

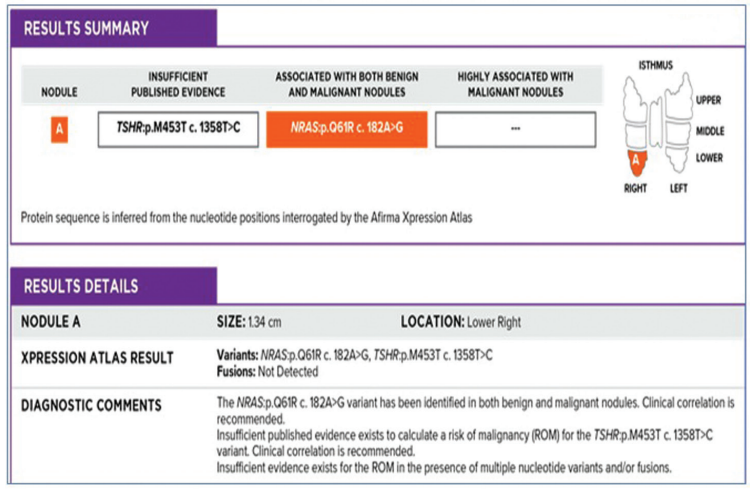
Protein sequence is inferred from the nucleotide positions interrogated by the Afirma Xpression Atlas

RESULTS DETAILS

NODULE A	**SIZE:** 1.76 cm	**LOCATION:** Lower Right
AFIRMA GSC RESULT	Suspicious	
MALIGNANCY CLASSIFIERS RESULTS	Positive: *RET/PTC3* Negative: *BRAF* p. V600E c. 1799T>A, MTC Not Detected: *RET/PTC1*	
MALIGNANCY CLASSIFIERS COMMENTS	A *RET/PTC3* gene rearrangement was detected. The risk of malignancy (ROM) of a *RET/PTC3* gene rearrangement is >95%[2]. Clinical correlation is recommended.	

Figura 7.

Ejemplo: informe casos b y c) Figura 8



RESULTS SUMMARY

NODULE	INSUFFICIENT PUBLISHED EVIDENCE	ASSOCIATED WITH BOTH BENIGN AND MALIGNANT NODULES	HIGHLY ASSOCIATED WITH MALIGNANT NODULES
A	*TSHR*:p.M453T c. 1358T>C	*NRAS*:p.Q61R c. 182A>G	---

ISTHMUS, UPPER, MIDDLE, LOWER, A, RIGHT, LEFT

Protein sequence is inferred from the nucleotide positions interrogated by the Afirma Xpression Atlas

RESULTS DETAILS

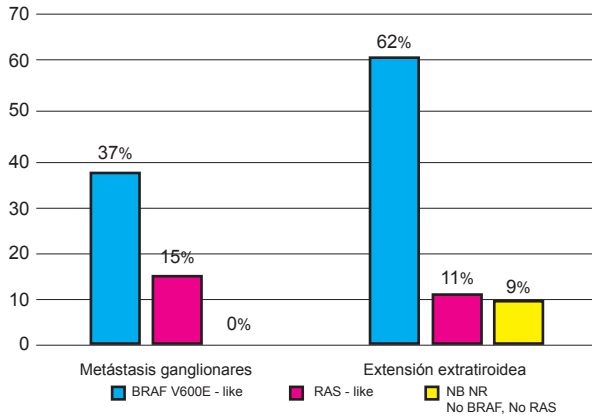
NODULE A	**SIZE:** 1.34 cm	**LOCATION:** Lower Right
XPRESSION ATLAS RESULT	**Variants:** *NRAS*:p.Q61R c. 182A>G, *TSHR*:p.M453T c. 1358T>C **Fusions:** Not Detected	
DIAGNOSTIC COMMENTS	The *NRAS*:p.Q61R c. 182A>G variant has been identified in both benign and malignant nodules. Clinical correlation is recommended. Insufficient published evidence exists to calculate a risk of malignancy (ROM) for the *TSHR*:p.M453T c. 1358T>C variant. Clinical correlation is recommended. Insufficient evidence exists for the ROM in the presence of multiple nucleotide variants and/or fusions.	

Figura 8.

De acuerdo a las alteraciones génicas halladas en el XA se puede predecir la histología y el comportamiento del tumor y adecuar la conducta quirúrgica[34].

Por ejemplo, los carcinomas papilares tiroideos con algunas mutaciones BRAF V600 E tienen peor comportamiento y pronóstico: más frecuente extensión extratiroidea, adenopatías metastáticas, estadio inicial avanzado y mayor frecuencia de recurrencias así como menor avidez de radioyodo y captación de ^{18}FDG en el PET[41, 42]. Si se diagnostica esta mutación en un carcinoma papilar infiltrante único entre 1 y 4 cm, éste tendrá mayor riesgo de recurrencia y hará plantear un tratamiento más agresivo que el habitual en estos tumores. Hay estudios que han mostrado que el riesgo más alto se da cuando se asocian mutaciones coexistentes de BRAF y TERT más que con solo la de BRAF[42]. Es interesante que algunas adenopatías metastáticas pueden desarrollar mutaciones BRAF. La expresión de algunas mutaciones predice el comportamiento tumoral y contribuye a tomar decisiones en las intervenciones quirúrgicas, como se ejemplifica en el Gráfico 1[39, 40].

Gráfico 1. Expresión de algunas mutaciones y su comportamiento tumoral



Los CPT con mutación BRAF V600E tienen:
• dos veces más riesgo de tener metástasis ganglionares
• cinco veces más riesgo de tener extensión extratiroidea.

Y todas las técnicas de marcadores moleculares siguen avanzando. En noviembre de 2019 el reporte del Afirma XA se expandió incluyendo 593 genes, 905 variantes y 235 fusiones. Además, especifica la significación de los hallazgos reportados del GSC y XA para que pudieran ser tenidas en cuenta en las decisiones clínicas en cada caso[41].

Por ejemplo, en el caso de un nódulo tiroideo con un Afirma GSC sospechoso, en que el *Xpression Atlas* demuestre una mutación BRAF variante K601E 1801 A>G que es mucho menos frecuente que la BRAF V600E. Esta mutación está fuertemente asociada a lesiones de patrón folicular, generalmente CPTvf. La mayoría de los cánceres con mutaciones BRAF K601E aisladas ha demostrado elementos clínico-patológicos de bajo riesgo (encapsulados, sin extensión extratitroidea, baja prevalencia de metástasis ganglionares, estadios tumorales menos avanzados) y bajo riesgo de recurrencia[43]. Esto puede determinar una recomendación de hemitiroidectomía en vez de tiroidectomía total.

El caso contrario sería el informe de una mutación agresiva, como la fusión ETV6/NTRK3. Ésta da tumores con extensión extratiroidea, múltiples metástasis ganglionares, metástasis distantes pulmonares u óseas, que pueden ser total o parcialmente refractarias al radioyodo. Implica una conducta más radical desde el inicio: tiroidectomía total + vaciamiento ganglionar. Dosis inicial adecuada de radioyodo, evaluación de la respuesta al mismo en corto tiempo (6 meses a 1 año).

Y en la medida en que se avanza en la comprensión de los mecanismos de los nódulos tiroideos B y M, se conocen más las alteraciones genómicas vinculadas a cada tipo histológico de cáncer tiroideo y su comportamiento. Asimismo, de acuerdo a las variantes o fusiones encontradas (ALK; BRAF; EGFR; MET; NTRK; PAX8/PPARG; RAS; RET; ROS1) y ante carcinomas avanzados recurrentes o metastásicos y refractarios a los tratamientos estándar se puede inferir a qué tratamientos oncológicos específicos pueden responder, algunos ya aprobados, otros en investigación[37].

En el caso antes mencionado, con una mutación agresiva, como la fusión ETV6/NTRK3*,* si la respuesta es insuficiente o la enfermedad progresiva, requerirá tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa (ITK). Hasta el momento actual la indicación ha sido de cualquier ITK y los más utilizados hasta ahora son sorafenib y lenvatinib en el CDT, o vandetanib en el CMT. Pero conociendo esta mutación es adecuado indicar larotrectinib. La FDA aprobó en noviembre de 2018 el larotrectinib para tumores sólidos con fusiones de genes NTRK[34, 43]. Ésta fue la segunda aprobación de la FDA como *tissue agnostic*, es decir para el tratamiento de diversos cánceres en base al diagnóstico molecular NTRK en tumores sólidos y no en base a la histología ni al órgano afectado.

Actualmente las terapias aprobadas dirigidas a “alteraciones específicas” son: dos inhibidores de fusión NTRK para tumores sólidos (entrectinib y larotrectinib) y para los carcinomas anaplásicos BRAFV600 E positivos el inhibidor de BRAF dabrafenib más el inhibidor MEK trametinib[34, 38, 44].

Recientemente (mayo de 2020) la FDA aprobó el selpercatinib (inhibidor RET selectivo) para pacientes con CMT avanzado o metastático con mutación RET, ≥12 años de edad o con CDT avanzado con fusión RET(+) que requieran terapia sistémica y sean refractarios al radioyodo[45].

En los cánceres de tiroides los tratamientos en base a ITK vía oral han demostrado detener la progresión tumoral y mejorar la sobrevida con mejores respuestas que la quimioterapia citotóxica. Y cada vez hay más investigaciones sobre este grupo de drogas con el desafío de lograr mayor respuesta tumoral con menos eventos adversos.

Con respecto al problema de los CDT refractarios al radioyodo, es promisorio que en algunos CPT BRAF V600E (+) post dabrafenib se logró que volvieran a captarlo[38]. También se logró en algunos recaptación de radioyodo con vemurafenib[46].

Así mediante un panel genómico extenso se pueden identificar varias alteraciones genómicas (algunas raras, a veces múltiples) y evaluar si son "blanco" adecuado de terapias específicas. De los ITK hemos pasado a los *multi-kinase inhibitors* (MKI), con especificidad para múltiples kinasas[34, 47].

En suma

El Afirma GSC es valioso en NTI como un *rule out test* que permitirá definir observación en vez de cirugía cuando el informe es **benigno**. Cuando es **sospechoso** el *Xpression Atlas* (XA) nos dará información para determinar la cirugía inicial de acuerdo al tipo de neoplasia asociada, el riesgo de malignidad, agresividad, potencial metastático a los ganglios, y decidir la conducta en cada caso, adaptada a ese paciente; permite cirugía personalizada. Más allá de la decisión inicial sobre el tratamiento quirúrgico es útil en la identificación de los objetivos moleculares para la terapia sistémica en cánceres refractarios a las opciones de tratamiento estándar o en tumores recurrentes o metastásicos. En estas situaciones y en casos muy avanzados como el anaplásico, con una punción de la masa tumoral o de las metástasis se puede identificar –según la mutación– la posibilidad de un tratamiento específico.

Reflexiones finales

Más allá del valioso aporte de los marcadores moleculares, la resolución de la conducta debe estar centrada en cada paciente de acuerdo a su edad, factores de riesgo de cáncer tiroideo (antecedentes familiares, irradiación previa), situación familiar, laboral, y resultado de los estudios: ecografías y su seguimiento, PAAF (Bethesda). Pero también considerando las circunstancias del paciente: ¿Tiene contraindicación o riesgo quirúrgico?

¿Posibilidad de ser operado por un cirujano experimentado? ¿Posibilidad de seguimiento adecuado?

Y si se dispone de un estudio molecular como el Afirma y éste es sospechoso: ¿qué mutaciones en el *Xpression Atlas*?¿Qué implicancia tienen éstas?

El rápido progreso en biotecnología y genética permite integrar en cada caso los perfiles específicos genéticos y genómicos a los elementos clínicos. Y más allá de su valor diagnóstico nos abren una ventana al futuro para el manejo integral de los pacientes evaluando los riesgos individuales y tomando las decisiones terapéuticas en forma personalizada o "a medida": *medicina de precisión*.

Bibliografía

1. National Institutes of Health. National Cancer Institute. The Cancer Genome Atlas. Disponible en: https://cancergenome.nih.gov
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. Cell 2014; 159: 676-90.
3. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid 2017; 27: 1341-6.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
5. Gharib H, Papini E, Garber JR et al. American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. 2016 Update. Endocr Pract 2016; 22: 622-39.
6. Patel KN, Yip L, Lubitz CC et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. Ann Surg 2020; 271: e21-e93.
7. Oczko-Wojciechowska M, Kotecka-Blicharz A, Krajewska J et al. European Perspective on the Use of Molecular Tests in the Diagnosis and Therapy of Thyroid Neoplasms. Gland Surg 2020; 9(Suppl 2): S69-S76.
8. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2092-8
9. Nicolson NG, Murtha TD, Dong W et al. Comprehensive genetic analysis of follicular thyroid carcinoma predicts prognosis independent of histology. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2640-50.
10. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest 2016; 126: 1052-66.
11. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3390-7.

12. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. Cancer 2014; 120: 3627-34.
13. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI et al. Impact of the multi-gene thyroseq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. Thyroid 2015; 25: 1217-23.
14. Steward DL, Carty SE, Sippel RS et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: A prospective blinded multicenter study. JAMA Oncol. 2019; 5: 204-12.
15. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI et al. Analytical performance of the Thyroseq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. Cancer 2018; 124: 1682-90.
16. Nikiforov YE, Baloch ZW. Clinical validation of the ThyroSeq v3 genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate FNA cytology. Cancer Cytopathol 2019; 127: 225-30.
17. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2743-50.
18. Sistrunk JW, Shifrin A, Frager M et al. Clinical impact of testing for mutations and microRNAs in thyroid nodules. Diagn Cytopathol 2019; 47: 758-64.
19. Jackson S, Kumar G, Banizs AB et al. Incremental utility of expanded mutation panel when used in combination with microRNA classification in indeterminate thyroid nodules. Diagn Cytopathol 2020; 48: 43-52.
20. González H, Martínez JR, Vargas-Salas S et al. A 10-gene classifier for indeterminate thyroid nodules: Development and multicenter accuracy study. Thyroid 2017; 27: 1058-67.
21. Vargas-Salas S, Martínez JR, Urra S et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer 2018; 25: R163-R177.
22. Zafereo M, McIver B, Vargas-Salas S et al. A thyroid genetic classifier correctly predicts benign nodules with indeterminate cytology: Two independent, multicenter, prospective validation trials. Thyroid 2020; 30: 704-12.
23. Chudova D, Wilde JI, Wang ET et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 5296-304.
24. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med 2012; 367: 705-15.
25. McIver B, Castro MR, Morris JC et al. An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 4069-77.
26. Li H, Robinson KA, Anton B, Saldanha IJ, Ladenson PW. Cost-effectiveness of a novel molecular test for cytologically indeterminate thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E1719-26.
27. Liu Y, Pan B, Xu L, Fang D, Ma X, Lu H. The diagnostic performance of Afirma Gene Expression Classifier for the indeterminate thyroid nodules: A meta-analysis. Biomed Res Int 2019: 7150527.

28. Angell TE, Frates MC, Medici M et al. Afirma benign thyroid nodules show similar growth to cytologically benign nodules during follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1477-83.
29. Kloos RT. Molecular profiling of thyroid nodules: current role for the Afirma Gene Expression Classifier on clinical decision making. Mol Imaging Radionucl Ther 2017; 26: 36-49.
30. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. JAMA Oncol 2016; 2: 1023-9.
31. Jug RC, Datto MB, Jiang XS. Molecular testing for indeterminate thyroid nodules: Performance of the Afirma gene expression classifier and ThyroSeq panel. Cancer Cytopathol 2018; 126: 471-80.
32. Kepal N, Patel KN, Angell TE et al. Performance of A Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. JAMA Surg 2018; 153: 817-24.
33. Hao Y, Choi Y, Babiarz JE, Kloos RT et al. Analytical verification performance of Afirma genomic sequencing classifier in the diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 438.
34. Ali SZ, Siperstein A, Sadow PM et al. Extending expressed RNA genomics from surgical decision making for cytologically indeterminate thyroid nodules to targeting therapies for metastatic thyroid cancer. Cancer Cytopathol 2019; 127: 362-9.
35. Hao Y, Duh QY, Kloos RT et al. Identification of Hurthle cell cancers: Solving a clinical challenge with genomic sequencing and a trio of machine learning algorithms. BMC Syst Biol 2019; 13: 27.
36. Aschebrook-Kilfoy B, James B, Nagar S et al. Risk factors for decreased quality of life in thyroid cancer survivors: Initial findings from the North American Thyroid Cancer Survivorship Study. Thyroid 2015; 25: 1313-21.
37. Angell TE, Wirth LJ, Cabanillas ME et al. Analytical and clinical validation of expressed variants and fusions from the whole transcriptome of thyroid FNA samples. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 612.
38. Rao SN, Cabanillas ME. Navigating Systemic Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma: From Standard of Care to Personalized Therapy and Beyond. J Endocr Soc 2018; 2: 1109-30.
39. Yoo SK, Lee S, Kim SJ et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers. PLoS Genet 2016; 12(8).
40. Pagan M, Kloos R, Lin CF et al .The diagnostic application of RNA sequencing in patients with thyroid cancer: an analysis of 851 variants and 133 fusions in 524 genes. BMC Bioinformatics 2016; 17(Suppl 1): 6.
41. Krane JF, Cibas ES, Endo M et al. The Afirma Xpression Atlas for thyroid nodules and thyroid cancer metastases: Insights to inform clinical decision making from a fine needle aspiration sample. Cancer Cytopathol 2020. doi.org/10.1002/cncy.22300
42. Rusinek DC, Krajewska J, Oczko-Wojciechowska M, et al. TERT mutations increase risk of treatment failure in BRAF positive papillary thyroid cancer. Thyroid 2017; 27(Suppl 1).
43. Torregrossa L, Viola D, Sensi E et al. Papillary thyroid carcinoma with rare exon 15 BRAF mutation has indolent behavior: A single-institution experience. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 4413-20. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions

44. Sherman SI. Evolution of targeted therapies for thyroid carcinoma. Trans Am Clin Climatol Assoc 2019; 130: 255-65.
45. National Cancer Institute. Drugs approved for thyroid cancer. Updated June 10, 2019. En: https://www.cancer.gov/about/cancer/treatment/drugs/thyroid y https://www.cancer.gov/about/cancer/treatment/drugs/solid/tumors Ver https://clinicaltrials.gov for potentially relevant clinical trials
46. Dunn LA, Sherman, EJ Baxi SS et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 1417-28.
47. Goldner WS, Angell T, McAdoo SL et al. Molecular variants and their risks for malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. Thyroid 2019; 29: 1594-605.

Capítulo 14

VALOR DE LA TCMS, RM Y PET-CT EN LA EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO

Stella Maris Batallés

Introducción

A pesar de que la ecografía es el método diagnóstico de elección para evaluar el nódulo tiroideo, la Tomografía Computada Multislice (TCMS), la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía por Emisión de Positrones fusionada con Tomografía Computada (PET-CT) tienen un rol determinado en la patología nodular tiroidea.

Tanto la TCMS como la RM son métodos que, en comparación con la ecografía, brindan información anatómico-morfológica del cuello más detallada. Sin embargo, ambas tienen un papel limitado en el estudio de los nódulos tiroideos. La principal limitación es la imposibilidad de diferenciar los nódulos benignos de los malignos (aunque algunas investigaciones han demostrado que la RM podría ser de utilidad para diferenciar un nódulo benigno de uno maligno con cierta precisión, pero se requiere mayor evidencia científica para afirmar ese concepto)[1]. Por otro lado, la ventaja de ambos métodos es la evaluación de nódulos localizados en regiones de difícil acceso a la evaluación ecográfica, como la subesternal, la infraclavicular, la retro y para-faríngea, la fascia prevertebral y el mediastino[2] (aunque ya se han desarrollado algunas técnicas ecográficas para acceder a la región retrofaríngea y al mediastino superior).

Por su parte, la PET-CT tiene una alta sensibilidad para evaluar los nódulos tiroideos. Algunos estudios han propuesto que es eficaz en

los casos en que la punción aspiración con aguja fina (PAAF) ha brindado un informe citológico indeterminado (FLUS o AUS)[3]. Si bien en teoría podría agregar información diagnóstica, la especificidad insuficiente ha limitado su uso rutinario, de manera que la *American Thyroid Association* (ATA) no lo recomienda en su guía de 2015. En la mayoría de los casos, el nódulo tiroideo es un hallazgo incidental en una PET-CT llevada a cabo para investigar una neoplasia maligna diferente[3].

TCMS-RM

La glándula tiroides se visualiza perfectamente en las imágenes transversales. Debido a su alto contenido en yodo, en la TCMS sin contraste, la glándula normal tiene una densidad de 80 a 100 unidades Hounsfield (UH), por lo cual se muestra blanca y homogénea en relación con los tejidos blandos del cuello (Figura 1, flecha blanca). Después de la administración de contraste, se observa un refuerzo glandular homogéneo debido al abundante suministro sanguíneo que recibe.

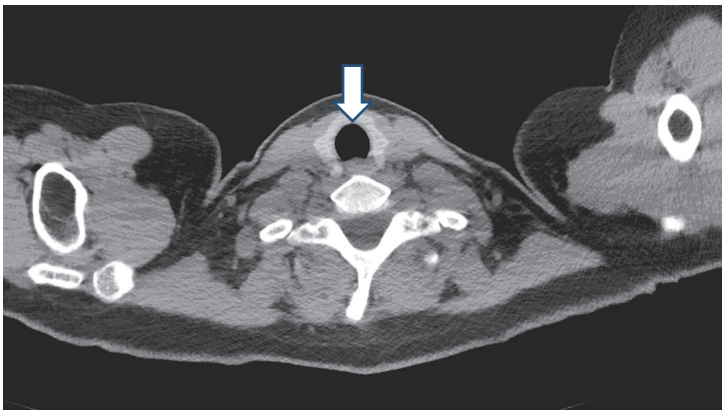


Figura 1. TCMS a nivel de la base del cuello, vista axial. La glándula tiroides normal se observa hiperdensa y homogénea en relación con los tejidos blandos del cuello, en la serie sin contraste endovenoso.

En la evaluación por RM, se emplearán secuencias multiplanares ponderadas en T1 y T2, secuencias con supresión grasa, sin y con inyección de gadolinio intravenoso. La glándula tiroides en T1 muestra una señal levemente superior a la de los músculos del cuello, mientras que es hiperintensa en las secuencias ponderadas en T2. Muestra realce homogéneo en las imágenes post-inyección del contraste.

En el bocio nodular / multinodular, ambos métodos de imágenes son de elección en la evaluación de las manifestaciones secundarias del bocio: la compresión y el desplazamiento de la tráquea, del esófago y/o

de los vasos del cuello, la extensión subesternal, infraclavicular, parafaríngea y al mediastino.

Si bien ambos métodos pueden ser empleados en las situaciones antes mencionadas, existen algunas ventajas de la TCMS sobre la RM[4]:

• Mayor disponibilidad

• Tiempo de adquisición más corto, por ende, menor degradación de la imagen producto de movimientos fisiológicos (tragar, respirar)

• Fácil extensión de los cortes hacia la base del cráneo y hacia el mediastino, en caso de ser necesario.

Por otra parte, las principales desventajas de la TCMS son:

• Exposición a radiaciones

• Posibilidad de reacciones alérgicas al medio de contraste yodado EV

• Contraste de resolución de partes blandas relativamente menor que la RM

• Artefactos de imagen (arreglos dentales, implantes metálicos).

Debe tenerse presente que la RM está contraindicada en pacientes con prótesis metálicas, con marcapasos y con claustrofobia.

Por lo general, el protocolo de estudio incluye cortes desde la base de cráneo hasta el mediastino (a nivel de la carina), con la inyección de contraste endovenoso (yodado en TCMS y gadolinio en RM).

Tiempo atrás, se desalentaba el empleo del contraste yodado endovenoso en los estudios de TCMS, pero hoy la ATA en su recomendación Nº 33 avala su empleo[5]. Es sabido que el yodo desaparece de la sangre en un plazo de cuatro a ocho semanas; por ende, la preocupación por la interferencia del yodo libre proveniente del contraste en la captación del radioyodo posteriormente administrado (en el barrido de cuerpo entero o en la ablación post-cirugía en casos de nódulos malignos) es generalmente infundada. El beneficio informativo que se obtiene con las imágenes reforzadas generalmente supera cualquier riesgo potencial de retraso de algunas semanas en las imágenes o en el tratamiento con radioyodo. Cuando aun así exista preocupación, es válido medir el coeficiente yoduria / creatininuria[5].

El gadolinio, por su parte, no interfiere en la captación de yodo.

El empleo de los métodos transversales en patología nodular tiroidea ocurre en cuatro posibles escenarios:

1. Bocio nodular benigno único o múltiple, que excede los límites glandulares

2. Ante el diagnóstico citológico de nódulo maligno, para evaluar extensión extratiroidea y adenopatías cervicales

3. Recurrencia en el seguimiento de un paciente tratado por cáncer de tiroides

4. Nódulo tiroideo incidental.

1. Bocio nodular benigno único o múltiple de gran tamaño

En ocasiones, los nódulos tiroideos únicos o múltiples pueden alcanzar tamaños considerables; en esos casos, la ecografía no es suficiente para evaluar la extensión real de la glándula y sus nódulos (Figura 2, A y B).

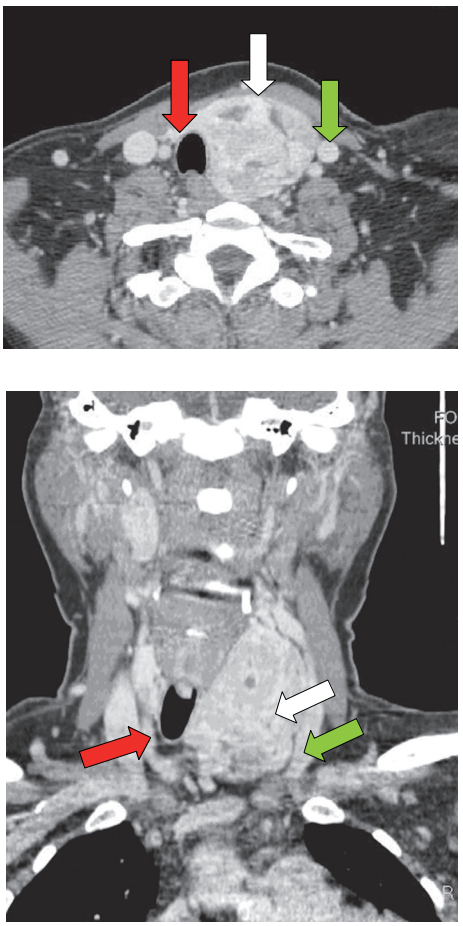


Figura 2. TCMS a nivel de la base del cuello, con contraste yodado endovenoso, vista axial (A) y vista coronal (B). Bocio izquierdo de gran tamaño (flechas blancas) que provoca desplazamiento de la tráquea hacia la derecha (flechas rojas) y hacia afuera de la carótida y yugular izquierdas (flechas verdes), pero sin introducción al mediastino superior.

La posible necesidad de una esternotomía se puede predecir sobre la base de una TCMS o de una RM preoperatoria, de preferencia la primera por sus ventajas. Estas imágenes pueden identificar la extensión retro y subesternal, tanto como la ocupación mediastínica y la presencia de nódulos ectópicos. La presencia de tales hallazgos en los estudios preoperatorios ayuda al cirujano a planear el abordaje quirúrgico[6].

2. Extensión extratiroidea y adenopatías cervicales en un nódulo maligno

Tanto la TCMS como la RM se realizan ante sospecha de invasión local de un tumor tiroideo. Detectar un carcinoma localmente invasivo puede implicar una cirugía más extensa, la participación de otros cirujanos especializados o la decisión de no operar[7]. La invasión local también es un componente clave de la estadificación del tumor (T) del AJCC/UICC *(American Joint Committee on Cancer / International Union Against Cancer)*[8].

La TCMS y la RM tienen una precisión similar para predecir la invasión local del esófago, la tráquea / laringe y del nervio laríngeo recurrente[7, 9-11]. La sensibilidad, especificidad y precisión de ambos métodos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y precisión de la TC y la RM para la invasión extratiroidea[7].

	TCMS (%)	CRITERIOS EN TCMS	RM (%)	CRITERIOS EN RM
Tráquea		Uno de los siguientes:		Uno de los siguientes
S	59	• Contacto circunferencial	100	• Contacto circunferencial ≥180º
E	81	≥180º	84	• Señal de tejido blando en el cartílago
ED	93	• Deformidad de la luz	90	• Masa endoluminal
		• Anomalía de la mucosa		
Esófago		• Contacto circunferencial		• Invasión de la capa externa
S	29	≥180º	82	
E	96	• Pared o luz anormales	94	
ED	91		91	
Nervio laríngeo recurrente		Dos de los siguientes:		• Tejido graso borrado en el surco tráqueo-esofágico, en al menos una imagen axial
		• Tejido graso borrado en el surco tráqueo-esofágico		
S	78	>25% del tumor linda con	94	
E	90	la porción posterior de la	82	
ED	86	tiroides	88	
		• Signos de parálisis de cuerdas vocales ipsilateral		

(Continúa)

	TCMS (%)	CRITERIOS EN TCMS	RM (%)	CRITERIOS EN RM
Arteria carótida		• Contacto circunferencial ≥180º		• Encaje circunferencial ≥270º
S	75		100	
E	99		88	
ED	99		91	
Vena yugular interna		• Contacto circunferencial ≥180º		
S	33			
E	99			
ED	97			

S: sensibilidad; **E**: especificidad; **ED**: exactitud diagnóstica;
TCMS: Tomografía Computada Multislice; **RM**: Resonancia Magnética.

El signo principal de invasión traqueal y esofágica en ambos métodos es una masa que contacta 180° o más de la circunferencia de estos órganos. Otros hallazgos que sugieren invasión traqueal son deformidad de la luz, irregularidad o engrosamiento focal de la mucosa y masa intraluminal[12].

En la RM, el hallazgo más sospechoso de invasión esofágica es una señal T2 focal en la capa externa de la pared esofágica. En la TCMS, se debe buscar pérdida de la pared y la luz esofágicas normales[12, 13].

La invasión del nervio laríngeo recurrente puede predecirse en ambos métodos por la desaparición del tejido graso en el surco tráqueo-esofágico donde discurre el nervio[7]. Otros signos de invasión del nervio son la disfunción de las cuerdas vocales y el 25% o más de la circunferencia del tumor primario que linda con la cápsula en la porción posterior de la tiroides (signo de invasión extracapsular posterior)[12].

Respecto a la presencia de ganglios cervicales y mediastinales metastásicos al momento del diagnóstico, en el apartado 3 se describen las características de los mismos en ambos métodos.

3. Seguimiento en el cáncer de tiroides

Cuando en un paciente operado por un cáncer diferenciado de tiroides aumenta el nivel sérico de tiroglobulina, puede indicar la aparición de un tumor recurrente. Habitualmente el protocolo de estudio incluye una ecografía del cuello y un barrido de cuerpo entero con ^{131}I o ^{123}I. Este último puede ser negativo en el 50-80% de los pacientes, representando una progresión hacia un cáncer de tiroides desdiferenciado[14]. En tales casos, la TCMS, la RM y la PET-CT adquieren un rol fundamental para localizar el tumor recidivado.

En las imágenes de TCMS el tumor aparecerá como una lesión focal de densidad de partes blandas en el lecho quirúrgico, la cual mostrará refuerzo con el contraste endovenoso.

En la evaluación por RM se emplean secuencias multiplanares ponderadas en T1 y T2, sin y con inyección de gadolinio intravenoso. En cuanto a las lesiones sólidas del lecho quirúrgico, son hipointensas o isointensas en las secuencias ponderadas en T1 e isointensas a hiperintensas en las secuencias ponderadas en T2, con refuerzo tras la inyección del gadolinio endovenoso (Figura 3).

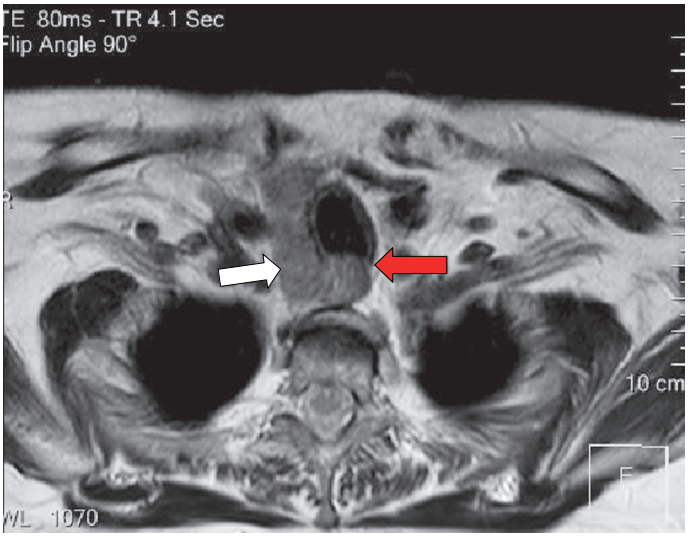


Figura 3. RM a nivel de la base del cuello, sin gadolinio endovenoso, vista axial. Tumor sólido en la lodge quirúrgica derecha (flecha blanca) en paciente operada de cáncer papilar de tiroides. Recidiva local con contacto de 180º de la pared traqueal e invasión de la misma a nivel posterior (flecha roja).

Las lesiones postquirúrgicas crónicas son hipointensas tanto en T1 como en T2.

En cuanto a la evaluación de las adenopatías cervicales, los criterios en relación al tamaño, forma y arquitectura ganglionar interna, son similares en TCMS y en RM. Los criterios comúnmente aplicados respecto al tamaño ganglionar indican que el tamaño normal para los ganglios de la región yúgulo-digástrica es de 15 mm, mientras que el tamaño normal del resto de los ganglios cervicales es de 10 mm[15].

Las metástasis ganglionares se visualizan hiperintensas, brillantes, en las secuencias T1 sin contraste, debido al contenido proteico alto dentro de las adenopatías, dado por la presencia de tiroglobulina, coloide y ocasionalmente productos de degradación hemática.

El criterio más confiable de malignidad de los ganglios linfáticos observados por TCMS o RM es la presencia de necrosis central, la cual se visualiza como un área hipodensa en TCMS e hipointensa en RM con secuencias *Fast Spin Eco* T1 con supresión grasa y refuerzo con gadolinio. En la secuencia T2 la necrosis se observa como una zona hiperintensa[16].

Las metástasis a distancia comprometen con mayor frecuencia a los pulmones, mediastino, hueso y sistema nervioso central (SNC) y ocurren en aproximadamente el 15% de los pacientes con CDT[17]. El patrón de compromiso pulmonar puede incluir desde la forma macronodular a infiltrados difusos; estas lesiones pueden sospecharse en el barrido de cuerpo entero con yodo radioactivo y son muy bien identificadas con TCMS, como también lo son las lesiones mediastinales. Las lesiones óseas son en general osteolíticas y pueden demostrarse a través de áreas focales hipercaptantes y, en menor medida hipocaptantes, en el centellograma óseo de cuerpo entero con tecnecio 99 meta-estable (^{99m}Tc); el compromiso óseo es mejor evaluado por TCMS o RM. Para investigar la presencia de metástasis en SNC, la mejor evaluación se realiza con RM de cráneo con gadolinio endovenoso.

4. Nódulo tiroideo incidental

Los nódulos hallados de manera incidental en las TCMS de cuello están presentes en uno de cada seis estudios[18].

Los estudios de TCMS y RM no muestran signos confiables para diferenciar el nódulo tiroideo benigno del maligno debido a que no tienen la posibilidad de evaluar las variables que la ecografía sí puede analizar, que son de utilidad para la caracterización del nódulo (microcalcificaciones, márgenes nodulares, etc.).

Debido a esta falta de confianza para determinar sospecha de malignidad del nódulo, el foco se dirige al tamaño del mismo. Aunque el tamaño tiene una correlación limitada con el riesgo de malignidad, se utilizan medidas umbrales para definir conductas diagnósticas posteriores. Aunque la TCMS y la RM pueden subestimar el tamaño del nódulo en comparación con la ecografía[19], igualmente se reporta el tamaño nodular en los estudios transversales.

La edad del paciente es un factor clínico a considerar en los incidentalomas. Los pacientes jóvenes se someten con menor frecuencia a estudios de TCMS y RM, por lo que comprenden solo una pequeña proporción de pacientes (<7%) con incidentalomas detectados[20, 21].

La decisión de continuar con la evaluación del hallazgo incidental también debe tener en cuenta la esperanza de vida del paciente, basada principalmente en la edad, pero también en la presencia de comorbilidades. Tanto

la TCMS como la RM se emplean para diagnóstico y seguimiento de neoplasias o enfermedades vasculares, de manera que una alta proporción de estos pacientes tienen comorbilidades graves[22]. En ellos, el diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides es poco probable que altere la calidad y/o esperanza de vida.

Es recomendación de la ATA[5] que se realice ecografía de tiroides y de los ganglios del cuello para evaluar todos los nódulos hallados de manera incidental en TCMS, RM o PET-CT (recomendación Nº 6), pero no especifica las características de los nódulos tiroideos que deberían considerarse potencialmente más sospechosos en esas metodologías.

El consenso del comité de hallazgos tiroideos incidentales del *American College of Radiology* (ACR) ha determinado los algoritmos de estudio que se detallan en las Figuras 4 y 5[7].

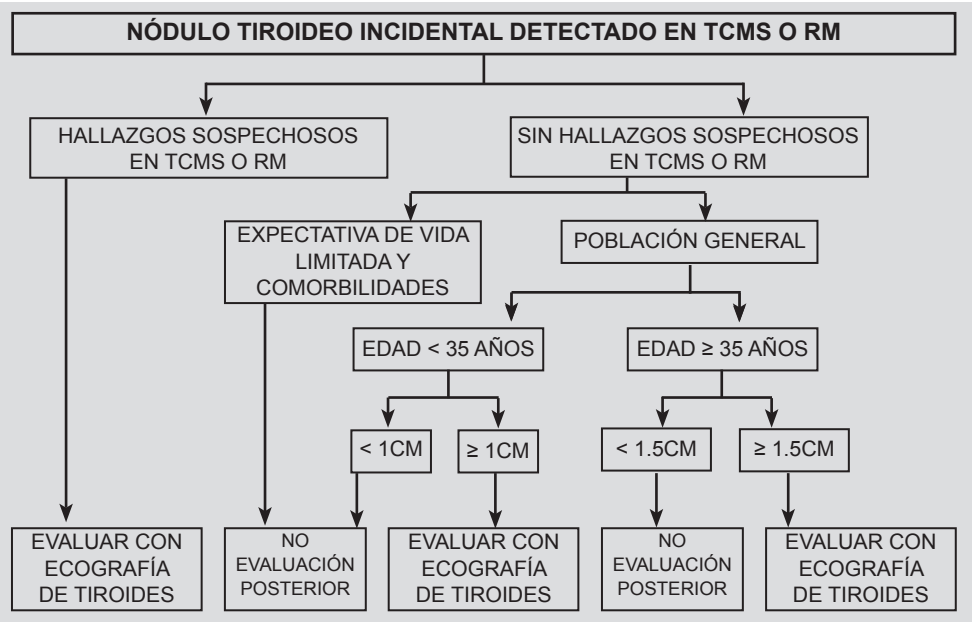


Figura 4. Diagrama de flujo para nódulos tiroideos incidentales detectados en TCMS o RM[7].

En la Figura 4 se observa el diagrama de flujo para nódulos tiroideos incidentales detectados en TCMS o RM. Estas recomendaciones son de tipo orientativo y no se aplican a todos los pacientes (como aquellos con factores clínicos de riesgo de cáncer de tiroides).

Los nódulos sospechosos serán los que se acompañen de ganglios linfáticos anormales y/o invasión de tejidos locales por el nódulo tiroideo.

El ganglio linfático será anormal cuando presente calcificaciones, componentes quísticos y/o mayor realce con el contraste endovenoso. El mayor tamaño del ganglio es menos específico para metástasis de cáncer de tiroides, pero se podría considerar una evaluación adicional si un incidentaloma muestra ganglios ipsilaterales >1,5 cm en el eje corto para los ganglios linfáticos yugulodigástricos y >1 cm para otros ganglios linfáticos.

Los pacientes con comorbilidades o esperanza de vida limitada no deben someterse a una evaluación adicional del incidentaloma, salvo que esté clínicamente justificado o lo requiera específicamente el paciente o el médico de cabecera.

La realización de una PAAF deberá basarse en los hallazgos ecográficos.

En la Figura 5 se detalla el diagrama de flujo para nódulos tiroideos detectados en PET-CT u otros estudios de Medicina Nuclear.

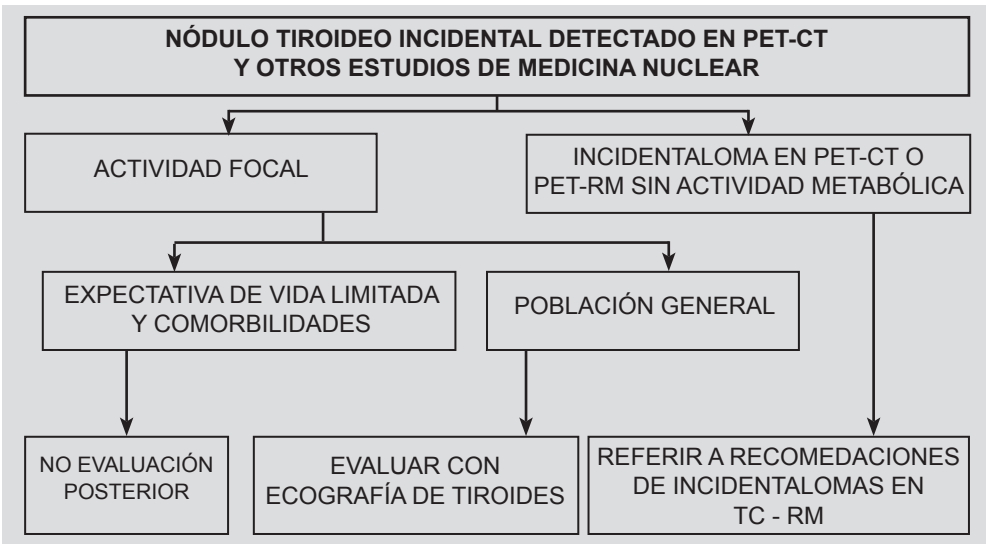


Figura 5. Diagrama de flujo para nódulos tiroideos incidentales detectados en PET-CT u otros estudios de Medicina Nuclear[7].

Estas recomendaciones son orientativas y no se aplican a todos los pacientes (como aquellos con factores clínicos de riesgo de cáncer de tiroides).

La captación focal puede ser única o múltiple. La captación difusa en la glándula tiroides sin una masa correspondiente no se considera focal.

Los pacientes con comorbilidades o esperanza de vida limitada no deben someterse a una evaluación adicional, a menos que esté clínicamente justificado, o sea requerido específicamente por el paciente o por el médico de cabecera.

El manejo del incidentaloma después de la ecografía tiroidea debe incluir PAAF para el nódulo ávido de ^{18}FDG (fluorodesoxiglucosa), independientemente de los hallazgos ecográficos. Los nódulos ávidos en otras exploraciones de Medicina Nuclear se pueden punzar con aguja fina, de acuerdo a los hallazgos observados en la ecografía tiroidea.

Las recomendaciones del consenso del comité de hallazgos tiroideos incidentales de la ACR entonces son[7]:

• Pacientes <35 años con un incidentaloma detectado en TCMS o RM: evaluación adicional con ecografía tiroidea si el nódulo mide ≥1 cm y no tiene características sospechosas, y si el paciente tiene una esperanza de vida no limitada

• Pacientes ≥35 años con un incidentaloma detectado en TCMS o RM: evaluación adicional con ecografía tiroidea si el nódulo mide ≥1,5 cm, sin características imagenológicas sospechosas, y si el paciente tiene esperanza de vida no limitada

• Pacientes con actividad metabólica focal en la tiroides en PET-CT: ecografía tiroidea y PAAF de la lesión PET ávida si el paciente tiene una esperanza de vida no limitada

• Pacientes con actividad metabólica focal en la tiroides, en otros estudios de Medicina Nuclear: ecografía tiroidea si el paciente tiene una esperanza de vida no limitada.

Conclusión

Es necesario tener conocimiento del rol de la TCMS, de la RM y de la PET-CT en la patología nodular tiroidea, a fin de elegir el momento oportuno para indicarlos, en los escenarios planteados (bocio nodular benigno único o múltiple, que excede los límites glandulares, nódulo maligno, para evaluar extensión extratiroidea y adenopatías cervicales y recurrencia en el seguimiento de un paciente tratado por cáncer de tiroides).

Es oportuno también aplicar los criterios correspondientes que indican cuándo continuar con la evaluación de los nódulos incidentales hallados en estos estudios, debido a su creciente incidencia.

Bibliografía

1. Chen L et al. BMJ Open 2016;6: e008413. doi:10.1136/bmjopen-2015-008413.
2. Rosen J, Papoian V. Evaluation of a thyroid nodule. En: Management of Differentiated Thyroid Cancer. Mancino AT, Kim LT (editors). New York; Springer 2017, pp. 29-35.
3. Buyukdereli G, Aktar Y, Kara E, Uguz A, Sonmez H. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of cytologically indetermnate thyroid nodules. Iran J Radiol 2016; 13: e21186.
4. Hermans R, de Keyzer F, Vandecaveye V. Técnicas imagenológicas. En: Imagenología en cáncer de cabeza y cuello. New York; Amolca, 2006, pp. 31-42.
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
6. Coskun A, Yildirim M, Erkan N. Subesternal goiter: when is a sternotomy required. Int Surg 2014; 99:419-25.
7. Hoang JK, Branstetter BF 4th, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. Cancer Imaging 2013; 13: 128-39.
8. Bertero L et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria - What has changed and why? Virchows Arch 2018; 472: 519-31.
9. Takashima S, Takayama F, Wang J, Kobayashi S, Kadoya M. Using MR imaging to predict invasion of the recurrent laryngeal nerve by thyroid carcinoma. Am J Roentgenol 2003; 180: 837842.
10. Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kobayashi T, Kadoya M. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 2003; 27: 1825.
11. Seo YL, Yoon DY, Lim KJ et al. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of extrathyroidal invasion to adjacent structures? AJR Am J Roentgenol 2010; 195: W240244. doi:10.2214/AJR.09.3965. PMid:20729422
12. Seo YL, Yoon DY, Lim KJ et al. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of extrathyroidal invasion to adjacent structures? Am J Roentgenol 2010; 195: W240244.
13. Chowdhury RS, Loevner LA, Yousem DM, Chalian A, Montone KT. MR imaging for predicting neoplastic invasion of the cervical esophagus. Am J Neuroradiol 2000; 21: 1681-7.
14. Loevner LA, Kaplan SL, Cunnane ME, Moonis G. Cross-sectional imaging of the thyroid gland. Neuroimaging Clin North Am 2008; 18: 445461.
15. Gor DM, Langer JE, Loevner LA. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics. Radiol Clin N Am 2006; 44: 101-10
16. Staffieri R. Tomografía Axial Computada y Resonancia Nuclear Magnética en el seguimiento del cáncer de tiroides. En: Seguimiento en el cáncer de tiroides. Novelli JL, Sánchez A (editores). Rosario; UNR Editora, 2005, pp. 133-52.
17. Soto Díaz L, Pérez Pacheco G. Epidemiología del cáncer de tiroides. En: Carcinoma papilar de tiroides. Kowalski LP, Novelli JL (editores), 1ª edición. Rosario; UNR Editora, 2010, pp. 49-55.

18. Nguyen X, Choudhury KR, Lyman GH et al. Incidental thyroid nodules on CT: comparison of two risk categorization methods for workup of nodules. Am J Neuroradiol 2013; 34: 1812-7.
19. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. Am J Roentgenol 2006; 187: 1349-56.
20. Nguyen XV, Choudhury KR, Eastwood JD et al. Incidental thyroid nodules on CT: evaluation of 2 risk-categorization methods for work-up of nodules. Am J Neuroradiol 2013; 34: 1812-7.
21. Hobbs HA, Bahl M, Nelson RC et al. Journal Club: Incidental thyroid nodules detected at imaging: can diagnostic workup be reduced by use of the Society of Radiologists in Ultrasound recommendations and the three-tiered system? Am J Roentgenol 2014; 202: 18-24.
22. Grady AT, Sosa JA, Tanpitukpongse TP, Choudhury KR, Gupta RT, Hoang JK. Radiology reports for incidental thyroid nodules on CT and MRI: high variability across subspecialties. Am J Neuroradiol 2015; 36: 397-402.

Capítulo 15

MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DEL NÓDULO DE TIROIDES

Stella Maris Batallés

Durante muchos años, el centellograma con Yodo-131 (I^{131}) se utilizó rutinariamente para evaluar los nódulos tiroideos: los nódulos "fríos" eran sospechosos de ser malignos, mientras que los "calientes" se asociaban a nódulos benignos. Pero, la experiencia nos demostró que muchos de los nódulos benignos también podían ser "fríos" y que los nódulos malignos eran mucho menos frecuentes que los benignos. Por ende, el valor predictivo positivo de malignidad para un nódulo "frío" en Medicina Nuclear resultó bajo[1].

Por otro lado, el gran desarrollo de la ecografía de alta resolución desplazó el papel protagónico de los estudios nucleares en la evaluación del nódulo tiroideo, lo que hizo que, en la actualidad, el centellograma solo esté indicado para el estudio inicial de un nódulo, si el paciente presenta un nivel de TSH sérico subnormal. Si la TSH es normal o elevada, la Medicina Nuclear no se utiliza como evaluación inicial[1]. También puede emplearse en el paciente con múltiples nódulos tiroideos, con TSH sérica por debajo de lo normal[2].

Las principales indicaciones del centellograma tiroideo en la patología nodular son[1, 3, 4]:

• En un nódulo tiroideo o bocio multinodular, cuando el nivel de la TSH es inferior al normal

• Para distinguir el bocio retroesternal nodular de otros tumores mediastínicos o para evaluar la presencia de tejido tiroideo ectópico. Esto generalmente requiere imágenes híbridas con tomografía computada por

emisión de fotón único con Tomografía Computada *Multislice* (SPECT-CT) para una localización precisa

• En regiones con deficiencia de yodo, para excluir la autonomía de un nódulo tiroideo o bocio multinodular, incluso cuando el nivel de TSH es bajo-normal

• El centellograma tiroideo y las medidas de captación son útiles si se considera la terapia con yodo radiactivo (YR), a veces independientemente del nivel de TSH; por ejemplo, cuando se trata un bocio multinodular no tóxico para la reducción del volumen glandular.

Radiotrazadores

Los radionucleidos que se utilizan principalmente para la evaluación de los nódulos tiroideos son el Tecnecio 99^m pertecnetato ($Tc^{99m}O_4$) y los isótopos Yodo-123 (I^{123}) y I^{131}, especialmente el primero para procedimientos diagnósticos y el segundo para terapia del hipertiroidismo y en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. El I^{131} no se recomienda para uso diagnóstico de rutina, a menos que se sospeche tirotoxicosis con baja captación[3].

El YR, al igual que el yodo dietético no radiactivo, se consume por vía oral y se absorbe a través del tracto intestinal, desde donde se transporta a la tiroides y a otros órganos: riñones, glándulas salivales, mucosa gástrica, glándulas sudoríparas y glándulas mamarias.

La mayor parte de la captación de las glándulas salivales se secreta en la saliva y se reabsorbe nuevamente desde el tracto gastrointestinal. La excreción se produce principalmente por filtración glomerular y está inversamente relacionada con la captación tiroidea.

El YR también se excreta en el sudor y se elimina por glándulas mamarias, especialmente durante la lactancia, y es transportado por la placenta. Durante la gestación, existe una captación creciente de YR en la tiroides después de la semana catorce.

En mujeres en edad fértil, es necesario verificar la ausencia de embarazo y lactancia antes de realizar estudios con radiotrazadores. Si está médicamente justificado, la exposición a la radiación debe retrasarse hasta después del embarazo y lactancia materna[5].

I^{123}

El I^{123} en forma de yoduro de sodio ([I^{123}] NaI) es el radiofármaco ideal para obtener imágenes de la glándula tiroides y sus nódulos con cámara gamma.

Sus ventajas sobre el I^{131} incluyen: menor energía de emisión gamma (159 kEV para el I^{123} vs. 364 kEV para el I^{131}) y una vida media más corta, de 13 horas (vs. 8 días para el I^{131}).

Las imágenes por lo general pueden adquirirse desde las 3-4 horas hasta las 24 horas post-administración del trazador, y la captación puede medirse en el mismo momento y hasta por 36 horas tras la toma del radiofármaco.

Se administra por vía oral con una actividad de 200-400 µCi (7,4-14,8 MBq).

$Tc^{99m}O_4$

El pertecnetato de Tecnecio^{99m} es un compuesto iónico negativo con similar distribución en el cuerpo que el yodo. Es transportado a los tirocitos por el simportador Na^+/I^- (NIS). Sin embargo, no puede organificarse en el tejido tiroideo y se elimina de la glándula después de 30 minutos.

Se eluye directamente de un generador y, por lo tanto, su disponibilidad es mayor en comparación con la del I^{123}. Su costo es menor que el de este último y está ampliamente disponible en los servicios de Medicina Nuclear.

Su vida media es de 6.02 horas y su principal emisión es gamma, con 140 KEV de energía. Al ser un emisor gamma puro, con una vida media corta, pueden administrarse mayores dosis sin impartir una gran dosis de radiación a la glándula tiroides[5].

Debido a su vida media corta, es el trazador preferido cuando la paciente está amamantando.

El $Tc^{99m}O_4$ se concentra menos ávidamente en la tiroides, lo que da como resultado una relación objetivo / fondo más pobre. Sin embargo, con mayores dosis, se obtienen imágenes comparables a las obtenidas con I^{123}, excepto cuando la captación es muy baja.

Se administra por vía intravenosa con una actividad de 2,0-10,0 mCi (74-370 MBq). Las imágenes se obtienen dentro de los 30 minutos después de la administración del trazador.

Cuando el I^{123} no está disponible, el $Tc^{99m}O_4$ es una muy buena alterativa para obtener las imágenes tiroideas (Figura 1).

I^{131}

En la enfermedad nodular, el I^{131} se emplea para medir la captación tiroidea (trazador diagnóstico). También se utiliza para el tratamiento del hipertiroidismo y en el tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (trazador terapéutico). Esta doble función se logra gracias a su emisión de radiación gamma y beta: a través de la emisión gamma es posible obtener las imágenes de la glándula tiroides y sus nódulos y las de cuerpo entero en los barridos corporales totales y gracias a la emisión beta es posible su papel destructor de nódulos tiroideos o tejido tiroideo hiperfuncionante.

En nuestros días, se desaconseja el uso de I^{131} como rutina para evaluar patología nodular tiroidea, debido a la mayor dosis de radiación que le imparte a la glándula[6]. También la calidad de las imágenes es inferior, comparada con las obtenidas con I^{123}.

La mayor dosis de radiación se debe a una vida media prolongada (8 días) y a la desintegración por la emisión β que produce una energía de 606 kEV, con 89% de abundancia. La emisión γ emite 364 kEV de energía.

La dosis recomendada para los estudios centellográficos es 150-200 µCi (555-740 Bq).

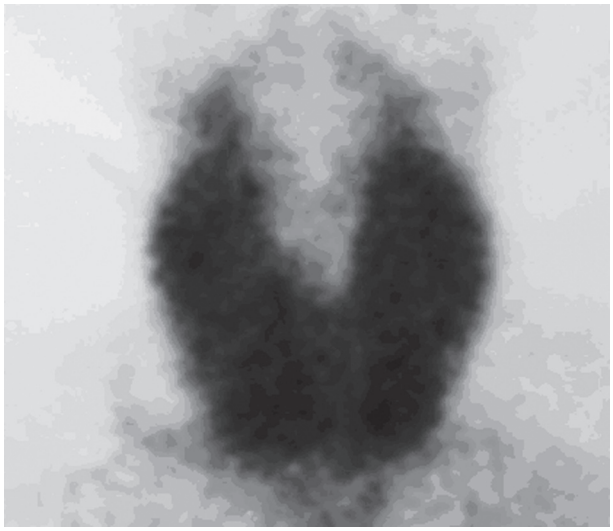


Figura 1. Centellograma tiroideo planar (vista anterior) con $Tc^{99m}O_4$, donde se observa un importante aumento de tamaño global de la glándula tiroides.

Obtención de imágenes nucleares de la glándula tiroides

Las imágenes de la glándula tiroides se obtienen generalmente con una cámara gamma con un orificio colimador, que tiene la función de magnificar la glándula cuando la cámara está cerca de ella. Se obtienen vistas anterior y oblicuas laterales, con marcadores a nivel de la mandíbula y del hueco supraesternal, o incluso “dibujando un contorno” en la imagen con un marcador radiactivo. Si se cuenta con la tecnología, puede utilizarse SPECT- CT (Figura 2) como complemento de las imágenes planares, lo que llevará a una mejor correlación anatómica con nódulos detectados en ultrasonido, para mediciones de volumen o para localización de tejido tiroideo ectópico.

El paciente debe colocarse en posición supina con el cuello en hiperextensión.

Algunas sustancias pueden disminuir la captación tiroidea y deben suspenderse antes de la realización del centellograma: metimazol (suspender una semana antes), tratamiento hormonal sustitutivo (suspender hasta cuatro semanas antes, en el caso de T4) o contrastes intravenosos (considerar su inyección hasta dos meses previos)[7].



Figura 2. SPECT/CT GE Infinia Hawkeye 4® con el que contamos en nuestro servicio. Sistema híbrido que emplea una tecnología de fusión de imágenes de Medicina Nuclear con imágenes 3D de un Tomógrafo Computado *Multislice.*

Interpretación del centellograma tiroideo

Los nódulos tiroideos se clasifican según su capacidad para absorber el radioisótopo en comparación con la del tejido tiroideo extranodular: un nódulo “frío” (hipofuncional) tiene una captación de fijación del trazador reducida, un nódulo “cálido” (isofuncional) tiene una captación de fijación del trazador aproximadamente equivalente al tejido tiroideo no nodular y un nódulo “caliente” (hiperfuncional) tiene una captación aumentada del trazador.

El término “nódulo tiroideo de funcionamiento autónomo” (NTFA) se emplea con frecuencia como sinónimo de nódulo “caliente” porque se caracterizan por su capacidad para crecer y producir hormonas tiroideas en ausencia de estimulación con TSH[8].

La gran mayoría de los nódulos presenta hipofuncionamiento (nódulos fríos), mientras que una minoría muestra hiperfuncionamiento. El

centellograma tiroideo siempre debe compararse con las imágenes aportadas por la ecografía para asegurarse de que la anomalía observada en el centellograma corresponde a una lesión tiroidea.

1. *Nódulos tiroideos "calientes"*

Los nódulos "calientes" pueden ser solitarios o formar parte de un bocio multinodular y en general funcionan independientemente de la estimulación con TSH.

Pueden producir una cantidad suficiente de hormonas para causar hipertiroidismo y suprimir la TSH, con la consiguiente supresión de la captación en el tejido tiroideo normal, mostrando solo el nódulo en el centellograma (Figura 3).

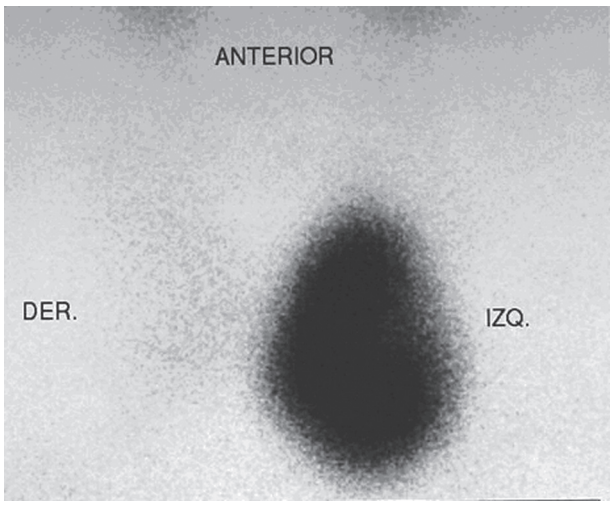


Figura 3. Centellograma tiroideo planar, vista anterior, con I^{131}.
Nódulo "caliente" en lóbulo izquierdo, con supresión de captación del resto del tejido tiroideo normal. **DER:** derecho; **IZQ:** izquierdo.

El nódulo autónomo se definió originalmente como un nódulo que no disminuye la captación tras la administración de hormonas tiroideas.

Pero no todos los pacientes con nódulos "calientes" son hipertiroideos, especialmente en áreas con deficiencia de yodo.

La mayoría de los nódulos "calientes" son la expresión de un adenoma folicular, adenoma oncocítico (células de Hürthle) o nódulo hiperplásico o adenomatoso.

Es poco frecuente que un nódulo "caliente" sea maligno. La *American Thyroid Association* (ATA) en su guía de 2015 estableció que, debido a que los nódulos hiperfuncionantes con niveles bajos de TSH se

consideran en su mayoría benignos, su hallazgo en un centellograma no requiere evaluación citológica[2, 9]. Sin embargo, ocasionalmente un nódulo "caliente" puede resultar maligno[1].

La prevalencia de malignidad de un nódulo tiroideo "caliente" en el centellograma se estima alrededor del 3,1%[10], siendo el 57% de tipo papilar, 36% folicular y 7% variante células de Hürthle del carcinoma folicular. Según lo informado por Mirfakhraee y col. los pacientes con nódulos tiroideos hiperfuncionantes malignos suelen ser más jóvenes y predominantemente mujeres[10].

Por otra parte, se ha diagnosticado un número creciente de casos de carcinoma de tiroides en pacientes con enfermedad de Graves, bocio tóxico y adenoma de tiroides funcionante[11]. Estos carcinomas de tiroides pueden estar incrustados o adyacentes a un nódulo "caliente" más grande y la mayoría no son funcionales.

2. *Nódulos tiroideos "fríos"*

El riesgo de malignidad en los nódulos "fríos" (Figura 4) varía entre los diferentes estudios de investigación, pero se ha reportado un riesgo de hasta un 25%[12].

Belfiore y col.[13] incluyeron en su investigación 5.637 pacientes con nódulos "fríos" y demostraron una frecuencia global de malignidad del 4,6%. La frecuencia fue mayor en áreas yodo-suficientes (5,3%) versus áreas con deficiencia de yodo (2,7%) y resultó significativamente menor en las mujeres con nódulos "fríos" (4,2%) que en hombres (8,2%). La proporción de nódulos malignos fue menor en pacientes de la cuarta década y fue mayor en pacientes menores de 30 o mayores de 60 años. Por último, la frecuencia de cáncer de tiroides en pacientes con un nódulo único no difirió de la frecuencia en pacientes con múltiples nódulos.

Los nódulos solitarios "fríos" o los dominantes en un bocio multinodular deben ser evaluados con ecografía y sometidos a punción aspirativa con aguja fina (PAAF) si las características ecográficas son sugestivas de malignidad.

Un estudio multicéntrico europeo que incluyó 140 pacientes con coexistencia de enfermedad de Graves y nódulos tiroideos, tratados con cirugía, mostraron una tasa del 15% de malignidad[14].

El síndrome de Marine-Lenhart, así denominado en honor de los autores que realizaron la primera observación, se define como una variedad de bocio difuso hipertiroideo en la que se asocian uno o varios NTFA, cuyo comportamiento gammagráfico los muestra ligeramente hipocaptantes o isocaptantes con respecto al tejido tiroideo que los circunda[15]. Esta entidad ocurre en 0,8-2,7% entre los pacientes con enfermedad de

Graves[16]. Aunque estos nódulos son ávidos de yodo radiactivo, a veces acumulan relativamente menos yodo que el resto de la glándula involucrada con enfermedad de Graves, por ello pueden aparecer "fríos" o "cálidos" en lugar de "calientes". Hay al menos un reporte de caso de malignidad en el síndrome de Marine-Lenhart[17].

Finalmente, es oportuno destacar que ninguno de los actuales sistemas de clasificación de riesgo de malignidad (TI-RADS) considera el estado funcional de los nódulos tiroideos.

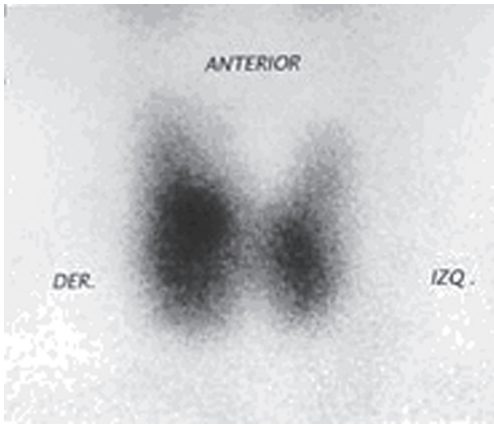


Figura 4. Centellograma tiroideo planar, vista anterior, con I^{131}.
Nódulo "frío" en el polo superior del lóbulo izquierdo.
DER: derecho; **IZQ:** izquierdo.

Captación de radiofármacos en la glándula tiroides

Medición de la absorción del YR y del $Tc^{99m}O_4$

La prueba de absorción de YR se utiliza para cuantificar el metabolismo general y la cinética del yodo en la glándula tiroides, midiendo la cantidad de yoduro ingerido por vía oral que se concentra en la glándula. El I^{123} es el isótopo más utilizado.

La captación de YR se lleva a cabo en la enfermedad tiroidea nodular para determinar la dosis necesaria de I^{131} para la terapia.

En algunos casos, una baja captación de YR puede indicar que la terapia no sería necesaria, por ejemplo, cuando el hipertiroidismo es el resultado de una tiroiditis que coexiste con bocio nodular.

La captación de YR en la glándula tiroides de pacientes con hipertiroidismo por enfermedad nodular frecuentemente solo está ligeramente elevada (menor a la observada en la enfermedad de Graves) y, a veces, en el rango superior de lo normal.

El rango de captación normal es de 6 a 18% a las 4 horas y de 10 a 30% a las 24 horas de la administración oral del radiofármaco. El límite superior de la captación normal suele ser más alto en áreas de deficiencia de yodo y puede llegar hasta el 50%.

Cuando se utiliza I^{123} para la obtención de imágenes, la medición de la captación se realiza al mismo tiempo, normalmente 24 horas después de la administración. A veces se toma una medición adicional de la absorción entre las 4 y 6 horas[18]. Si se emplea I^{131} las mediciones se realizan a las 2 y a las 24 horas.

Es necesario limitar la ingesta previa de yodo en los pacientes que van a realizar la captación, evitando los medicamentos que interfieren para maximizar la absorción de I^{123} por el tejido tiroideo. Entre ellos se mencionan: amiodarona (suspenderla 3 a 6 meses antes), dieta rica en yodo (que incluye algas marinas), contraste intravenoso yodado (evitarlo durante 4-8 semanas antes de la exploración –éste reduce el número de simportadores NIS independientes del yodo libre de contraste yodado–), medicamentos antitiroideos (metimazol, carbimazol, propiltiouracilo) y reemplazo de la hormona tiroidea (levotiroxina –LT4– y liotironina –LT3–)[5, 19].

Para captación solamente, se administran por vía oral 3,7 MBq (100 µCi) de yoduro de sodio I^{123}.

La dosis para medir captación tiroidea con I^{131} es de 4 a 15 µCi = 0,15 a 0,55 MBq.

Para efectuar la captación se emplea una sonda o una cámara gamma convencional o de campo pequeño, con un colimador de orificios paralelos. Las imágenes se obtienen con el paciente en decúbito supino con el cuello extendido.

Se realiza una corrección para la cantidad de trazador que circula por la sangre, sustrayendo la actividad de fondo hallada en el muslo de la adquirida en la glándula y se colocada en un fantoma la misma cantidad del trazador que se le administra al paciente, siendo ésta la medición considerada estándar:

*% de captación YR = (cuentas / minuto en el cuello - cuentas / minuto en el muslo) / cuentas por minuto del estándar *100*

No se conocen complicaciones de la captación de I^{123}. Para que el radiotrazador sea administrado y absorbido, el paciente debe poder tolerar la ingestión oral del trazador, ya en sea en forma de cápsula o en continente líquido.

Si se emplea $Tc^{99m}O_4$, se debe medir la jeringa llena (inmediatamente antes de administrar la dosis) y la jeringa vacía (inmediatamente después de administrar la dosis) y la fórmula a aplicar es:

*% Captación $Tc^{99m}O_4$= (cuentas en tiroides - cuentas en el background) / (cuentas jeringa llena - cuentas jeringa vacía) *100*

Valor potencial de los estudios de medicina nuclear en los nódulos tiroideos con citología indeterminada obtenida por PAAF

Aquellos pacientes cuyos resultados de la PAAF de nódulos ecográficamente sospechosos son atipia o lesión folicular de significado indeterminado (Bethesda Categoría III), o neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular (Bethesda Categoría IV), por lo general son tratados quirúrgicamente para diagnosticar lesión maligna vs. benigna. Después de la cirugía, el 85% de los tumores foliculares resulta benigno, por lo cual se intenta mejorar las herramientas de diagnóstico para reducir el elevado número de cirugías que podrían evitarse. La Medicina Nuclear podría ser ayuda en estos casos.

I^{123}

El centellograma con I^{123} se puede utilizar para evaluar un nódulo con citología indeterminada[20] ya que, si el nódulo es captante, indicaría una alta probabilidad de adenoma benigno.

Si está disponible, se prefiere el I^{123} para la evaluación de nódulos indeterminados, porque los nódulos malignos no acumulan YR pero ocasionalmente puede acumular $Tc^{99m}O_4$[21].

Tc^{99m} MIBI

Varios grupos han explorado la posibilidad de utilizar imágenes nucleares con metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI) para diferenciar entre tumores foliculares malignos y benignos.

Tanto Saggiorato y col.[22] como Giovanella y col.[23] reportaron un valor predictivo negativo de malignidad del 100% (95% IC, 82,2-100) en nódulos solitarios “fríos” evaluados con $Tc^{99m}O_4$, de al menos 10 mm de diámetro, usando una medición cuantitativa de la captación MIBI.

El centellograma con Tc^{99m} MIBI con la cuantificación de la captación debería ser el método preferido para diferenciar nódulos indeterminados foliculares malignos[24].

^{18}FDG

Teniendo en cuenta la alta sensibilidad de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ^{18}FDG (Flúor-Desoxi-Glucosa) fusionada con Tomografía Computada *Multislice* (^{18}FDG PET-CT) para localizar el cáncer de tiroides metastásico y la alta incidencia de malignidad en los

nódulos tiroideos con aumento de la captación de ^{18}FDG, varios grupos han explorado la posibilidad potencial de utilizar ^{18}FDG PET-CT para diferenciar tumores foliculares malignos de benignos, con el fin de reducir el número de cirugías innecesarias[25].

Vriens y col.[26] reportaron un valor predictivo negativo del 96% (IC 95%, 90-99%) tras haber realizado una revisión sistemática y un metaanálisis en 225 pacientes con nódulos tiroideos con PAAF indeterminada y estudios de ^{18}FDG PET-CT. El mismo grupo demostró que la realización de un ^{18}FDG PET-CT en pacientes con nódulos tiroideos cuyos resultados citológicos fueron Bethesda III y IV, evitaron hasta el 47% de cirugías innecesarias, con menores costos y mejor calidad de vida[27]. Los autores afirmaron que la implementación de esta tecnología podría ahorrar hasta 42.000 cirugías inútiles al año, 99 millones de euros y 4.300 AVAC (años de vida ajustados por calidad) solo en Estados Unidos.

Parece haber sólo unos pocos estudios que han comparado el rendimiento de la ^{18}FDG PET-CT y Tc^{99m} MIBI en los nódulos tiroideos con citología indeterminada. De acuerdo con la bibliografía, la ^{18}FDG PET-CT y el Tc^{99m} MIBI, ya sea que se realice con una cámara gamma convencional o con SPECT-CT, parecen tener un rendimiento comparable, a pesar de la mayor calidad de imágenes de PET-CT respecto a las de MIBI. Esto podría indicar que el *target* molecular del MIBI, las mitocondrias, puede ser superior al *target* molecular de la ^{18}FDG (hexoquinasa) para la diferenciación de neoplasias foliculares benignas de malignas[28, 29] lo cual le daría al centellograma con Tc^{99m} MIBI un lugar importante en esa diferenciación.

De cualquier manera, ni el ^{18}FDG PET-CT ni el centellograma/ SPECT-CT con Tc^{99m} MIBI son recomendados por las actuales guías internacionales.

Incidentalomas en ^{18}FDG-PET

La ocurrencia de captaciones tiroideas incidentales en estudios de ^{18}FDG PET-CT realizados por otras causas es de alrededor del 2%[30] (Figura 5).

La captación focal de ^{18}FDG en la glándula tiroides generalmente se corresponde con una lesión nodular en la ecografía. Aproximadamente un tercio de estos nódulos resultan malignos, con gran frecuencia primarios de tiroides, siendo el más prevalente el carcinoma papilar, seguido de la variante folicular del carcinoma papilar, del carcinoma folicular y del medular. El linfoma y las metástasis a distancia de otros cánceres constituyen aproximadamente el 4% de los casos detectados[31].

Dentro de las etiologías benignas que pueden ser hipercaptantes se cuentan: el nódulo adenomatoso, el adenoma folicular, la tiroiditis linfocítica focal y el adenoma oxifílico (células de Hürthle)[32]. Algunas excepciones de nódulos metabólicamente activos con ^{18}FDG la constituyen los adenomas autónomos solitarios[33].

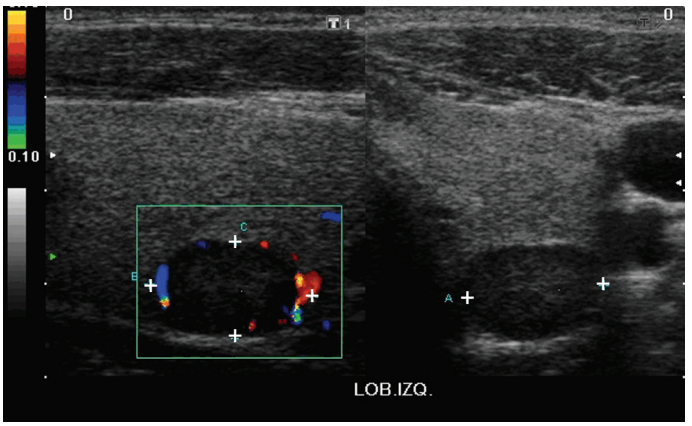
Como un nódulo tiroideo detectado incidentalmente con una captación aumentada de FDG tiene aproximadamente un tercio de probabilidad de ser maligno, se requiere una evaluación diagnóstica adicional: la medición de TSH, la ecografía con Doppler color y la realización de una PAAF.



Figura 5. Paciente mujer, 52 años, sin antecedentes de enfermedad tiroidea, con nódulo pulmonar izquierdo en estudio.
A) ^{18}FDG PET-CT *(Volume Rendering):* lesión nodular en lóbulo superior del pulmón izquierdo metabólicamente activa, más compromiso ganglionar mediastinal (flechas verdes), con aparición de foco hipermetabólico en lóbulo izquierdo tiroideo (flecha roja).
Archivo de fotos de Diagnóstico Médico Oroño - Grupo Oroño, Rosario, Argentina.



B) ^{18}FDG PET-CT, cortes axiales, donde se observa el foco hipercaptante en el lóbulo izquierdo tiroideo (flechas rojas).



C) Ecografía Doppler Color del lóbulo izquierdo tiroideo, vistas longitudinal y axial, respectivamente, donde se observa nódulo sólido marcadamente hipoecoico (entre cursores), que luego fue biopsiado, resultando un carcinoma papilar.

Conclusiones

Si bien los estudios con radiotrazadores han perdido protagonismo en el estudio inicial del nódulo tiroideo, sus indicaciones actuales son precisas.

El centellograma y la captación brindan información cuali-cuantitativa *in vivo* sobre la fisiología y bioquímica de la glándula y sus nódulos, resultando en un examen morfológico, funcional y metabólico.

El empleo de radioisótopos puede ser de utilidad para orientar en la diferenciación de lesiones foliculares benignas de malignas.

Un tercio de los nódulos metabólicamente activos hallados de manera incidental en PET-CT pueden ser malignos, requiriéndose una evaluación adicional bioquímica, morfológica e incluso la realización de una PAAF.

Bibliografía

1. Durski J, Bogsrud T. Nuclear Medicine in evaluation and therapy of nodular thyroid. In: Thyroid Nodule. Gharib H (Ed). New York; Springer International Publishing, 2018. Pp 35-62.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2015; 26: 1-133.
3. Gharib H, Papini E, Garber JR et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update. Endocr Pract 2016; 22: 622-39.
4. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. J Nucl Med 2012; 53: 1633-51.
5. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019; 46: 2514-25.
6. Donohoe KJ, Aloff J, Avram AM et al. Appropriate use criteria for nuclear medicine in the evaluation and treatment of differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 2020; 61: 375-96.
7. ACR-SNM-SPR Practice Guideline for the performance of Thyroid scintigraphy and uptake measurements. Disponible en: http://snmmi.files.cms-plus.com/docs/Thyroid_Scintigraphy_1382732120053_10.pdf
8. Moreno-Reyes R, Kyrilli A, Lytrivi M et al. Is there still a role for thyroid scintigraphy in the workup of a thyroid nodule in the era of fine needle aspiration cytology and molecular testing? F1000Res 2016; 5: F1000.
9. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. Endocr Relat Cancer. 2017; 24: R13-R26.
10. Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: Review of the literature. Thyroid Res 2013; 6: 7.
11. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. Horm Metab Res 2012; 44: 255-62.
12. Tonacchera M, Pinchera A, Vitti P. Assessment of nodular goitre. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24: 51-61.
13. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med 1992; 93: 363-9.
14. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. Br J Surg 2000; 87: 1111-3.
15. Sánchez J, Lamata F, Bielsa M et al. Síndrome de Marine-Lenhart: etiopatogenia, clasificación, clínica y diagnóstico. An Fac Med Univ Nac Mayor San Marcos 2000; 61: 125-31.
16. Joven MH, Anderson RJ. Marine-Lenhart syndrome. Endocrine 2015; 49: 570-1.
17. Uludag M, Aygun N, Ozel A et al. A rare presentation of autonomously functioning papillary thyroid cancer: malignancy in Marine-Lenhart syndrome nodule. Case Rep Surg 2016; 5: 8740405.

18. Kim PD, Tran HD. I-123 Uptake. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559314
19. Vassaux G, Zwarthoed C, Signetti L et al. Iodinated contrast agents perturb iodide uptake by the thyroid independently of free iodide. J Nucl Med 2018; 59: 121-6.
20. Wahl R. Thyroid radionuclide uptake and imaging studies. En: Braverman LE, Coeur D (editors). The Thyroid, 10th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
21. Reschini E, Ferrari C, Castellani M et al.The trapping-only nodules of the thyroid gland: prevalence study. Thyroid 2006; 16: 757-62.
22. Saggiorato E, Angusti T, Rosas R et al. 99mTc-MIBI imaging in the presurgical characterization of thyroid follicular neoplasms: relationship to multidrug resistance protein expression. J Nucl Med. 2009; 50: 1785-93.
23. Giovanella L, Campenni A, Treglia G et al. Molecular imaging with (99m) Tc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 1018-26.
24. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M et al. (99m) Tc-Methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy is a useful tool for assessing the risk of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle cytology. Thyroid 2016; 26: 1101-9.
25. Machac J. Thyroid radionuclide imaging and the therapy in thyroid cancer. En: Endocrine Surgery, 2nd Edition. Pertsemlidis D, Inabnet III W, Gagner M (Eds). Boca Raton; CRC Press Taylor & Francis Group 2017. Pp 87-104.
26. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. Cancer 2011; 117: 4582-94.
27. Vriens D, Adang EM, Netea-Maier RT et al. Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3263-74.
28. Sager S, Vatankulu B, Erdogan E et al. Comparison of F-18 FDG-PET/CT and Tc-99m MIBI in the preoperative evaluation of cold thyroid nodules in the same patient group. Endocrine 2015; 50: 138-45.
29. Piccardo A, Puntoni M, Treglia G et al. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison between 18F-FDG-PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology. Eur J Endocrinol 2016; 174: 693-703.
30. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. Thyroid 2012; 22: 918-25.
31. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. Thyroid. 2012; 22: 918-25.
32. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA et al. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. Nucl Med Commun 2007; 28: 373-81.
33. Gianoukakis AG, Karam M, Cheema A, Cooper JA. Autonomous thyroid nodules visualized by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose: a case report and review of the literature. Thyroid 2003; 13: 395-9.

Capítulo 16

BOCIO HIPERFUNCIONANTE. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO. EXOFTALMIA

Alicia Gauna
Laura Delfino
Verónica Ilera
Anabela Zunino

Cuando hablamos de bocio hiperfuncionante, nos referimos a aumento difuso o nodular de la glándula tiroidea e hipertiroidismo, es decir aumento de la síntesis y liberación de hormonas tiroideas por dicha glándula. Quedan excluidas las causas de aumento de hormonas tiroideas por destrucción glandular como en las tiroiditis silente, post-parto, y aquellas de fuente no tiroidea (ya sea exógena o por metástasis de carcinoma diferenciado), las cuales cursan con captación bloqueada. El bocio hiperfuncionante se caracteriza por T4 y T3 elevadas con captación alta. Es importante diferenciar si se trata de un bocio difuso o nodular / polinodular hiperfuncionante, dado que nos permite una clasificación que si bien impresiona estrictamente morfológica, brinda una primera aproximación a las etiopatogenias más frecuentes de la hiperfunción. El bocio difuso hipertiroideo es prácticamente sinónimo de enfermedad de Graves, cuya etiología es autoinmune y se acompaña habitualmente de manifestaciones extratiroideas como la oftalmopatía. A diferencia de esto, el hipertiroidismo en el bocio nodular o polinodular obedece a una mutación activante del receptor de TSH. Esta división tan absoluta en la teoría, no lo es en todos los casos en la práctica clínica, porque un paciente con bocio uninodular o polinodular no está exento de desarrollar una enfermedad de Graves.

Otras etiologías raras de bocio hiperfuncionante, como la resistencia a hormonas tiroideas o el adenoma hipofisario secretor de TSH deben tenerse en cuenta ante un bocio hiperfuncionante con TSH llamativamente

dosable o elevada. El bocio hiperfuncionante que puede presentarse en el primer trimestre del embarazo por estímulo de β-hCG es generalmente de poca o nula relevancia clínica pero debe ser considerado en el diagnóstico diferencial (Figura 1).

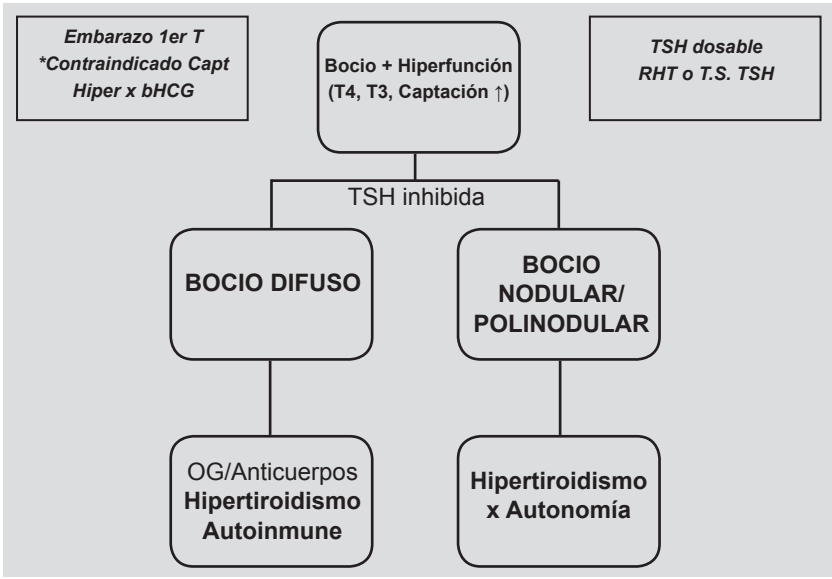


Figura 1. Diagrama de diagnóstico etiológico del Bocio Hiperfuncionante.
RHT: Resistencia a Hormonas Tiroideas; **T.S.TSH:** Tumor secretor de TSH;
OG: Oftalmopatía de Graves.

En este capítulo analizaremos las etiologías francamente más frecuentes del bocio hiperfuncionante: la enfermedad de Graves y el bocio nodular / polinodular autónomo, lo cual es de fundamental importancia para definir el tratamiento correcto. También nos referiremos a la oftalmopatía autoinmune, la manifestación extratiroidea más prevalente de la enfermedad de Graves.

Enfermedad de Graves

La enfermedad de Graves (EG) fue reconocida por primera vez en el siglo XIX como un síndrome que comprendía una glándula tiroidea difusamente aumentada con taquicardia y oftalmopatía[1].

El descubrimiento de su base autoinmune, que involucra no solo la tiroides sino también el compromiso extratiroideo, es fundamental para la comprensión actual de esta enfermedad[1, 2].

La EG tiene un importante impacto en la calidad de vida. Además se asocia con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa *(hazard ratio*

[HR] 1,42); por causa cardiovascular (HR 1,49) o pulmonar (HR 1,91)[3]. Un diagnóstico y tratamiento adecuados son fundamentales para disminuir estos riesgos.

Epidemiología

La EG es la causa más frecuente de hipertiroidismo, llegando al 80% en algunas series. Su incidencia anual es variable oscilando entre 20 y 30 casos por 100.000 habitantes / año, con un pico etario entre los 30 y 60 años. Aumenta en tabaquistas y es mayor en caucásicos y asiáticos que en africanos[4].

Es una enfermedad con mayor prevalencia en mujeres, en una proporción F/M de 5-10/1[5].

Presentación clínica

Las manifestaciones de la EG dependen de la edad del paciente, así como de la gravedad y la duración del hipertiroidismo.

Los síntomas y signos son el resultado de dos situaciones (Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Graves

Por el hipertiroidismo	
Síntomas (%)	**Signos (%)**
Nerviosismo (99)	Taquicardia (100)
Sudoración excesiva (91)	Bocio (97)
Intolerancia al calor (89)	Temblor (97)
Palpitaciones (89)	Piel tibia y húmeda (90)
Fatiga (88)	Soplo tiroideo (77)
Pérdida de peso (85)	Fibrilación auricular (10)
Disnea (75)	Ginecomastia (10)
Debilidad (70)	Eritema palmar (8)
Aumento del apetito (65)	
Molestias oculares (sensación de arenilla, enrojecimiento) (54)	
Edema de extremidades (35)	
Aumento de frecuencia de deposiciones (33)	
Diarrea (23)	
Trastornos menstruales (20)	
Anorexia (9)	
Aumento de peso (2)	

(Continúa)

Síntomas (%)	
Por autoinmunidad	
Oftalmopatía	
Dermatopatia localizada	
Acropaquia	

La pérdida de peso, la fatiga, la intolerancia al calor, el temblor y las palpitaciones son los síntomas más comunes, que ocurren en más del 50% de los pacientes. La pérdida de peso, la disminución del apetito y las manifestaciones cardíacas son más comunes en personas mayores. El bocio es generalmente difuso pero en regiones con iododeficiencia coexiste bocio nodular[1].

Patogénesis

Se trata de una enfermedad por autoanticuerpos cuyo mecanismo patogénico es el anticuerpo agonista del receptor de TSH (TRAb), responsable del hipertiroidismo. Sin embargo, es imprescindible la activación de la célula T específica para la producción de anticuerpos, dado que se trata de antígenos proteicos. La activación de linfocitos T autorreactivos implica un mecanismo de escape a la deleción clonal a nivel tímico[2].

Se postula que los mecanismos que desencadenan este ataque inmunológico son multifactoriales y obedecen a una compleja interacción de factores genéticos específicos y exposiciones ambientales.

La ***predisposición genética*** tiene un papel importante en el desarrollo de las enfermedades tiroideas autoinmunes. Estudios epidemiológicos muestran que aproximadamente el 50% de los hermanos de pacientes con EG presentan anticuerpos tiroideos positivos[6].

Los factores genéticos tradicionales asociados con EG son HLA-B8 y HLA-DR3; este último gen aumenta el riesgo de EG hasta 5,7 veces[6]. También el polimorfismo del gen CTLA se relaciona con EG. Vaidya y col. sugieren que el polimorfismo CTLA-4 específico junto con el alelo MHC son responsable de 50% de la influencia genética en la EG[7].

Se ha demostrado que un polimorfismo del gen de la proteína tirosina fosfatasa, en caucásicos, está asociado con EG[6].

Otros genes involucrados en la EG son el CD40, que tiene un rol en la respuesta del linfocito B, y los polimorfismos del receptor de vitamina D, entre otros.

El ***factor ambiental*** se atribuye al estrés, a la infección con *Yersinia* enterocolítica, dada la expresión en esta bacteria de una proteína similar al receptor de TSH, y a la infección viral.

Sistema inmune

En la EG la célula tiroidea experimenta una expresión aberrante de HLA clase II en su superficie, capacitándola para presentar antígenos. Por otro lado, el interferón gama, el factor de necrosis tumoral y la interleuquina 1 producidos por los linfocitos estimulan la secreción de interleuquina 6 por el tirocito. Esta última citoquina pluripotencial estimula la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B. Los linfocitos T *helper* (Th2) producen citoquinas que estimulan al linfocito B para producir anticuerpos específicos a los principales autoantígenos tiroideos: tiroglobulina (AcTg), tiroperoxidasa (AcTPO) y receptor de TSH (TRAb). Todos estos antígenos son proteínas relacionadas con la biosíntesis hormonal[2, 6] (Figura 2).

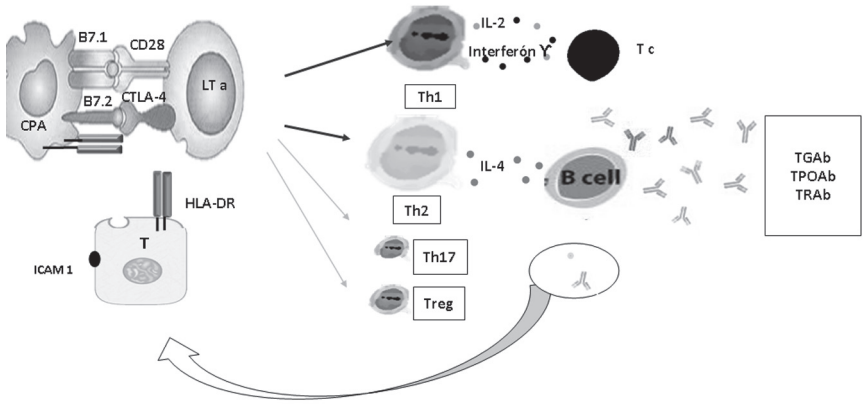


Figura 2. Respuesta autoinmune en Enfermedad de Graves.
(Adaptado de Gauna A)[2]

CPA: célula presentadora de antígenos; **LTa:** linfocito T autorreactivo; **T:** Tirocito; **Th1:** T helper 1; **Th2:** T helper 2; **Th17:** T helper 17; **Treg:** T reguladoras; **Tc:** T citotóxico.

El TRAb es una inmunoglobulina G dirigida al receptor de TSH y es la causal del hipertiroidismo. Se trata de una familia heterogénea de inmunoglobulinas cuya función puede ser estimulatoria o inhibitoria; o simplemente unirse al receptor de TSH.

Es muy probable que los AcTPO surjan de la propagación del antígeno y no tengan un papel patológico.

Diagnóstico

El diagnóstico de EG se puede establecer con relativa confianza ante un paciente con bocio difuso, síntomas y signos de hipertiroidismo moderados a severos y / o manifestaciones extratiroideas.

Para la confirmación bioquímica del hipertiroidismo, una TSH indetectable por métodos ultrasensibles (sensibilidad funcional <0,02 mIU / mL)

tiene una sensibilidad del 95% y especificidad del 92% para el diagnóstico de tirotoxicosis[6]. La T4 y la T3 séricas se encuentran elevadas en el hipertiroidismo clínico. La medición de T4L y T3L son relevantes en condiciones que afectan la globulina ligadora de tiroxina (TBG).

Diagnóstico etiológico: Los TRAb son marcadores específicos de la EG y causales del hipertiroidismo. Se detectan en más del 98% de los pacientes con EG no tratados, usando ensayos de segunda y tercera generación.

Los TRAb no son indispensables para el diagnóstico de EG, excepto en tres situaciones:

a) Diagnóstico diferencial de EG con otras causas de tirotoxicosis

b) Evaluación del pronóstico, antes de suspender el tratamiento

c) Pronóstico fetal en embarazadas[8], ya que el TRAb atraviesa la placenta y es capaz de actuar en la tiroides fetal, independientemente del estado funcional tiroideo materno.

Los AcTPO son positivos en más del 75% de los pacientes y los AcTg en el 50%; ambos son de utilidad como marcadores de autoinmunidad[2].

La ***Captación de radioyodo*** se encuentra aumentada en la EG y cobra significancia en diagnóstico diferencial con otras causas de tirotoxicosis. También es útil para la individualización de la dosis de radioyodo en el tratamiento. Está contraindicado en embarazo y lactancia.

La Ecografía tiroidea doppler color con estudio del flujo no se requiere de rutina. Es útil para descartar nódulos tiroideos, y el flujo doppler se puede usar en el estudio del hipertiroidismo por drogas.

Por lo tanto los criterios diagnósticos de EG en un paciente con hipertiroidismo son la presencia de uno o más de los siguientes parámetros[4]:

TRAb positivos.

Presencia de oftalmopatía y / o dermatopatía.

Captación con radioyodo aumentada y difusa.

Tratamiento

En la evolución natural de la EG, la remisión espontánea ocurre en 20-30% de pacientes con enfermedad leve, pero es necesario asegurar el eutiroidismo en el 100% de ellos dado el impacto clínico del mismo[20]. No contamos aún con un tratamiento específico, y las opciones terapéuticas actuales tienen como objetivo controlar el hipertiroidismo y evitar su recurrencia con los menores efectos adversos posibles. La elección de uno u otro va a depender de las características clínicas y socioeconómicas del paciente, su preferencia, y la experiencia del médico. Los detalles de las opciones terapéuticas se resumen en la Tabla 2[6, 8, 9].

Tabla 2. Opciones terapéuticas en EG

Tratamiento	Mecanismo de acción	Consideraciones especiales	Vía de administración/Dosis
Drogas antitiroideas Metimazol (MMI) Carbimazol (CMZ) Propiltiouracilo (PTU)	Bloqueo de peroxidasa tiroidea y de síntesis de hormonas tiroideas; PTU también bloquea la deiodinasa tipo 1	No influyen en el curso de la oftalmopatía de Graves. Efectos adversos **mayores** ocurren en 0,2 a 0,3% de los pacientes, usualmente dentro de los primeros tres meses de tratamiento. -Agranulocitosis (0,1-0,5%) -Hepatotoxicidad (≤0,1%) -Colestasis por tionamidas y necrosis hepatocelular por PTU; -Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (0,1%) -Poliartralgias severas (1-2%)	Dosis de inicio: MMI: 20-30 mg/dia (via oral) o PTU 200-300 mg/dia. En casos severos MMI 40-60 mg/día / PTU: h/600 mg/día ***Regímenes terapéuticos:*** a) el *titulado*: descenso gradual de tionamidas b) el *reemplazo-bloqueo*: MMI a dosis altas asociado a levotiroxina para evitar el hipotiroidismo.
Radioyodo	La irradiación causa daño y muerte de las células tiroideas	No debe usarse en pacientes con oftalmopatía tiroidea activa. Contraindicado en embarazo o lactancia (hasta seis semanas posteriores a la suspensión de ésta).	Dosis fija, vía oral (5-15 mCi) o calculada en función del tamaño del bocio y la captación máxima
Tiroidectomía	Remoción total o casi total de la glándula tiroidea	No influye en el curso de la oftalmopatía de Graves. Se puede realizar en embarazo, en el segundo trimestre	

Las drogas antitiroideas son utilizadas de primera elección en nuestro país en adultos, embarazadas, y presencia de oftalmopatía activa[9]. La duración recomendada del tratamiento es entre seis y dieciocho meses. Pero para aumentar la tasa de remisión duradera, definida como eutiroidismo bioquímico durante al menos doce meses luego de suspensión del tratamiento[1], se proponen terapias prolongadas con dosis bajas de drogas antitiroideas en pacientes seleccionados, lográndose en algunas series tasas de remisión de hasta 80% con tratamientos de veinticuatro meses[10].

Los efectos adversos mayores implican suspender inmediatamente la droga, y el paciente no podrá ser expuesto nuevamente a ninguna de

ellas. Para detección temprana se sugiere realizar monitoreo con hemograma y hepatograma y transmitir pautas al paciente.

El 15% de los pacientes que reciben ***radioyodo*** pueden presentar progresión de oftalmopatía o su aparición *de novo*. Este riesgo puede reducirse con tratamiento profiláctico con glucocorticoides.

Cuando la ***tiroidectomía*** es requerida en un paciente hipertiroideo es importante lograr el mejor estado hormonal y disminución de vascularización de la glándula para disminuir los riesgos tanto anestésicos como quirúrgicos que ello conlleva. Para este propósito se indica tratamiento adyuvante con antagonistas ß-adrenérgicos, iodo inorgánico, corticoides o carbonato de litio, según requerimientos[9].

Oftalmopatía de Graves

El exoftalmos es el signo más característico de la oftalmopatía de Graves (OG) y representa la manifestación extra-tiroidea más frecuente de la enfermedad. Se presenta clínicamente en el 50% de los pacientes y asciende al 90% si se tiene en cuenta la enfermedad subclínica diagnosticada por tomografía[11]. Otras manifestaciones extratiroideas son la dermopatia y la acropaquia[12]. La presencia de dermatopatía y acropaquia son indicadores de la gravedad de proceso autoinmune y un factor de riesgo para el desarrollo de oftalmopatía grave[13].

Fisiopatología

La oftalmía de Graves es una enfermedad orbitaria secundaria al aumento del volumen del tejido retro-ocular en un continente no elástico (la órbita). Este incremento del contenido se debe al engrosamiento de los músculos extra-oculares (MOE) y / o al aumento del tejido adiposo y conectivo.

La hipertrofia muscular se debe al edema e infiltración linfocitaria, fundamentalmente de linfocitos T. Cabe remarcar que la fibra muscular se mantiene intacta. La frecuencia de afectación de cada músculo es característica, el principalmente afectado es el recto inferior, seguido por el recto medio y superior y finalmente el recto lateral. Es característico que el tendón esté respetado[14]. El incremento del tejido adiposo y conectivo es por edema y adipogénesis. El infiltrado linfocitario es escaso. El edema de los músculos, tejido adiposo y conectivo se debe a la acumulación de glicosaminoglicanos secretados por el fibroblasto activado, que es la célula blanco primaria del ataque autoinmune[11].

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas, siendo los signos y síntomas más frecuentes la epífora, la sensación de cuerpo extraño, la fotofobia, el dolor, la retracción del párpado superior (>90%),

la proptosis, la inflamación y congestión de tejidos blandos periorbitarios, la disfunción de los músculos extraoculares con o sin diplopía, y la disfunción del nervio óptico.

En la mayoría de los pacientes, la oftalmopatía ocurre junto con el desarrollo del hipertiroidismo, pero puede preceder o ser posterior al diagnóstico del mismo.

La evolución de la OG es variable pero tiende a seguir la "curva de Rundle" (Figura 3) con una fase temprana de deterioro progresivo que suele durar entre seis y veinticuatro meses (aunque puede durar hasta 5 años), seguida por una meseta que usualmente dura entre uno y tres años. Luego sobreviene una etapa de lenta mejoría, pero la severidad de la enfermedad puede no volver al estado basal[15]. Del total de OG, el 60% de los casos mejoran espontáneamente, 25% permanecen estables y aproximadamente 15% se deterioran. Los cambios congestivos mejoran más frecuentemente que los miopáticos.

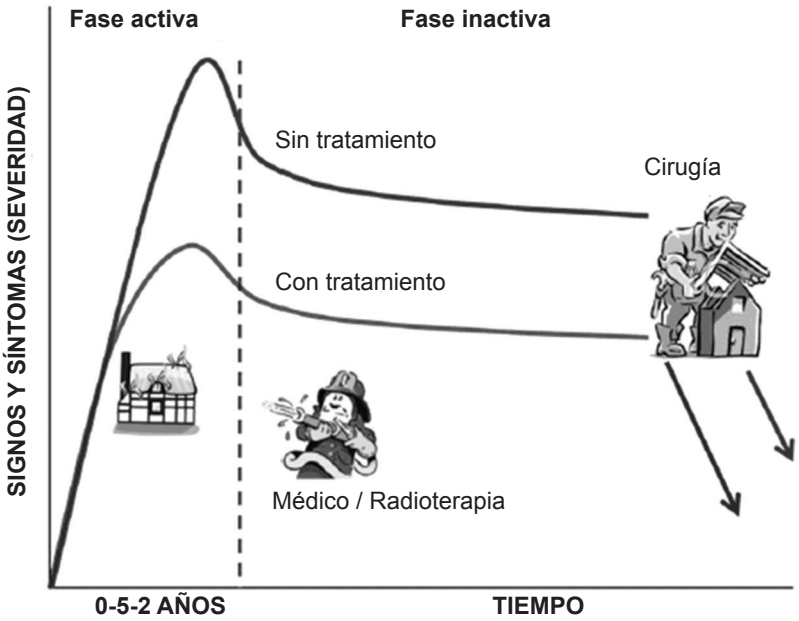


Figura 3. Curva de Rundle (adaptado de ref. 18).

El curso de la OG es en gran medida independiente de la función tiroidea, pero tiende a ser más severa en aquellos pacientes con pobre control del hipertiroidismo o con hipotiroidismo persistente[11].

El tabaquismo representa unos de los factores modificables que más impacta sobre la historia natural de la enfermedad, presentando mayores grados de actividad y severidad. Los pacientes tabaquistas tienen

un riesgo relativo de 2.18 para el desarrollo de OG y también este riesgo está incrementado en el tabaquismo pasivo[11].

Títulos elevados de TRAb se asocian con mayor riesgo de OG[16], y la disminución de los valores de TRAb son marcadores de éxito en el tratamiento con glucocorticoides[17].

Clasificación

Se basa en dos características independientes de la OG: 1) la actividad, que determina si la enfermedad se encuentra en un estado inflamatorio agudo, y 2) la severidad, que evalúa la intensidad de los signos y síntomas[18].

Es de vital importancia caracterizar la OG en cuanto a actividad y severidad para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Dado que en la fase activa podremos indicar tratamiento inmunosupresor cuando la severidad lo indique, en cambio en la fase inactiva (también llamada de secuelas) solo estará indicado el tratamiento quirúrgico con fines reparadores.

Una herramienta útil para evaluar la actividad de la OG, es el *score* de actividad clínica (CAS) (ver Tabla 3)[19]. Existen múltiples métodos para evaluar la severidad de la OG (NONSPEC, VISA, *score* de severidad de la EUGOGO, etc.).

Tabla 3. *Score* de Actividad Clínica (CAS) y *Score* de Severidad propuesto por la EUGOGO

***Score* de actividad clínica (CAS)**	***Score* de severidad**
Dolor espontáneo retrobulbar	Cambios en tejidos blandos
Dolor con los movimientos oculares	Exoftalmos
Inyección conjuntival	Afectación de músculos extraoculares
Eritema palpebral	Neuropatía óptica
Edema palpebral	Ulceración corneal
Edema conjuntival	
Inflamación de carúncula	
Presencia 3 / 7 criterios → Enfermedad Activa	

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es disminuir los síntomas y la actividad de la enfermedad con el fin de evitar la progresión a las formas más severas. En la fase de secuelas, el tratamiento es quirúrgico para rehabilitar la función y la estructura orbitarias (Figura 4).

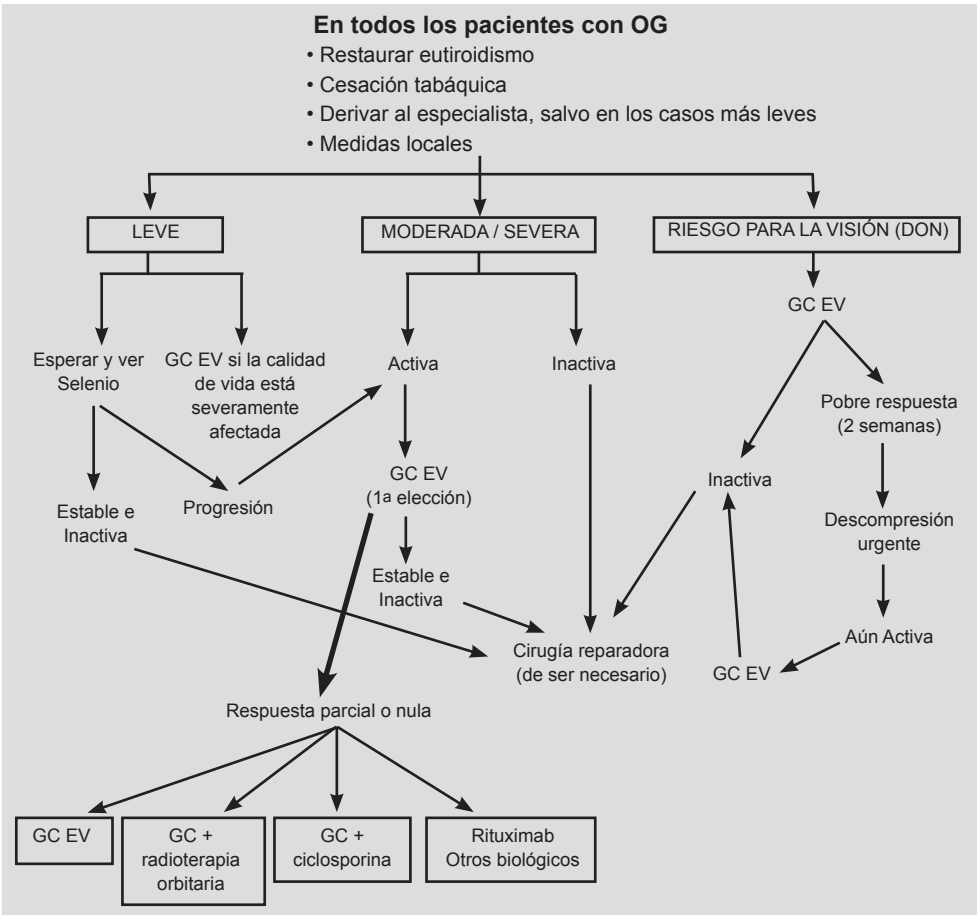


Figura 4. Algoritmo de tratamiento (adaptado de ref. 20).

Glucocorticoides: se han utilizado en el tratamiento de la OG a través de la vía oral, local (retrobulbar o subconjuntival), o por vía intravenosa. Los GC orales tiene una respuesta favorable en el 33-63% de los pacientes. La enfermedad orbitaria con frecuencia recae al disminuir o retirar los GC. Los efectos secundarios son frecuentes. La terapia con GC retrobulbares o subconjuntivales es menos eficaz que los GC orales. Los pulsos con GC intravenosos son más eficaces que la vía oral (tasa de respuesta del 80%). Daño hepático agudo y riesgo de insuficiencia hepática fulminante se han reportado en asociación con dosis acumuladas endovenosas muy altas en el 0,8% de los pacientes. Se considera que una dosis acumulada de seguridad es 8 g de metilprednisolona en un ciclo de tratamiento[10].

Radioterapia: se usa comúnmente una dosis total de 20 Gy por órbita, fraccionada en diez dosis durante un período de dos semanas, pero

se ha descripto que un régimen alternativo de 1 Gy por semana durante un período de veinte semanas fue igualmente eficaz y mejor tolerado. Las dosis mayores no son más eficaces[20].

Cirugía reparadora: incluye la descompresión orbitaria, cirugía del estrabismo, alargamiento palpebral y la blefaroplastia. Se indican luego de por lo menos de seis meses de OG inactiva y estable, en diferente tiempo quirúrgico y en el orden antedicho[20].

Adenoma tóxico y bocio multinodular tóxico

El adenoma tóxico (AT) y el bocio multinodular tóxico (BMNT) constituyen la presentación clínica de la autonomía tiroidea, una condición donde los tirocitos funcionan y producen hormonas tiroideas independientemente del estímulo de TSH y en ausencia de estimulantes del receptor de TSH[21]. Esta secreción autónoma de hormonas tiroideas conduce a la supresión de la TSH y puede evolucionar a un hipertiroidismo subclínico o clínico. La función del tejido tiroideo circundante normal está con frecuencia suprimida. Las mutaciones somáticas del receptor de TSH, o, en menor frecuencia, las mutaciones somáticas de la subunidad α de la proteína G constituyen los mecanismos moleculares que desencadenan la autonomía tiroidea[22].

Epidemiología

La autonomía tiroidea es la segunda causa de hipertiroidismo luego de la enfermedad de Graves en jóvenes y la primera en sujetos de mayor edad. Es más común en áreas yododeficientes; la corrección de la deficiencia de yodo en una población resulta en una disminución de la autonomía tiroidea[21]. Es aproximadamente cinco veces más frecuentes en mujeres que en hombres. El riesgo de toxicidad aumenta con la edad y con el tamaño del nódulo. En general generan tirotoxicosis cuando alcanzan un tamaño mayor de 3 cm.

Patogenia

La estimulación crónica de la cascada del cAMP resulta en un aumento en la proliferación y función de los tirocitos. Por lo tanto, cualquier alteración molecular que lleve a la activación constitutiva de esta vía en la célula folicular tiroidea puede resultar en la formación de clones autónomos en cuanto a crecimiento y función. Tanto las mutaciones en el receptor de TSH como las mutaciones en la subunidad α de la proteína G pueden conferir esta activación. Estas mutaciones son somáticas, es decir, están presentes solamente en las células tiroideas de los nódulos

autónomos[23, 24]. En los AT la prevalencia de mutaciones activantes del receptor de TSH es de hasta un 82%[23]. Estas se pueden encontrar a lo largo del dominio transmembrana, y en menor medida, en la región carboxilo terminal del dominio extracelular. Todas producen un incremento en los niveles basales de cAMP[23, 24]. Por su parte, las mutaciones en la subunidad α de la proteína G (gsp) fueron detectadas en un 5-30% de los AT que no presentaban mutaciones en el receptor de TSH[23]. Los nódulos calientes de los BMNT presentan también mutaciones somáticas activantes del receptor de TSH, que pueden diferir entre los adenomas dentro del mismo bocio multinodular. Esta observación es consistente con estudios que demuestran distintos orígenes clonales de diferentes adenomas tiroideos dentro del mismo bocio multinodular[22, 24].

Se han descripto algunas familias que presentan mutaciones activantes del receptor de TSH en línea germinal. Éstas son causales de una entidad denominada hipertiroidismo familiar no autoinmune, que se transmite de forma autosómica dominante. Se presenta como bocio difuso, con clínica de hipertiroidismo, de edad de comienzo variable y cuyo tratamiento debe ser radical[23].

Mecanismos implicados en el desarrollo de autonomía

Una serie de mecanismos secuenciales conduciría a la transformación nodular de la tiroides y al desarrollo de autonomía. En una primera instancia, situaciones como la deficiencia de yodo, bociógenos nutricionales, o autoinmunidad causarían la hiperplasia difusa del tejido tiroideo. El aumento de la actividad mitótica y la proliferación celular conducen a un incremento en la probabilidad de mutagénesis debido a un mayor número de células en división y replicación de DNA. A su vez, la deficiencia de yodo puede generar radicales libres y producción de H_2O_2, que favorecen también la posibilidad de adquirir mutaciones. Algunas de estas mutaciones espontáneas confieren la capacidad de activar en forma constitutiva la cascada del cAMP. Se forman entonces pequeños clones de células con mutaciones activantes que tienen una mayor ventaja en el crecimiento. Éstos proliferan para formar nódulos calientes, que pueden dar origen al nódulo autónomo solitario funcionante o a nódulos hiperfuncionantes en el contexto de un bocio multinodular[21, 22].

Anatomía patológica

Los AT se pueden clasificar histológicamente como neoplasias foliculares encapsuladas o nódulos adenomatosos sin cápsula. Se pueden observar con frecuencia cambios secundarios como hemorragia, calcificaciones o áreas de degeneración quística. El aspecto histológico de los BMNT es variable y puede involucrar la presencia de macro y microfolículos

coexistiendo en la misma glándula. Se pueden observar células foliculares en proliferación dentro de algunos folículos. Pueden estar también presentes áreas de hemorragia fresca o antigua y calcificaciones.

Manifestaciones clínicas

Pueden estar dadas por los síntomas asociados a la tirotoxicosis o por el bocio nodular. La tirotoxicosis es de aparición gradual, los síntomas son insidiosos y predominan las manifestaciones cardiovasculares (ejemplo: taquiarritimas). Los adultos mayores con frecuencia son asintomáticos, o pueden manifestarse con anorexia o fibrilación auricular. Por otra parte, los síntomas clásicos de tirotoxicosis suelen ser más comunes en pacientes más jóvenes. Los hallazgos sugestivos de EG, como la oftalmopatía o el mixedema pretibial, están ausentes, así como también la asociación con otras patologías autoinmunes. En ocasiones, el hallazgo incidental de una TSH baja o suprimida en un estudio de rutina puede ser la primera evidencia de la autonomía tiroidea. Los pacientes pueden consultar por un nódulo o nódulos de crecimiento lento, que la mayoría de las veces son asintomáticos o pueden ocasionar una ligera molestia en la región cervical. Los síntomas compresivos, como disfagia o dificultades respiratorias por afectación de la tráquea o el esófago se pueden presentar en grandes bocios multinodulares.

Los nódulos autónomos se pueden clasificar en distintos estadios según su funcionalidad (Tabla 4)[12]. Autonomía no es sinónimo de hipertiroidismo. En los estadios iniciales el nódulo puede verse centellográficamente integrado al resto del parénquima. Dependiendo de la funcionalidad del tejido, del aporte de yodo y en especial de la masa tiroidea, será el nivel de hormonas tiroideas. En general, los nódulos mayores a 3 cm son los que causan hipertiroidismo. Por ecografía, el volumen crítico a partir del cual ocurre el hipertiroidismo es de aproximadamente 16 ml[24].

Tabla 4. Estadios de nódulos autónomos

	BN1	BN2	BN3	BN4
Tamaño	<3 cm	<3 cm	≥3 cm	>3 cm
Estado tiroideo	Eutiroidismo	Eutiroidismo	Hipertiroidismo subclínico	Hipertiroidismo clínico
TSH	Normal	Baja	Inhibida	Inhibida
T3 / T4	Normales	Normales	Límite superior	Elevadas
Centellograma	Nódulo integrado, resto del parénquima normal	Nódulo captante, lóbulo contralateral hipocaptante	Nódulo captante, lóbulo contralateral no visualizado	Nódulo captante, lóbulo contralateral no visualizado

Diagnóstico

Los estudios deben orientarse hacia la evaluación de la función tiroidea y hacia la evaluación del nódulo.

Evaluación de función tiroidea: el nivel de hormonas dependerá del estadio funcional (ver Tabla 4). En los estadios 3 y 4, la TSH se encontrará inhibida y finalmente se acompañará de ascenso de las hormonas tiroideas. En ocasiones, sólo la T3 puede encontrarse elevada (hipertiroidismo a T3). Esto puede observarse en un 5-46% de los casos. Los anticuerpos TPO y TRAb son negativos o están presentes a títulos bajos.

Evaluación del nódulo: el centellograma es el estudio fundamental para el diagnóstico. Típicamente, el adenoma tóxico (AT) se observa como una hipercaptación a nivel del nódulo (nódulo caliente) con escasa o nula captación en el resto del parénquima. En el BMNT se pueden observar áreas circunscriptas de aumento de la captación con supresión del tejido tiroideo circundante o áreas parcheadas de mayor captación combinadas con áreas de captación normal o disminuida. Ecográficamente, los nódulos suelen ser sólidos, homogéneos e isoecogénicos. En un 5-7% de casos los nódulos pueden ser hipoecoicos. Es importante determinar la presencia de otros nódulos no tóxicos que puedan requerir una evaluación citológica antes del tratamiento definitivo. La tomografía computada es de utilidad en bocios de gran tamaño o con síntomas compresivos, a fin de establecer si hay compresión o desviación de estructuras vecinas, y para evaluar la presencia de extensión endotorácica. Clásicamente, la punción aspirativa con aguja fina no está indicada en un nódulo tóxico[25] porque el riesgo de malignidad es muy bajo y porque la interpretación de los hallazgos citológicos puede ser dificultosa. El aspecto típico es el de planchas de células foliculares con escaso o nulo coloide, sugestivo de una neoplasia folicular. Si bien el riesgo de cáncer asociado a los nódulos tóxicos es muy bajo, nosotros recomendamos la realización de la punción.

Tratamiento

Los AT o BMNT integrados o con inhibición parcial eutiroideos (estadios 1 y 2) pueden controlarse periódicamente con análisis de laboratorio para detectar hiperfunción, y se debe evaluar el crecimiento nodular a través de la clínica y la valoración ecográfica. Aquellos que se presentan con hipertiroidismo clínico o subclínico deben recibir tratamiento. Las modalidades terapéuticas clásicas son el ^{131}I y la cirugía. Las drogas antitiroideas no están indicadas para lograr la remisión del hipertiroidismo, dado que invariablemente el mismo reaparece luego de suspenderlas. Se las puede utilizar para lograr mejoría clínica de la tirotoxicosis antes del tratamiento definitivo o para mantener al paciente

eutiroideo hasta tanto se logre la respuesta completa luego de la administración de ^{131}I, especialmente en pacientes mayores o con enfermedad cardiovascular. Los β-bloqueantes también se pueden utilizar para disminuir la sintomatología, en particular en pacientes con mayor riesgo de desarrollar taquiarritmias (>60 años o con enfermedad cardiovascular preexistente)[26].

Tratamiento con radioyodo: es altamente efectivo para controlar la tirotoxicosis y reducir el volumen glandular. La tasa de éxito para lograr la remisión del hipertiroidismo es del 85-100% en los AT y del 90% en el BMNT. La reducción promedio del volumen nodular es de alrededor del 40%[21]. Las ventajas están dadas por ser un procedimiento seguro, de costo relativamente bajo, que no requiere hospitalización, mientras que sus desventajas están relacionadas con el tiempo hasta alcanzar el eutiroidismo (que puede variar entre seis semanas a más de tres meses), no ofrece un tratamiento de los nódulos hipofuncionantes asociados y no permite contar con estudio histológico. El radioyodo está contraindicado en embarazo, lactancia o cáncer de tiroides coexistente. Se recomienda evitar el embarazo por al menos seis meses luego del tratamiento[26]. Existen diferentes protocolos para la administración de ^{131}I, pero el objetivo en todos los casos debe ser el control del hipertiroidismo[21, 27]. Nosotros utilizamos habitualmente dosis fijas entre 20 y 30 mCi. Los efectos adversos incluyen el dolor y tumefacción local transitorios, la exacerbación de las manifestaciones de la tirotoxicosis luego del tratamiento y el hipotiroidismo. Este último aparece habitualmente de manera insidiosa. La prevalencia depende del grado de supresión de la TSH previo a la administración de ^{131}I, del protocolo utilizado para la administración, de la dosis utilizada y del tiempo de seguimiento. Es importante realizar un seguimiento a largo plazo para monitorear la función tiroidea en todos los pacientes que reciben tratamiento con radioyodo. Se ha descripto la aparición de hipertiroidismo autoinmune luego del tratamiento con ^{131}I. Los mecanismos estarían relacionados a la liberación de autoantígenos tiroideos con la destrucción del epitelio folicular, que podría gatillar la respuesta autoinmune. La incidencia reportada es baja, oscilando entre el 0 y el 5% durante el primer año posterior a la administración del ^{131}I. El riesgo se incrementa en pacientes con signos directos o indirectos de autoinmunidad pre tratamiento: positividad para AcTPO, hipoecogenicidad glandular, TRAbs dentro del rango de referencia, o captación difusa en el centellograma[28].

Cirugía: La cirugía tiene como ventajas el control inmediato del hipertiroidismo, la remoción de todo el tejido nodular (autónomo o no) y el estudio histológico de las lesiones. Las desventajas están relacionadas

a los riesgos anestésicos, la necesidad de internación, mayores costos y las complicaciones propias del procedimiento (como hipoparatiroidismo, lesión del nervio recurrente, etc.). Es de primera elección en caso de nódulos de gran tamaño, con compresión local, ante la presencia de patología nodular en el lóbulo contralateral, bocios con extensión endotorácica o ante la sospecha de malignidad[12, 21]. Los pacientes deben llegar eutiroideos a la cirugía, dado que los riesgos del procedimiento y de la anestesia se incrementan en presencia de tirotoxicosis. En los AT, la indicación general es la de lobectomía, excepto que haya patología nodular en el lóbulo contralateral. Es importante realizar una ecografía tiroidea preoperatoria para detectar la presencia de nódulos en el otro lóbulo[12, 26]. La incidencia de hipotiroidismo postquirúrgico oscila entre 6 y 18%, que puede deberse a autoinmunidad asociada. En los BMNT, la tiroidectomía total o casi total es el procedimiento de elección, para evitar la persistencia del hipertiroidismo, las recidivas tardías y la aparición de nuevos nódulos en el tejido remanente[12, 26].

Otras terapias: Incluyen la inyección percutánea de etanol bajo guía ecográfica, la ablación con radiofrecuencia y la ablación termal con láser. Están indicadas solo en casos seleccionados, como pacientes que rechazan o tienen contraindicación para cirugía o radioyodo[25, 26, 29-30]. En la Tabla 5 se resumen sus características.

Tabla 5. Otros tratamientos del bocio nodular tóxico

Terapia	Inyección percutánea de etanol	Ablación con radiofrecuencia	Ablación termal con láser
Mecanismo de acción	Trombosis de pequeños vasos y necrosis por coagulación	Injuria térmica	Necrosis por coagulación
Eficacia	Eutiroidismo y disminución >50% del tamaño nodular en un 90%.	Eutiroidismo y disminución del tamaño nodular >80%.	Mayor eficacia en nódulos de pequeño tamaño.
Efectos adversos	Dolor (90%), fiebre, disfonía transitoria, hematoma, trombosis de vena yugular.	Dolor, cambios en la voz, hematomas, quemaduras en la piel	Dolor, paresia de cuerdas vocales, edema, quemaduras.
Comentarios	Se requieren varias sesiones semanales. A largo plazo puede haber recidivas.	Importante la ablación completa para evitar recidivas.	Importante la ablación completa para evitar recidivas.

Conclusiones

La autonomía tiroidea es una causa frecuente de hipertiroidismo, relacionada principalmente a mutaciones activantes del receptor de TSH o en la subunidad α de la proteína G. Si bien el hipertiroidismo puede ser subclínico o leve, la presentación en pacientes de edad más avanzada les confiere un mayor riesgo, especialmente cardiovascular. Se debe indicar un tratamiento definitivo en todos los casos.

Bibliografía

1. Smith TJ, Hegedus L. Graves' disease. N Engl J Med 2016; 375: 1552-65.
2. Gauna A, Novelli JL, Sánchez A. Hipertiroidismo. UNR Editora; Rosario, 2008.
3. Brandt F, Thvilum M, Almind D. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. Eur J Endocrinol 2014; 170: 341-8.
4. Menconi F, Marcocci C, Marinó M. Diagnosis and classification of Graves' disease. Autoimmun Rev 2014; 13: 398-402.
5. Vanderpump MPJ, Tunbride WM. The epidemiology of autoimmune thyroid disease. En: Volpe R, editor. Autoimmune endocrinopathies. Colección Contemporary endocrinology. New York; Humana Press 1999.
6. DeGroot LJ. Graves' disease and the manifestations of thyrotoxicosis. Endotext. Last Update: November 1, 2015.
7. Vaidya B, Imrie H, Perros P et al. The cytotoxic T lymphocyte antigen-4 is a major Graves' disease locus. Hum Molecul Genet 1999; 8: 1195-9.
8. Maia AL, Ward LS. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metab 2013; 57: 205-32.
9. Gauna A y col. Guía práctica de la FASEN: tratamiento del hipertiroidismo por EG en pacientes adultos no embarazadas. Rev Arg Endocrinol Metab 2013; 50: 107-26.
10. Anagnostic P. Predictors of long-term remission in patients with Graves'disease: a single center experience. Endocrine 2013; 44: 448-53.
11. Gauna A. Oftalmopatía de Graves. 2010. Tratado Argentino de Tiroides, Capítulo 54a. E-book recuperado de http: //www.tratadodetiroides.com.ar
12. Gauna A, Zunino A, Delfino L, Ilera V. Tirotoxicosis e Hipertiroidismo. En Calandra R y Barontini M (Editores). Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica. Buenos Aires; Eli Lilly Interamericana, Sucursal Argentina, 2015.
13. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26: 553-65.
14. Bahn R. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1939-46.
15. Hales IB, Rundle FF. Ocular changes in Graves' disease. A long-term follow-up study. Quart J Med 1960; 29: 113-26.
16. Delfino L, Ilera V, Sapia V et al. Factors associated with the presence of clinically apparent ophthalmopathy in Graves' disease (resumen). Arch Endocrinol Metab 2017; 61(Suppl 2).

17. Delfino L, Zunino A, Sapia V, Ilera V, Gauna A. Graves' orbitopathy: response to systemic glucocorticoid therapy, its relationship with TRab levels and other risk factors (resumen). Arch Endocrinol Metab 2017; 61(Suppl 2).
18. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26: 229-48.
19. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 2008; 158: 273-85.
20. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al. The 2016 European Thyroid Association / European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J 2016; 5: 9-26.
21. Paschke R. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. En: Werner & Ingbar´s Thyroid. A fundamental and clinical text. Braverman LE y Cooper DS (Editores). Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2013. Capítulo 20.
22. Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3336-45.
23. Führer D. Constitutive TSH receptor activation as a hallmark of thyroid autonomy. Endocrine 2020; doi:10.1007 / s12020-020-02270-z.
24. Kopp P. Thyrotoxicosis of other etiologies. www.thyroidmanager.com 2010.
25. Gharib H, Papini E, Garber JR et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. Endocr Pract 2016; 22: 622-39.
26. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26: 1343-421.
27. Porterfield JR, Thompson GB, Farley DR et al. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). World J Surg 2008; 32: 1278-84.
28. Roque C, Vasconcelos CA. ^{131}I-induced Graves' disease in patients treated for toxic multinodular goiter. J Endocrinol Invest 2018; 41: 1019-28.
29. Gharib H, Hegedus L, Pacella CM et al. Clinical review: nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3949-57.
30. Papini E, Pacella CM, Misischi I et al. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular disease: towards a patient-tailored approach. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28: 601-18.

Capítulo 17

TIROIDITIS CRÓNICA DE HASHIMOTO: EVALUACIÓN CLÍNICO-ECOGRÁFICA Y TRATAMIENTO

John Jairo Duque Ossman

Introducción

La tiroiditis de Hashimoto (TH) es el paradigma original de las enfermedades autoinmunes en general. Fue descripta por primera vez como *struma lymphomatosa* por el cirujano japonés Hakaru Hashimoto en 1912. Reportó glándulas tiroideas agrandadas con características histológicas únicas: infiltración linfocítica difusa, folículos linfoides, destrucción de células epiteliales y proliferación de tejido fibroso[1].

Solo las proteínas extrañas se consideraron antígenos hasta que Witebsky y Rose demostraron en 1956 que los conejos inmunizados con un extracto salino de tejido tiroideo homólogo y el adyuvante de Freund producían anticuerpos tiroideos y tenían infiltración linfocítica en sus glándulas tiroides. En el mismo año, Doniach y Roitt informaron que muchos pacientes con tiroiditis y bocio crónico tenían altas concentraciones séricas de anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg). Un año después se identificó un segundo autoantígeno en la fracción microsómica de los homogenados de tiroides; resultaron ser los anticuerpos antiperoxidasa (AcTPO). Ahora sabemos que otros componentes del tejido tiroideo, incluido el receptor de tirotrofina (TSH) y, con menos frecuencia, el cotransportador de sodio / yodo y la pendrina pueden servir como autoantígenos.

El término tiroiditis autoinmune abarca varias entidades clínicas diferentes. Las más importantes son la tiroiditis bociógena crónica y la

tiroiditis atrófica crónica, pero existen otro fenotipos patológicos: variante relacionada con IgG4, hashitoxicosis, tiroiditis juvenil, tiroiditis indolora, tiroiditis posparto y tiroiditis focal. La patología de estos trastornos consiste en diversos grados de infiltración linfocítica, fibrosis y pérdida del epitelio folicular; ocasionalmente se observa hiperplasia folicular si la glándula tiroides está agrandada. Aunque no hay evidencia de que la tiroiditis con bocio siempre preceda a la tiroiditis atrófica, las variantes atrófica y bociógena comparten muchas características clínicas y bioquímicas, así como patológicas, lo que sugiere que su patogenia se superpone. Este concepto de enfermedad continua está respaldado por la distribución unimodal del volumen tiroideo en el hipotiroidismo autoinmune[1].

La TH es la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) más frecuente. Es la principal causa de hipotiroidismo en las áreas yodosuficientes.

Su causa, se cree, es una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales, que causan la pérdida de tolerancia inmunológica con el consiguiente ataque autoinmune al tejido tiroideo y la aparición de la enfermedad. Las características patológicas de la infiltración linfocítica, especialmente de las células T, y la destrucción folicular, son el sello histológico de la tiroiditis autoinmune (AIT), que conducen a una atrofia gradual y fibrosis[2]. En aproximadamente el 20% de los pacientes con ETA se asocian otros trastornos autoinmunes sistémicos.

Muchos estudios han demostrado la relación entre el carcinoma papilar de tiroides (CPT) y los trastornos tiroideos autoinmunes. Dado que un tercio de los pacientes con CPT y ETA muestran una forma agresiva de la enfermedad, esta asociación parece ser clínicamente importante[3].

El concepto de TH como enfermedad ha evolucionado enormemente durante el siglo pasado[1]. El criterio diagnóstico es interdisciplinario:

1. Patología: infiltrado linfocítico
2. Clínica: bocio
3. Inmunología: anticuerpos antitiroideos
4. Radiología: hipoecogenicidad tiroidea
5. Bioquímica: función tiroidea normal o alterada.

Epidemiología

La TH se consideró una enfermedad rara en la primera mitad del siglo XX. Esto cambió después de la utilización de los anticuerpos antitiroideos y la utilización de la ecografía tiroidea. Hoy en día parece ser muy común y en realidad es la enfermedad autoinmune más prevalente[2].

La comparación de las cifras de incidencia y prevalencia entre los estudios se ve obstaculizada por varios factores. Primero, la definición de

la enfermedad puede ser diferente: los métodos de diagnóstico varían entre épocas y la definición de la enfermedad no está estandarizada. En segundo lugar, las técnicas de laboratorio también varían y suelen no estar estandarizadas, incluso cuando se utilizan técnicas similares, y los puntos de corte positivos tampoco están estandarizados. Tercero, las poblaciones de estudio rara vez son comparables. Por lo tanto, la combinación de antecedentes genéticos y exposiciones ambientales es ciertamente diferente, y no hay estandarización por edad, género y raza entre los estudios. A pesar de estas dificultades inherentes, los datos disponibles permiten una serie de conclusiones generales sobre la epidemiología de la TH. Los datos de los estudios más relevantes se han resumido en varios artículos recientes. La TH en la mayoría de esos estudios fue diagnosticada por la presencia de AcTPO y AcTg, con o sin hipotiroidismo autoinmune. Sin embargo, la tiroiditis posparto y la tiroiditis indolora o silenciosa no se incluyeron en la mayoría de los estudios, aunque estas afecciones podrían considerarse como otras variantes de la TH en vista de su tipo de tiroiditis destructiva mediada por autoinmunidad[4].

Prevalencia

Los estudios epidemiológicos permiten conclusiones firmes con respecto a la prevalencia de TH: a) la prevalencia es muy alta en la población general; b) es mayor en mujeres que en hombres; c) aumenta con la edad avanzada; d) es más alta en blancos y más baja en negros, mientras que en hispanos es intermedia. La prevalencia informada del 10-12% para la TH en la población general es mayor que para cualquier otra enfermedad autoinmune, pero varía entre poblaciones. Una explicación para tales diferencias es la ingesta de yodo: la prevalencia de TH es menor en pacientes con deficiencia de yodo y mayor en regiones repletas de yodo[4].

Incidencia

La incidencia de TH, como la prevalencia, es mayor en mujeres, en la vejez y en regiones con alto consumo de yodo. A pesar de que el aumento de la ingesta de yodo (por yodación de la sal) aumenta la tasa de incidencia de TH e hipotiroidismo autoinmune, es poco probable que la ingesta de yodo sea la única explicación de las diferencias en la frecuencia de TH entre poblaciones. Diferencias en la composición genética y las otras exposiciones ambientales, aparte del yodo, deben participar también. Los datos actuales no pueden responder si hay una tendencia secular hacia una incidencia mundial creciente de tiroiditis de Hashimoto[4].

Evaluación clínica

Los pacientes con tiroiditis autoinmune crónica suelen presentar hipotiroidismo, agrandamiento tiroideo indoloro (bocio) o ambos. Sin embargo, el uso generalizado de las pruebas de tiroides identifica a muchos pacientes con tiroiditis autoinmune crónica subclínica, por ejemplo, altas concentraciones séricas de anticuerpos antitiroideos, TSH sérica alta con concentraciones normales de T4 sérica (hipotiroidismo subclínico). Cuando está presente, el bocio suele ser firme, con un tamaño que varía de pequeño a muy grande, y a menudo está lobulado; esta última característica a veces dificulta la distinción con el bocio multinodular. El bocio puede causar algunas molestias, pero rara vez es excesivamente doloroso y esta presentación puede estar asociada con un aumento del flujo sanguíneo de la tiroides en la ecografía Doppler. Sin embargo, la presencia de dolor con mayor frecuencia indica la presencia de linfoma. Puede ser necesaria una biopsia por aspiración con aguja fina o una biopsia quirúrgica para distinguir entre estas condiciones. La biopsia también se recomienda si hay un nódulo dominante o un cambio rápido en el tamaño del bocio. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes la biopsia no está indicada; el diagnóstico se realiza con medios clínicos y bioquímicos y está respaldado por la presencia de concentraciones elevadas de AcTPO y/o AcTg en suero. La oftalmopatía significativa ocurre en 2% a 5% de los pacientes, aunque la prevalencia de retracción de los párpados y otras anomalías sutiles puede ser de hasta el 34%[1]. Hay evidencia de tiroiditis autoinmune crónica en un gran porcentaje de pacientes con enfermedad de Graves eutiroidea (oftálmica), que representan del 5% al 10% de los casos de oftalmopatía de Graves. El mixedema localizado es raro en pacientes con tiroiditis autoinmune crónica. La tasa de disminución de la secreción tiroidea en pacientes con tiroiditis autoinmune crónica es lenta. Por ejemplo, en un estudio de mujeres estadounidenses de raza blanca mayores de veinte años, la mayoría de las cuales no tenían bocio, aproximadamente el 40% tenía tiroiditis focal, una frecuencia mucho mayor que la del hipotiroidismo manifiesto. Para las mujeres con AcTPO o AcTg positivos y una TSH basal de menos de 2,5 mU/L, el riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto es de alrededor del 0,2% por año. Si la TSH basal está entre 2,5 y 4 mU/L, el riesgo es de alrededor del 1% por año. Cuando se asocia con niveles normales o ligeramente elevados de TSH, la tiroiditis autoinmune permanece estática durante años en niños y adolescentes, y una pequeña proporción de estos niños puede entrar en remisión[3]. En contraste, aproximadamente un 50% de las mujeres con tiroiditis posparto permanecieron hipotiroideas un año después del parto en un estudio de seguimiento. Entre un grupo de pacientes hipotiroideos con tiroiditis bociosa, la terapia con T4 durante dos años condujo a una

reducción del 32% en el volumen tiroideo (según lo determinado por la ecografía), pero la magnitud de la reducción varió considerablemente en diferentes pacientes. Las concentraciones séricas de AcTPO u otros anticuerpos tiroideos generalmente disminuyen, pero rara vez desaparecen durante la terapia con T4 durante un período de al menos cinco años. En un grupo de pacientes franceses con tiroiditis bociosa tratados con T4 durante un año, la concentración sérica de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH disminuyó, pero ningún paciente permaneció eutiroideo después de la interrupción de la T4[1]. En un estudio de 21 pacientes japoneses con hipotiroidismo y anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH, el tratamiento con T4 durante cuatro a ocho años se asoció con la desaparición de estos anticuerpos en el 71% de los pacientes, y más del 50% permaneció eutiroideo después de suspender la terapia con T4; no se evaluó la posibilidad de remisión en pacientes sin anticuerpos contra el receptor de TSH antes del tratamiento. En un grupo no seleccionado de 79 pacientes canadienses con tiroiditis bociosa, la T4 se retiró con éxito en 11% durante al menos un año. La permanencia de tales remisiones no está clara. La retirada de T4 durante un mes es el único método práctico para evaluar si el hipotiroidismo persiste, pero en la actualidad hay poca justificación para esto debido a la baja frecuencia de remisión entre pacientes no seleccionados[1].

Evaluación ecográfica

En 1983 el radiólogo francés Espinase describió por ultrasonografía el carácter microecoico difuso del parénquima tiroideo. Aunque no es específico parece ser un signo valioso en el diagnóstico de la TH y la enfermedad de Graves. En el mismo año los radiólogos canadienses llamaron la atención sobre la importancia de la ultrasonografía para evidenciar trastornos de la tiroides en la edad pediátrica. En 25 pacientes con lesiones tiroideas (tiroiditis, enfermedad de Graves, bocio eutiroideo, bocio inducido por yodo, cretinismo bociógeno), se reveló el aumento homogéneo del tamaño glandular o un patrón irregular característico.

En 1989, los especialistas alemanes Gutekunst y col., comparando hallazgos clínicos, de laboratorio y citológicos con patrones ecográficos en 92 pacientes con tiroiditis linfocítica crónica, encontraron que un total de 29 no tenía clínica ni síntomas, según valores de laboratorio, el 13% tenía AcTPO indetectables. El estado funcional según los niveles de TSH fue de hipotiroidismo en 51%, eutiroidismo en 45% e hipertiroidismo en 4%. La citología fue diagnóstica en 91% de los pacientes. La ecografía reveló un eco sonolúcido disperso en el 95% y un volumen tiroideo anormal en el 49%. Los autores de este estudio pionero concluyeron que los

patrones ecográficos pueden sugerir tiroiditis linfocitaria crónica si los anticuerpos son indetectables o sus títulos no son significativos. Si la clínica es incierta, la citología PAAF confirma el diagnóstico[6].

La enfermedad de Hashimoto es una condición autoinmune de larga evolución con títulos positivos de anticuerpos antitiroideos. Como la mayoría de las tiroidopatías es más frecuente en mujeres que en hombres. Es la causa más frecuente del hipotiroidismo.

La TH puede afectar la glándula tiroides en forma focal o difusa; los cambios durante la historia natural de la enfermedad pueden ser precisamente evaluados mediante la ecografía de alta resolución[2].

Características ecográficas[4, 5]

A. Variedad en volumen de los lóbulos tiroideos y del istmo, con predominio ántero-posterior y transversal. El tipo atrófico resulta en una disminución del volumen tiroideo.

B. Disminución irregular de la ecogenicidad. Heterogeneidad difusa del parénquima (de grano fino a grano grueso), resultantes en áreas hipoecoicas de varios tamaños distribuidas dentro del tejado tiroideo, que a veces se fusionan entre sí.

C. Ecotextura no homogénea en forma difusa (desde micro hasta macronodular) resultando en áreas hipoecoicas distribuidas en todo el parénquima tiroideo, unas veces superponiéndose unas con otras.

D. Inclusiones ecogénicas de diferentes formas (septos lineales o puntiagudos) relacionados con el componente estromal.

E. Tuberosidad de la superficie posterior, márgenes borrosos y arrugados.

F. Es típica la hipovascularidad en las áreas hipoecoicas; puede haber hipervascularización difusa. El patrón de vascularización al ecodoppler depende de la forma de la tiroiditis autoinmune.

G. Elasticidad asimétrica irregular, de grano grueso y medio del parénquima a la compresión, utilizando la elastografía. La rigidez del parénquima tiroideo suele ser normal o ligeramente aumentada.

H. Hiperplasia reactiva común de los ganglios linfáticos regionales (predominantemente de las regiones VI y VII: prelaríngeos, pre y paratraqueales, mediastinales anterior y superior).

La tiroiditis autoinmune con atrofia tiroidea e hipotiroidismo se caracteriza por una disminución sustancial en el tamaño de la glándula tiroides, una disminución de la ecogenecidad, con estructura heterogénea, hipovascularidad y patrón denso con la elastografía. Los márgenes aparecen irregulares y borrosos, la glándula es a menudo difícil de distinguir del tejido circundante[7].

Kharchenko y col. propusieron los siguientes cuatro tipos de tiroiditis autoinmune basados en las características ecográficas[6]:

1. Tipo difuso: caracterizado por una tiroides agrandada, con forma y márgenes habituales y bien definidos, y cambios difusos del parénquima
2. Tipo focal
3. Tipo nodular difuso: caracterizado por una lesión o varias lesiones, junto con cambios difusos de toda la glándula
4. Mezclado con nódulos: este tipo exhibe nódulos coloides verdaderos junto con los cambios de tiroiditis autoinmune.

El tipo difuso es el hallazgo ecográfico más común entre todos los tipos de tiroiditis, se descubren en toda la glándula, que está agrandada. Las características ecográficas determinan los siguientes patrones:

- Hipoecoico, heterogéneo
- Pseudomicronodular
- Con cambios fibrosos prominentes
- Hiperecoico, heterogéneo.

En la tiroiditis autoinmune hipertrófica los cambios ecográficos determinan focos hipoecoicos o isoecoicos con contornos inexactos, llamados pseudonódulos (nódulos falsos). El término a menudo implica una hipertrofia local del parénquima tiroideo, que imita el nódulo coloide verdadero. En casos de mejoría del proceso citotóxico, ellos van a aumentar de tamaño y de heterogeneidad; habrá disminución de la ecodensidad con tendencia de las lesiones a fusionarse[6].

La imagen ecográfica del parénquima tiroideo anormal en modo escala de grises es bastante variable. Algunos signos con nombres figurados se mencionan a menudo en la literatura, tales como[4,5]:

- El signo del queso suizo: se caracteriza por pequeños pseudonódulos individuales (focos hipoecogénicos).
- El signo del panal de abejas: describe pequeños pseudonódulos de fusión, separados por parénquima y/o tabiques de tejido conectivo (denominado componente estromal), más comunes en procesos crónicos.
- El signo de la hendidura: a veces se define en la tiroiditis autoinmune con cambios fibrosos prominentes, y muestra un cordón hiperecoico fibroso en la estructura del parénquima tiroideo, que separa los aspectos anterior y posterior.
- El signo del caballero blanco: identifica una lesión de ecodensidad disminuida difusamente del parénquima tiroideo. Ésta es una formación regenerativa benigna, generalmente de más de 1 cm de tamaño.
- El signo de la jirafa: se refiere a múltiples lesiones tiroideas de mayor ecogenicidad, separadas por delgados bordes hipoecoicos del resto del parénquima.

El término “tiroiditis autoinmune crónica con formación de nódulos” parece incorrecto. Cualquier lesión de diferente naturaleza puede ocurrir en la autoinmunidad de la tiroides, pero ésta es una enfermedad diferente, que a menudo precede a la aparición de la tiroiditis autoinmune crónica. El diagnóstico diferencial de las lesiones de fondo de la tiroiditis es difícil y a menudo imposible[7].

En el seguimiento se pueden considerar las principales características de los nódulos verdaderos en una tiroiditis autoinmune crónica[4, 5]:

- Forma redondeada
- Ecogenicidad disminuida o normal
- Estructura homogénea
- Márgenes lisos y claros
- Vascularización perinodular con doppler a color
- En la elastografia se encuentra diferente elasticidad de los nódulos y del parénquima circundante.

La especificidad de la ecografía para el diagnóstico de la TH va de 68 a 95%, la sensibilidad del 54 al 89% y la precisión diagnóstica supera el 90%.

La PAAF en pacientes con TH no es necesaria en la mayoría de los casos. Es razonable solo bajo sospecha de tumor maligno y linfoma. Una gran cantidad de tumores encontrados en combinación con enfermedades tiroideas difusas corresponden morfológicamente al cáncer papilar (87%); el carcinoma folicular se registra con menos frecuencia. La combinación de enfermedad tiroidea difusa con cáncer medular y anaplásico es extremadamente rara[4-6].

Hashitoxicosis

La hashitoxicosis es una tirotoxicosis transitoria causada por una inflamación destructiva debido a la tiroiditis de Hashimoto que daña los folículos tiroideos y produce una liberación excesiva de hormonas tiroideas[8].

Ocurre en aproximadamente el 4-5% de los pacientes con TLC. Es una forma autolimitada que dura desde unas pocas semanas hasta algunos meses. Durante este tiempo los síntomas clásicos de hipertiroidismo leve a moderado pueden coexistir con un bocio difuso, firme e indoloro. La gammagrafía puede mostrar una captación normal o ligeramente aumentada de ^{131}I o ^{99m}Tc[7, 8].

Se caracteriza bioquímicamente por títulos elevados de AcTPO o AcTg, TSH suprimida, T4 total o libre y T3 total aumentadas[1].

La diferenciación de las causas de la tirotoxicosis al momento del diagnóstico, ya sea hipertiroidismo por Graves o destructivo debido a la

tiroiditis autoinmune, es muy importante, ya que el manejo de cada enfermedad es completamente diferente[3].

El ultrasonido con doppler a color y el análisis espectral son herramientas útiles.

El doppler puede evaluar tanto los parámetros cualitativos (la evaluación visual de la vascularización tiroidea) como los parámetros cuantitativos (pico de velocidad sistólica, diastólica final y velocidad media del flujo sanguíneo en las arterias tiroideas inferiores).

Ambas enfermedades tiroideas autoinmunes (Graves y Tiroiditis Autoinmune Crónica), tienen un patrón ecográfico similar, caracterizado por una glándula tiroidea aumentada de volumen, ecotextura difusamente heterogénea e hipoecogenecidad predominante[5-8].

Un flujo sanguíneo tiroideo aumentado de manera difusa, llamado infierno tiroideo, es patognomónico de la enfermedad de Graves no tratada, y este patrón doppler identifica la mayoría de los pacientes con bocio tóxico difuso. Sin embargo la TH, durante la fase inicial de tirotoxicosis, también puede presentar un patrón doppler cualitativo similar, de vascularización marcada y difusa[8].

Los parámetros cuantitativos del doppler son útiles para distinguir entre pacientes con Graves y TH. PSV, EDV y las velocidades medias de las arteria tiroidea inferior (ITA) en pacientes con Graves, fueron significativamente más altas que en pacientes con TLC.

En algunos estudios de pacientes con hipertiroidismo, los parámetros del doppler y el análisis espectral tuvieron una sensibilidad del 84-96% y una especificidad del 87-97% para diferenciar las dos entidades.

El parámetro doppler análisis espectral PVS con un valor de corte de 40-65 se usó para diferenciar Graves de tiroiditis autoinmune crónica en fase de tirotoxicosis[8, 9].

Importancia del ecodoppler y análisis espectral en el diagnóstico y seguimiento de la tiroiditis linfocitaria crónica[4, 5]

1. Ayuda en el diagnóstico inicial del hipotiroidismo subclínico con AcTPO y AcTg negativos, pero con signos ecográficos de TLC
2. Diagnóstico diferencial entre Hashitoxicosis y enfermedad de Graves, utilizando el análisis espectral
3. Diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo transitorio por tiroiditis subaguda indolora e hipotiroidismo por TH
4. Útil en el diagnóstico etiológico del hipotiroidismo primario
5. Útil en el seguimiento de la adherencia al tratamiento y/o alteración del perfil tiroideo. Si no hay adherencia se documenta aumento de la vascularización

6. No hace falta PAAF de los nódulos hiperecoicos; deben vigilarse los hipoecogénicos, y realizar PAAF en caso de duda

7. Control anual con ecografía doppler en los pacientes con TH, para descartar aparición de nódulos sospechosos de carcinoma.

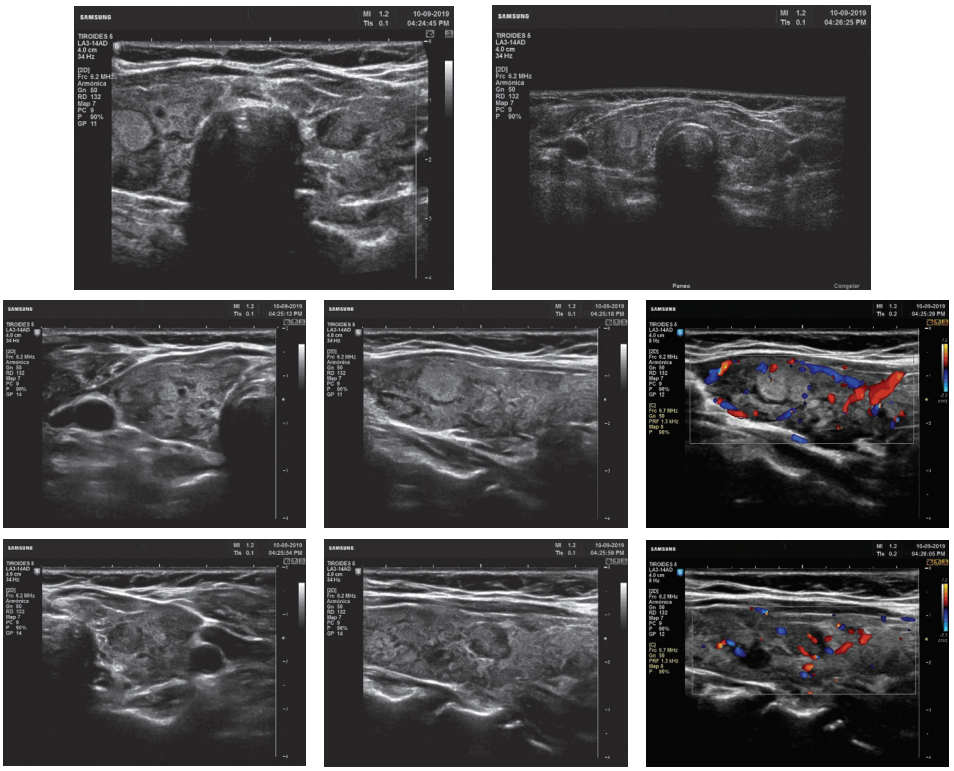


Figura 1. Paciente femenina de 56 años de edad, con hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento (archivo personal).

Tratamiento

La terapia principal de la TH es médica. El tratamiento del hipotiroidismo sirve para contrarrestar los síntomas, pero no cura la enfermedad. La levotiroxina es la terapia que el paciente debe tomar diariamente durante toda la vida, administrada en dosis de 1,4-1,7 µg/kg. Actualmente se encuentran en el mercado diferentes formulaciones de L-T4 (tabletas, soluciones líquidas o cápsulas de gel blando). Mientras que generalmente se prescribe la L-T4 en tabletas para el tratamiento del hipotiroidismo, estudios recientes sugieren que las formulaciones líquidas o las cápsulas de gel blando se pueden usar en el hipotiroidismo en pacientes con malabsorción (gastritis atrófica, intolerancia a la lactosa, cirugía bariátrica, paresia gástrica y otros), o en pacientes que necesitan ser tratados con

medicamentos que interfieren con la absorción de T4 (Inhibidores de la bomba de protones, sucralfato, calcio, etc.)[10]. Las diferentes formulaciones permiten personalizar la terapia en relación con las características personales de cada paciente, para obtener una condición estable y duradera de eutiroidismo bioquímico. Con el aumento de la edad, aumenta la incidencia de hipotiroidismo y también el rango de referencia para TSH. Muchos estudios sugieren que los aumentos leves de TSH en personas mayores no se relacion con aspectos importantes, como la calidad de vida, la cognición, la mortalidad o los eventos cardiovasculares.

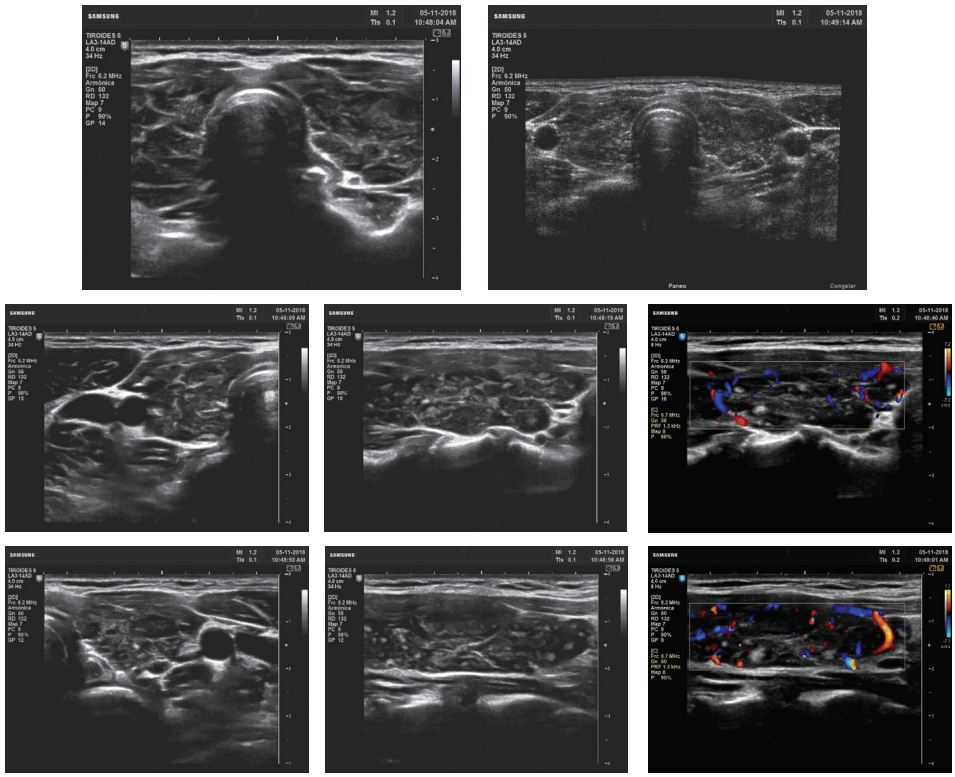


Figura 2. Paciente masculino de 50 años de edad, con hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento (archivo personal).

Raramente se recomienda la tiroidectomía en pacientes con TH. Las razones para una tiroidectomía son múltiples: signos o síntomas graves de compresión local, o enfermedad nodular con una citología sospechosa de malignidad, o a veces razones estéticas en bocios notorios. Los pacientes con TH pueden tener síntomas persistentes (fatiga crónica, debilidad, nerviosismo, irritabilidad, cambios de humor frecuentes, actividad

sexual deteriorada) y otros síntomas relacionados con una baja calidad de vida, aunque estén eutiroideos bajo tratamiento médico con L-T4. Muchos estudios mostraron que las mujeres con altos niveles circulantes de AcTPO son más propensas a tener estos problemas; los mecanismos patogénicos subyacentes a estas manifestaciones aún no se conocen y se necesitan más estudios, lo que señala el hecho de que hay más objetivos terapéuticos que deben explorarse (terapia de combinación T4 más T3, acción alterada de las hormonas tiroideas, así como la autoinmunidad *per se*). Un estudio noruego reciente en 150 pacientes con TH que tenían síntomas persistentes a pesar de ser eutiroideos, los asignó al azar a tiroidectomía o tratamiento médico. Durante el seguimiento, solo el grupo quirúrgico demostró mejoría: el puntaje promedio de salud general aumentó de 38 a 64 puntos; la puntuación de fatiga disminuyó de 23 a 14 puntos; la frecuencia de fatiga crónica disminuyó del 82 al 35%. Además, curiosamente, los títulos medios de AcTPO en suero disminuyeron de 2.232 a 152 UI/ml[11]. Esto refuerza las preguntas sobre el papel de los AcTPO en la sintomatología residual de la tiroiditis autoinmune, y la necesidad de más estudios.

En algunos pacientes con tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo subclínico que fueron tratados con mioinositol en combinación con selenio se ha demostrado una mejora de la función tiroidea[12].

Bibliografía

1. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. En Braverman LE (editor): Werner & Ingbar's. The Thyroid. Wolters Kluwer Health, 11th edition. 2020, Cap. 39, pp. 531-543.
2. Moini J, Pereira K, Samsam M. Autoimmune Thyroid Disorders, Part II: Thyroid Dysfunction and Clinical Application in Epidemiology of Thyroid Disorders, Elsevier Science, 2020, Cap. 12.
3. Wiersinga, WM. Hashimoto's Thyroiditis in Vitti, P, Hegedüs L (Editors). Thyroid Diseases Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Springer International Publishing 2018, pp. 206-221.
4. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Curso de Entrenamiento en Ecografía de Tiroides y Paratiroides, módulos I, II, III, IV. 2012, 2014, 2019.
5. Duque Ossman JJ. Ecografía en patología tiroidea difusa. En Builes Barrera CA, (editor). Aspectos Claves Tiroides. Bogotá; CIB Fondo Editorial, 2016. Capítulo 36
6. Sencha AN, Patrunov YN (Editors). Thyroid Ultrasound from Simple to Complex. Springer Nature AG, Switzerland, 2019.
7. Duick DS, Levine RA, Lupo MA (Editors). Thyroid and Parathyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA, 4th Edition. Springer International, 2018.
8. Malik SA, Choh NA, Misgar RA et al. Comparison between peak systolic velocity of the inferior thyroid artery and technetium-99m pertechnetate thyroid uptake in differentiating Graves' disease from thyroiditis. Arch Endocrinol Metab 2019; 63: 495-500.

9. Ragusa F, Fallahi P, Gonella D et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic and Therapy. Best Practice Res Clin Endocrinol 2019; 33(6): 101367.
10. Cooper DS, Sipos JA. Medical Management of Thyroid Disease, 3rd edition. Taylor & Francis Group; Oxfordshire, 2020, pp. 45-55.
11. Gardner DC, Shoback D. Greenspan Endocrinología Básica y Clínica, 10ª edición. McGraw-Hill; N. York, 2018, pp. 211-8.

Capítulo 18

BOCIOS GIGANTES CERVICALES Y MEDIASTINALES

Fernando Poenitz
Mariano Maggioni

El bocio es el aumento del tamaño de la glándula tiroides al doble de lo normal o más de 40 g; puede ser difuso o multinodular. Este último se define como la hiperplasia e hipertrofia del tejido glandular en dos o más nódulos. Los nódulos pueden ser de tamaño muy variable, desde milímetros hasta varios centímetros de diámetro. Al bocio gigante se lo clasifica en: a) primario o bocio intratorácico (1%) cuando se origina en el mediastino sin tener contacto con la glándula tiroides (Figura 1) y su irrigación proviene de vasos intratorácicos; y b) secundario o bocio cérvico-mediastínico (Figura 2), cuando una parte de la glándula se extiende al mediastino superior (más del 50% del volumen de la tiroides está ubicado en el tórax) y su irrigación depende de los vasos tiroideos.

La causa más común de bocio es el déficit de yodo (desde el 4% en zonas donde el aporte es suficiente hasta 12% donde es insuficiente). Otros factores bociógenos son: alimentarios (maní, repollo, brócoli), químicos (litio, amiodarona) y por cáncer.

Dependiendo de su tamaño y localización el bocio gigante puede generar distintos síntomas compresivos, siendo los más frecuentes disfagias, disnea progresiva, tos, ronquera, estridor, síndrome de vena cava superior y traqueomalacia posoperatoria.

Los avances en los métodos de imágenes han favorecido el estudio de la extensión tanto extra como intratorácica del bocio y su relación íntima con las estructuras que lo rodean. La ecografía continúa siendo el principal examen que se utiliza para evaluar tanto la extensión extratorácica

como su relación con las estructuras del cuello, además de aportar las características ecográficas de los nódulos tiroideos. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) se utiliza en los casos de nódulos sospechosos de malignidad. Los mejores métodos de diagnóstico por imágenes para el estudio del bocio intratorácico siguen siendo la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM), ambas con contraste para poder diferenciar mejor las estructuras y su relación anatómica[1].

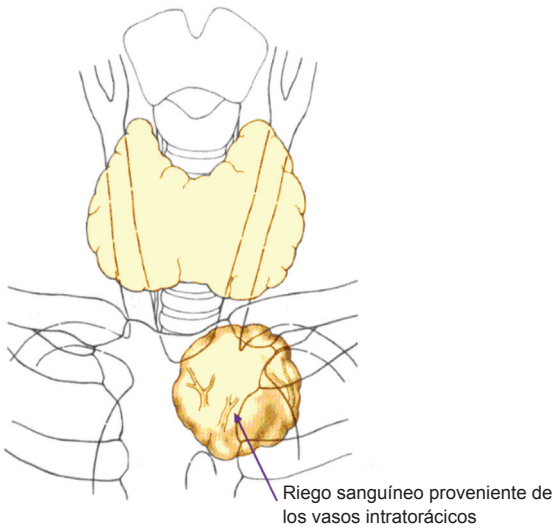


Figura 1. Bocio gigante primario o intratorácico.

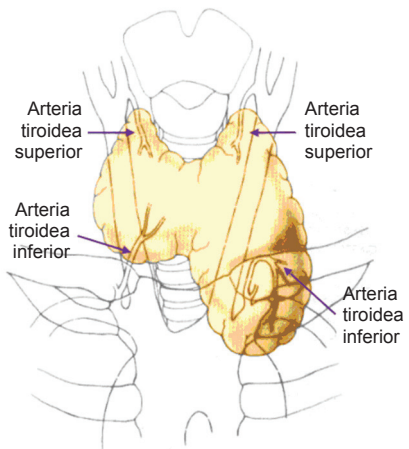


Figura 2. Bocio gigante secundario o Bocio cérvico mediastínico.

Anatomía

La glándula tiroides se encuentra habitualmente localizada entre el primer y segundo anillo traqueal, rodeada hacia arriba por el cartílago tiroides, hacia abajo por el mango esternal, hacia los lados por los vasos del cuello y hacia adelante por los músculos pretiroideos y la piel. Se encuentra firmemente adherida a la tráquea por el ligamento tirotraqueal o ligamento de Berry o de Grüber[2]. Su coloración es pardo rojiza, su superficie lisa, pesa 30 g aproximadamente y es de consistencia blanda.

Los bocios pueden presentarse exclusivamente en el cuello o extenderse al mediastino como bocios subesternales o intratorácicos. Su crecimiento caudal se puede ver favorecido por la gravedad, por la presión negativa intratorácica y por el espacio ofrecido por el mediastino; su crecimiento es mayor hacia la derecha ya que a la izquierda se encuentran el cayado aórtico y los vasos subclavios. Por su íntima relación, la tráquea resulta la estructura más comúnmente afectada: los síntomas respiratorios suelen ser los más frecuentes en presentarse y van desde sensación de compresión cervical, tos irritativa, y hasta hemoptisis en casos de origen neoplásico. Otras estructuras comprometidas suelen ser el esófago, provocando disfagia, compresión de venas del mediastino superior, induciendo síndrome de vena cava superior. El compromiso nervioso es más frecuente en los procesos malignos, pero en los bocios gigantes se pueden ver síntomas debido a su elongación, que van desde cambios mínimos en la voz hasta parálisis uni o bilateral de las cuerdas vocales. La compresión del nervio frénico o la cadena simpática es infrecuente[3].

Tabla 1. Síntomas de acuerdo con el compromiso de estructuras afectadas[3]

Estructura	Hallazgo
Tráquea	Tos Disnea Falla respiratoria Traqueomalacia
Esófago	Disfagia Várices esofágicas
Venas	Síndrome de vena cava superior Trombosis venosas
Nervios	Parálisis de nervio laríngeo inferior Parálisis de nervio frénico Síndrome de Horner (cadena simpática)

Presentación

En la mayoría de los casos el bocio suele presentarse de manera asintomática o como una masa cervical sin otros síntomas acompañantes; por el contrario, en otros casos a esa masa cervical se le pueden asociar síntomas compresivos como disnea, tos, disfagia en distintos grados, voz bitonal o disfonía marcada[4].

El curso clínico de la mayoría de los pacientes con bocio gigante se caracteriza por la presentación lenta de los síntomas debido al aumento progresivo en el tamaño, que es característico de las condiciones benignas. La aparición abrupta de síntomas puede estar asociada tanto a procesos hemorrágicos intratiroideos como a procesos malignos con invasión de estructuras.

En el caso de los bocios intratorácicos los síntomas compresivos respiratorios y digestivos son la regla (>85% de los casos). El desarrollo de síndrome de vena cava superior o de trombosis venosa es una complicación muy poco frecuente (<1%) aunque pueden expresarse en grados menores con congestión de la cara o cianosis en los casos mas severos [5-7].

Evaluación

Como en cualquier paciente con enfermedad tiroidea, la evaluación inicial debe incluir una historia clínica completa, perfil tiroideo completo, evaluación de las cuerdas vocales y del tracto respiratorio superior mediante videofibroscopia, estudios por imágenes y punción con aguja fina, si así la situación lo amerita[8]. Al examen físico se puede observar la presencia de una masa cervical en la mayoría de los casos, ya que el bocio intratorácico puro es una entidad muy poco frecuente; cuando ocurre suele ser la extensión de un pedículo del polo inferior de la glándula tiroides en el mediastino anterior. En el 70% de los casos se presenta como una masa cervical con un componente intratorácico o subesternal. (Fotos 1 A y B).

La ecografía tiene un rol fundamental en el estudio del bocio gigante ya que nos permitirá evaluar la necesidad de realizar una PAAF en el caso de que las características ecográficas de la tirodes o nódulos tiroides nos hagan sospechar malignidad. Su principal limitación radica en que no puede evaluar extensión por debajo de la horquilla esternal[9].

La TC y la RNM con contraste endovenoso permiten tanto la correcta evaluación del origen tiroideo de la lesión intratorácica como la relación con las estructuras anatómicas que la rodean, siendo datos útiles para planificar el tratamiento quirúrgico correspondiente (Fotos 2, 3, 4 y 5).



Foto 1. Examen físico: **A.** Bocio intratorácico primario (cervicotomía en otro servicio) **B.** Bocio cervicotorácico secundario.

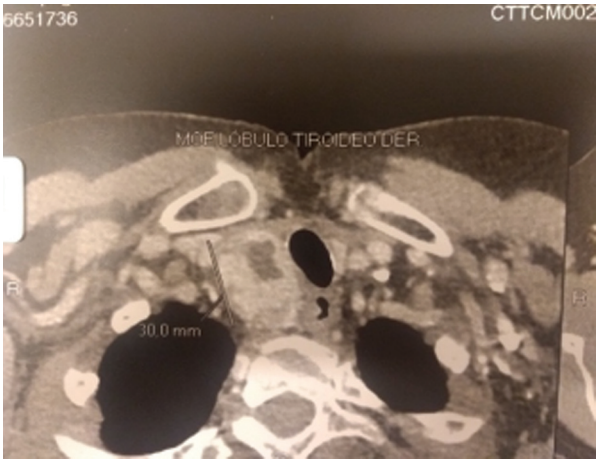


Foto 2. TC con contraste, corte axial: Masa proveniente del lóbulo tiroideo derecho que se ubica hacia el mediastino posterior desplazando tráquea y esófago sin invadirlos.

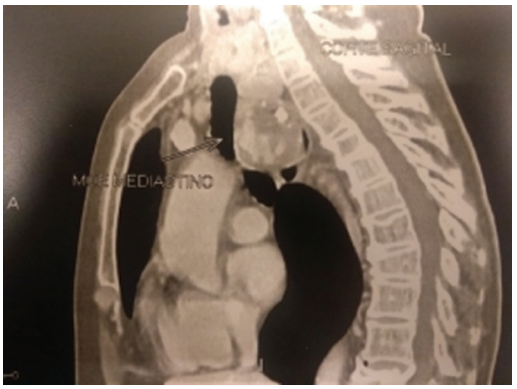


Foto 3. TC con contraste, corte sagital: Proyección de masa tiroidea hacia mediastino posterior.

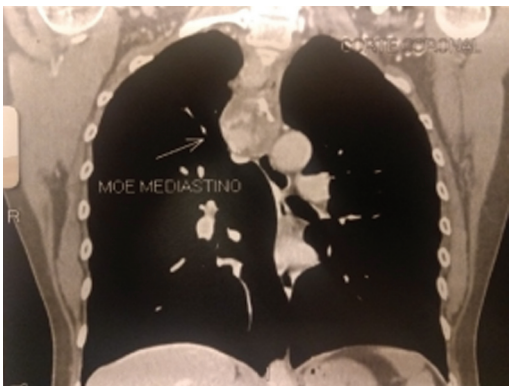


Foto 4. TC con contraste, corte coronal**.** Bocio cervicomediastínico primario o intratorácico.

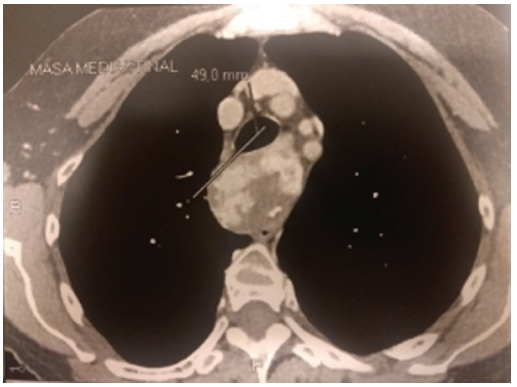


Foto 5. TC con contraste, corte axial. Bocio primario o intratorácico ubicado por detrás de la tráquea.

Tratamiento

El tratamiento médico con hormona tiroidea ha demostrado diferentes grados de eficacia, pero no consigue solucionar el problema de manera definitiva. Pueden observarse síntomas debidos al exceso de hormona tiroidea circulante, y cuando se suspende la terapia hormonal el bocio suele recurrir. El uso de yodo radioactivo tiene una eficacia de casi el 60%, pero el desarrollo de tiroiditis radiante o tirotoxicosis por liberación de hormona preformada ha limitado su uso, reservándolo para los casos donde la cirugía está contraindicada[10].

El tratamiento definitivo del bocio gigante es quirúrgico. La cirugía se indica ante la presencia de síntomas compresivos (disnea, disfagia, sindrome de vena cava, etc.), malignidad comprobada o sospechada, fallo del tratamiento médico y por cuestiones cosméticas[11] (Fotos 6 A, B y C).

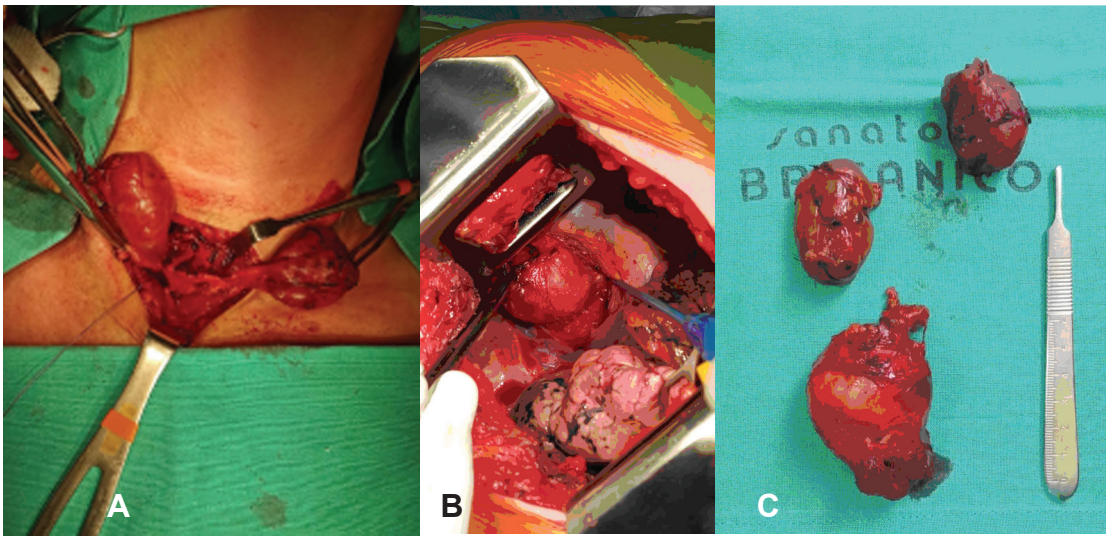


Foto 6 A. Tratamiento del bocio por vía cervical convencional. **B.** Toracotomía lateral derecha para el tratamiento del bocio intratorácico o primario. **C.** Piezas de tiroidectomía total y bocio intratorácico.

En la evaluación del paciente con bocio gigante siempre se debe considerar previamente la extensión de la enfermedad, el compromiso de la vía respiratoria y la presencia de comorbilidades asociadas. En los pacientes con bocio intratorácico la evaluación debe hacerse por equipos multidisciplinarios donde participen anestesistas, cirujanos de tórax, cirujanos cardiovasculares y cirujanos de cabeza y cuello[4,12,13].

La mayoría de los casos de bocio gigante se puede resolver por abordaje cervical. Los casos donde la esternotomía o toracotomía es mandatoria son los siguientes:

1. Bocio intratorácico aislado
2. Sospecha de carcinoma con compromiso del mediastino y la vía aérea
3. Bocio retrotraqueal
4. Síndrome de vena cava superior
5. Extensión por debajo del cayado aórtico
6. Extensión al mediastino posterior

La indicación es la tiroidectomía total en todos los casos; sin embargo, la tiroidectomía parcial o subtotal puede realizarse en situaciones como lesión ipsilateral del nervio recurrente, el no hallazgo de las paratiroides ipsilaterales, cuando el lóbulo contralateral es normal y cuando el estado de salud del paciente no es el óptimo y se necesita celeridad en la resolución del problema[14,15].

Las complicaciones quirúrgicas de los bocios gigantes son las mismas que las de la cirugía de tiroides de todos los días, y son: lesión del nervio recurrente, hipocalcemia, hematoma, hemorragia e infecciones de la herida quirúrgica. Todos los síntomas asociados al desplazamiento o compresión de las estructuras que rodean al bocio gigante se recuperan en forma completa al solucionar el problema de base.

.

Experiencia

En nuestro Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, Sanatorio Británico, Rosario, Argentina, desde el 1 de julio de 2019 hasta el 1 de julio de 2020, se realizaron 201 tiroidectomías totales; de ese número cinco correspondieron a bocios gigantes, de los cuales uno era primario y el resto secundarios. Esto coincide con la literatura mundial, donde esta patología es reportada con una frecuencia de entre el 0,5 y el 1,5%.

Conclusión

El bocio gigante y el bocio intratorácico son una patología poco frecuente que supone un desafío para el equipo quirúrgico. Dependiendo de la extensión debe ser evaluado multidisciplinariamente. La mayoría de los casos puede resolverse mediante acceso cervical. El tratamiento definitivo del bocio gigante es quirúrgico. Los centros de alto volumen de cirugía tiroidea, que tratan esta patología, obtienen mejores resultados.

Bibliografía

1. Shaha AR. Substernal goiter. Surgery 2010; 147: 239-40.
2. Montero PH, Shaha AR. Bocio compresivo. En Novelli JL, Ward LS (editores) Bocio nodular benigno. Rosario; UNR Editora, 2013. Cap. 26, pp. 287-299.
3. Verdún V, Maggioni M, Novelli F. Glándula tiroides: conceptos anatómicos. En Novelli JL, Ward LS (editores) Bocio nodular benigno. Rosario; UNR Editora, 2013. Cap 6, pp. 69-85
4. Rios A, Sitges-Serra A. Surgical treatment of intrathoracic goiter. Cir Esp. Aug-Sep 2012; 90(7):421-8 doi: 10.1016/j.ciresp.2012.01.003. 2012; 90: 421-8.
5. Poenitz FM. Bocio nodular en ancianos. En Novelli JL, Ward LS (editores) Bocio nodular benigno. Rosario; UNR Editora, 2013. Cap. 38, pp. 423-431.
6. Hajhosseini B, Montazeri V, Hajhosseini L. Mediastinal goiter: a comprehensive study of 60 consecutive cases with special emphasis on identifying predictors of malignancy and sternotomy. Am J Surg. 2012; 203: 442-7.
7. Newman E, Shaha AR. Substernal goiter. J Surg Oncol 1995; 60: 207-12.
8. Lavanderos J, Cacciuttolo G, Cheyre JE. Bocio gigante cérvico-torácico. Rev Chil Cir 2014; 66: 320-6.
9. García-Coret L et al. Tratamiento del bocio cérvico-mediastínico. Cir Esp 2006; 67: 268-72.
10. Harvas-Abad E, Paromo-Fernández C. Tratamiento quirúrgico del bocio endotorácico que produce síndrome compresivo en ancianos con múltiples enfermedades concomitantes. Rev Esp Ger Gerontol 2006; 41: 190-2.
11. de Aguiar Quevedo K et al. Bocio intratorácico. Revisión de la literatura médica. Cir Esp 2010; 88: 142-5.
12. Sánchez-Regla AS, Valencia Rosemberg J. Bocio multinodular gigante. Reporte de un caso. Rev San Mil Mex 2004; 58: 411-6.
13. Pieracci FM, Fahey TJ. Effect of hospital volume of thyroidectomies on outcomes following substernal thyroidectomy. World J Surg 2008; 32: 740-6.
14. Sancho JJ, Kraimps JL. Increased mortality and morbidity associated with thyroidectomy for intrathoracic goiters reaching the carina tracheae. Arch Surg 2006; 141: 82-5.
15. Testini M, Gurrado A et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. Ann Surg Oncol 2011; 18: 2251-9.

Capítulo 19

TERAPIA HORMONAL EN EL BOCIO NODULAR. CONTROVERSIAS

Hernán Pablo Tala Jury

Introducción

La terapia supresora de TSH (S-TSH) ha sido utilizada por muchos años para intentar disminuir el tamaño de los nódulos tiroideos. Su eficacia en pacientes eutiroideos con nódulos benignos solitarios o bocios multinodulares no tóxicos esporádicos es controvertida. En general la mayoría de los estudios ha demostrado que pocos nódulos tiroideos retroceden en pacientes que toman hormona tiroidea y, por otro lado, existen potenciales efectos adversos asociados a esta terapia.

En este capítulo revisaremos la evidencia que existe sobre los potenciales beneficios, posibles efectos secundarios y algunas recomendaciones generales.

Fisiopatología

La patogenia de los nódulos tiroideos y bocios multinodulares no tóxicos es heterogénea, participando en mayor o menor medida factores ambientales, citoquinas, factores de crecimiento y la estimulación del receptor de TSH. Por lo anterior es que se ha utilizado terapia de supresión leve o marcada de la TSH con el objetivo de lograr disminución en el tamaño del nódulo.

La importancia de la TSH en la formación de bocio varía según la causa del bocio. Por ejemplo, en pacientes con deficiencia de yodo o tiroiditis autoinmune crónica (Hashimoto), un aumento en la secreción de

TSH es la causa predominante de bocio. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos o bocios multinodulares no tóxicos esporádicos tienen concentraciones séricas normales de TSH. En ellos, particularmente aquellos con bocios multinodulares no tóxicos, el aumento de volumen tiroideo probablemente sea causado por varios factores de crecimiento (incluida la TSH) que actúan con el tiempo sobre las células foliculares tiroideas, las cuales tienen diferentes potenciales de crecimiento y replicación. El resultado es un agrandamiento tiroideo difuso que evoluciona posteriormente a multinodular, debido a la heterogenicidad de crecimiento de grupos celulares; algunos nódulos eventualmente se vuelven autónomos[1], y otros pueden sufrir degeneración quística.

Debido al supuesto que la hormona tiroidea induce disminución del tamaño del bocio al reducir la secreción de TSH, se esperaría que la terapia supresora sea ineficaz en quienes las concentraciones séricas de TSH ya eran subnormales debido a la producción autónoma de hormona tiroidea.

Evidencia disponible sobre efectividad de terapia supresiva con levotiroxina (LT4) en nódulos tiroideos palpables únicos

a) Eficacia en reducir tamaño de nódulos tiroideos

Existen publicados nueve ensayos clínicos prospectivos randomizados doble ciego[2-11] y dos metaanálisis[12, 13] que han incluido dichos estudios, realizados en pacientes con nódulos tiroideos únicos (ver tabla). Dichos estudios incluyeron pacientes con la presencia de un nódulo palpable único (permitiéndose la presencia de más nódulos no palpables en la ecografía). En todos se evaluó la tendencia del tamaño nodular con ecografía de alta resolución. El nivel de supresión de TSH fue variable entre los distintos estudios, oscilando entre supresión leve (TSH 0,4-0,6 mUI/mL, límite normal bajo) y supresión intensa (TSH <0,3 mUI/mL). La duración de la S-TSH varió entre seis y dieciocho meses. Si bien no se midió yoduria, la mayoría de los estudios se realizó en zonas aparentemente suficientes en yodo, salvo en el estudio de La Rosa y col.[14], realizado en una zona de Italia conocida en ese período como carente en yodo.

Los estudios evaluaron dos objetivos: porcentaje de reducción de los nódulos tiroideos respecto a su volumen basal, el porcentaje de pacientes con reducción en el volumen del nódulo ≥ 50% respecto a la basal, comparando el grupo tratado con LT4 y el grupo control. Este último es el objetivo de mayor relevancia clínica.

Un metaanálisis de los seis ensayos prospectivos randomizados doble ciego (346 pacientes) publicados antes del año 2002 mostró que quienes recibieron LT4 durante más de seis meses tenían más probabilidades de presentar una reducción en el volumen del nódulo en más del

50%, pero esto no fue estadísticamente significativo (riesgo relativo [RR] 1,90; IC del 95%: 0,95-3,81)[12]. El metaanálisis estuvo limitado por la heterogeneidad en los resultados del estudio.

Un segundo metaanálisis en el cual fueron adicionados otros tres ensayos prospectivos randomizados doble ciego a los seis previamente mencionados (total nueve ensayos clínicos, 609 pacientes) concluyó que la S-TSH mediante LT4 era más efectiva que el placebo para reducir el volumen del nódulo≥ 50% (tasa de respuesta 22% vs. 10%; RR 1,88; IC del 95%: 1,18-3,01)[13]. Sin embargo, en los estudios con seguimiento a largo plazo se observó un crecimiento al volumen basal después de suspender la hormona tiroidea. En los distintos estudios, los nódulos solitarios retroceden espontáneamente en hasta un 20% de los pacientes. Algunos estudios mostraron a su vez beneficio en disminuir el desarrollo de nuevos nódulos.

Tabla. Metaanálisis de estudios prospectivos randomizados doble ciego y detalle de dichos estudios

Autor, año, región	Duración tto (meses)	Región carente en yodo	Pacientes en los cuales existe reducción de volumen nodular ≥ 50%		Valor "p"	Dosis de LT4 / Nivel de TSH / otros comentarios
			TTo	Placebo		
Gharib, 1987, Minnesota (EE. UU.)[2]	6	No	14% (4/28)	20% (5/25)	0,8	LT4 3 µg/kg.d TSH promedio 0,5 mUI/mL Se documentó supresión con test de TRH
Reverter, 1992, España[9]	6-12	NR	20% (4/20)	15% (3/20)	0,67	LT4 200 µg/d Objetivo TSH <0,1
Papini, 1993, y 1998 Italia[11,24]	12	NR	19,6% (10/51)	5% (3/50)	0,08	LT4, 2 µg/kg.d TSH <0,1 mUI/mL en algunos, otros levemente > 0,1 mUI/mL o fluctuante. Incluye 2º estudio con seguimiento prolongado del mismo grupo de pacientes
La Rosa, 1995, Italia[14]	12	Sí	39% (9/23)	0 (0/22)	0,001	LT4 100 µg/d TSH <0,3 en todos Se eliminó de metaanálisis 3er grupo tratado con KI
Zelmanovitz,1998, Brasil[3]	12	NR	28,5% (6/21)	8,2% (2/24)	0,07	LT4 2,5-3 µg/kg.d Completamente suprimido en 86%, oscilante en el resto No especifican qué rango de TSH se refiere Se documentó supresión con test de TRH

(Continúa)

Autor, año, región	Duración tto (meses)	Región carente en yodo	Pacientes en los cuales existe reducción de volumen nodular ≥ 50%		Valor "p"	Dosis de LT4 / Nivel de TSH / otros comentarios
			TTo	Placebo		
Larijani, 1999, Irán[4]	12	NR	18,6% (6/32)	13,3% (4/30)	0,5	LT4 1,5-2 µg/kg.d TSH promedio 0,17 Se documentó supresión con test de TRH
Koc, 2002, Turquía[7]	24 (12 meses en una rama, luego *crossover*)	No	33,3% (7/21)	15,8% (3/19)	0,2	4 grupos • Grupo 1: Supresión intensa (TSH < 0.4 mUI/mL) • Grupo 2: Placebo • Grupo 3: Supresión leve (TSH 0.4-0.6 mUI/mL) • Grupo 4: Placebo Comparaciones: • Grupo 1 vs 2, grupo 3 vs 4, grupo 1 vs 3 No hubo diferencia significativa en % de pacientes con disminución de volumen ≥50% entre los 4 grupos • Grupo 1 y 3 presentaron reducción significativa respecto al basal, sin diferencia entre supresión intensa y supresión leve
Wemeau, 2002, Francia[6]	18	No	26,6% (17/64)	16,9% (10/59)	0,2	LT4 dosis inicial 2,5 µg/kg.d TSH < 0.3
Uzunkoy	NR	NR	10% (5/50)	0 (0/50)	0,053	NR
TOTAL (METAANÁLISIS)			**22,3% (69/310)**	**10,0% (30/299)**	**< 0,001**	

Notas

• En todos los estudios se realizó evaluación de cambios del volumen nodular mediante ecografía de alta resolución.

• Todos los estudios confirmaron el logro de la TSH objetivo.

• Todos los estudios incluyeron pacientes con solo un nódulo palpable, permitiendo la presencia de otros nódulos detectados en ecografía.

• Esta tabla muestra solo los resultados en relación a porcentaje de pacientes en quienes el nódulo en estudio presentó reducción de al menos 50% de su volumen inicial.

• NR= No reportado.

El beneficio de la S-TSH parece ser significativo en regiones del mundo con una ingesta de yodo límite o baja; siendo de menor relevancia en aquellas regiones con suficiencia de yodo[3, 6, 8, 13].

Posterior a los metaanálisis anteriormente mencionados, Grussendorf y col.[15] realizaron el mayor estudio prospectivo randomizado publicado hasta la fecha. Incluyó 1.024 pacientes entre 18-65 años con ≥1 nódulo de al menos 10 mm en Alemania (área con aporte no suficiente de yodo al momento del estudio). Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos: a) placebo; b) suplemento de yodo; c) levotiroxina en dosis suficiente para TSH en el rango normal / bajo; d) levotiroxina adicional a suplemento de yodo en dosis suficiente para TSH en el rango normal / bajo. Luego de un año de tratamiento, un 16% de los pacientes tratados con LT4 y suplemento de yodo logró reducción del volumen del nódulo ≥50%, significativamentre más que con el placebo. En el grupo que recibió solamente LT4 o solamente yodo, 9,7% y 7,1% lograron reducción del volumen nodular ≥50%, respectivamente, sin diferencia significativa al comparar placebo. Tampoco hubo diferencia significativa entre los distintos grupos que recibieron algún tipo de intervención.

b) Intensidad de supresión de TSH

Al menos tres de los estudios mostraron que el escaso beneficio logrado con S-TSH se mantiene con niveles del TSH en rango normal / bajo.

En uno de los ensayos randomizados de 49 pacientes[7], se evaluó la terapia supresiva en tres grupos: placebo, supresión leve (TSH sérica 0,4 a 0,6 mUI/L) y supresión intensa (TSH sérica <0,01 mUI/L). Ambos grados de supresión de TSH fueron igualmente eficaces para reducir el volumen del nódulo (reducción del 36% y del 45% en el tamaño en los grupos de supresión intensa versus leve, respectivamente). El ensayo prospectivo randomizado de Grussendorf y col.[15] mostró beneficio de S-TSH con rango de TSH entre 0,2 y 0,8 mUI/L. En un ensayo no aleatorizado de Italia, la administración de levotiroxina en una dosis que alcanzó una TSH de 0,5 a 0,8 mU/L dio como resultado una tasa más lenta de crecimiento de nódulos, con diferencias significativas entre los pacientes tratados con levotiroxina y los no tratados después de cuatro años[16].

Se sugirió el término “terapia no supresora con levotiroxina” para describir los efectos de la levotiroxina sobre el crecimiento de los nódulos tiroideos cuando el objetivo es reducir la TSH al rango normal bajo. Los posibles beneficios y efectos secundarios de este enfoque requieren una mayor investigación.

c) Factores asociados a la respuesta

En otro de los ensayos incluidos en los metaanálisis, las características

de los pacientes con nódulos más propensos a responder a la S-TSH fueron[14]:

• Coloide abundante en biopsia.

• Cambios degenerativos si los nódulos eran pequeños (<2,4 ml de volumen o <1,7 cm de diámetro).

• Ausencia de cambios hiperplásicos o fibróticos.

d) Aparición de nuevos nódulos

En uno de los ensayos clínicos randomizados con seguimiento más prolongado[5] (5 años) realizado en un área de Italia con suficiencia de yodo, el desarrollo de nuevos nódulos (detectados ecográficamente) fue significativamente menor en el grupo tratado con S-TSH (7,5% vs. 28,5%).

Posibles efectos secundarios a terapia supresiva

Por definición, la S-TSH provoca la supresión de los niveles de TSH por debajo de los valores de referencia normales, y por lo tanto implica hipertiroidismo subclínico y en algunos casos incluso clínico.

Si bien la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo subclínico es asintomática, existen consecuencias a largo plazo que es importante conocer al momento de analizar los riesgos y beneficios de la S-TSH.

a) Efectos adversos óseos

El hipertiroidismo subclínico endógeno y exógeno se asocia con una densidad mineral ósea reducida, particularmente en el hueso cortical en mujeres posmenopáusicas.

Varios artículos también han demostrado la asociación entre S-TSH y una disminución de la densidad mineral ósea[17].

Existe un riesgo dos a cuatro veces mayor de fractura osteoporótica en pacientes con hipertirodismo exógeno según algunos estudios[18-20]. Si bien el riesgo parece ser mayor a mayor intensidad de supresión, en uno de los estudios este importante riesgo relativo se presentó incluso con TSH <0,5 mUI/L[20]. Otros factores asociados a un mayor riesgo de fractura osteoporótica en contexto de S-TSH son pacientes de más edad y post-menopáusicas.

En aquellos pacientes en quienes se decidiera usar S-TSH, se sugiere asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D y monitorización estrecha con densitometría ósea. Según la DMO y otros factores de riesgo se podrían indicar bifosfonatos.

b) Efectos adversos cardiovasculares

Los pacientes con hipertiroidismo subclínico tienen un mayor riesgo de fibrilación auricular y, además, tienen hallazgos cardíacos más sutiles

que incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda.

La presencia de hallazgos cardiovasculares en el hipertiroidismo subclínico es variable, probablemente debido al grado de supresión de TSH, la enfermedad subyacente y la sensibilidad individual al exceso de hormona tiroidea.

Fibrilación auricular

En pacientes con hipertiroidismo subclínico existe un riesgo de fibrilación auricular (FA) hasta tres veces mayor, siendo más grande el riesgo en pacientes >60 años. Los siguientes son dos de los estudios más importantes que grafican estos hallazgos:

• En un metaanálisis de cinco estudios de cohortes prospectivos[21] (8.711 participantes, 810 con hipertiroidismo subclínico endógeno), el hipertiroidismo subclínico se asoció con más riesgo de FA (HR 1,68; IC del 95%: 1,16-2,43). El riesgo fue mayor para niveles de TSH <0,1 mU/L en comparación con 0,1-0,44 mU/L (HR 2,54 versus 1,63).

• En un estudio de cohorte prospectivo de aproximadamente 2.000 adultos mayores de 60 años seguidos durante 10 años[22], la incidencia acumulada de FA en aquellos con valores de TSH sérica <0,1 mU/L, 0,1-0,4 mU/L, o dentro del rango normal, fue 28%, 16% y 11%, respectivamente.

El bloqueo beta y la supresión menos agresiva pueden reducir algunos de estos efectos secundarios cardíacos.

c) Mortalidad

Existen estudios que sugieren un leve aumento del riesgo de mortalidad asociado al hipertiroidismo subclínico, el cual se elevaría con mayor supresión de TSH.

• En un este estudio de cohorte de 17.684 pacientes (edad media de 61,6 años) con S-TSH, los niveles de TSH estaban completamente suprimidos (<0,03 mU/L) o bajos (0,04-0,4 mU/L) en el 6% y el 21% de los pacientes, respectivamente[19]. En comparación con los pacientes con TSH normal, los pacientes con concentraciones de TSH suprimidas (<0,03 mU/L) tenían una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular (HR ajustado 1,37, IC del 95% 1,17-1,60), mientras que aquellos que tenían niveles de TSH sérica entre 0,04 y 0,4 mU/L tuvieron un aumento menor en el riesgo que no fue significativo (HR ajustado 1,10; IC 95% 0,99-1,23).

• Otros dos metaanálisis[36, 45] (incluyendo hipertiroidismo subclínico endógeno y exógeno) mostraron un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas (HR 1,41, IC del 95%: 1,12-1,79 y RR 1,27, IC del 95%: 1,07-1,51, respectivamente) y mortalidad por enfermedad coronaria

(RR 1,45; IC del 95%: 1,12-1,86). En un modelo matemático diseñado *a priori* para explorar el riesgo de mortalidad, el exceso de mortalidad tras el diagnóstico de hipertiroidismo subclínico dependía de la edad, con un aumento más allá de los 60 años.

Estrategia planteada sobre el uso de terapia con LT4 en nódulos tiroideos

La recomendación actual (en concordancia también con las Guías 2015 de la Asociación Americana de Tiroides, ATA[23]) es no utilizar terapia supresiva con LT4 de manera rutinaria en pacientes con nódulo tiroideo que presenten niveles normales de hormonas tiroideas, y en áreas suficientes en yodo, considerando los siguientes datos:

• La S-TSH somete a los pacientes a un riesgo aumentado de complicaciones cardivasculares y óseas.

• Si bien aún existe controversia sobre la eficacia, riesgos y beneficios de la S-TSH para nódulos tiroideos y el bocio benigno, el beneficio reportado en algunos estudios es discreto (solo 17-25% de los nódulos presenta una reducción ≥50% de su volumen inicial) y en aquellos que presentan disminución de tamaño, éste es discreto. Considerando que en pacientes no tratados con LT4 aproximadamente un 10% presenta reducción del volumen tumoral >50%, el beneficio neto del tratamiento es de un 7-15% aproximadamente. Esto implicaría que el número de pacientes necesarios a tratar (NNT) sería de 7-14, para obtener beneficio en solo uno de ellos, exponiendo a un número importante de pacientes a los posibles efectos adversos para lograr beneficio en solo unos pocos.

• En la mayoría de los que presentaron reducción de volumen con S-TSH, el nódulo vuelve a su tamaño original al suspender la medicación.

Sin embargo, se podría considerar su uso en pacientes seleccionados (por ejemplo, pacientes con antecedentes de radiación externa durante la infancia, y/o pacientes jóvenes que viven en áreas deficitarias en yodo, con bocio nodular o difuso creciente, a quienes les preocupa este crecimiento). En caso de decidir su uso, para evitar producir hipertiroidismo subclínico (y los riesgos que ello conlleva) se podría plantear usar LT4 para llevar TSH a rango normal bajo (en espera de estudios adicionales que evalúen la eficacia de suprimir la TSH sérica en el rango normal bajo).

Bibliografía

1. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. Endocr Rev 1989; 10: 125-35.

2. Gharib H, James EM, Charboneau JW et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. N Engl J Med 1987; 317: 70-5.
3. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses 1. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3881-5.
4. Larijani B, Pajouhi M, Bastanhagh MH, Sadjadi A, Sedighi N, Eshraghian MR. Evaluation of suppressive therapy for cold thyroid nodules with levothyroxine: double-blind placebo-controlled clinical trial. Endocr Pract. 1999; 5(5): 251-6.
5. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 780-3.
6. Wémeau J-L, Caron P, Schvartz C et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4928-34.
7. Koc M, Ersoz HO, Akpinar I et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57: 621-8.
8. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. Ann Intern Med 1998; 128: 386-94.
9. Reverter JL, Lucas A, Salinas I et al. Suppressive therapy with levothyroxinefor solitary thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 36: 25-8.
10. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D et al. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. Ann Intern Med 1995; 122: 1-8.
11. Papini E, Bacci V, Panunzi C et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38: 507-13.
12. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4154-9.
13. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: Meta-analysis of randomized trials. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133: 391-6.
14. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4385-7.
15. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2786-95.
16. Puzziello A, Carrano M, Angrisani E et al. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy. J Endocrinol Invest 2014; 37) :1181-6.
17. Segna D, Bauer DC, Feller M et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. J Intern Med 2018; 283: 56-72.
18. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001; 134: 561-8.

19. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 186-93.
20. Mazziotti G, Formenti AM, Frara S et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women on thyroid-stimulating hormone-suppressive therapy for thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 956-64.
21. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Arch Intern Med 2012; 172: 799-809.
22. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; 331: 1249-52.
23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
24. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 780-3.

Capítulo 20

VIGILANCIA ACTIVA EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES DE BAJO RIESGO

Fabián Pitoia
Anabella Smulever

Introducción

La vigilancia activa (VA) es una herramienta estratégica para el manejo de pacientes con patología tumoral de lento crecimiento, utilizada con el fin de evitar tratamientos excesivos[1]. Este enfoque emergió en las últimas décadas como una alternativa a la exposición de pacientes a un tratamiento definitivo y por lo tanto, a sus efectos adversos, hasta que la enfermedad haya avanzado a una etapa que justifique la cirugía[1]. La VA surgió inicialmente a partir de la advertencia de los efectos secundarios del tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo[2]. En este grupo, los beneficios de la observación superaron ampliamente al riesgo de disminución severa de la calidad de vida por disfunción intestinal, urinaria y/o eréctil post-quirúrgica, sin cambios significativos en el pronóstico[2]. Contrariamente a una observación pasiva, la VA incluye un seguimiento estrecho y dinámico. Este abordaje implica la comprensión tanto del equipo médico como del paciente, que la progresión clínica, si la hubiera, solo ocurrirá en una minoría[1]. Por esta razón, el término "cirugía diferida" como expresión equivalente a VA, hace referencia a este grupo de pacientes a los que se les ofrecerá, si ameritara, la intervención quirúrgica oportuna[3]. Bajo esta premisa, en el año 1993, Akira Miyauchi y su equipo, en el hospital Kuma en Kobe, Japón, lideró el primer ensayo clínico de vigilancia activa en microcarcinomas papilares de tiroides[4]. Luego de estudiar la historia natural y el

comportamiento biológico de los microcarcinomas papilares de tiroides (MCP), este investigador hipotetizó que, si bien una pequeña cantidad de éstos podrían progresar lentamente, posponer la cirugía hasta que dicha progresión sea diagnosticada, no influiría sobre el pronóstico final. Por el contrario, intervenir quirúrgicamente a todos los MCP podría resultar en mayores daños que beneficios[4, 5]. A partir de los conocimientos aportados por estos investigadores, la vigilancia activa progresivamente tomó notoriedad y resultó tema de interés para varios estudios alrededor del mundo.

Efectos adversos y costos médicos de la cirugía versus observación

Los efectos adversos de la cirugía tiroidea más frecuentes incluyen el desarrollo de hematomas e infecciones del sitio quirúrgico, hipoparatiroidismo, parálisis de cuerdas vocales por lesión del nervio laríngeo recurrente e hipotiroidismo, entre otros[6]. Estas complicaciones pueden ser transitorias o permanentes e inciden negativamente en la calidad de vida. En un estudio multicéntrico que incluyó 14.934 pacientes sometidos a tiroidectomía, la tasa global de complicaciones fue reportada en el 17,4%, siendo permanentes en el 7% de los casos[6]. Nuestra experiencia con 135 pacientes portadores de carcinomas papilares de tiroides de bajo riesgo sometidos a cirugía tiroidea mostró una frecuencia de efectos adversos postoperatorios totales y permanentes del 24,4% y 9,6%, respectivamente. Dichos efectos adversos tendieron a disminuir cuando la cirugía fue realizada por cirujanos de alto volumen[7]. Sin embargo, incluso en operaciones realizadas por cirujanos con alto volumen de tiroidectomías, el riesgo de hipoparatiroidismo y parálisis recurrencial permanentes es de 1 a 3% después de la tiroidectomía total con disección ganglionar profiláctica, y menor al 1% luego de la tiroidectomía total sin vaciamiento o lobectomía[8]. En relación a esta última, si bien el riesgo de hipocalcemia permanente es francamente menor, uno de cada cinco pacientes requerirán del tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea[9] y una proporción de ellos manifestará alteraciones en la calidad de vida como cambios neurocognitivos y trastornos del humor[10]. Por otra parte, Oda y cols. compararon los resultados y efectos adversos de 2.153 sujetos con MCP de bajo riesgo sometidos a cirugía inmediata (45%) versus vigilancia activa (55%)[5]. Los resultados en cuanto a pronóstico oncológico fueron excelentes en ambos grupos. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos como parálisis de las cuerdas vocales e hipoparatiroidismo temporal o permanente, hipotiroidismo y cicatrices quirúrgicas fue significativamente mayor en el grupo de cirugía inmediata, a pesar de que todas fueron realizadas por cirujanos con alto volumen de tiroidectomías[5].

Otro tema a considerar es el costo médico asociado al tratamiento del cáncer de tiroides como una cuestión de importancia en el sistema de

salud. Investigadores de Japón y Hong Kong compararon el costo total de la cirugía inmediata y el seguimiento postoperatorio de pacientes con MCP durante diez años con el de la vigilancia activa. Ambos estudios encontraron de manera similar, que el costo total de la cirugía inmediata cuadriplicó al de la vigilancia activa[11, 12]. Estos datos reportados son coincidentes con nuestro reciente estudio, en el que los costos de la cirugía parecen exceder en más de tres a cuatro veces los originados por la vigilancia activa en Argentina, lo que muestra claramente la ventaja de su implementación en nuestro país, considerando el punto de vista económico[13].

Sistemática de implementación de la vigilancia activa

La sistemática de implementación de la vigilancia activa en el mundo no es homogénea. Para empezar, una de las cuestiones aún sin consenso es la estandarización del diámetro mínimo requerido para la confirmación citológica de un nódulo sospechoso de malignidad, y si ésta, es una condición *sine qua non* para ingresar al protocolo de VA[14-16]. En Japón, los nódulos tiroideos mayores a 5 mm con características ecográficas de alto riesgo se evalúan con punción aspiración con aguja fina (PAAF) bajo guía ecográfica, siguiendo las guías de la Asociación Japonesa de Cirujanos Endocrinos y la Sociedad de Cirugía Tiroidea (AJCE/SCT)[14]. Esta práctica se realiza por convención, a fin de prevenir cirugías innecesarias indicadas en otras instituciones sin experiencia[17]. La confirmación citológica, según este grupo, permitiría dos beneficios adicionales: optimizar la adherencia al programa de vigilancia por parte del paciente y brindar confiabilidad a los estudios de investigación[15]. En contraposición, las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, por sus siglas en inglés) publicadas en el año 2015 no recomiendan la realización de PAAF en nódulos subcentimétricos, en un esfuerzo por minimizar el ya mencionado sobrediagnóstico y sus consecuencias[14]. La excepción la constituyen aquellos nódulos menores a 1 cm con alta sospecha ecográfica de malignidad, en los que de confirmarse el diagnóstico de CPT, se prefiera la resección quirúrgica por presentar características imagenológicas sugestivas de agresividad. Se incluyen aquí a la extensión extratiroidea, la presencia de focos múltiples, localización tumoral con riesgo de futuras complicaciones locales y/o adenopatías metastásicas[14]. Los incidentalomas tiroideos detectados por ^{18}FDG-PET/TC menores a 1 cm con criterios ecográficos de malignidad podrían beneficiarse de una PAAF, específicamente en aquellos casos raros en los cuales el diagnóstico de metástasis intratiroideas influya sobre el tratamiento del tumor primario[18]. En nuestra experiencia, incluimos a un subgrupo de pacientes en los que la confirmación citológica se llevó a cabo luego de tiempos variables de vigilancia ecográfica de un nódulo de alta sospecha.

A este tipo de vigilancia la denominamos como "encubierta", con resultados similares a los observados en la VA prospectiva[13, 19].

En la actualidad, el Hospital Kuma recomienda la VA como primera línea en el manejo de pacientes con MCP de bajo riesgo[15]. Los pacientes que adhieren a esta modalidad, son valorados con ecografía tiroidea cada seis meses durante el primer año y luego anualmente. Si existiera un aumento del diámetro máximo tumoral mayor o igual a 3 mm, aparición de extensión extratiroidea o metástasis ganglionares, se considera progresión y la cirugía es recomendada. De exhibirse únicamente agrandamiento tumoral sin otras características de agresividad, algunos pacientes pueden continuar con la vigilancia activa hasta que el tumor alcance 13 mm[20]. Si se confirmara el diagnóstico de metástasis ganglionares mediante PAAF y medición de tiroglobulina en el lavado de aguja, la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar es la opción terapéutica indicada[20]. En nuestro estudio, el 75% de los pacientes en seguimiento prospectivo que exhibieron agrandamiento tumoral se negó a la intervención quirúrgica. Estos pacientes continuaron con vigilancia activa estrecha y ninguno de ellos mostró evidencia de nuevo aumento del diámetro tumoral, metástasis cervicales o a distancia, luego de una mediana de seguimiento de 42 meses (36-84)[19].

Las guías de la ATA no se refieren a la vigilancia activa como la primera línea de tratamiento, sino como una alternativa a la cirugía inmediata en pacientes con microcarcinomas papilares intratiroideos. De todos modos, bajo este abordaje también incluyen a pacientes con CPT con alto riesgo quirúrgico o baja esperanza de vida debido a comorbilidades (por ejemplo enfermedad cardiopulmonar severa, otras patologías malignas, edad muy avanzada, etc.), y/o problemas médicos o quirúrgicos concurrentes que tengan prioridad sobre la cirugía tiroidea[14].

Finalmente, la selección adecuada del paciente candidato es la clave para el manejo exitoso de la vigilancia activa teniendo en cuenta factores tumorales, del paciente y del equipo tratante (Figura 1)[3, 21].

Estudios a nivel mundial

El concepto de vigilancia activa adquirió notoriedad gradualmente a nivel global a partir de los resultados prometedores provenientes de Japón, país pionero en esta práctica. Poco a poco se recopilaron datos adicionales de varias poblaciones con diferentes culturas, hábitos alimenticios y características psicológicas alrededor de mundo. Como se mencionó, en el año 1993, Akira Miyauchi planteó la vigilancia activa como una alternativa en pacientes con MCP de bajo riesgo. Tras diez años de seguimiento prospectivo, en 2003, Ito y col. publicaron

los primeros resultados, que mostraron que de 162 pacientes con MCP bajo vigilancia activa, más del 70% permaneció estable[4]. A través de los años, el reclutamiento de pacientes para vigilancia activa fue exponencial, y finalmente en 2014, se exhibieron los resultados del mayor trabajo hasta el momento publicado[15]. Es así como, de 1.235 pacientes se halló que un 8% presentó crecimiento tumoral y un 3,8% desarrolló adenopatías metastásicas. Además, este fue el primer estudio que demostró la existencia de una relación inversa entre progresión de enfermedad y edad del paciente al diagnóstico[15]. Ninguno de los participantes incluidos en los estudios mencionados que se sometieron a cirugía de rescate ante progresión de enfermedad, evolucionaron al final del seguimiento con una respuesta estructural incompleta ni murieron por causas relacionadas al cáncer de tiroides[4, 15]. El primer estudio prospectivo de vigilancia activa realizado en occidente fue publicado en el año 2017, por el grupo de Michael Tuttle del Hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Estados Unidos[22]. Este grupo extendió el criterio de inclusión a tumores de hasta 1,5 cm de diámetro y además, analizó la cinética del volumen tumoral. De sus 284 sujetos sometidos a vigilancia activa, en el 3,8% se detectó aumento del diámetro ≥3 mm, con una incidencia acumulada de 2,5% a los dos años y 12,1% a los cinco años[22]. En Latinoamérica, las dificultades socioeconómico-culturales, la falta de acceso homogéneo a equipos experimentados de salud multidisciplinarios y a ecografías de cuello de alta calidad, asociado a la resistencia al cambio por parte de algunos médicos, generan obstáculos potenciales en la implementación de la vigilancia activa. A pesar de esto, algunos estudios demuestran que este enfoque puede llevarse a cabo en centros de alta experiencia en el manejo de pacientes con cáncer de tiroides[19, 23]. El primer reporte argentino lo realizamos en forma conjunta en el Hospital de Clínicas “José de San Martín” y en el consultorio privado de Fabián Pitoia[19]. En este estudio se describió la frecuencia de aceptación de la VA en pacientes con CPT y las características clínicas y evolución de los pacientes que aceptaron esta alternativa. Para esto se incluyeron 136 pacientes con CPT <1,5 cm de diámetro seleccionados para vigilancia activa en los que no debía existir evidencia imagenológica de: 1) extensión extratiroidea, y/o 2) tumores localizados en el trayecto del nervio laríngeo recurrente o adyacentes tráquea, y/o 3) metástasis ganglionares o metástasis clínicas a distancia. Se incluyeron, además, aquellos pacientes que no cumplieran con los criterios previamente descriptos, pero que tuvieran un alto riesgo quirúrgico o rechazaran la cirugía. Finalmente, todos los pacientes debían presentar niveles de calcitonina plasmática indetectable. Se definió progresión del CPT cuando se demostró: 1) aumento del tamaño tumoral ≥ 3 mm, y/o

2) aparición de metástasis ganglionares, y/o 3) tiempo de duplicación de tiroglobulina (Tg) <1 año. En pacientes con estas características, se recomendó la cirugía. Treinta y cuatro (25%) de los 136 pacientes elegibles para VA aceptaron esta modalidad y un 10% la abandonó debido a ansiedad. El 17% de los pacientes presentó aumento del tamaño tumoral ≥3 mm y 74% (n=25) no mostró cambios significativos luego de una mediana de seguimiento de 4,6 años. Adicionalmente, 9% (n=3) de los pacientes mostraron una disminución en el diámetro tumoral ≥3 mm, coincidentemente con lo reportado en la literatura. Ningún paciente incluido mostró evidencia de metástasis ganglionares o a distancia. Por otra parte, diez pacientes recibieron tratamiento quirúrgico luego de una mediana de 48,8 meses de vigilancia (n=3 por ansiedad, n=1 por crecimiento, n=1 por tiempo de duplicación de Tg <1 año, y n=5, en el contexto de vigilancia retrospectiva y tumor cercano a los 15 mm). Ninguno fue ablacionado con radioyodo y todos los pacientes evolucionaron sin evidencia de enfermedad con una mediana de 3,8 años de seguimiento post quirúrgico[19]. Por lo antes expuesto, se puede concluir que los resultados son similares a los reportados por otras series alrededor del mundo y que la vigilancia activa no es una opción que la mayoría de los pacientes considera. Aunque no tenga todavía una aceptación generalizada, este abordaje es pasible de realizarse en nuestro medio. En la tabla 1 se resumen los principales estudios de vigilancia activa alrededor del mundo[4, 19, 22, 26-31].

Tabla 1. Estudios de Vigilancia Activa en el mundo

Cohorte (año)	**n**	**Mediana de seguimiento** (meses)	**Crecimiento tumoral ≥3 mm** (% pacientes)	**Metástasis ganglionares** (% pacientes)	**Metástasis a distancia** (% pacientes)	**Muertes** (% pacientes)
Sugitani y col.[25] (2010)	230	5	9.6	1.3	0	0
Ito y col.[4] (2014)	1235	120	8	3.8	0	0
Oda y col.[26] (2016)	1179	36	2.3	0.5	0	0
Kwon y col.[27] (2017)	192	30	14	0.5	0	0
Tuttle y col.[21] (2017)	291	25	3.8	0	0	0
Kim y col.[28] (2018)	126	26	5.6	0.8	0	0
Sakai y col.[29] (2018)	61	88.8	7	3	0	0
Smulever & Pitoia[19] (2019)	**34**	**42**	**17**	**0**	**0**	**0**
Molinaro y col.[30] (2019)	93	19	2.1	1	0	0

Contraindicaciones de la VA y factores de riesgo de progresión

En la actualidad, el hallazgo de factores de riesgo que permitan predecir la progresión tumoral durante la vigilancia activa es tema de investigación. Si bien es escasa la información proporcionada por estudios prospectivos, se propusieron distintos predictores de progresión como la edad temprana al diagnóstico, niveles elevados de TSH, embarazo, insulinorresistencia, presencia de mutaciones combinadas del gen promotor TERT y *drivers* múltiples (por ejemplo *BRAF V600E* +*TERT*), entre otros[15, 32-35]. Asimismo, existen contraindicaciones que hacen a un paciente inapropiado para la VA (Figura 1).

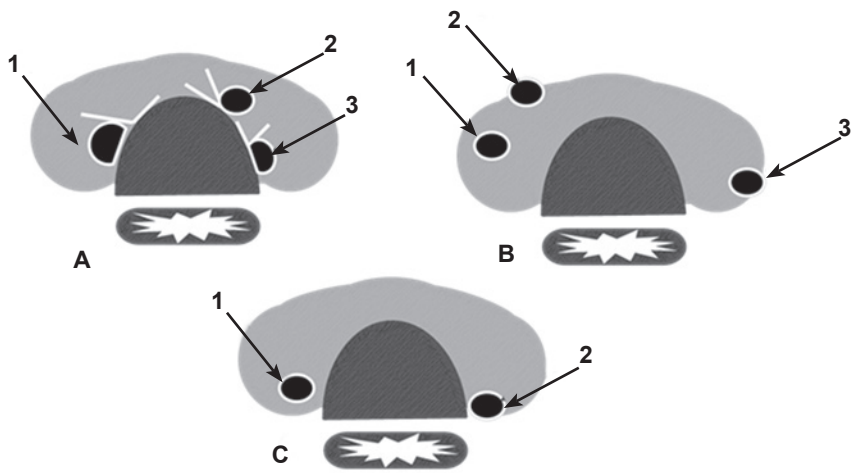


cN0: Ausencia de metástasis ganglionares cervicales **cM0:** Ausencia de metástasis a distancia
MPC: Microcarcinoma papilar de tiroides **N1:** Metástasis ganglionares cervicales
M1: Metástasis a distancia **NRL:** Nervio laríngeo recurrente.

Figura 1. Características tumorales para la apropiada selección de pacientes para vigilancia activa[20,.21].

Las mismas están relacionadas a características tumorales agresivas, como la presencia de metástasis ganglionares y/o a distancia (extremadamente raro), parálisis de cuerdas vocales por invasión tumoral del nervio laríngeo recurrente y/o la evidencia de alto grado de malignidad en el análisis citológico (por ejemplo variante de células altas o carcinoma pobremente diferenciado)[15, 20]. Por otro lado, los MCP adheridos a tráquea o los localizados a lo largo del trayecto del nervio laríngeo recurrente (NLR), sin bien no necesariamente son biológicamente agresivos, la VA puede no ser apropiada[15, 20, 25]. El estudio de Ito y col.[15] destacó la posibilidad de que la invasión traqueal esté relacionada con los ángulos formados por el tumor y la superficie de la misma. En ese estudio, 12 (24%) de 51 MCP ≥7 mm

que formaron ángulos obtusos mostraron invasión traqueal que requirió la resección de cartílagos y mucosa del órgano, mientras que ninguno de los 286 MCP ≥7 mm que formaron ángulos agudos o casi rectos mostraron una invasión traqueal significativa[25]. Por otro lado, el riesgo de invasión del NLR se asoció con la ausencia de tejido sano interpuesto entre el tumor y la superficie tiroidea en la dirección del nervio. El mismo estudio mostró que 9% de 98 MCP ≥7 mm que carecían de tejido normal requirió una resección parcial o segmentaria del NLR, mientras que en ninguno de los 776 MCP ≥7 mm con bordes normales se comprobó invasión del NLR en la anatomía patológica. Como era de esperarse, ninguno de los MCP ≤7 mm mostraron invasión traqueal o del NLR[15] (Figura 2).



A. Tipos de ángulos entre tumor y superficie traqueal: 1. obtuso; 2. agudo; 3. casi recto
B. Localización tumoral: 1. central; 2. cápsula anterior; 3. cápsula posterior
C. Tejido tiroideo normal en dirección al NLR: 1. Presente; 2. Ausente.

Figura 2. Relación tumoral con estructuras cervicales.
(Adaptado de Miyauchi y cols., 2018)[19].

Conclusiones

El conocimiento adquirido a partir de los estudios a nivel mundial por más de dos décadas, demostró la seguridad y superioridad de la vigilancia activa sobre la cirugía inmediata en pacientes con microcarcinomas papilares de tiroides de bajo riesgo adecuadamente seleccionados. La evidencia acumulada permitió profundizar sobre el conocimiento de la historia natural y el comportamiento biológico de este tipo de tumores, demostrando que la mayoría presenta un curso indolente. Durante la VA evolucionan con estabilidad, crecimiento muy lento e

incluso disminución del tamaño. Asimismo, la minoría de los pacientes que desarrollan progresión y se someten a cirugía de rescate, no mostró hasta el momento evidencias de metástasis a distancia, recurrencias potencialmente fatales o muertes por causas relacionadas al cáncer de tiroides. La incidencia de eventos adversos como la parálisis del nervio laríngeo recurrente, hipoparatiroidismo y el requerimiento de sustitución con hormona tiroidea es significativamente mayor en pacientes que se someten a cirugía inmediata, incluso cuando estas operaciones son realizadas por cirujanos expertos en tiroides. Además, los costos médicos de la cirugía y su manejo postoperatorio son aproximadamente cuatro veces mayores a los de la vigilancia activa.

La adecuada selección de los pacientes candidatos es la clave para el éxito de la vigilancia activa. Esta se basa en las características del paciente, del tumor y del equipo de salud, siguiendo modelos de selección apropiados. Para esta tarea, la experiencia mostró que existen factores predictores de progresión a considerar. Por un lado, la probabilidad estimada de progresión durante la vida es inversamente proporcional a la edad al diagnóstico, a diferencia de los carcinomas papilares clínicos. Por otra parte, aunque una pequeña proporción de los microcarcinomas papilares podría crecer durante el embarazo, la cirugía de rescate luego del parto sería una opción válida y en algunos casos, incluso no requerirla. Otros factores propuestos fueron niveles sostenidamente elevados de TSH, insulinorresistencia y algunas características moleculares, ecográficas e histopatológicas.

A pesar de los resultados alentadores, la aceptación de la vigilancia activa en la práctica clínica aún es limitada. Probablemente, el contexto "maximalista", la imposibilidad de afrontar la carga emocional que conlleva el diagnóstico de cáncer y las dificultades en el manejo de la información sean factores asociados. Por otro lado, en países emergentes, los factores socioeconómico-culturales, la falta de acceso homogéneo a equipos de salud multidisciplinarios y a ecografías de cuello de alta calidad, asociado a la resistencia al cambio por parte de algunos médicos, generan obstáculos potenciales en la implementación de la vigilancia activa. De todos modos, la experiencia en nuestra institución refleja que la vigilancia activa puede implementarse fácilmente en centros con experiencia en el manejo de pacientes con cáncer de tiroides. Finalmente, los pacientes están fuertemente influenciados no solo por sus propios valores sino también por los de sus familiares y amigos. Cada paciente procesará la información que le brinda el médico tratante a través del propio filtro de toma de decisiones, signado por sus valores, creencias y prioridades. Es así como la comunicación eficaz entre el médico y el paciente es una herramienta fundamental para mejorar su aceptación.

Dada la alta prevalencia de microcarcinoma papilar de tiroides en la población general, su curso benigno y la efectividad del abordaje no agresivo incluso en carcinomas papilares entre uno y dos centímetros, la vigilancia activa demostró ser una opción viable y segura en pacientes adecuadamente seleccionados, incluso en nuestro medio.

Bibliografía

1. Lowenstein LM, Basourakos SP, Williams MD, Troncoso P, Gregg JR, Thompson TC, Kim J. Active surveillance for prostate and thyroid cancers: evolution in clinical paradigms and lessons learned. Nat Rev Clin Oncol 2018; 16, 168-84.
2. Taneja SS. Re: Follow-up of Prostatectomy versus Observation for early prostate cancer. J Urol 2018; 199, 342-43.
3. Tuttle RM, Zhang L & Shaha A. A clinical framework to facilitate selection of patients with differentiated thyroid cancer for active surveillance or less aggressive initial surgical management. En Expert Rev Endocrinol Metab 2018; 13, 77-85.
4. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A. An Observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid 2003; 13: 381-87.
5. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. Thyroid 2016; 26, 150-55.
6. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. World J Surg 2004; 28, 271-76.
7. Smulever A, Pitoia F. High rate incidence of post-surgical adverse events in patients with low-risk papillary thyroid cancer who did not accept active surveillance. Endocrine 2020 (en prensa).
8. Hartl DM, Schlumberger M. Extent of thyroidectomy and incidence of morbidity. Thyroid Surg. 2013; 19-32.
9. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: Systematic review and meta-analysis of prognostic studies. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97, 2243-55.
10. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: Toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? J Clin Endocrinol Metab 2012; 97, 2256-71.
11. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Sasai H, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. Endocr J 2016; 64, 59-64.
12. Lang BH, Wong CK. A cost-effectiveness comparison between early surgery and non-surgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. Eur Jour Endocrinol 2018; 173: 367-75.
13. Pitoia F, Smulever A. “Vigilancia activa encubierta” y los costos de la ausencia de implementación de la “cirugía diferida” en Argentina. Rev Argent Endocrinol Metab 2020 (en prensa).

14. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2015; 26: 1-133.
15. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 2014; 181: 72-79.
16. Pitoia F, Miyauchi A. 2015 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer and their Implementation in Various Care Settings.Thyroid 2015; 26: 319-21.
17. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Onoda N, Noguchi H, Yoshida A. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: A gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. World J Surg 2014; 38: 2002-10.
18. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of Malignancy in Thyroid Incidentalomas Detected by 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Systematic Review. Thyroid 2012; 22: 918-25.
19. Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. Arch Endocrinol Metab 2019; 63: 462-69.
20. Miyauchi A, Ito Y. Conservative surveillance management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 2019; 48: 215-26.
21. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. Thyroid. 2015; 26: 144-49.
22. Tuttle RM, Zhang L, Shaha A. A clinical framework to facilitate selection of patients with differentiated thyroid cancer for active surveillance or less aggressive initial surgical management. Expert Rev Endocrinol Metab 2018; 13: 77-85.
23. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, Rinaldo A, Ferlito A. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. Head Neck 2018; 40: 855-866.
24. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, Kobayashi K, Kihara M, Miya A. Revisiting low-risk thyroid papillary microcarcinomas resected without observation: was immediate surgery necessary? World J Surg 2016; 40: 523-28.
25. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, Untch B, Ganly I, Shaha AR, Shah JP, Pace M, Li D, Bach A, Lin O, Whiting A, Ghossein R, Landa I, Sabra M, Boucai L, Fish S, Morris,LGT. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 143: 1015-20.
26. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. World J Surg 2010; 34: 1222-31.
27. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. Thyroid 2016; 26: 150-55.

28. Kwon H, Oh HS, Kim M, Park S, Jeon MJ, Kim WG, Kim WB, Shong YK, Song DE, Baek JH, Chung KW, Kim TY. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1917-25.
29. Kim HI, Jang HW, Ahn HS, Ahn S, Park SY, Oh YL, Hahn SY, Shin JH, Kim JH, Kim JS, Chung JH, Kim TH, Kim SW. High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 446-51.
30. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, Fukuoka O, Toda K, Mitani H, Yamada K. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2018; 29: 59-63.
31. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, Matrone A, Agate L, Bottici V, Viola D, Cappagli V, Valerio L, Giani C, Puleo L, Lorusso L, Piaggi P, Torregrossa L, Basolo F, Vitti P, Tuttle RM, Elisei R. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at one single Italian center. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105: dgz 113.
32. Kim HI, Jang HW, Ahn HS, Ahn S, Park SY, Oh YL, Hahn SY, Shin JH, Kim JH, Kim JS, Chung JH, Kim TH, Kim SW. High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 446-51.
33. Shindo H, Amino N, Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Hirokawa M, Miyauchi A. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. Thyroid 2014; 24: 840-44.
34. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. Met Syndr Relat Dis 2009; 7: 375-80.
35. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, Pai S, Bishop J. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. J Clin Oncol 2014; 32: 2718-26.

Capítulo 21

¿QUÉ NÓDULOS TIROIDEOS DEBEN SER OPERADOS?

Beatriz Cavalheiro
Marcos R. Tavares
Luiz P. Kowalski

Introducción

Los nódulos tiroideos se caracterizan como lesiones nodulares distintas del resto del parénquima glandular[1]. Las indicaciones clásicas para su tratamiento quirúrgico son: diagnóstico, sospecha o duda de malignidad; hipertiroidismo que no responde al tratamiento clínico; nódulo con componente intratorácico (subesternal); síntomas compresivos; indicaciones estéticas o por deseo del paciente. No es raro que el mismo paciente candidato a tratamiento quirúrgico tenga más de una de estas indicaciones.

La extensión de la resección, a su vez, dependerá del diagnóstico, el número y la ubicación de los nódulos, el estado funcional glandular, los síntomas asociados, las manipulaciones quirúrgicas cervicales o los tratamientos locales previos, la edad y la esperanza de vida del paciente, sus comorbilidades, así como su voluntad.

La técnica y la vía quirúrgica a emplear también deben ser individualizadas, teniendo en cuenta la experiencia del cirujano y los procedimientos institucionales establecidos. La más utilizada es la tiroidectomía convencional, cervical anterior, realizada a través de una incisión transversal, preferiblemente sobre un pliegue cutáneo existente. En las últimas décadas se han descrito algunas variantes como la operación mínimamente invasiva (tiroidectomía videoasistida mínimamente invasiva, MIVAT es la sigla en inglés) realizada por una mini-incisión cerca del

cartílago cricoides, y tiroidectomías endoscópicas o robóticas por acceso remoto axilar, retroauricular, mamario o transoral (TOETVA). En el tratamiento quirúrgico de carcinomas bien diferenciados clasificados como de riesgo bajo e intermedio, los resultados quirúrgicos y oncológicos son similares entre las técnicas convencionales y las mínimamente invasivas[2, 3], siempre que las realice un profesional debidamente capacitado.

Diagnóstico o sospecha de malignidad

Los antecedentes personales y familiares son poco precisos para predecir malignidad en pacientes con nódulos tiroideos. Sin embargo, existe un mayor riesgo de malignidad en las siguientes situaciones clínicas:

a) nódulos tiroideos en niños

b) adultos menores de 30 años o mayores de 60 años

c) pacientes con antecedentes de tiroiditis e hipotiroidismo

d) antecedentes de radioterapia previa en la región cervical, o exposición ambiental a la radiactividad principalmente en la infancia o la adolescencia

e) casos con antecedentes familiares de cáncer de tiroides o síndromes asociados, como síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, poliposis adenomatosa familiar, complejo de Carney, síndrome de Werner, entre otros.

Estos datos no son suficientes para la indicación del tratamiento quirúrgico, pero deben considerarse en la formulación de hipótesis de diagnóstico. Sin embargo, en pacientes con mutaciones en la línea germinal del protooncogen RET, la tiroidectomía profiláctica debe indicarse incluso en ausencia de nódulos, debido al riesgo de desarrollar carcinoma medular[4]. Por otro lado, los incidentalomas tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos palpables con las mismas dimensiones[5].

Los tumores cervicales duros y de rápido crecimiento, o fijos a estructuras adyacentes, o acompañados por agrandamiento de los ganglios linfáticos, o con síntomas de compresión o disfonía sugieren fuertemente el diagnóstico de malignidad. Si los títulos séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) están cerca o por debajo del límite inferior del rango indicado por el laboratorio, existe la posibilidad de que se trate de un nódulo hiperfuncionante con bajo riesgo de malignidad, pero también pasible de tratamiento quirúrgico. Por el contrario, se reconoce la asociación entre la progresión de los títulos séricos de TSH y la mayor prevalencia de malignidad tiroidea[6, 7].

La ecografía, especialmente con Doppler color, puede proporcionar información valiosa sobre las características del nódulo y del resto del

parénquima tiroideo, incluidas las dimensiones, la ubicación, la composición, las relaciones entre el nódulo y las estructuras adyacentes y la presencia, ubicación y características de posibles agrandamientos de los ganglios linfáticos cervicales. Es información que describirá tendencias diagnósticas en relación con malignidad o no. Actualmente, el riesgo de malignidad de los nódulos ha sido clasificado por el sistema TI-RADS, descrito en el Capítulo 7. A partir del análisis conjunto de tales hallazgos, el examen citológico nodular se indica mediante aspiración con aguja fina. Las consideraciones sobre las características de la ecografía deben tener en cuenta que los parámetros de alto y bajo riesgo de malignidad tienden a coexistir en el mismo nódulo. La compilación de estos parámetros tiene una mayor sensibilidad y especificidad que los aspectos individuales, y la correlación intraobservador es superior para los patrones generales de ultrasonido en relación con los caracteres individuales[1,8].

En captaciones tiroidea focales, no difusas, descriptas como incidentalomas en exámenes de PET con ^{18}F-glucosa y confirmadas por ecografía, los riesgos de malignidad son mayores (cerca de 35%)[9], justificando el estudio citológico que brinda, a su vez, mayor exactitud y mejor relación costo-efectividad para la evaluación propedéutica[1].

Las pruebas citológicas positivas, sospechosas de malignidad o que caracterizan la posibilidad de neoplasia folicular, tienen valores predictivos lo suficientemente altos como para indicar tratamiento quirúrgico, de acuerdo con las guías validadas[1, 10], pero con algunas excepciones que se comentarán más adelante. El diagnóstico citológico de benignidad sigue una validación similar y el tratamiento quirúrgico está indicado en situaciones que se expondrán en los próximos temas. Los patrones citológicos indeterminados –bien caracterizados por el sistema Bethesda de clasificación citológica de nódulos tiroideos como atipia de importancia indeterminada (AUS) y por lesión folicular de importancia indeterminada (FLUS)[11]– a su vez comparten las posibilidades de tratamiento quirúrgico o de observación clínica[1, 11]. Depende de los servicios de referencia asociar dichos diagnósticos con los riesgos reales de malignidad, observando sus propios criterios[12].

Las pautas actuales incluyen la discusión de las pruebas moleculares en muestras citológicas indeterminadas, tanto la búsqueda de mutaciones específicas como el uso de clasificadores moleculares, pero no se usan marcadores específicos debido a la falta de evidencia definitiva con respecto a la determinación de tendencias de diagnóstico individuales, y también debido a la rápida modificación de estos modelos[1, 11]. Asimismo es recomendable que tales pruebas se estudien en las poblaciones donde se aplicarán, para su validación real. Según criterio clínico, se puede usar el estudio molecular, la repetición de la punción aspirativa, la

observación clínica, o el tratamiento quirúrgico indicado, con consideraciones caso por caso. Algunos pacientes e incluso algunos profesionales no se sienten cómodos con el seguimiento clínico de lesiones foliculares que si bien tienen bajo potencial de malignidad, éste se desconoce a largo plazo[11]. A su vez, el seguimiento puede realizarse si el análisis clínico conjunto, caracteres de ultrasonido y los marcadores moleculares predicen un riesgo de malignidad similar a una citología compatible con benignidad (≤5%)[11].

En los casos en que las punciones aspirativas obtengan muestras citológicas que no posibiliten el diagnóstico, se debe indicar una nueva punción, eventualmente con evaluación mediante pruebas genéticas y moleculares –descritas en un capítulo específico– y el tratamiento quirúrgico también seguirá las consideraciones individuales cuando se repita el mismo resultado. En el caso de biopsias repetidas no diagnósticas, puede considerarse la resección quirúrgica, especialmente en presencia de nódulos grandes, sintomáticos o con características sospechosas al ultrasonido. La resección quirúrgica sigue siendo el estándar de oro para definir el diagnóstico y la terapia.

Aunque el tratamiento de elección para los nódulos tiroideos malignos sospechados o probados es quirúrgico[1, 11, 13], con la excepción de situaciones como lesiones inoperables, especialmente en casos de carcinomas poco o no diferenciados, neoplasias linfoproliferativas o en individuos con contraindicaciones clínicas. Cuando está reducida la esperanza de vida, o ante tratamientos debidos a otras condiciones que pueden dificultar la tiroidectomía, se han empleado enfoques conservadores en estudios clínicos que aún necesitan validación. Éstos incluyen la vigilancia activa *(active surveillance)* en las lesiones de muy bajo riesgo, como los microcarcinomas papilares (<10 mm en su diámetro mayor), sin evidencia clínica o imagenológica de extensiones o metástasis[1]. Los investigadores japoneses fueron los precursores de esta iniciativa en 1993, realizando estudios de validación[14, 15]. Incluso hoy ésta no es una conducta consensuada y depende de la asistencia del paciente a los controles y la calidad de los exámenes ecográficos utilizados para el seguimiento. Se puede considerar que algunas características de agresividad incipiente, como la presencia de micrometástasis en los ganglios linfáticos y pequeñas extensiones extratumorales, solo se pueden diagnosticar mediante el análisis anatomopatológico de la muestra quirúrgica. Debe tenerse en cuenta que conocer la presencia de un tumor maligno puede ser incómodo tanto para el paciente a quien se le ofrece observación clínica, como para el profesional de la salud que debe realizarla.

Los tumores diferenciados, pero acompañados por la invasión del tracto aerodigestivo, pueden abordarse quirúrgicamente para resecar la

enfermedad al máximo. El grado de la ablación de la estructura dependerá del rango de invasión de las estructuras adyacentes, incluido el afeitado para las invasiones superficiales, así como la inclusión de la estructura u órgano afectado en la resección, en casos de invasiones transmurales. En situaciones de invasión intermedia, la ablación de la estructura afectada se puede considerar, luego de la evaluación multidisciplinaria, sopesando siempre la posibilidad de hacer una operación conservadora seguida de terapia adyuvante[16].

La seguridad y la eficacia de la ablación de la neoplasia maligna mediante técnicas guiadas por ultrasonido, como la radiofrecuencia y el láser, también son objeto de ensayos clínicos en los que se seleccionan pacientes con carcinomas papilares de bajo riesgo[17, 18]. Sin embargo, estos estudios necesitan análisis de resultados multiinstitucionales y a largo plazo, especialmente con respecto a la seguridad oncológica del procedimiento.

Hipertiroidismo

El cuadro clínico del hipertiroidismo puede ser el resultado de un único nódulo autónomo (adenoma tóxico), un bocio tóxico multinodular o un bocio tóxico difuso (la enfermedad de Graves), aunque la presencia de nódulos también puede coexistir en estos casos. Si el hipertiroidismo es subclínico (es decir, cuando solo los títulos de TSH son bajos, pero con valores circulantes de hormonas tiroideas dentro de los límites normales), el tratamiento estará indicado si existe un riesgo clínico debido a comorbilidades, especialmente las cardiovasculares. El objetivo del tratamiento del hipertiroidismo es controlar la condición hipermetabólica, pero la elección de la modalidad difiere según la etiología y las preferencias del paciente.

El tratamiento de pacientes con hipertiroidismo comienza con medicamentos antitiroideos, para pasar después al tratamiento definitivo, mediante resección quirúrgica o ablación con yodo radioactivo, considerando aspectos individuales del enfermo (presencia y dimensiones nodulares, ya sean nódulos autónomos o no, síntomas asociados, comorbilidades, cuánto tiempo se recomienda para volver al estado eutiroideo, problemas sociales, embarazo y lactancia y opciones personales) y la disponibilidad de estas terapias. La inyección de etanol y otros compuestos esclerosantes, así como el uso de energía guiada por ultrasonidos como el láser y la radiofrecuencia[19], se han utilizado para el tratamiento de nódulos autónomos, pero no son enfoques libres de riesgos y, a veces, requieren más de una aplicación; además pueden ser procedimientos dolorosos y costosos. La opción de tratamiento quirúrgico, a su vez, puede resultar del deseo de evitar los posibles efectos

secundarios del uso de medicamentos antitiroideos o la exposición a un compuesto radioactivo, o por el interés de lograr la corrección rápida y definitiva del hipertiroidismo.

El tratamiento del nódulo autónomo sigue tendencias controvertidas con respecto a las preferencias del tratamiento quirúrgico o radioablativo. Para los casos de bocios multinodulares tóxicos, a su vez, la resección quirúrgica estará indicada si la glándula es voluminosa, el paciente tiene síntomas de compresión, si es necesario corregir rápidamente la condición hipermetabólica o si hay sospecha de malignidad asociada. También está considerada la opción terapéutica de elección para los jóvenes, ya que la tiroides sometida a radioyodoterapia seguirá siendo multinodular y necesitará un futuro seguimiento con estudios de imágenes, especialmente en presencia de nódulos no autónomos que captarán menos cantidad de material radiactivo y sufrirán menos reducción en sus volúmenes. Es de destacar que el tratamiento quirúrgico permite la resolución definitiva y el diagnóstico, mientras que la yodoterapia provoca una reducción de volumen solo en alrededor del 40% de los casos[20], y hay una demora de hasta 18 semanas para controlar el hipertiroidismo. Además, algunos pacientes requieren dosis adicionales. La evolución al hipotiroidismo es común a ambas opciones terapéuticas, aunque la absorción preferencial de yodo radioactivo por los nódulos hipercaptantes puede permitir que el tejido sano mantenga la producción hormonal.

En la enfermedad de Graves, los pacientes pueden ser tratados con medicamentos antitiroideos, yodo radioactivo o resección quirúrgica con resultados similares con respecto al control hormonal[21]. El tratamiento quirúrgico está indicado preferiblemente:

a) pacientes con bocios grandes (≥ 80 g), cuando se anticipa la necesidad de dosis múltiples de yodo radioactivo con la posibilidad de reducción asimétrica de la glándula;

b) presencia de oftalmopatía moderada a grave, que puede exacerbarse con la terapia con yodo;

c) presencia de nódulos sospechosos o indeterminados por malignidad;

d) síntomas de compresión;

e) embarazo o intolerancia al tratamiento farmacológico;

f) hipertiroidismo persistente después del fracaso de otras modalidades terapéuticas[22].

También se debe considerar que los pacientes con enfermedad de Graves tienen nódulos tiroideos en el 35% de los casos, y poco más del 3% tiene carcinomas asociados[23]. En pacientes con bocio multinodular tóxico, las tasas de asociación con carcinomas varían del 3% al 10%[24].

Síntomas compresivos o inmersión (bocio subesternal)

Los síntomas resultantes de la compresión del tracto aerodigestivo superior pueden ser insidiosos o agudos (debido a hemorragias intranodulares), en estos casos el cuadro clínico puede estar acompañado de dolor. La molestia respiratoria es el síntoma más común y generalmente se asocia con diámetros de la luz traqueal de menos de 8 mm. Los componentes de inmersión, a su vez, pueden diagnosticarse accidentalmente mediante exámenes de imágenes dirigidos a problemas de compresión o realizarse por otros motivos (Figuras 1 y 2). La espirometría puede demostrar evidencia de obstrucción respiratoria en el 45% de los pacientes asintomáticos[25].

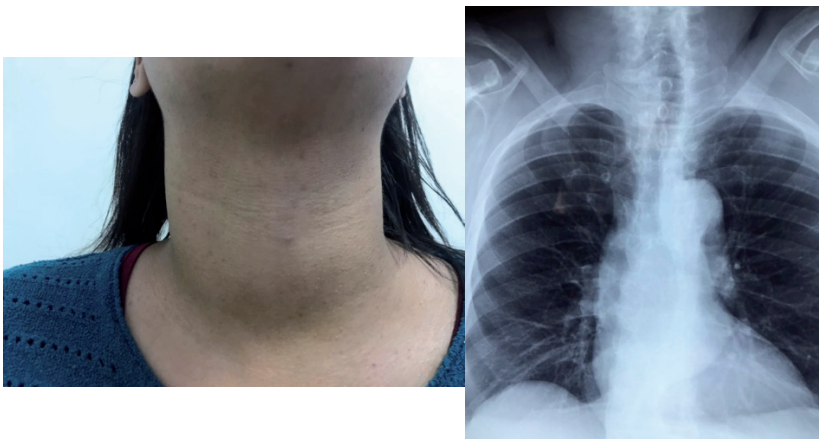


Figura 1. Mujer con aumento del volumen del cuello a expensa del lóbulo derecho de la tiroides y desvio lateral de la tráquea, identificado en la radiografia de tórax.

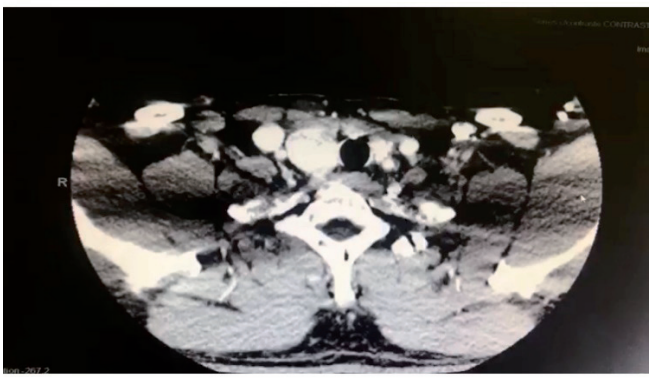


Figura 2. Corte tomográfico axial que evidencia bocio con componente subesternal derecho y desvío lateral de la vía aérea.

En el examen físico, el signo más observado en bocios grandes es la desviación de la tráquea hacia el lado contralateral a la lesión, en los casos en que predomina un lado (Figura 3). En el crecimiento de ambos lóbulos, la tráquea y el esófago pueden sufrir compresión circunferencial. El crecimiento del bocio a través del introito torácico, además de las vías aerodigestivas, las estructuras vasculares de esta topografía están en riesgo.

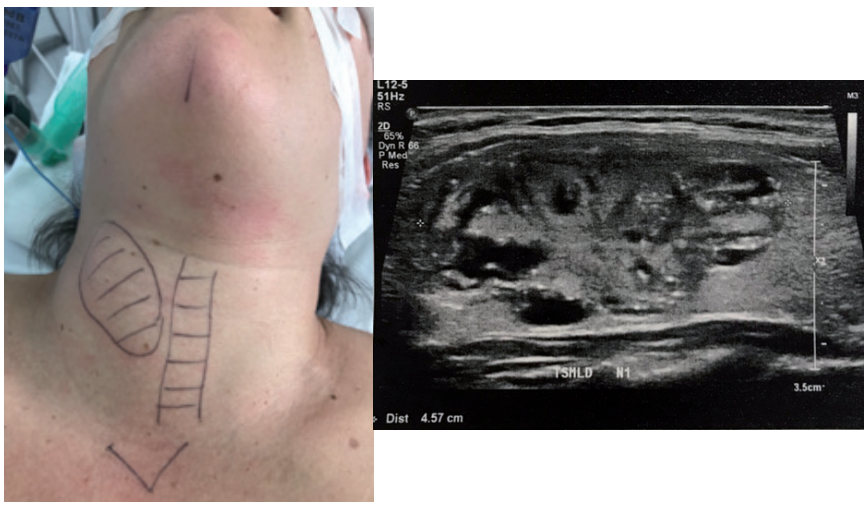


Figura 3. Paciente portadora de carcinoma papilífero de tiroides. Lesión nodular de 4,6 x 2,8 x 2,5 cm en el lóbulo derecho, con desvío lateral de la tráquea al examen físico. En la ecografía el nódulo es mixto, con bordes irregulares y con macro y micro calcificaciones.

El objetivo del tratamiento en pacientes sintomáticos es aliviar los síntomas. Para pacientes con bocio subesternal no sintomático, el tratamiento tiene como objetivo controlar el crecimiento y la profilaxis de sus consecuencias. La indicación quirúrgica también se considera en las siguientes situaciones:

a) riesgo de progresión del crecimiento, que haría que la resección sea técnicamente más difícil y mórbida en un paciente cuya edad también avanza;

b) posibilidad de malignidad del componente retroesternal que, a veces, resulta de difícil acceso para la punción diagnóstica;

c) riesgo de obstrucción respiratoria aguda.

La ablación con yodo radioactivo es una opción, no siempre definitiva, para pacientes con contraindicaciones para la operación, pero el proceso inflamatorio resultante de este tratamiento puede intensificar los

síntomas de compresión. Se consideran otros métodos ablativos, aunque existe un límite de volumen nodular para sus aplicaciones.

Los nódulos parcial o predominantemente quísticos también pueden causar síntomas de compresión y dolor (cuando son hemorrágicos); a menudo recurren después del vaciado mediante punción aspirativa. Los riesgos de neoplasia maligna son menores cuanto mayor es el área quística, pero esta posibilidad no se puede descartar[26]. Incluso en ausencia de sospecha de malignidad, la opción de resección quirúrgica es factible cuando hay crecimiento, síntomas asociados o recurrencia aun después de punciones repetidas. También admiten métodos ablativos mínimamente invasivos, pero no sin riesgo. Éstos, a su vez, solo deben indicarse en nódulos con bajo riesgo de malignidad determinado en investigaciones citológicas previas[19].

Bibliografía

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
2. Miccoli P, Pinchera A, Materazzi G, Biagini A, Berti P, Faviana P, Molinaro E, Viola D, Elisei R. Surgical treatment of low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer with minimally invasive video-assisted thyroidectomy. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1618-22.
3. Kang SW, Lee SC, Lee SH, Lee KY, Jeong JJ, Lee YS, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Park CS. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: the operative outcomes of 338 consecutive patients. Surgery 2009; 146: 1048-55.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG, American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567-610.
5. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 21-8.
6. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 809-14.
7. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, Haugen BR, Jonklaas J, Magner J, Ross DS, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI, The National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. Thyroid 2014; 24: 35-42.

8. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? Cancer 2017; 123: 372-81.
9. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. Thyroid 2012; 22: 918-25.
10. National Comphrensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
11. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2017; 27: 1341-6.
12. Godoi Cavalheiro B, Kober Nogueira Leite A, Luongo de Matos L, Palermo Miazaki A, Marcel Ientile J, Aurelio V Kulcsar M, Roberto Cernea C. Malignancy rates in thyroid nodules classified as Bethesda categories III and IV: retrospective data from a tertiary center. Int J Endocrinol Metab 2017; 116: e12871.
13. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A, ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30: 1856-83.
14. Sugitani I, Ito Y, Miyauchi A, Imai T, Suzuki S. Active Surveillance Versus Immediate Surgery: Questionnaire Survey on the Current Treatment Strategy for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japan. Thyroid 2019; 29: 1563-71, .
15. Ito Y, Miyauchi A. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinomas in Japan and other countries: a review. Expert Rev Endocrinol Metab 2020. doi: 10.1080/17446651.2020.1707078 (Epub ahead of print).
16. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, Rinaldo A, Suarez C, Kowalski LP, Silver C, Shah JP, Ferlito A. Management of invasive differentiated thyroid cancer. Thyroid 2016; 26: 1156-66.
17. Zhou W, Jiang S, Zhan W, Zhou J, Xu S, Zhang L. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of unifocal T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: Preliminary results. Eur Radiol 2017; 27: 2934-40.
18. Wang L, Xu D, Yang Y, Li M, Zheng C, Qiu X, Huang B. Safety and efficacy of ultrasound-guided percutaneous thermal ablation in treating low-risk papillary thyroid microcarcinoma: A pilot and feasibility study. J Cancer Res Ther 2019; 15: 1522-9.
19. Feldkamp J, Grünwald F, Luster M, Lorenz K, Vorländer C, Führer D. Non-Surgical and Non-Radioiodine Techniques for Ablation of Benign Thyroid Nodules: Consensus Statement and Recommendation. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2020. doi: 10.1055/a-1075-2025 (Epub ahead of print).
20. Porterfield JR Jr, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease). World J Surg 2008; 32: 1278-84.
21. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Sääf M, Hamberger B. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine - A prospective, randomized study. Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2986-93.
22. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26: 1343-421.

23. Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Shong YK. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 719-25.
24. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, Bulbul M. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. J Postgrad Med 2007; 53: 157-60.
25. Gittoes NJ, Miller MR, Daykin J, Sheppard MC, Franklyn JA. Upper airways obstruction in 153 consecutive patients presenting with thyroid enlargement. BMJ 1996; 312: 484.
26. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3411-7.

Capítulo 22

EVALUACIÓN CLÍNICA PREOPERATORIA DEL NÓDULO DE TIROIDES

Roberto Parodi
José Manuel Porcel

Introducción

La calidad de la actividad quirúrgica de una institución dependerá en buena parte de una adecuada preparación previa a la cirugía (especialmente teniendo en cuenta que cada vez es más frecuente que pacientes añosos y con muchas comorbilidades requieran ser operados), sumado a un correcto manejo de las complicaciones que pudieran surgir en el postoperatorio. Deseamos enfatizar el conocido concepto de que resultará inútil realizar una magnífica intervención si el paciente empeora funcionalmente o incluso fallece por problemas médicos durante el perioperatorio[1-5].

En cuanto al rol del clínico, estimamos que un internista bien formado, motivado y con experiencia estará capacitado para manejar la mayoría de los problemas previos al acto quirúrgico. La experiencia en centros donde funciona este enfoque de atención ha demostrado, en general, una mayor satisfacción de la atención de los pacientes y de los propios cirujanos, con una reducción del uso de recursos y tiempo de estancia en internación. Esta claro que tampoco la función del clínico se limita a dar "luz verde" para la intervención, sino que su rol será establecer con precisión los diagnósticos médicos asociados al problema quirúrgico, evaluar las condiciones, comorbilidades, antecedentes, patologías actuales, riesgo esperado de complicaciones para adoptar medidas preventivas, optimizar medicaciones, así como asegurar un adecuado control en el

postoperatorio y seguimiento al alta. Por supuesto que, en este contexto, todo aquello que tiene relación con recomendaciones y control del proceso anestésico recaerá en manos del anestesista, con el que deberá establecerse una fluida comunicación[1-5].

La evaluación previa a una cirugía contempla por un lado la complejidad de la intervención que se practicará y, por otro lado, las características propias e individuales del paciente que será sometido a la cirugía[5-7].

Los objetivos que debe cumplir la evaluación preoperatoria se pueden resumir en los siguientes puntos[7-9]:

1. Conocer el estado de salud del paciente, las enfermedades asociadas y los fármacos en uso.
2. Indicar tratamientos específicos para optimizar el estado del paciente previo a la cirugía.
3. Decidir si el paciente está en condiciones para la intervención prevista.

Historia clínica

Con una revisión de la historia clínica, una anamnesis y una exploración física correctas se puede llegar a detectar hasta un 97% de las alteraciones patológicas posibles, por lo que no sería necesario solicitar pruebas complementarias, excepto en casos concretos[10,11].

Una de las clasificaciones de riesgo más utilizadas en la evaluación preoperatoria, especialmente por los anestesistas, es la de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) (Tabla 1). Otras escalas de evaluación de riesgo preoperatoria son: riesgo preoperatorio de Manheim, índice de comorbilidad de Charlson, METs, riesgo cardíaco de Goldman, riesgo cardíaco de Detsky, guía preoperatoria de ACC/AHA, Euroscore o Tu Score[10-11].

Tabla 1. Clasificación ASA de riesgo perioperatorio

ASA	
Clase I	Sin alteración orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso patológico por el que se realiza la intervención es localizado y no produce alteración sistémica.
Clase II	Enfermedad sistémica leve a moderada, producida por el proceso que se interviene o por otra patología. Hipertensión arterial bien controlada, asma bronquial estable, anemia, diabetes bien controlada, obesidad leve, tabaquismo, edad menor de 1 año o mayor de 70 años, gestación.

(Continúa)

Clase III	Alteración sistémica grave o enfermedad de cualquier etiología, aunque no sea posible definir un grado de discapacidad. Angina, obesidad severa, post-infarto de miocardio, enfermedad respiratoria sintomática (asma, EPOC), hipertensión arterial mal controlada.
Clase IV	Alteraciones sistémicas graves que amenazan constantemente la vida del paciente, no siempre corregibles con la intervención. Angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo hepatorrenal, enfermedad respiratoria incapacitante.
Clase V	Paciente moribundo, con pocas posibilidades de supervivencia, sometido a la intervención como último recurso para salvar su vida.
Clase VI	Paciente donante de órganos para trasplante, en estado de muerte cerebral.
E	Sufijo de cualquier clase indicando cirugía de emergencia.

Anamnesis

A través del interrogatorio debe intentarse establecer el riesgo de complicaciones, destacándose la necesidad de obtener información sobre[10]:

1. Enfermedades asociadas y estado actual (por ejemplo: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades pulmonares crónicas, hepatopatías crónicas, enfermedades oncológicas y su estadio, insuficiencia renal crónica, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, desnutrición, inmunodepresiones, enfermedades neurológicas y psiquiátricas, enfermedad vascular periférica, trombofilias y coagulopatías).
2. Antecedentes quirúrgicos y anestésicos (complicaciones en cirugías previas, efectos indeseables e intolerancia a drogas anestésicas). Debe prestarse especial atención al antecedente de cirugía de "*bypass"* gástrico (cirugía bariátrica) por el alto riesgo de presentar hipocalcemia postoperatoria grave después de una tiroidectomía[7].
3. Medicación habitual (por la indicación de suspensión de algunos fármacos previo a la cirugía, o la necesidad de mantenimiento o ajuste de otros, evaluación de interacciones, paso de administración a vías parenterales por el ayuno quirúrgico, reinstauración de terapias en el postoperatorio).
4. Hábitos (tabaquismo, etilismo, adicción a drogas).
5. Alergias a fármacos.

6. Síntomas del paciente que nos orienten a alguna patología determinada, especialmente aquellas relacionadas con manifestaciones respiratorias y cardiovasculares.
7. Fecha de la última menstruación y posibilidades de embarazo en mujeres en edad fértil.
8. Capacidad funcional del paciente.

Examen físico

La exploración física nos aportará datos esenciales acerca del estado general, de conciencia y orientación, temperatura, estado hemodinámico (presión arterial, pulsos, frecuencia cardíaca, signos de insuficiencia cardíaca), semiología respiratoria, coloración de la piel y las mucosas, estado de hidratación, búsqueda de algún foco infeccioso activo, signos de hepatopatía crónica, signos de hipo o hipertiroidismo, presencia de várices e insuficiencia venosa que pudiera predisponer a trombosis venosa[10, 11]. En lo específico de cirugía de tiroides debe prestarse especial atención a la detección de disfunción de las cuerdas vocales por examen de la voz o laríngeo, siendo mandatorio la realización de una laringoscopia en caso de alteraciones, o una historia previa de cirugía de cuello o mediastino, o presencia de una voluminosa masa tiroidea o enfermedad ganglionar[12].

Estudios complementarios

No existe evidencia de que la realización de exámenes complementarios en forma sistemática e indiscriminada aporte datos significativos que condicionen cambios en la realización de la cirugía. Varios estudios han demostrado que las pruebas rutinarias, en ausencia de clínica, encuentran anomalías significativas en menos del 1% de los casos. A pesar de esto, en muchos centros y en la práctica cotidiana, se realizan pruebas complementarias, ya sea por rutina, organización de la institución y/o actitud defensiva ante posibles problemas medicolegales. Así, diferentes asociaciones científicas, proponen la necesidad de protocolizar la realización de pruebas complementarias según la edad del paciente, su estado clínico y la intervención a la que va a ser sometido, en un intento de evitar la realización de exámenes de forma indiscriminada y no justificada[7-11].

Más allá de las imágenes específicas utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea, entre las pruebas que se realizan habitualmente en las evaluaciones preoperatorias de pacientes sanos asintomáticos, se incluyen electrocardiograma, radiografía de tórax y análisis con hemograma,

recuento de plaquetas, tiempos de coagulación, glicemia, función renal, electrolitos y examen de orina, además de test de embarazo en caso de mujer en edad fértil. Pero como se mencionó, varios estudios demuestran su bajo rédito, siendo más eficiente elegir las pruebas según antecedentes y síntomas del paciente y, en caso de sujetos asintomáticos, protocolizar las pruebas en función de la edad e intervención prevista[10-11]. En lo que respecta a cirugía de tiroides, se recomienda solicitar niveles de tirotrofina sérica, como también de calcemia o determinación de paratohormona para detectar un incidentaloma de un adenoma de paratiroides y evitar re-operar a un paciente que pueda tener enfermedad concomitante[12]. Asimismo, se recomienda previo a cirugía de tiroides por enfermedad de Graves, la determinación de 25-hidroxi-vitamina D y calcio, y su reposición preoperatoria en caso de déficits ya que se asocia a hipocalcemia en el postoperatorio[7].

Factores de riesgo quirúrgicos

Principales factores de riesgo anestésicos quirúrgicos relacionados con el paciente[10-11]:

• Enfermedad cardiovascular, especialmente enfermedad coronaria (infarto reciente y angor inestable), arritmias e insuficiencia cardiaca descompensada.

• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tabaquismo.

• Enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal crónica, diabetes, obesidad mórbida.

• Pacientes obstétricas.

• Extremos de la vida.

Principales factores relacionados con la intervención[10-11]:

• Neurocirugía, cirugía cardiovascular y trasplantes.

• Duración mayor a tres horas.

• Intervenciones urgentes.

• Experiencia del equipo quirúrgico y organización / infraestructura de la institución.

En cuanto a lo específico de la cirugía de tiroides, en términos generales, se la considera de riesgo quirúrgico intermedio, teniendo en cuenta la duración aproximada, riesgo de sangrado leve a moderado (en caso de existir el sangrado sería evidenciable y visible en el postoperatorio) y baja incidencia de infecciones. Por supuesto, las complicaciones asociadas y los resultados dependen en gran parte del cirujano, su técnica, experiencia y competencia en el procedimiento.

El NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) del Reino Unido propone una escala que agrupa las intervenciones en cuatro niveles según la probabilidad de sangrado importante y/o inadvertido, el tiempo quirúrgico y la recuperación post-anestésica[11].

Tabla 2. Grado de complejidad quirúrgica de la NICE

Grado	Definición
I	Procedimientos menores: escasa agresividad quirúrgica, lugares del cuerpo donde la probabilidad de sangrado es mínima o fácilmente detectable.
II	Procedimientos medianos: mayor probabilidad de sangrado y/o en caso de producirse podría pasar inadvertido por desarrollarse en una cavidad.
III	Procedimientos mayores: grado más importante de agresividad quirúrgica, postoperatorio prolongado.
IV	Procedimientos muy agresivos: intervenciones prolongadas con cuidados muy especializados o críticos en el postoperatorio.

Manejo perioperatorio de fármacos

La valoración clínica preoperatoria es una oportunidad para revisar el tratamiento farmacológico del paciente, sus posibles efectos indeseables, interacciones, ajuste de dosis, suspensión o adición de nuevos tratamientos según la historia clínica, en comunicación fluida con el médico de cabecera.

Algunos fármacos deben mantenerse, como por ejemplo los betabloqueantes, alfa 2 agonistas, digital, antagonistas del calcio, antiarrítmicos, broncodilatadores inhalados, levotiroxina, antitiroideos, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, litio o antiparkinsonianos. Otros deben suspenderse, como los anticoagulantes, heparinas, aminofilina, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores del MAO, diuréticos (si potasemia <3 mEq/l). Finalmente, otras drogas deben pasarse a pauta endovenosa (por ejemplo, rotación de hipoglucemiantes orales a insulina, o adaptar dosis de corticoides orales a endovenosos con ajuste de dosis teniendo en cuenta el estrés quirúrgico)[8-10]. No se recomienda antibióticoterapia profiláctica para cirugía de tiroides[7, 12]. Tampoco se sugiere la profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, reservándose para casos de alto riesgo de trombosis venosa[7].

Situaciones especiales

Trataremos brevemente algunas patologías de alta prevalencia y las pautas generales de su manejo preoperatorio.

1. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el problema de salud preoperatoria más frecuente, con una prevalencia del 20-25%. Numerosos estudios han demostrado que estadios 1 y 2 de HTA (≤180/110 mm Hg) no constituye un factor de riesgo independiente de complicaciones cardiovasculares en el perioperatorio[13].

Además, la evaluación preoperatoria muchas veces representa una oportunidad para establecer el diagnóstico de HTA en pacientes que desconocen su enfermedad[14].

En la evaluación preoperatoria del paciente hipertenso, se consignará tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad, grado de control de la presión arterial, tratamiento actual y previos, lesiones de órganos diana, presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad vascular clínica o subclínica, de modo que pueda establecerse una adecuada estratificación de riesgo.

La HTA constituye la causa médica que más frecuentemente provoca la postergación de la cirugía. Pero está poco claro si el hecho de posponer la cirugía para lograr un óptimo control de la presión arterial, conllevará necesariamente una reducción del riesgo cardíaco. En general, se considera que la HTA no controlada *per se* es sólo un factor de riesgo menor que no afecta al manejo perioperatorio global[15].

Más que con las cifras de presión arterial, el riesgo se encuentra relacionado con la enfermedad vascular crónica, el daño de órgano diana provocado por la HTA y la asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Cuando las cifras de presión arterial son muy elevadas, por encima de 180/110 mmHg, parece existir un aumento del riesgo directamente relacionado con los niveles de presión arterial. También se le adjudica riesgo cuando ocurren cambios bruscos, mayores del 20% en las cifras tensionales, ya sea hipertensión o hipotensión, especialmente en pacientes susceptibles[17].

Por lo que respecta al manejo de cifras elevadas de presión arterial en la evaluación clínica preoperatoria, no existe evidencia de que la HTA leve a moderada, sin enfermedad asociada y sin lesiones de órgano blanco, presente más complicaciones perioperatorias[13-15].

Respecto al manejo de la medicación antihipertensiva basal, se recomienda mantenerla hasta el mismo día de la intervención para evitar el aumento de la presión y un efecto de rebote por suspensión brusca de la medicación, particularmente con los beta-bloqueantes y la clonidina. Con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA II) se recomienda no administrarlos el día de la cirugía, ya que se ha descrito un riesgo de hipotensión durante la anestesia. Hay que tener especial precaución con los diuréticos, y se sugiere no administrarlos el día de la cirugía, debido

a la potencial interacción adversa entre la hipopotasemia, la depleción de volumen que provocan y el uso de agentes anestésicos. Además, la hipopotasemia puede causar arritmias y potenciar los efectos de los relajantes musculares[13, 15].

2. Diabetes mellitus

Los pacientes diabéticos sometidos a cirugía presentan desafíos especiales en el manejo perioperatorio, debiendo prestarse especial atención a la prevención y tratamiento de las descompensaciones metabólicas (cetoacidosis, estado hiperosmolar, acidosis láctica, hipoglucemias). También pueden desarrollarse otras complicaciones agudas, especialmente vasculares, que incrementan la morbi-mortalidad quirúrgica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o ictus postoperatorios). La cirugía y la anestesia provocan una respuesta neuroendocrina al estrés con liberación de hormonas de contrarregulación (glucagón, adrenalina, cortisol). Otros factores que pueden contribuir a la descompensación metabólica son la inmovilización, el ayuno, la depleción de volumen y tratamientos como los corticoides o la nutrición parenteral. Se ha demostrado un peor pronóstico asociado al desarrollo de hiperglicemias en el postoperatorio, con incremento en la aparición de eventos vasculares, tasa de infecciones y retraso en la curación de las heridas[16-18].

En la evaluación y manejo preoperatorio de pacientes diabéticos se debe consignar el tratamiento basal del paciente, ya sea con hipoglucemiantes orales o insulina, el grado de control metabólico y la presencia de complicaciones propias de la diabetes, tales como cardiopatía, nefropatía, retinopatía, neuropatía, micro o macroangiopatía. Se debe intentar optimizar el control metabólico antes de la cirugía. Los hipoglucemiantes orales se suspenderán previo a la cirugía, teniendo en cuenta su vida media. También se adaptarán la dosis de insulina, previendo el ayuno quirúrgico. En general, se pasa a aporte de insulina basal endovenosa en goteo continuo con la hidratación parenteral y correcciones según los controles seriados de glicemias. Existe controversia de cuáles son los niveles ideales de glicemia. Uno de los esquemas sugeridos recomienda glicemias entre 100-150 mg/dl en el preoperatorio. Si bien existen varios esquemas de manejo, todos contemplan: un número suficiente de controles de glucemia, mecanismos de modificación de ritmo de infusión según los mismos, administración de una cantidad suficiente de glucosa en ayuno para evitar las hipoglucemias y la cetosis, y control seriado del potasio[16-18].

3. Cardiopatía

El índice de Goldman es uno de los *score* de evaluación de riesgo de uso en la práctica cotidiana (tabla 3).

Tabla 3. Índice de Goldman. Puntuación según factores de riesgo

	Variables en estudio	Puntos
Historia Clínica	Edad >70 años	5
	IM <6 meses	10
	Galope por 3R o IY	11
	Estenosis aórtica severa	3
	Hepatopatía crónica	3
Electrocardiograma	Ritmo no sinusal	7
	>5 CVP en algún registro	7
Analítica	pO2 <60 mmHg o pCO2 >50 mmHg	3
	K+ <3 meq/L o HCO3 <20 meq/L	3
	Creatinina >3 mg/dL	3
Cirugía	Torácica, abdominal o aórtica	3
	Emergente	4

IM: infarto de miocardio; **3R**: tercer ruido; **IY**: ingurgitación yugular; **CVP**: complejos ventriculares prematuros

Puntos	Clase	Riesgo de sufrir un evento cardíaco
0 - 5	I	<1%
6 - 12	II	7%
13 - 25	III	14%
>25	IV	>70%

Otra de las clasificaciones más utilizadas y con mejores resultados de estratificación es el RCRI (*Revised Cardiac Risk Index*), que describe seis predictores de complicaciones: 1) cirugía de alto riesgo, 2) antecedentes de cardiopatía isquémica, 3) antecedentes de insuficiencia cardíaca, 4) antecedentes de enfermedad cerebrovascular, 5) tratamiento preoperatorio con insulina, 6) insuficiencia renal con creatinina preoperatoria >2 mg/dl. En los pacientes sin ninguno de estos factores, el riesgo de complicaciones cardiacas es del 0,4%; si existe un predictor es del 0,9%; si hay dos del 7% y, en caso de detectarse tres o más, el riesgo es del 11%[19-20].

Entre las condiciones cardiovasculares que implican la suspensión de cirugía se encuentran la presencia de síndrome coronario agudo, arritmias graves, insuficiencia cardíaca descompensada y valvulopatías severas que requieren estabilización previa a la intervención, salvo que la cirugía sea de emergencia por una patología de amenaza vital[20-21].

4. Enfermedad pulmonar crónica

La ***enfermedad pulmonar obstructiva crónica*** (EPOC) y el ***asma bronquial*** son enfermedades altamente prevalentes e implican

un aumento del riesgo de complicaciones postoperatorias, por lo que resulta importante detectarlas, evaluar su severidad y tomar medidas preventivas cuando estos pacientes van a ser sometidos a una cirugía[22].

En la evaluación preoperatoria de los pacientes con EPOC o con riesgo de padecerla, se sugiere la realización de las siguientes pruebas:

• Espirometría forzada con prueba broncodilatadora, que establece la gravedad de la enfermedad.

• Radiografía de tórax.

• Gasometría arterial, si el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) es menor del 45% del valor teórico de referencia[23-24].

Los pacientes con ***asma bronquial*** presentan un riesgo aumentado de complicaciones durante la cirugía, ya que durante la misma están expuestos a estímulos como la intubación, agentes anestésicos y otros fármacos, látex, etcétera, que pueden desencadenar una crisis asmática. La gravedad de las complicaciones guarda relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo, la hiperreactividad bronquial, la hipersecreción mucosa y la sensibilidad por exposición previa al látex y los agentes anestésicos[24,25].

En el manejo preoperatorio debe intentarse mejorar la función pulmonar (VEF_1 o pico flujo espiratorio) hasta alcanzar un valor teórico normal o hasta las mejores determinaciones basales del paciente en particular. A veces, puede ser necesario indicar un curso breve de corticoides por vía oral los días previos a la cirugía para optimizar la función pulmonar[23-25].

5. Otras situaciones

La ***enfermedad hepática crónica*** en fases avanzadas confiere un mayor riesgo de desarrollar complicaciones operatorias debido tanto a la cirugía como a la anestesia. Los pacientes con descompensaciones previas, signos de hipertensión portal o insuficiencia hepática son los que tienen mayor riesgo de complicaciones perioperatorias[26].

En pacientes con enfermedad hepática pueden existir cambios en la farmacocinética producidos por alteraciones de las proteínas transportadoras, dificultades en la detoxificación y excreción, así como modificaciones en el volumen de distribución de las diferentes drogas (anestésicos, relajantes musculares, analgésicos y sedantes), por lo que deberá tenerse en cuenta el ajuste de dosis de algunos fármacos, así como evitar el uso de aquellos que pueden inducir hepatotoxicidad o descompensar una hepatopatía basal[27].

Frecuentemente hay alteraciones hematológicas caracterizadas por anemia, leucopenia y trombocitopenia. Además, existen trastornos

coagulatorios. Todo ello resulta en un aumento del riesgo de sangrado y, en ocasiones, en la necesidad de aportar hemoderivados previos al procedimiento[28].

También debe considerarse el mayor riesgo a infecciones debido a una alteración funcional de las células reticuloendoteliales hepáticas y a un déficit en la respuesta del sistema inmune[27-28].

En cuanto a pacientes con ***enfermedad renal crónica*****,** su presencia implica tomar serie de medidas y cuidados especiales. En primer lugar, deberá establecerse el grado de insuficiencia renal del paciente[29-30].

Se postergará la cirugía ante la presencia de complicaciones graves del medio interno (acidosis metabólica, hiperpotasemia), anemia intensa o sobrecarga de volumen, hasta que puedan ser corregidas[29].

Durante la cirugía se deberá ser cuidadoso en mantener una volemia adecuada, dada la susceptibilidad de estos pacientes al exceso de aporte de fluidos (sobrecarga de volumen, edemas periféricos y de pulmón). También se deberá evitar el hipoflujo renal, lo que agregaría un estado de injuria prerrenal a riñones previamente enfermos. Asimismo, deberán ajustarse las dosis de drogas según el filtrado glomerular del paciente, y evitar el uso de nefrotóxicos. Además, se deberá realizar un seguimiento estricto del medio interno, flujo renal, balances hídricos y estado de la volemia en todo el perioperatorio[29].

Por último, en los pacientes bajo tratamiento ***anticoagulante*** o ***antiagregante***, deberá contraponerse por un lado el riesgo de sangrado de la cirugía y por el otro el riesgo de la suspensión de estos fármacos teniendo en cuenta la condición que motivó su indicación[31].

Son situaciones de alto riesgo de tromboembolia y, que por lo tanto, requieren que el paciente permanezca el menor tiempo posible sin anticoagulación: trombofilias con antecedentes de episodios repetidos de tromboembolia, fibrilación auricular en portadores de válvulas protésicas mecánicas, o pacientes en el primer mes tras un episodio de tromboembolia venosa. En esta última situación, si la cirugía es electiva y puede postergarse se prefiere realizarla más allá del primer mes del evento tromboembólico. En las situaciones con alto riesgo de tromboembolia se pasa a anticoagulación con heparina, generalmente de bajo peso molecular subcutánea, lo que permite limitar el período sin anticoagulación al menor tiempo posible[31-32].

Los ***antiagregantes plaquetarios*** suponen un aumento del sangrado quirúrgico, por lo que su suspensión debe sopesarse con el riesgo de trombosis. El riesgo de sangrado varía en función del tipo de antiagregante. La aspirina a dosis de 100 mg/día de ser necesaria podría mantenerse, sin aumentar significativamente el riesgo de sangrado operatorio. En caso de suspenderse, se indicará la retirada entre 7 a 10 días previos a

la cirugía. En cambio, el clopidogrel supone un mayor riesgo de sangrado intra y postoperatorio, y debe ser suspendido entre 5 a 7 días antes de la cirugía. La decisión deberá ser siempre individualizada para estimar el riesgo-beneficio de la conducta a adoptar[32, 33].

Conclusiones

La evaluación clínica preoperatoria constituye un pilar fundamental del proceso quirúrgico de un paciente. Está basada en una minuciosa historia clínica y examen físico, que permiten determinar si el paciente se encuentra en condiciones de afrontar la cirugía propuesta, los riesgos que presenta, tomar medidas para disminuir ese riesgo y poder anticipar complicaciones y prevenirlas. Se deberá mantener una comunicación fluida con el resto del equipo médico. También constituye una oportunidad para la evaluación global del estado de salud del paciente, pudiendo detectarse patologías subyacentes, necesidad de iniciar o ajustar tratamientos, adoptar conductas preventivas y sugerir seguimientos de determinadas enfermedades.

En la evaluación preoperatoria se deberá proceder de forma sistematizada siguiendo pautas y recomendaciones generales de estratificación de riesgo y medidas terapéuticas. Sin embargo, el equipo debe evaluar a cada paciente de forma individual, explicando los beneficios y riesgos del procedimiento quirúrgico y aplicando la ciencia y el arte de la Medicina.

Bibliografía

1. Porcel JM, Casademont J, Capdevila JA, O´Callaghan A. Prefacio. En: Porcel JM, et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 17-19.
2. Parodi R, Pendino JC, Porcel JM. Evaluación clínica preoperatoria. En: Greca Alcides, Gallo Roberto, Parodi Roberto, Carlson Damián. Medicina Ambulatoria. Editorial corpus, CABA, 2ª ed. 2016, pp. 131-149.
3. Parodi R, Porcel JM, Freire N, Novelli JL. Evaluación clínica preoperatoria en cirugía tiroide. En: Novelli JL, Ward Sterian L. Bocio Nodular Benigno. Editorial UNR y Fundación José Luis Novelli, Rosario, 1ª ed. 2013, pp. 299-318.
4. Monte R, Rabuñal R, Rigueiro MT et al. El papel del internista como consultor de servicios quirúrgicos. Rev Clin Esp 2004; 204: 345-50.
5. Márques E, Simeon C. Evaluación preoperatoria del paciente sano. En: Porcel JM, et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 23-29.
6. Montero Ruiz E, Hernández Ahijado C, López Álvarez J. Efectos de la adscripción de internistas a un servicio quirúrgico. Med Clin (Barcelona) 2005; 124: 332-5.
7. Patel K, Yip L, Lubitz C et al. Executive Summary of the American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. Ann Surg 2020; 271: 399-410.

8. Grant PJ, Wesorick DH. Perioperative medicine for the hospitalized patient. Med Clin North Am 2008; 92: 325-48.
9. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1913-24.
10. Roigé J. Evaluación del riesgo anestésico. En: Porcel JM et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 31-47.
11. NICE. Preoperative tests. The use of routine preoperative tests for elective surgery. Clinical Guideline 3. National Institute for Clinical Excellence. NHS. June 2003.
12. Meltzer CJ, Irish J, Angelos P et al. American Head and Neck Society Endocrine Section clinical consensus statement: North American quality statements and evidence-based multidisciplinary workflow algorithms for the evaluation and management of thyroid nodules. Head Neck 2019; 41(4): 843-856.
13. Manoli A, Erdine S, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; 11: Nº 47
14. Parodi R, Coca A. Hipertensión arterial en el perioperatorio. En: Casademont Pou J, Porcel Pérez JM, Capdevila Morell JA, O´Callaghan A, Montero Ruiz E. Medicina Perioperatoria. Elservier, Barcelona, 2013, pp. 59-67.
15. Felip I Benach A. Hipertensión en el perioperatorio. En: Porcel JM et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 145-155.
16. Marks JB. Perioperative management of diabetes. Am Fam Physician 2003; 67: 93-100.
17. Inzucchi SE. Management of hyperglucemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006;355: 1903-1911.
18. Vives M, Didac M. El paciente diabético. En: Porcel JM et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 131-144.
19. Borrás X, Cinca J. Riesgo quirúrgico del paciente con cardiopatía. En: Porcel JM et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 49-62.
20. Auerbach A, Goldman L. Assesing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. Circulation 2006; 113: 1361-1376.
21. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 3159-241.
22. Pizarro S, Barberá JA. Riesgo quirúrgico del paciente con enfermedad pulmonar crónica. En: Porcel JM et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 63-74.
23. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Resp Crit Care Med 2007; 176: 532-55.
24. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-46.
25. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008; 31: 143-78.

26. Les I, Córdoba J. El paciente con hepatopatía crónica. En: Porcel JM et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 187-207.
27. Tanno F. Riesgo quirúrgico en pacientes con enfermedad hepática. En sección artículos especiales del sitio web 1ª Cátedra Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Disponible on line agosto 2011: http://www.clinica-unr.com.ar/Publicaciones/4/Publicaciones_4_1.htm
28. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. Hepatology 1999; 29: 1617-1623.
29. Tovar JL, Perelló M. El paciente con enfermedad renal crónica. En: Porcel JM et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 249-259.
30. Eun-Young J, Yeon Ju K, Yonji G et al. Relationship between perioperative thyroid function and acute kidney injury after thyroidectomy. ScientifiC Reports (2018) 8:13539 | DOI:10.1038/s41598-018-31946-w
31. Parodi R, Gumpel C, Greca A. Anticoagulación. En: Greca A, Gallo R, Parodi R, Carlson D. Terapéutica Clínica. 1ª edición. Corpus, Rosario 2011; 511-522.
32. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systemic review. Arch Intern Med 2003; 163: 881-883.
33. Martí E, Fontcuberta J. Antiagregación y anticoagulación en el paciente quirúrgico. En: Porcel JM et al. Medicina Consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico. Lleida: Ediciones de la Universitat de Lleida, 2009: 91-106.

Capítulo 23

CIRUGÍA DE NÓDULOS TIROIDEOS AMPLITUD QUIRÚRGICA

José Luis Novelli

El nódulo tiroideo es un concepto morfológico, significa una tumoración que se delimita por palpación del cuello o se visualiza en un estudio por imágenes (frecuentemente una ecografía) de la glándula tiroides. Puede ser único o múltiple, en un lóbulo o en ambos, asintomático o funcionante, benigno o maligno. Se estudia en forma multidisciplinaria; intervienen para ello clínicos, endocrinólogos, bioquímicos, especialistas en diagnóstico por imágenes, patólogos, médicos nucleares y cirujanos de cabeza y cuello[1] (Foto 1).



Foto 1. Nódulo de tiroides en el lóbulo derecho.
Fuente: Archivo personal Dr. José Luis Novelli.

Durante la década del ‘50, la sola presencia de un nódulo tiroideo era indicación para realizar un tratamiento quirúrgico. Recordemos que el diagnóstico era clínico y por palpación; se trataba de nódulos de gran tamaño, que se veían y palpaban sin dificultad.

En la actualidad, con el desarrollo de los ecógrafos de alta resolución, se pueden identificar nódulos que no se palpan, muy pequeños, a partir de 2 mm de diámetro aproximadamente. Tengamos en cuenta que con la palpación se pueden discriminar a partir de los 15 mm, y en cuellos delgados. Esta tecnología provocó un aumento de la incidencia de nódulos tiroideos, cambiando los paradigmas del diagnóstico y tratamiento.

Además, el uso frecuente de diferentes estudios por imágenes (ecografía, tomografía computada, resonancia magnética, PET-TC) utilizados en la evaluación de patologías no tiroideas, contribuyó también al hallazgo de nódulos de tiroides antes no sospechados[2].

Este aumento de la incidencia indujo a un sobrediagnóstico en la patología nodular tiroidea, y a un incremento del número de cirugías. relacionadas con ella. En el año 2011, en los EE.UU., la mayoría de los pacientes en quienes se diagnosticó un nódulo de tiroides fueron tratados con una tiroidectomía total, pero también se vio que, como consecuencia, aumentaron las complicaciones quirúrgicas[3].

En paralelo a este avance tecnológico, se sumó la punción aspirativa con aguja fina bajo guía ecográfica (PAAF) para estudio citológico, que permite evaluar y clasificar a los nódulos en benignos, sospechosos o malignos. Unas de las Recomendaciones de las Guías 2015 de la *American Thyroid Association* (ATA) es informar el resultado citológico con el Sistema de Bethesda clasificándolo según sus categorías.

Las características clínicas, las ecográficas y las citológicas permiten arribar a un diagnóstico confiable, recomendando si un nódulo tiroideo requiere o no cirugía.

Se aborda este trabajo siguiendo guías de prácticas clínico-terapéuticas válidas, confiables, independientes y fácilmente aplicables[4, 5]. Organizaciones de referencia de América, Europa y Asia han desarrollado Guías que contienen recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de los nódulos tiroideos. En nuestra Unidad de Tiroides del Grupo Oroño (Rosario, Argentina) seguimos fundamentalmente las Guías de la ATA 2015[6].

El objetivo de este capítulo es mostrar la extensión del abordaje quirúrgico en el tratamiento del nódulo tiroideo, dependiendo de la patología.

La cirugía de tiroides está indicada en el tratamiento del cáncer de tiroides y de los nódulos sospechosos de cáncer, en el hipertiroidismo, en los bocios que realizan compresión de las estructuras del cuello y cuando penetran en el mediastino.

Patología benigna

Nódulos benignos

Los nódulos tiroideos benignos (Bethesda, categoría II) generalmente no requieren tratamiento quirúrgico, pero debe ser seguidos con vigilancia ecográfica.

Sin embargo, varios estudios han demostrado que el 10-12% de los nódulos tiroideos >4 cm con citología benigna en la PAAF son malignos en la patología quirúrgica final[7].

Se recomienda la tiroidectomía total si los nódulos involucran ambos lóbulos de la tiroides (Foto 2). La lobectomía tiroidea es apropiada para un bocio nodular unilateral con lóbulo tiroideo contralateral sin nódulos y sin tiroiditis, y sin antecedentes de radiaciones en el cuello (Foto 3)[1, 8].

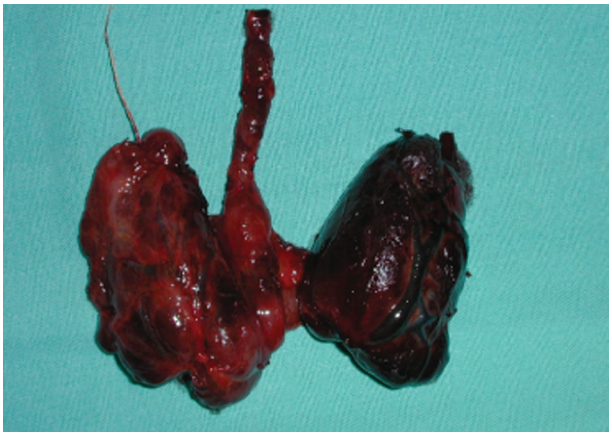


Foto 2. Pieza de tiroidectomía total en un bocio multinodular benigno.
Fuente: Archivo personal Dr. José Luis Novelli.



Foto 3. Lobectomía más istmectomía (hemitiroidectomía); bocio nodular benigno único, sin patología difusa. *Fuente: Archivo personal Dr. José Luis Novelli.*

Nódulos con síntomas compresivos

Los síntomas compresivos se explican por la localización anatómica de la tiroides. Al tratarse de una glándula que está en la parte anterior del cuello, cuando un nódulo comienza a crecer, puede eventualmente generar una masa ocupante de espacio, desplazando las estructuras vecinas. En estos casos el paciente puede experimentar disfagia (por compresión sobre el esófago), episodios de tos irritativa, disfonía o sensación de carraspera (por compresión sobre los nervios laríngeos) e incluso sensación de opresión y dificultad para el paso del aire cuando se realiza alguna actividad física de moderada intensidad (por compresión de la tráquea). En estas situaciones está indicado el tratamiento quirúrgico[9]. Generalmente son bocios hiperplásicos, difusos, multinodulares, y el tratamiento es una tiroidectomía total.

Bocios cérvico-torácicos

Se denomina así a los bocios cuyo crecimiento cervical se extiende caudalmente, hacia el tórax, en el que se introducen, favorecidos por la gravedad, la presión negativa intratorácica y el espacio ofrecido por el mediastino. El arco aórtico y los vasos subclavios ofrecen un obstáculo mayor a la izquierda; por lo tanto, su crecimiento es más frecuente hacia la derecha[10].

Se visualizan con mayor frecuencia en el mediastino anterior. Funcionalmente, la mayoría de los pacientes son eutiroideos[11].

La tomografía computada es el estudio de elección para la evaluación de los bocios endotorácicos: nos informa sobre sus dimensiones y su relación con estructuras vecinas. Histopatológicamente corresponden mayoritariamente a lesiones benignas[12, 13].

En pacientes asintomáticos la indicación de cirugía se fundamenta ante la sospecha de malignidad, o a la posibilidad de que hemorragias intratumorales puedan convertirse en una urgencia quirúrgica, por compresión brusca de la vía aérea, y/o que la compresión crónica de la vía aérea pueda producir traqueomalacia[14].

El tratamiento es una tiroidectomía total. La remoción parcial de la tiroides aumenta las tasas de recidiva. La mayoría de las lesiones se pueden resecar mediante cervicotomía. En lesiones cérvico-torácicas de gran tamaño se recomiendan abordajes mixtos (cervical y torácico). La indicación de esternotomía es excepcional[15]. La toracotomía está indicada cuando el bocio se encuentra en el mediastino posterior[16].

Quistes recurrentes

Los quistes simples asintomáticos pueden ser seguidos clínicamente (recomendación 28, ATA 2015)[6].

La naturaleza quística de los nódulos tiroideos ha sido históricamente considerada como un factor de buen pronóstico. Según la clasificación de patrones ecográficos de la ATA 2015, donde se estima el riesgo de malignidad, los quistes simples tienen menos de un 1% de riesgo de ser malignos. La proporción de nódulos tiroideos quísticos oscila entre el 15 y el 37%[17].

Pero, ¡cuidado!: se deben realizar diagnósticos diferenciales, pueden ser quistes simples o tratarse de la degeneración quística de una lesión preexistente, como nódulos coloides, adenomas o carcinomas papilares (nódulos con necrosis central por el rápido crecimiento). La degeneración quística ocurre en el 2-4% de los cánceres tiroideos[18].

Los nódulos mixtos son malignos con más frecuencia que los quísticos puros.

El riesgo de malignidad bajo de los quistes ha llevado a diversos autores a intentar determinar factores de riesgo para seleccionar a los pacientes con indicación quirúrgica[19]. Abbas y col. encontraron un 12% de carcinomas papilares en los quistes[20]. El riesgo de malignidad parece ser mayor en los quistes grandes (>30-35 mm) con contenido hemorrágico y cuando tras la aspiración la resolución es incompleta o hay recurrencia (Foto 4). También es un factor a tener en cuenta en pacientes con antecedentes de irradiación en el cuello[21, 22]. El tratamiento en estos casos será una tiroidectomía, una lobectomía o una tiroidectomía total de acuerdo con la patología del resto de la glándula.

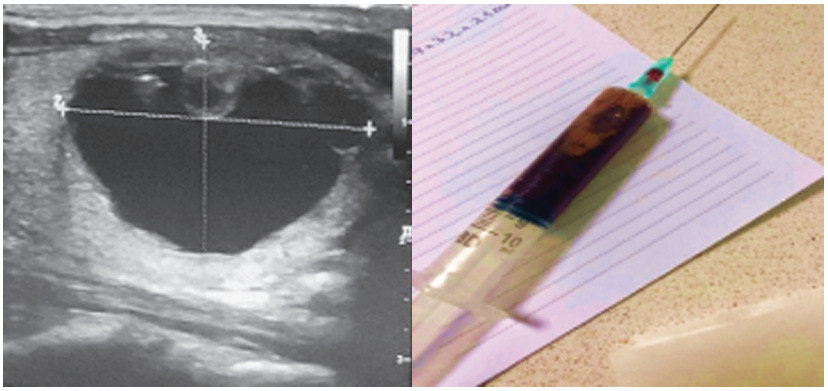


Foto 4. Imagen ecográfica de un quiste de tiroides recurrente. Contenido hemorrágico en la aspiración.

Fuente: Archivo personal Dr. José Luis Novelli.

Bocio hiperfuncionante

Las Guías de la ATA de 2016 para el diagnóstico y el tratamiento del hipertiroidismo recomiendan la cirugía en pacientes con glándulas

nodulares (nódulos que son sospechosos de malignidad) o con diagnóstico de malignidad, o cuando necesitan una corrección rápida del estado tirotóxico, o con bocios grandes (≥80 g) que causan síntomas compresivos, o con orbitopatía de Graves de moderada a severa[23].

La tiroidectomía total es el procedimiento de elección para el bocio difuso tóxico (enfermedad de Graves) y el bocio multinodular tóxico. Para el adenoma tóxico uninodular se recomienda una lobectomía tiroidea.

Cuando un nódulo crece durante el seguimiento

Algunos nódulos tiroideos, después de ser evaluados, no tienen indicación quirúrgica y son tratados con hormona tiroidea y controles, a la espera de su reducción. Cuando el nódulo crece de tamaño durante el seguimiento, se sugiere reevaluarlo con ecografía y PAAF, y la cirugía podría ser el tratamiento.

Patología maligna

Nódulos con diagnóstico confirmado o con sospecha de malignidad

Todo nódulo punzado (PAAF) clasificado con el sistema Bethesda en categoría IV (neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular), V (sospechoso de malignidad) o VI (maligno) debe ser tratado quirúrgicamente (Recomendación ATA 2015)[8].

Una lobectomía es una operación en la que se extirpa el lóbulo que contiene el cáncer, y por lo general se extirpa también el istmo tiroideo[24, 25]. En nuestra práctica profesional no hacemos lobectomía, sino hemitiroidectomía (resección del lóbulo afectado, istmo y pirámide de Lalouette, si se hallara)[26]. La resección completa de la glándula es una tiroidectomía total.

Las guías de la ATA 2009 recomendaban una tiroidectomía total para cánceres diferenciados de tiroides mayores de 1 cm. En las nuevas guías ATA 2015 se ha diseñado un esquema de estratificación que clasifica a los pacientes en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto; esta categorización debería incorporarse en toda decisión terapéutica. Así, los pacientes con tumores de “riesgo intermedio o alto de recurrencia” (tumores >4 cm o con extensión extratiroidea macroscópica, metástasis ganglionares cervicales clínicamente evidentes, metástasis a distancia, variantes histológicas agresivas e invasión vascular) deben someterse a una tiroidectomía total para permitir el tratamiento con yodo radiactivo, reducir el riesgo de recurrencia y facilitar el seguimiento[26]. Independientemente del tamaño del tumor, los pacientes con antecedentes de exposición a radiación en cabeza y cuello o cáncer de tiroides familiar o

con nódulos tiroideos bilaterales, también deben ser considerados para tiroidectomía total, ya que tienen riesgo de cáncer multifocal / bilateral[27].

Los pacientes con "riesgo bajo" de recurrencia, que tienen tumores entre 1 y 4 cm, sin las características de los de riesgo intermedio o alto, pueden tratarse con lobectomía o tiroidectomía total[6].

Hay controversias con respecto a la extensión de la cirugía para los tumores de bajo riesgo: tiroidectomía total versus hemitiroidectomía. La decisión de la extensión de la cirugía en estos pacientes debe basarse en el plan de tratamiento general, idealmente formulado por un equipo multidisciplinario que tome en consideración, para cada paciente en particular, los riesgos y beneficios de la cirugía, el objetivo general del tratamiento y las preferencias individuales de cada persona.

Los defensores de la lobectomía argumentan que el carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo es una enfermedad indolente, con un pronóstico excelente, y que exponer a mayores riesgos de complicaciones quirúrgicas (ejemplo: lesión de las glándulas paratiroideas y/o lesión a los nervios laríngeos recurrentes o laríngeos superiores practicando una tiroidectomía total no están justificados, pues no aportaría un beneficio claro para la sobrevida[28, 29]. Además, tiene la ventaja que muchos pacientes, no tienen la necesidad de sustitución de hormona tiroidea.

Los defensores de la tiroidectomía total argumentan que la cirugía puede realizarse en forma segura, y que la resección completa de la tiroides aborda los riesgos de enfermedad multifocal y bilateral, facilita el tratamiento con yodo radiactivo, permite dosar tiroglobulina como marcador tumoral y simplifica el seguimiento[30].

El estudio clásico de Bilimoria y col.[31], que en 2007 recomendaron la tiroidectomía total para tumores de más de 1 cm, informó una ligera ventaja de la tiroidectomía total sobre la lobectomía en el pronóstico. Sin embargo, Shah en 2008 escribió un excelente editorial sobre este tema, donde describió las limitaciones del estudio de Bilimoria, poniendo énfasis en que éste no desarrolló análisis de grupos de riesgo y tampoco de factores pronósticos[32].

Con respecto a los resultados oncológicos en pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT) de bajo riesgo, estudios recientes no reportaron diferencias en la evolución del tumor entre los operados con lobectomía y con tiroidectomía total. La supervivencia global entre ambos grupos puede verse analizada en algunos trabajos como los siguientes:

Adam y col. en un estudio retrospectivo con 61.775 pacientes con CPT no informaron diferencias con respecto a la supervivencia general para hemitiroidectomía en comparación con tiroidectomía total en sujetos con CPT T1-T2; no encontraron diferencias en la sobrevida general a los 5, 10 y 14 años de seguimiento[33]. Kim y col. publicaron un estudio

de seguimiento a 10 años comparando pacientes con CPT entre 1 y 5 cm, N0, que se sometieron a hemitiroidectomía y tiroidectomía total; no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en términos de sobrevida libre de enfermedad y tasa de recurrencia[34]. Kuba y col. incluyeron pacientes con CPT unilateral de 1-4 cm que se sometieron a hemitiroidectomía y tiroidectomía total, con una mediana de seguimiento de 10 años; no encontraron diferencias en términos de sobrevida libre de enfermedad y tasa de recurrencia[35].

Otros autores también ratifican una similar tasa de recurrencia y sobrevida en pacientes con CPT realizando tiroidectomía total o hemitiroidectomía[36-38].

Sin embargo, según Hurtado-López hasta un tercio de los pacientes sometidos a lobectomía requerirían completar la tiroidectomía total postquirúrgica debido a una histología agresiva, extensión extratiroidea o ganglios del compartimiento anterior metastásicos, diagnosticados en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica diferida. La recidiva locorregional después de la lobectomía se informó por debajo del 6% y se trató completando la tiroidectomía total[39].

La tasa general de hipotiroidismo después de una lobectomía, como se analizó en un metaanálisis reciente, fue del 30%; en la tiroidectomía total es de un 100%[39].

Para tumores <1 cm, sin metástasis en los ganglios linfáticos u otras características de alto riesgo, se recomienda la lobectomía, excepto si existen otras indicaciones para la tiroidectomía total (antecedentes de exposición a radiación en la cabeza y el cuello, antecedentes de cáncer de tiroides familiar o la presencia de nódulos tiroideos bilaterales)[6].

Consentimiento Informado

Si se selecciona la lobectomía para el tratamiento de los cánceres de bajo riesgo, se debe informar al paciente (y éste tiene que dar su consentimiento por escrito) de que si se identifican características tumorales de alto riesgo durante la cirugía (ejemplo: extensión extratiroidea macroscópica o ganglios linfáticos metastásicos), se deberá completar la tiroidectomía. De manera similar, si se identifican características tumorales de alto riesgo en la anatomía patología definitiva, se debe completar la tiroidectomía.

La anatomía patológica por congelación (o interconsulta anatomopatológica intraoperatoria) puede ayudar a definir la extensión de la cirugía intraoperatoriamente, por ejemplo, en el diagnóstico de metástasis en ganglios del compartimento anterior.

Alternativamente a la hemitiroidectomía, en pacientes con tumores de bajo riesgo de recurrencia se puede indicar la denominada “Vigilancia Activa” en sujetos seleccionados. Significa fundamentalmente no operarlos

una vez conocido el diagnóstico y realizarles seguimiento con controles ecográficos y clínicos. Esto fue estudiado por Ito y col. en Japón[40]. (El capítulo 20 escrito por Fabián Pitoia y Anabella Smullever en este libro profundiza sobre el seguimiento activo en los microcarcinomas papilares de bajo grado).

Con respecto a las metástasis cervicales, se recomienda vaciamiento terapéutico de los ganglios linfáticos del compartimento central o anterior (Nivel VI) para los pacientes con CPT que tienen ganglios linfáticos clínicamente afectados identificados en el examen físico, o en imágenes preoperatorias, o como hallazgo en el intraoperatorio.

Las directrices de la ATA 2015 para el cáncer de tiroides diferenciado recomiendan que también se considere el vaciamiento de los ganglios linfáticos del compartimento central o anterior con criterio profiláctico para los tumores primarios avanzados (T3 o T4), o para los tumores con ganglios linfáticos del compartimento lateral clínicamente positivos. La tiroidectomía sin vaciamiento del compartimiento anterior con criterio profiláctico es apropiada para los de bajo riesgo (T1-T2).

El vaciamiento ganglionar lateral de cuello sólo se realiza con el diagnóstico de ganglios laterales de cuello positivos para carcinoma.

Nuestra experiencia en el tratamiento del CPT

En el período 1979-2018, en la Unidad de Tiroides (Rosario, Argentina) fueron operados 592 CPT; se excluyeron del análisis nueve casos (cirugías por recurrencias –tratamiento del tumor primario en otro servicio– y cirugías paliativas). Los restantes 583 pacientes se incluyeron en el análisis. Se clasificaron en forma inicial según el riesgo de recurrencia de acuerdo a las Guías de la ATA 2015, se informó la extensión de la tiroidectomía y las recurrencias sucedidas según el procedimiento realizado (Tabla 1).

Tabla 1. Relación entre el riesgo ATA y la amplitud quirúrgica de los CPT

Período 1979-2018	**Riesgo ATA**			**TOTAL** (n= 583)
	Bajo Riesgo (n= 402)	Moderado Riesgo (n= 120)	Alto Riesgo (n= 61)	
Hemitiroidectomía	42 (10,4%)	2 (1,7%)	----------	44 (7,5%)
Tiroidectomía Total	360 (89,6%)	118 (98,3%)	61 (100%)	539 (92,5%)
Recurrencias	4/402 (1%)	7/120 (5,8%)	13/61 (21,3%)	24/583 (4,1%)
en Hemitiroidect.	0/42 (0%)	0/2 (0%)	----------	0/44 (0%)
en Tiroidect.Total	4/360 (1,1%)	7/118 (5,9%)	13/61 (21,3%)	24/539 (4,5%)

Según la clasificación de riesgo de recurrencia ATA 2015 se estratificó el 68,9% (402/583) en Bajo Riesgo, 20,6% (120/583) en Moderado Riesgo y el 10,5% (61/583) en Alto Riesgo.

Se registraron cuatro recurrencias (1%) en el grupo de Bajo Riesgo, siete en el de Moderado Riesgo (5,8%) y trece en el de Alto Riesgo (21,3%).

Los pacientes con CPT fueron tratados mayoritariamente con tiroidectomía total (92,5%); pocos pacientes con resección menos que total (7,5%). Ajustando por el riesgo ATA y por la amplitud quirúrgica, las recurrencias fueron independientes del tipo de cirugía tanto en el Bajo Riesgo (0/42 *vs* 4/360, P= 0,89 en test de Fisher) como en el Moderado Riesgo (0/2 *vs* 7/118, P= 0,24). En el Alto Riesgo no pudo evaluarse por la ausencia de hemitiroidectomías en el tratamiento de estos pacientes.

Históricamente en nuestra casuística, ante un diagnóstico de carcinoma de tiroides la conducta quirúrgica era realizar una tiroidectomía total[1, 41]. A partir de las Guías ATA 2015, empezamos a adherir a sus recomendaciones de considerar hacer hemitiroidectomía en los CPT de bajo riesgo de recurrencia. Esta experiencia abarca hasta el 2018, y se puede mostrar solo un 10,4% de hemitiroidectomías en cánceres de bajo riesgo.

Citologías indeterminadas

Aproximadamente entre 2 y 18% de los nódulos punzados son citológicamente categorizados como Bethesda III, con un riesgo estimado de malignidad entre 5 y 15%. Cuando se operan, en la histología se diagnostica entre 6 y 48% de nódulos malignos[42]. Una experiencia en Rosario (Argentina) indicó una tasa de malignidad del 27,7% en los Bethesda III que se operaron (89% mujeres)[43].

En todo nódulo punzado con categoría Bethesda III es necesario distinguir las subcategorías, si se trata de una “atipia de significado indeterminado” (AUS) o de una “lesión folicular de significado indeterminado” (FLUS)[44].

En el Congreso LATS 2017, Laudi y col. presentaron el riesgo de malignidad de los casos Bethesda III, mostrando que los clasificados como AUS tienen significativamente más riesgos que los FLUS (33,3% vs 0%; P< 0,01). En ese mismo congreso, Horvath y col. presentaron 269 nódulos con Bethesda III (7,2% de una casuística de 3.738 PAAF) que resultaron 47 AUS y 222 FLUS[45].

En la Unidad de Tiroides del Grupo Oroño (Rosario), se estudiaron 117 nódulos que consecutivamente fueron examinados con PAAF y posteriormente fueron operados. Los Bethesda III de esta serie representaron el 22,1% de las PAAF realizadas (26 nódulos); cinco de ellos resultaron cánceres (19,2%) en el estudio diferido de la pieza quirúrgica.

Consideramos oportuno que los laboratorios de patología tiroidea informen tanto el porcentaje de citología indeterminada que registran como el porcentaje de ellas que fueron malignas en la histología. Esto podría ser un indicador de calidad del laboratorio.

Los pacientes con lesiones de AUS/FLUS (Bethesda categoría III) pueden tratarse con una lobectomía diagnóstica, repetir la citología, realizar pruebas moleculares o realizar la modalidad de Vigilancia Activa.

La lobectomía es recomendada para el tratamiento de estos pacientes con nódulo único, sin patología difusa o antecedentes familiares o de irradiación en cuello. Pero se le puede ofrecer al paciente realizar un test molecular con material obtenido del nódulo por PAAF; de acuerdo con el resultado, las características ecográficas y clínicas del nódulo, estudiar el tratamiento y consensuar con la preferencia del paciente (Recomendación 19-20, ATA 2015)[6] .

En el caso de realizar una lobectomía el paciente debe estar informado que si se encuentran factores de mayor riesgo en el transcurso de la cirugía o en la anatomía patológica diferida se deberá completar la tiroidectomía total.

Si se decide realizar seguimiento con vigilancia activa, hay que considerar el tratamiento quirúrgico para los nódulos que aumentan de tamaño o adquieren características ecográficas sospechosas.

Los nódulos tiroideos con citología de neoplasia folicular / de células de Hürthle (Bethesda categoría IV) tienen, en promedio, un riesgo de malignidad del 15-30%. La lobectomía diagnóstica ha sido desde siempre la indicación quirúrgica.

Pero los tumores de Hürthle >4 cm tienen un riesgo de malignidad que supera el 50%, por lo que se puede recomendar una tiroidectomía total inicial[46].

Las pruebas moleculares, ya en el mercado comercial, son cada vez más útiles para seleccionar a qué pacientes con citologías indeterminadas se les debería realizar tratamiento quirúrgico. Las pruebas moleculares parecen ser menos efectivas para las neoplasias de células de Hürthle[47].

Problemas estéticos de cicatriz

La tiroidectomía a cielo abierto, que normalmente se realiza a través de una incisión transversal en la parte inferior del cuello, se ha llevado a cabo durante más de un siglo. Es segura y su tasa de complicación es baja, pero en algunos pacientes puede causar problemas estéticos visibles, principalmente debido a una cicatriz viciosa (queloide). Por esta razón, los avances tecnológicos actuales en cirugías tiroideas se centran

en evitar la cicatriz en el cuello, estudiando técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y con accesos remotos extracervicales.

Las técnicas mínimamente invasivas son de interés desde la década de los 80, estos procedimientos permiten ocultar la cicatriz del abordaje a la glandula[48]. Primero miniinvasivas disminuyendo la longitud y usando endoscopios para iluminar y magnificar el campo quirúrgico. Mas tarde las técnicas de acceso remoto extracervical han mostrado una evolución considerable con abordajes vías transaxilar[49], mamaria[50], post auricular[51] y transoral[52] (tiroidectomía con cicatriz oculta).

La tiroidectomía con abordaje transoral es una técnica joven (2015), con resultados promisorios. Coloquialmente denominada TOETVA por su sigla en inglés *(TransOral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach),* en este tipo de cirugía el acceso a la tiroides es endoscópico, a través del vestíbulo de la boca[53]. También se han publicado experiencias de paratiroidectomías con esta misma técnica[54].

Es necesario destacar que la utilización de todos estos abordajes requiere de un entrenamiento de manipulación de un robot (cirugía robótica) o del endoscopio (cirugía endoscópica) y de cirujanos con experiencia en cirugía endócrina. Son abordajes para pacientes seleccionados y tienen un propósito de tipo estético. No forman parte de la cirugía convencional estándar.

Experiencia del Cirujano

La relación entre el número de cirugías realizadas por un cirujano y los resultados del paciente después de la tiroidectomía se ha analizado extensamente. Los estudios publicados han demostrado consistentemente que los cirujanos que realizan más tiroidectomías tienen resultados superiores, en promedio, con menos complicaciones y menores costos.

Sosa y col. analizaron el efecto del volumen de los cirujanos sobre los resultados de los pacientes en 5.860 pacientes que se sometieron a tiroidectomía total en Maryland de 1991 a 1996. Después del ajuste por combinación de casos y volumen hospitalario, la experiencia de cirujanos que habían intervenido más de 100 casos se asoció con tasas de complicaciones más bajas, hospitalización más corta, y menor costo[55].

En un estudio de 16.954 pacientes que se sometieron a tiroidectomía total, Adam y col. buscaron un umbral mínimo de intervenciones quirúrgicas que debería realizar un cirujano para disminuir las complicaciones; para ello se utilizaron modelos multivariados. El estudio demostró que la probabilidad de experimentar una complicación disminuyó cuando el cirujano superaba las 25 tiroidectomías por año. En los

cirujanos con menor volumen de procedimientos anuales, la tasa de complicaciones fue, en promedio, un 51% más alta. En base a estos resultados, los autores definieron el umbral de >25 tiroidectomías/año para identificar a los cirujanos con "alto volumen" de procedimientos; esta mínima cota tiene importantes implicaciones para mejorar la calidad quirúrgica[56].

Conclusión

El tratamiento quirúrgico del nódulo de tiroides consiste en realizar una tiroidectomía. La extensión de la misma depende de la amplitud de la patología en las lesiones benignas (nódulos uni o multinodulares o patología difusa) y de la agresividad del tumor (clasificado en factores de riesgo evaluados en el preoperatorio siguiendo las recomendaciones de la ATA 2015 en los tumores malignos).

La realización de una lobectomía en los pacientes de bajo riesgo de recurrencia sigue en discusión. Se debe tener en cuenta la decisión del paciente y éste debe estar informado de que una indicación inicial de lobectomía puede cambiar antes hallazgos intraoperatorios, o por lo encontrado en la anatomía patológica del espécimen quirúrgico, debiéndose completar la tiroidectomía.

En el tratamiento del cáncer de tiroides es importante la experiencia del cirujano.

La decisión final sobre la extensión del tratamiento debe discutirse siempre en el seno de un grupo mutidisciplinario de expertos, y consensuarse con el enfermo.

Bibliografía

1. Novelli JL. Nódulo de tiroides. En: JL Novelli y FM Poenitz (eds) Cirugía endócrina. Rosario (Argentina); UNR Editora, 2012. Pp. 53-61.
2. Jin J, McHenry CR. Thyroid incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26: 83-96.
3. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. Surgery 2013; 154: 1420-6. Discussion 6-7.
4. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. Lancet 2000; 355: 103-6.
5. Graham ID, Harrison MB. Evaluation and adaptation of clinical practice guidelines. Evid Based Nurs 2005; 8: 68-72.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.

7. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT et al. Thyroid nodules (≥4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? World J Surg 2014; 38: 614-21.
8. Novelli JL. Tiroidectomía en lesiones benignas. En: JL Novelli y LS Ward (eds) Bocio nodular benigno. Rosario; UNR Editora, 2013. Pp. 319-29.
9. Eng OS, Potdevin L, Davidov T et al. Does nodule size predict compressive symptoms in patients with thyroid nodules? Gland Surgery 2014; 3: 232-6.
10. Rabiou S, Ammor FZ, Aminou SM et al. Difficulties in the choice of surgical approach in cervicothoracic goiters. Clin Surg 2017; 2: 1419.
11. González L, Cifuentes C, Jadue A et al. Caracterización y resultados inmediatos en pacientes con tratamiento quirúrgico de bocio intratorácico. Rev Chil Cir 2012; 64: 426-33.
12. Agarwal G, Agarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. World J Surg 2008; 32: 1313-24.
13. Tezelman S, Borucu I, Senyurek Giles Y, Tunca F, Terzioglu T. The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. World J Surg 2009; 33: 400-5.
14. De Aquiar-Quevedo K, Cerón-Navarro J, Jordá-Aragón C et al. Intrathoracic goitre: a literature review. Cir Esp 2010; 88: 142-5.
15. Lifante JC, Fernandez Vila JM, Mingoutaud L, Pourret D, Peix JL. Indications for sternotomy in thyroid surgery. Evolution over 20 years' experience. J Chir (Paris). 2007; 144: 221-4.
16. Lavanderos FJ, Cacciuttolo PG, Cheyre FJE. Bocio gigante cérvico-torácico. Rev Chil Cir 2014; 66: 414-5.
17. Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328: 553-9.
18. Miller JM, Uz Zafar S, Karo JJ. The cystic thyroid nodule. Radiology 1974; 110: 257-61.
19. Pla-Martí V, Fernández-Martínez C, Pallas-Regueira A et al. Actitud ante los quistes tiroideos recidivantes con citología benigna. Cir Esp 2005; 77: 267-70.
20. Abbas G, Heller KS, Khoynezhand A, Dubner S, Sznyter LA. The incidence of carcinoma in cytologically benign thyroid cysts. Surgery 2001; 130: 1035-8.
21. Meko JB, Norton JA. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. Surgery 1995; 118: 996-1004.
22. Hammer M, Worstman J, Folse R. Cancer in cystic lesions of the thyroid. Arch Surg 1982; 117: 1020-3.
23. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26: 1343-421.
24. Ardito G, Revelli L, Moschella F et al. Diagnostic lobectomy for unilateral follicular nodules of the thyroid gland Surg Today 2004; 34: 557-9.
25. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de tiroides. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/tratamiento.html (Consultado el 07/12/2020).
26. Hay ID, Thompson GB, Grant CS et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2,444 consecutively treated patients. World J Surg 2002; 26: 879-85.
27. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1447-63.

28. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. Surgery 2012; 151: 571-9.
29. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. World J Surg 2014; 38: 68-79.
30. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: "complete" rational approach. World J Surg 2000; 24: 942-51.
31. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Ann Surg. 2007 Sep; 246(3): 375-81; discussion 381-4.
32. Shaha AR. Extent of surgery for papillary thyroid carcinoma: the debate continues: comment on "surgery for papillary thyroid carcinoma" Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136: 1061-3.
33. Adam MA, Pura J, Gu L et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61775 patients. Ann Surg 2014; 260: 601-5; discussion 605-7.
34. Kim MJ, Lee MC, Lee GH et al. Extent of surgery did not affect recurrence during 7-years follow-up in papillary thyroid cancer sized 1-4 cm: Preliminary results. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 87: 80-6.
35. Kuba S, Yamanouchi K et al Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: comparative analysis after propensity score matching: a multicenter study. Int J Surg 2017; 38: 143-8.
36. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. JAMA 2017; 317: 1338-48.
37. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136: 1055-61.
38. Raffaelli M, Tempera SE, Sessa L et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy in the treatment of papillary carcinoma. Gland Surg 2020; 9(Suppl 1): S18-S27.
39. Hurtado López LM. Cuándo completar la tiroidectomía en el tratamiento inicial del carcinoma papilar de tiroides. En: Kowalski L, Novelli J L (editores) Carcinoma papilar de tiroides. Rosario; UNR Editora, 2010. Pp. 131-5.
40. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 2014; 24: 27-34.
41. Novelli JL. Tratamiento quirúrgico inicial del carcinoma papilar de tiroides: tiroidectomía. En Kowalski L, Novelli JL (editores) Carcinoma papilar de tiroides. Rosario; UNR Editora, 2010. Pp. 123-31.
42. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology (2nd Ed). Boston Springer, 2018.
43. Demaria L, Maggioni M et al. Clasificación anátomo-patológica Bethesda III: Nuestra experiencia en los últimos 18 meses. Comunicación al XXV Congreso de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello. Rosario (Argentina), 2015.
44. Sabino de Matos P. Anatomía patológica y citología. En: JL Novelli y LS Ward (eds) Bocio nodular benigno. Rosario; UNR Editora, 2013. Pp. 151-9.
45. XVI Latin American Thyroid Congress. Río de Janeiro (Brasil), 2017.
46. Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. Surg Oncol Clin N Am 2006; 15: 603-23.

47. Brauner E, Holmes BJ, Krane JF et al. Performance of the Afirma gene expression classifier in Hürthle cell thyroid nodules differs from other indeterminate thyroid nodules. Thyroid 2015; 25: 789-96.
48. Campbell MJ, Duh Q-Y. Defining minimally invasive and remote access surgery of the thyroid and parathyroid glands. En: Minimally Invasive and Robotic Thyroid and Parathyroid Surgery. New York; Springer, 2014. Pp. 7-16.
49. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. J Am Coll Surg 2000; 191: 336-40.
50. Choe J-H, Kim SW, Chung K-W et al. Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. World J Surg 2007; 31: 601-6.
51. Lee KE, Kim HY, Park WA. Postauricular and axillary approach endoscopic neck surgery: a new technique. World J Surg 2009; 33: 767-72.
52. Witzel K, Von Rahden BHA, Kaminski C, Stein HJ. Transoral access for endoscopic thyroid resection. Surg Endosc 2008; 22: 1871-5.
53. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P et al. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. JAMA Surg 2018; 153: 21.
54. Hefetz Khafif A, Alon E, Assadi N. Scarless thyroidectomy and parathyroidectomy by transoral endoscopic transvestibular approach (TOETVA): the first series cases in Israel. Harefuah (Israel) 2019; 158: 716-20.
55. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Ann Surg 1998; 228: 320-30.
56. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L et al. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? Ann Surg 2016; 265: 402-7.

Capítulo 24

CIRUGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES A MEDIDA CUÁNDO Y POR QUÉ EL ACCESO REMOTO

Renan Bezerra Lira
Franco Novelli
Lorraine Cristina Passos Martins
Luiz Paulo Kowalski

La incisión transcervical, descrita por Theodor Kocher a finales del siglo XIX, ha sido el principal abordaje quirúrgico de las tiroidectomías y paratiroidectomías, proporcionando una excelente exposición y visualización directa del compartimento central del cuello. Algunas modificaciones a este acceso descritas en las últimas décadas han ganado popularidad, especialmente la técnica definida como Tiroidectomía Videoasistida Mínimamente Invasiva (MIVAT, por su sigla en inglés), mostrando que es posible realizar tiroidectomías de manera segura en casos seleccionados, a través de incisiones más pequeñas con o sin el uso de instrumentación de videocirugía[1, 2]. Sin embargo, independientemente de cuán meticulosa sea la técnica de síntesis de la piel, el aspecto final de la cicatriz es variable y está influenciado por varios factores, incluidas las características individuales de cada paciente.

El impacto de esta cicatriz en la calidad de vida, la satisfacción estética y las interacciones sociales de cada individuo es también algo muy particular y variable[3-5].

En los últimos años se ha producido un desarrollo considerable de las técnicas de cirugía videoasistida y robótica en diversas especialidades quirúrgicas, especialmente con abordajes mínimamente invasivos, como en la laparoscopia y la toracoscopia[6-8]. Muchas de estas técnicas ahora se consideran opciones terapéuticas estándar, incluso en pacientes con cáncer, y esta tendencia se ha seguido en la cirugía de cabeza y

cuello, con el advenimiento y consolidación de las técnicas endoscópicas transnasales y endolaríngeas, además de la cirugía robótica transoral para los tumores orofaríngeos o de la laringe supraglótica[9-12].

En el tratamiento de las neoplasias tiroideas se han explorado en las últimas décadas nuevas técnicas quirúrgicas robóticas asistidas y menos invasivas, que han permitido el desarrollo de varias modalidades de acceso remoto[13], impulsadas por el deseo de evitar una cicatriz cervical visible en estos pacientes, en su mayoría mujeres jóvenes.

Uno de estos accesos remotos, explorados desde 2008, es la Cirugía Endoscópica Transluminal por Orificio Natural (NOTES, por la sigla en inglés) que utiliza la cavidad oral para cirugía de tiroides y paratiroides. Las experiencias iniciales no fueron alentadoras debido a dificultades técnicas y altas tasas de complicaciones[14-17]. El primer informe de tiroidectomía transoral por acceso vestibular fue publicado por Richmon y col. en 2011[18] y, desde 2013, luego de algunos cambios técnicos que dieron como consecuencia resultados iniciales alentadores, este acceso llamado Tiroidectomía de Abordaje Vestibular Endoscópico Transoral (TOETVA, siempre usando la sigla inglesa) combinado con el uso de instrumentación laparoscópica fue popularizado por Anuwong y col.[19].

Otros tipos de acceso, como el transaxilar, el axilar-mamario (BABA) y el retroauricular también han ganado mayor popularidad, especialmente en Asia y han mostrado resultados cosméticos superiores, un mayor grado de satisfacción del paciente[20, 21] y resultados oncológicos similares para la disección del cuello[22, 23] con respecto al abordaje cervical tradicional. Como desventajas, por otro lado, existe un mayor tiempo quirúrgico, la necesidad de una formación específica y superación de la curva de aprendizaje[24], la dificultad para acceder a la cirugía robótica y la presencia de cicatrices en otras partes del cuerpo, lo que dificultaba la difusión del uso de estos accesos remotos en Occidente[14, 25].

Accesos remotos

Tireoidectomía transoral-TOETVA

Los candidatos para TOETVA deben seleccionarse cuidadosamente, y esta vía puede estar indicada para el tratamiento de patologías tanto benignas como malignas. Una de las indicaciones más relevantes es la motivación del paciente para evitar una cicatriz cervical, o cuando hay antecedentes de cicatriz queloide o hipertrófica. Otras indicaciones incluyen volumen tiroideo (en la ecografía preoperatoria) de hasta 45 ml, o un tamaño glandular con diámetro de hasta 10 cm[19, 26], enfermedades de

Graves y de Plummer[27], nódulos quísticos, mixtos o sólidos de hasta 5 cm con citología Bethesda II en PAAF, nódulos de hasta 4 cm con Bethesda III y IV[5, 28], nódulos de hasta 2 cm con PAAF Bethesda V y VI, sin evidencia de metástasis ni extensión macroscópica extratiroidea[27]. La posibilidad de totalización del lóbulo contralateral por acceso transoral se puede realizar en el período de dos semanas después del primer procedimiento, o después de seis meses. El índice de masa corporal (IMC) y la edad no son criterios de exclusión[29, 30].

Las contraindicaciones de TOETVA son: pacientes que no sean clínicamente operables por comorbilidades, pacientes con intolerancia a la anestesia general, aquellos tumores con extensión extratiroidea macroscópica, presencia de metástasis ganglionar lateral de cuello que requiera vaciamiento de los niveles II a V, cicatriz cervical previa, absceso oral, paresia del nervio laríngeo inferior en el período preoperatorio, pacientes con carcinoma poco diferenciado o indiferenciado y, finalmente, enfermedad de Graves con bocios de volumen superior a 45 ml. La irradiación cervical previa se considera actualmente una contraindicación relativa[26, 31].

Técnica

Esta técnica NOTES se realiza a través de tres pequeñas incisiones en el vestíbulo bucal inferior[30, 32].

El procedimiento requiere anestesia general e intubación naso u orotraqueal, con el paciente en decúbito supino y con una ligera extensión del cuello. Se administra un antibiótico profiláctico [ampicilina/sulbactam (2 ampollas de 1,5 g) o clindamicina (2 ampollas de 300 mg)] y se utiliza clorhexidina o solución de povidona yodada para realizar la higiene bucal. Se colocan tres portales ubicados en la superficie bucal de la mucosa del labio inferior, con una incisión central de 15 mm por encima de la inserción del frenillo labial inferior, y dos incisiones laterales de 5 mm (colocadas 5 mm mediales y anteriores a la comisura labial en la unión entre el incisivo lateral y el canino a ambos lados, apuntando a la región cervical anterior). Luego, se diseca el plano sub platismal mediante insuflación de dióxido de carbono (CO_2) a presión, lo que permite preparar el colgajo cutáneo anterior, recordando que la visión del cirujano es craneocaudal durante todo el procedimiento[32, 33]. Los músculos infrahioideos se dividen en la línea media. En la región central se resecan los ganglios linfáticos prelaríngeos y/o el lóbulo piramidal, lo que permite identificar las estructuras anatómicas relevantes, que son los músculos cricotiroideos[32]. Después de la división del istmo tiroideo, el lóbulo tiroideo se desplaza medialmente mediante la identificación del espacio de Joll. Las ramas terminales de los vasos tiroideos superiores y la vena tiroidea media se

seccionan cerca de la tiroides con el uso de un bisturí de ultrasónico laparoscópico. Luego, se diseca la cara lateral del lóbulo tiroideo, con identificación del tubérculo de Zuckerkandl, exponiendo y preservando la glándula paratiroides y nervio laríngeo recurrente. La neuromonitorización intraoperatoria se utiliza para identificar el nervio laríngeo recurrente. Estas maniobras quirúrgicas se repiten en el lóbulo contralateral cuando está indicada la tiroidectomía total[30, 32]. La muestra se retira con la ayuda de una bolsa colectora y la línea media se cierra con sutura absorbible. No se utilizan drenajes, los antibióticos se mantienen de forma rutinaria durante 5 días y el paciente permanece con una dieta blanda (fría o tibia) durante 48 horas[30, 32].

Resultados

El acceso transoral, además de permitir un acceso amplio a toda la glandula tiroides, así como a las paratiroides y los ganglios linfáticos de los niveles cervicales VI-VII, tiene la importante ventaja de ser considerada una cirugía “sin cicatrices”, ya que no es necesaria la incisión en la piel[30] (Foto 1).



Foto 1. Tres meses posoperatorios de tiroidectomía total mediante TOETVA.

En 2018, Anuwong y col. publicaron la mayor serie de casos de TOETVA hasta la fecha, con más de 400 casos operados, corroborando la seguridad de esta técnica[25]. Tras la divulgación de la experiencia inicial de autores tailandeses, varios grupos de Asia, Europa y América adoptaron la técnica y han mostrado resultados prometedores, estableciendo

su reproducibilidad y seguridad de forma consistente en tiroidectomías, paratiroidectomías y vaciamiento del compartimento central[5, 34, 35].

Choi y col.[36] demostraron en 2014 que los pacientes con cicatrices de tiroidectomía en el cuello tienen una calidad de vida disminuida, con una preocupación cosmética asociada a la presencia de la propia cicatriz, independientemente de la gravedad de la enfermedad.

Juárez y col.[3], del Hospital Johns Hopkins, tuvieron como objetivo medir el grado de atención social en relación a la cicatriz cervical mediante el seguimiento del movimiento ocular y encontraron que en pacientes sometidos a tiroidectomía convencional, en comparación con los operados por cirugía transoral y con el grupo control (no operado), la diferencia fue estadísticamente significativa: el tiempo dedicado a mirar el cuello entre los pacientes que se sometieron a tiroidectomía convencional fue de 142,9 ms. En los pacientes con tiroidectomía transoral y en el brazo control el tiempo fue de 39,2 ms, lo que sugiere que la cirugía transoral eliminó la distracción de las cicatrices en la región cervical anterior en operados de tiroides.

En el Centro oncológico A. C. Camargo Cancer Center, San Pablo, Brasil, se han realizado más de 60 TOETVAs hasta junio de 2019, con 66% de tiroidectomías totales y 34% de tiroidectomías parciales; 75% de los casos la indicación quirúrgica fue por carcinoma papilar de tiroides. La estancia hospitalaria media fue de 1,3 días (el 75% permaneció al menos 24 horas). La tasa de complicaciones fue del 14,4% (1 caso de seroma, 1 caso de infección, 2 casos de paresia transitoria de cuerdas vocales y 4 casos de hipocalcemia transitoria). Hubo 2 reingresos (3,6%) en menos de 30 días del procedimiento por infección (tratados con antibióticos y punción aspirativa, sin necesidad de reabordaje), y 1 caso de hipercalcemia e insuficiencia renal aguda por suplementación excesiva de calcio oral. No se identificaron hematomas, parálisis vocal, hipocalcemia permanente, reabordajes, lesiones del nervio mentoniano, perforación o quemadura cutánea; sin embargo, en algunos casos se observó equimosis durante la primera semana posoperatoria e hipoestesia en la región del mentón y en la región submentoniana durante 2-3 semanas. El tiempo quirúrgico disminuyó significativamente al comparar los primeros 15 casos de los últimos 36, de 167 a 117 minutos, respectivamente. En comparación con la técnica convencional, hubo un mayor tiempo quirúrgico en el grupo de pacientes sometidos a TOETVA de aproximadamente 36 minutos (que disminuyó a menos de 20 minutos en los últimos casos) y no hubo diferencia en relación a la tasa de complicaciones[37].

Tiroidectomía (con o sin disección selectiva de de ganglios del cuello) por aceceso retroauricular

Desde hace más de una década ya se realiza tiroidectomía parcial con asistencia robótica a través de un acceso retroauricular, para evitar una cicatriz cervical antiestética. Descrita inicialmente por Terris y col.[38] esta técnica ha ganado adeptos para casos de patologías tiroideas benignas y unilaterales, ya que permite un acceso limitado al lóbulo tiroideo contralateral, especialmente en pacientes del sexo masculino y en aquellos con mayor volumen tiroideo. Sin embargo, cuando se trata de neoplasias malignas, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos, la mayoría de los cirujanos aún se sienten más cómodos al realizar una tiroidectomía total con disección selectiva del cuello de los niveles II a VI mediante cervicotomía de extensión lateral, que inevitablemente resulta en una cicatriz cervical de 10-15 cm[38, 39].

El acceso remoto retroauricular asistido robótico para tiroidectomías, que ha ganado protagonismo, se implementó inicialmente en algunos centros de Corea del Sur, donde hubo mejora y aplicación de la misma vía de acceso para cirugías combinadas con disección selectiva de cuello ipsilateral[40].

Siguiendo criterios sistemáticos de selección de pacientes, el acceso remoto retroauricular se ha extendido entre los cirujanos de cabeza y cuello para el tratamiento de neoplasias malignas de tiroides, especialmente en los casos con metástasis en ganglios linfáticos laterales, donde es posible evitar, en casos bien seleccionados, una cicatriz cervical extensa, con resultados impactantes en la calidad de vida[40]. Numerosos estudios ya han descrito la seguridad de la tiroidectomía robótica por acceso remoto y han demostrado resultados oncológicos equivalentes a los de la cirugía de acceso convencional[38, 41].

Desde el advenimiento del acceso remoto para la tiroidectomía con asistencia robótica, se han descrito varias técnicas, incluido el *lifting* facial modificado o retroauricular, descrito en los EE.UU. (Terris y col.) y Asia (Koh y Choi). Byeon y col. describieron en 2014 una serie de casos de tiroidectomía total combinada con disección lateral de cuello con el sistema robótico Da Vinci mediante acceso retroauricular unilateral, sin necesidad de incisión auxiliar[40], demostrando la viabilidad de este acceso, como vía única en muchos casos.

La experiencia inicial en el A. C. Camargo Cancer Center con 44 pacientes intervenidos de acceso retroauricular, siguiendo la técnica descrita por el grupo de Corea del Sur (Koh y col.), demostró ser reproducible y segura como acceso unilateral para tiroidectomía combinada, o no, con disección lateral del cuello, con tasas de complicaciones locales similares

a las cirugías de acceso convencional y una tasa de satisfacción subjetiva global superior a estas últimas[7, 13] (Foto 2).



Foto 2. Tres meses postoperatorios de tiroidectomía total con disección de cuello robótica de niveles II-VI por vía retroauricular izquierda.

Selección

La indicación de tiroidectomía con disección lateral de cuello por acceso retroauricular debe basarse en la misma indicación que el procedimiento realizado por vía convencional. Sin embargo, existen características relacionadas con el paciente y el tumor que deben ser consideradas en este proceso de selección. Entre ellos, destacamos la motivación de la paciente para evitar una cicatriz cervical anterior visible, la presencia de comorbilidades significativas que suponen un aumento del tiempo operatorio, enfermedad cervical avanzada con extensión extracapsular o extratiroidea[38, 42].

Las principales ventajas del acceso retroauricular, descrito por Terris, en relación con los otros tipos de acceso remoto explicados anteriormente, como la entrada transaxilar o inframamaria, sería el hecho de que puede realizarse incluso en pacientes obesos; permite un amplio acceso y disección de todos los niveles cervicales ipsilaterales con parámetros anatómicos familiares para los cirujanos de cabeza y cuello; menor riesgo de lesión de grandes vasos, esófago e inervación sensitiva de la pared anterior del tórax y, al tener un área de disección más pequeña, permitiría una recuperación más rápida y menos molestias en el postoperatorio[39].

En comparación con el acceso transcervical convencional, la principal ventaja del retroauricular sigue siendo la posibilidad de brindar tratamiento, con resultados oncológicos equivalentes, pero con una cicatriz casi imperceptible localizada en el pliegue retroauricular, y la ausencia de linfedema cervical, comúnmente presente en los pacientes con vaciamiento cervical de los niveles II a V[13, 41].

Por otro lado, una de las principales desventajas de esta modalidad es el costo, aún muy elevado, asociado al uso de tecnología robótica que no está cubierta por la gran mayoría de planes médicos, y el paciente que desea evitar una cicatriz cervical debe asumir estos costos directamente con sus propios medios. Otra desventaja relativa sería el mayor lapso operatorio respecto a la técnica convencional, principalmente relacionado con el tiempo de levantamiento del colgajo, que debe ser minucioso y en el plano correcto para minimizar el riesgo de necrosis del colgajo y el *docking* del sistema Da Vinci[13]. Se ha demostrado que esta diferencia en el tiempo operatorio está directamente relacionada con la curva de aprendizaje del cirujano, que a medida que avanza en la experiencia logra tiempos quirúrgicos muy similares en ambas técnicas.

En nuestra experiencia, esta técnica ha demostrado ser segura, y hasta el momento ha presentado resultados oncológicos y complicaciones relacionadas con el riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente y glándulas paratiroides son similares al acceso convencional[13].

El procedimiento debe realizarse bajo anestesia general[38], y el paciente debe colocarse en decúbito supino, con el cuello ligeramente girado hacia el lado opuesto al que se va a operar. Se debe realizar una tricotomía en la línea del implante capilar retroauricular de aproximadamente 5-10 mm para un mejor resultado cosmético de la cicatriz[39]. La línea de incisión se traza a lo largo del surco retroauricular, comenzando en el lóbulo de la oreja, extendiéndose posteriormente a la cicatriz a la altura aproximada del trago; se sigue un trayecto inferior en el cuero cabelludo, paralelo a la línea del pelo[39]. El colgajo se levanta en el plano subplatismal, con el fin de preservar el nervio auricular mayor y la vena yugular externa. Antes del *docking* se vacían los niveles IIa, III y Va bajo visión directa, siguiendo los mismos pasos que en la cirugía convencional[13, 40]. Utilizamos un retractor autostático (Bookwalter®) para mantener la exposición del campo con elevación del colgajo cutáneo. Después de la formación del campo operatorio y la exposición adecuada, se realiza el *docking* del sistema Da Vinci. Usualmente usamos una cámara de 30º mirando hacia abajo y dos brazos para trabajar. Un fórceps de Maryland acoplado con un fórceps de energía bipolar y energía ultrasónica o tijeras monopolares.[13, 39] La fase en la consola comienza con la disección y preservación en el nervio espinal accesorio en el nivel Vb, el vaciado de

los niveles Vb y IV; continúa medialmente de lado a lado siguiendo las referencias anatómicas habituales con preservación de las estructuras no linfáticas: vena yugular interna, arteria carótida común, nervio frénico y nervio vago[13]. Se identifican los músculos pretiroideos y se exponen el polo superior y el borde lateral del lóbulo tiroideo, con elevación de la músculatura pretiroidiana. Luego, los vasos del polo superior se sellan o clipan con la ayuda de Hemoclips® liberándolo.

La glándula paratiroidea superior y el nervio laríngeo inferior deben visualizarse y preservarse en esta etapa. A esto le sigue la identificación y seguimiento del nervio laríngeo recurrente en el surco traqueoesofágico, cerca de su entrada en la laringe, con la ayuda del neuromonitor. Después de este paso, se diseca el lóbulo tiroideo restante cerca de su cápsula y se realiza una istmotomía. Para exponer el lóbulo tiroideo contralateral, los músculos pretiroideos se seccionan en la línea media. Los vasos se disecan y ligan desde el polo superior, se separa el lóbulo tiroideo de la tráquea hasta cerca del surco traqueoesofágico contralateral, donde se debe identificar el nervio laríngeo recurrente. Finalmente, se diseca el lóbulo tiroideo remanente junto a su cápsula[39]. Tras la tiroidectomía, esta técnica utiliza un drenaje en el lecho quirúrgico[13].

Consideraciones finales

De las diversas técnicas descritas, las opciones quirúrgicas mínimamente invasivas que más se han desarrollado en nuestro país son la tiroidectomía de acceso transvestibular (TOETVA) y la tiroidectomía de acceso retroauricular robótico asistido, demostrando que ambos procedimientos son factibles y pueden utilizarse para tratar pacientes cuidadosamente seleccionados, que estén motivados y quieran evitar una cicatriz cervical anterior. Manteniendo las diferencias técnicas entre ellos y principalmente, teniendo en cuenta sus respectivos costos, en general la técnica de acceso transvestibular, además de ser el único acceso sin incisión cutánea, que permite un acceso similar a los dos lóbulos tiroideos, tiene la curva de aprendizaje más corta dentro de las opciones de acceso remoto, con instrumental quirúrgico de bajo costo que permite ofrecerlo a más personas, y ha sido muy bien utilizado para pacientes con microcarcinomas de tiroides, así como con neoplasias de significado indeterminado o incluso para pacientes con hallazgos de metástasis en ganglios linfáticos de la cadena recurrente del compartimento central, considerando que es una técnica que se limita al acceso cervical central, estando contraindicada para neoplasias con metástasis laterales o neoplasias grandes. Por el contrario, el acceso retroauricular o *lifting* facial modificado nos permite realizar una lobectomía de bocio grande ipsilateral al acceso.

Además, permite el acceso robótico a todos los niveles del cuello del mismo lado, permitiendo la realización de una tiroidectomía con disección selectiva del cuello lateral y central en el mismo momento quirúrgico, con una cicatriz retroauricular cervical casi imperceptible, estéticamente muy superior a las cicatrices cervicales transversales o en "J" resultantes de tiroidectomía con disección convencional de cuello. La visualización tridimensional, la magnificación de la visión quirúrgica hasta 10 veces y la eliminación del temblor son ventajas actuales de seguridad y precisión de los procedimientos robóticos en comparación con los procedimientos endoscópicos. Por otro lado, para adaptarse al sistema robótico, los cirujanos necesitan un duro entrenamiento para que los pacientes que cumplan con los criterios de selección se beneficien y, así, se reduzcan los posibles riesgos de complicaciones.

Los procedimientos de acceso remoto han aumentado en los últimos 10 años en todo el mundo, y los pacientes están mejor informados sobre las opciones de tratamiento disponibles, siendo participantes activos en la toma de decisiones terapéuticas. Por lo tanto, los pacientes que estén interesados o deseen evitar una cicatriz deben ser notificados con claridad sobre posibles técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas.

Hemos adoptado con éxito técnicas robóticas y endoscópicas de acceso remoto para tiroidectomías, combinadas o no con disección de cuello. Se ha aplicado la vía endoscópica transoral (TOETVA) o robótica (TORTVA) en casos de tiroidectomía parcial o total para carcinomas de hasta 2 cm y nódulos de hasta 4 cm, y se ha indicado la vía robótica retroauricular en pacientes con metástasis cervical lateral que precisan tiroidectomía combinada con disección de cuello, y en casos de lobectomía por bocio grande (>4 cm). Obviamente, es imperativa una amplia discusión caso por caso, exponiendo las ventajas y potenciales desventajas de estos métodos a los pacientes, buscando seleccionar los casos más adecuados y motivados, que tendrán la mayor ventaja en términos de calidad de vida y satisfacción al evitar cicatrices cervicales visibles.

La continua y progresiva evolución de la tecnología aplicada a la cirugía promete cambios aún más significativos en la forma en que indicamos y realizamos la cirugía de tiroides. Sistemas robóticos mejor adaptados, realidad aumentada, retroalimentación táctil e inmunofluorescencia son solo algunos de los muchos ejemplos de innovaciones que están en camino.

Traducido del portugués por Ariel Sánchez

Bibliografía

1. Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Conte M, Materazzi G, Galleri D. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy, 2001; 181: 567-70.
2. Miccoli P, Bellantone R, Mourad M, Walz M, Raffaelli M, Berti P. Minimally Invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. Published online 2002; pp. 972-95.
3. Juarez MC, Ishii L, Nellis JC et al. Objectively measuring social attention of thyroid neck scars and transoral surgery using eye tracking. doi:10.1002/lary.27933
4. Loizou ECTP, Porter CRDGC, Pothier DD. Scars and satisfaction: do smaller scars improve patient-reported outcome? Published online 2012; pp. 309-13.
5. Russell JO, Clark J, Noureldine SI et al. Transoral thyroidectomy and parathyroidectomy-A North American series of robotic and endoscopic transoral approaches to the central neck. Oral Oncol 2017; 71: 75-80.
6. Bezerra Lira R, Chulam TC, Koo YWW et al. Retroauricular endoscope-assisted approach to the neck: early experience in Latin America. Int Arch Otorhinolaryngol 2016; 20: 138-44.
7. Bezerra Lira R, Chulam TC, Kowalski LP. Safe implementation of retroauricular robotic and endoscopic neck surgery in South America. Gland Surg 6: 258-66, 2017.
8. Nano M. A brief history of laparoscopy. G Chir. 2012 Mar; 33(3): 53-7.
9. Holsinger FC, Ferris RL. Transoral endoscopic head and neck surgery and its role within the multidisciplinary treatment paradigm of oropharynx cancer: robotics, lasers, and clinical trials. J Clin Oncol 2015; 33: 3285-92.
10. Smith RV. HHS Public Access. Published online 2016. doi: 10.1001/jamaoto.2015.1508. Oncologic
11. Ansarin M, Zabrodsky M, Bianchi L et al. Endoscopic CO_2 laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidates for radiotherapy: results of a prospective nonrandomized study. Head Neck 2006; 28: 121-5.
12. Robbins KT, Ferlito A, Silver CE et al. Contemporary management of sinonasal cancer 2011; 33: 1352-65.
13. Lira RB, Chulam TC, Kowalski LP. Variations and results of retroauricular robotic thyroid surgery associated or not with neck dissection. Gland Surg 2018; 7(Suppl 1): S42-52.
14. Dionigi G, Lavazza M, Wu C et al. Transoral thyroidectomy: why is it needed? Gland Surg 2017; 6: 272-276. DOI: 10.21037/gs.2017.03.21.
15. Witzel K, von Rahden BH, Kaminski C, Stein HJ. Transoral access for endoscopic thyroid resection. Surg Endosc 2008; 28: 1871-5.
16. Benhidjeb T, Witzel K, Stark M, Mann O. Transoral thyroid and parathyroid surgery: still experimental! Surg Endosc 2011; 25: 2411-3.
17. Karakas E, Steinfeldt T, Gockel A et al. Transoral thyroid and parathyroid surgery-Development of a new transoral technique. Surgery 2011; 150: 108-15.
18. Richmon JD, Pattani KM, Benhidjeb T, Tufano RP. Transoral robotic-assisted thyroidectomy: a preclinical feasibility study in 2 cadavers. Head Neck 2011; 33: 330-3.
19. Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. World J Surg 2016; 40: 491-7.
20. Sun GH, Peress L, Pynnonen MA. Systematic review and meta-analysis of robotic vs conventional thyroidectomy approaches for thyroid disease. Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 150: 520-32.
21. Jackson NR, Yao L, Tufano RP, Kandil EH. Safety of robotic thyroidectomy approaches: meta-analysis and systematic review. Head Neck 2014; 36:137-43.

22. Tae K, Yi YB, Song CM, Ryu J. Robotic and endoscopic thyroid surgery: evolution and advances Clin Exp Otolaryngol 2019; 12: 1-11.
23. Bezerra RB, Kowalski LP. Robotic neck dissection: state of affairs. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 28: 96-9.
24. Kim HG, Kwon H, Lim W, Moon B, Paik NS. Quantitative assessment of the learning curve for robotic thyroid surgery. J Clin Med 2019; 8: 402.
25. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh QY. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. JAMA Surg 2018; 153: 21-7.
26. Jitpratoom P, Ketwong K, Sasanakietkul T, Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) for Graves' disease: a comparison of surgical results with open thyroidectomy. Gland Surg 2017; 5: 546-52.
27. Razavi CR, Russell JO. Indications and contraindications to transoral thyroidectomy. Ann Thyroid 2017; 2: 12.
28. Tufano GDRP, Kim JRHY, Anuwong EPA. Transoral thyroidectomy: advantages and limitations. J Endocrinol Invest 2017; 40: 1259-63.
29. Razavi CR, Tufano RP, Russell JO. Completion thyroidectomy via the transoral endoscopic vestibular approach. Gland Surg 2018; 7(Suppl 1): S77-9.
30. Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. Surg Endosc 2018; 32: 456-65.
31. Zhang D, Caruso E, Sun H et al. Classifying pain in transoral endoscopic thyroidectomy. J Endocrinol Invest 2019; 42: 1345-51.
32. Zhang D, Park D, Sun H et al. Indications, benefits and risks of transoral thyroidectomy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33: 101280.
33. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh QY. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. JAMA Surg 2018; 153: 21-7.
34. Kyu H, Young K, Chai J, Dionigi G, Berber E. Transoral robotic thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma : perioperative outcomes of 100 consecutive patients. World J Surg 2019; 43: 1038-46.
35. Dionigi G, Bacuzzi A, Lavazza M et al. Transoral endoscopic thyroidectomy: preliminary experience in Italy. Updates Surg 2017; 69: 225-34.
36. Choi Y, Lee JH, Kim YH, Lee YS, Chang H, Park CS. Impact of postthyroidectomy scar on the quality of life of thyroid cancer patients. Ann Dermatol 2014: 26: 693-9.
37. Lira RB, Ramos AT, Nogueira RMR et al. Transoral thyroidectomy (TOETVA): Complications, surgical time and learning curve. Oral Oncol 2020; 110: 104871.
38. Terris DJ, Singer MC, Seybt MW. Robotic facelift thyroidectomy: patient selection and technical considerations. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2011; 21: 237-42.
39. Chang EHE, Kim HY, Koh YW, Chung WY. Overview of robotic thyroidectomy. Gland Surg 2017: 6: 218-28.
40. Byeon HK, Holsinger FC, Tufano RP, Chung HJ. Robotic total thyroidectomy with modified radical neck dissection via unilateral retroauricular approach. Ann Surg Oncol 2014; 21: 3872-5.
41. Lee J, Na KY, Kim RM et al. Postoperative functional voice changes after conventional open or robotic thyroidectomy: a prospective trial. Ann Surg Oncol 2012; 19: 2963-70.
42. Berber E, Bernet V, Fahey TJ et al. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery. Thyroid 2016; 26: 331-7.

Capítulo 25

CIRUGÍA ROBÓTICA EN EL BOCIO NODULAR

Franco Ionna
Anna Crocco
Corrado Aversa
Maria Grazia Chiofalo

Los avances en la tecnología en los últimos años condujeron a la introducción de dispositivos y equipos que cambiaron profundamente el enfoque quirúrgico para la tiroidectomía.

Aunque la incidencia del cáncer de tiroides también está aumentando rápidamente en los hombres, las tasas tres veces más altas en las mujeres tienen una influencia más considerable en la tendencia[1-3]. Considerando a la población joven, las cicatrices visibles en el cuello después de la tiroidectomía transcervical convencional son una preocupación importante: la presencia de una cicatriz en el cuello puede tener un impacto negativo significativo en la calidad de vida del paciente.

La tiroidectomía mínimamente invasiva y de acceso remoto mediante endoscopía o robots quirúrgicos ha ganado popularidad para el tratamiento de tumores tiroideos. Se han desarrollado para minimizar la morbilidad quirúrgica y evitar u ocultar las cicatrices visibles del cuello[4].

El sistema de robot Da Vinci superó las limitaciones anteriores de la cirugía endoscópica de tiroides, como la inestabilidad de la plataforma de la cámara de video, instrumentos endoscópicos rectos, imágenes bidimensionales al proporcionar una vista ampliada en tres dimensiones, disminución del temblor y un rango superior de movimiento[5] con excelentes resultados para el paciente (dolor, satisfacción cosmética) y el tratamiento oncológico[6].

Técnicas quirúrgicas

El abordaje axilar con insuflación de CO_2 fue desarrollado por Ikeda y col.[7] en el año 2000, e implicó el uso de tres incisiones axilares. Chung, de Corea del Sur, fue el primero en realizar una tiroidectomía transaxilar en 2007 utilizando el robot Da Vinci[8]. Desde entonces, se han desarrollado diferentes enfoques para la tiroidectomía robótica, como el abordaje retroauricular o *lifting* facial y la más reciente, técnica transoral. Cada uno de estos abordajes tiene sus propias ventajas y limitaciones. La selección de la técnica generalmente depende de la experiencia y la preferencia del cirujano[9].

Abordaje transaxilar

El paciente se encuentra en decúbito supino, bajo anestesia general, con una ligera extensión del cuello (Foto 1). El brazo de acceso axilar –que se elige según el lóbulo tiroideo a extirpar en caso de lobectomía y según el nódulo mayor si se debe realizar tiroidectomía total– se eleva sobre la cabeza asegurando la ausencia de una tensión extra para evitar lesión del plexo braquial.



Foto 1. Diseño preoperatorio mostrando el abordaje transaxilar.

El procedimiento se divide en tres pasos: creación del túnel subcutáneo transaxilar, formación del espacio de trabajo (*working space formation)*, acoplamiento y desacoplamiento de la interfase robótica (*docking stage*) y tiempo de la consola desde donde el operador realiza la tiroidectomía (*console time)*. Una vez que se realiza una incisión cutánea de 4-5 cm siguiendo el borde externo del músculo pectoral mayor, se prepara un colgajo subcutáneo utilizando instrumentos laparoscópicos

con una cámara de 30º, desde la axila hasta el área anterior del cuello, preservando la fascia pectoral para prevenir el dolor torácico posoperatorio debido a adherencias post quirúrgicas. Se coloca un retractor externo para mantener expuesto el espacio de trabajo. La disección continúa hasta que se exponen las inserciones clavicular y esternal del músculo esternocleidomastoideo (MECM) evitando la lesión de la vena yugular externa o quemaduras térmicas en la piel suprayacente; luego se sigue el plano avascular entre las dos inserciones del MECM que se separan y se progresa debajo del músculo esteno-tiroideo hasta exponer la glándula tiroidea.

El robot Da Vinci está acoplado contralateralmente a la axila; es posible utilizar una técnica de tres o cuatro brazos robóticos con una incisión adicional independiente en la parte inferior de la axila.

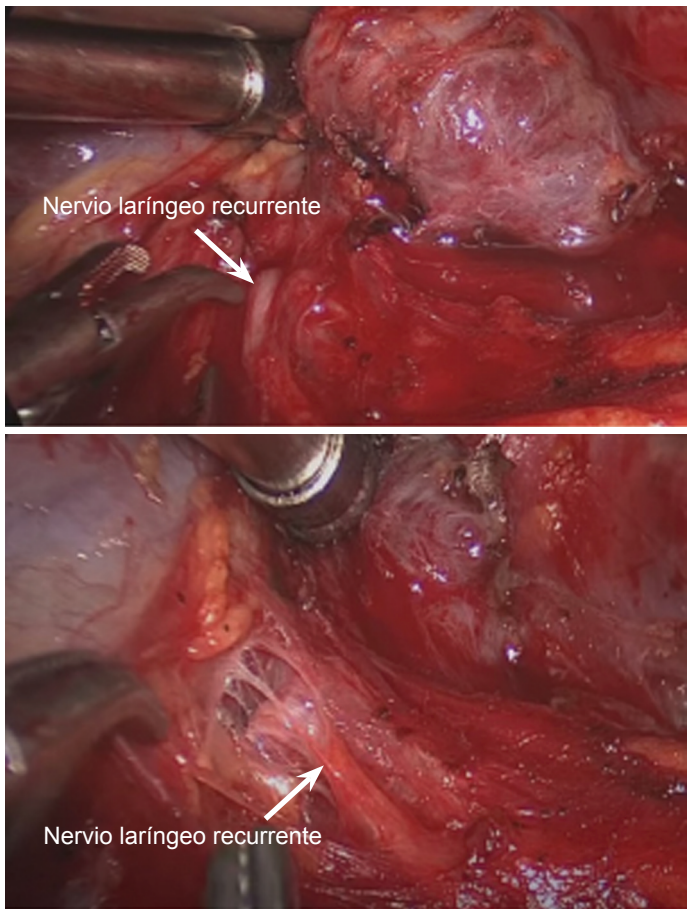


Foto 2. Disección del nervio laríngeo recurrente a través del abordaje transaxilar.

Se coloca una cámara robótica con óptica de 30º boca abajo utilizando la incisión axilar principal, y se colocan las pinzas Prograsp® en la parte superior del espacio de trabajo, inmediatamente debajo de la hoja del retractor externo y cerca del endoscopio. El bisturí Harmónico y el disector Maryland® se insertan a través del extremo derecho de la incisión axilar principal y se colocaria un disector Maryland (en lado de la mano no dominante) por un segundo puerto de incisión axilar en un abordaje del lado izquierdo[4].

La cirugía continúa de manera similar a la tiroidectomía abierta convencional, comenzando con la disección del polo superior con sus vasos. La arteria tiroidea inferior (ATI), el nervio laríngeo recurrente (NLR) (Foto 2) y posteriormente se identifican las glándulas paratiroides. Una vez liberado el polo inferior; el lóbulo tiroideo (Foto 3) se separa de la tráquea y con el istmo se reseca extrayéndolo a través de la incisión cutánea axilar. Además, es posible que cirujanos experimentados realicen tiroidectomía total y disección bilateral del cuello central a través de un abordaje axilar unilateral, aunque la disección del lóbulo tiroideo contralateral y el nervio laríngeo recurrente (NLR) es un poco más difícil.

Cuando se extrae el espécimen, se comprueba la hemostasia del campo quirúrgico; se puede insertar un drenaje de succión a través de la axila. La cicatriz de la incisión axilar queda completamente cubierta[10, 11].

El abordaje transaxilar se usa generalmente para tiroidectomía de acceso remoto debido a la excelente exposición quirúrgica de la glándula tiroides y el cuello lateral.

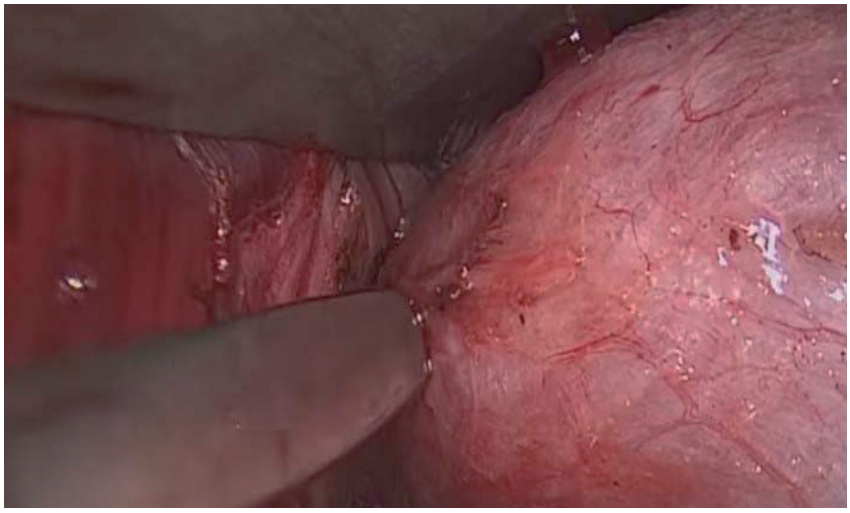


Foto 3. Exposición del lóbulo tiroideo por abordaje trasaxilar.

Abordaje bilateral axilo-mamario (BABA)

La tiroidectomía transaxilar robótica (TTR) también se puede realizar utilizando un abordaje axilo-mamario bilateral alternativo (BABA siglas en inglés) (Figura 1 y Foto 4). Fue desarrollado y popularizado por Youn y col.[12] y es actualmente una de las técnicas de tiroidectomía de acceso remoto más populares del mundo, particularmente en Corea[13].

Usando un abordaje de línea media, esta técnica proporciona una vista simétrica de ambos lóbulos tiroideos para una visualización y disección óptimas de las estructuras vitales. Este acceso a la línea media también permite un proceso de operación familiar para los cirujanos. La posición estándar es con ambos brazos ligeramente en abducción para insertar los trócares[12, 13].

El paso de formación del espacio de trabajo consiste en una incisión cutánea supra-areolar seguida de la creación de un túnel subcutáneo a lo largo de las líneas tangenciales dirigidas hacia el cuello. Bilateralmente se crea un plano sobre el tórax y el cuello. Esta es una fase crítica porque este procedimiento se realiza a ciegas, y se debe tener cuidado de no profundizar demasiado y dañar el parénquima mamario, o demasiado superficialmente, en la dermis, para no causar hematomas.

Los límites del espacio de trabajo son el nivel del cartílago tiroides por arriba y el borde medial del MECM lateralmente. Después de crear un espacio de trabajo adecuado, se colocan dos puertos de 10 mm sobre los márgenes supra-areolares bilaterales: se coloca un endoscopio a través del puerto mamario derecho de 10 mm y se utiliza el puerto mamario izquierdo de 10 mm para introducir los instrumentos quirúrgicos. Se insertan dos trócares de 5 u 8 mm a través de las axilas. Para mantener el espacio de trabajo se utiliza la insuflación de CO_2, a una presión de 5-6 mmHg (Foto 5).

La disección se continúa hasta la identificación de la tráquea, y aquí se determina el istmo, el cual se secciona y se diseca de la superficie anterior de la tráquea. El lóbulo tiroideo se separa del plano múscular infrahiodeos lateral y medialmente de la tráquea y del cartílago cricoides. A continuación, se disecan el polo superior e inferior de la glándula y se identifican y preserva el NLR y las glándulas paratiroides (GPT). El mismo procedimiento se repite en el lado opuesto para completar la tiroidectomía total. En la tiroidectomía robótica, así como en el abordaje cervical convencional, pueden producirse hematomas postoperatorios, lesión del NLR, hipocalcemia permanente o transitoria, lesiones traqueales y esofágicas. También se deben tener en cuenta las complicaciones específicas de la tiroidectomía robótica tales como quemaduras térmicas (debido a la necesidad de disección del amplio colgajo de piel), lesión del plexo braquial, lesiones de la vena yugular y parestesia anterior del tórax.

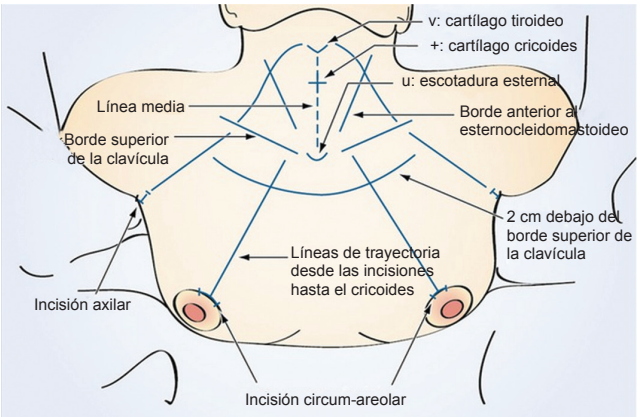


Figura 1. Dibujo que muestra puntos de referencia anatómicos para el abordaje BABA.

Fuente: Endoscopic and Robotic Thyroid Surgery. In: Terris D., Singer M. (eds) Minimally Invasive and Robotic Thyroid and Parathyroid Surgery. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9011-1_8



Foto 4. Foto del diseño preoperatorio del BABA.

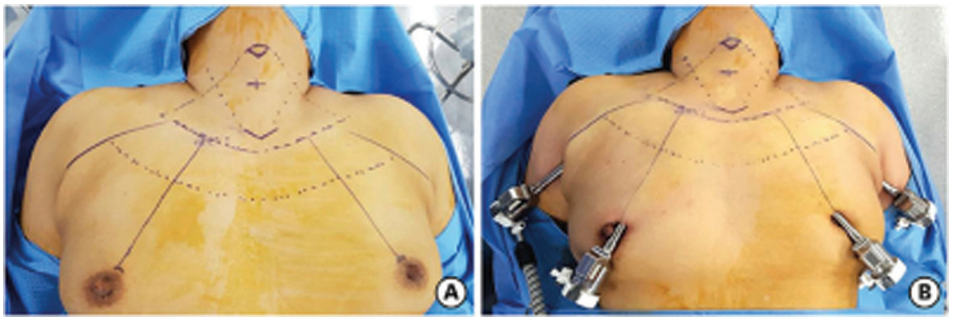


Foto 5. A) Puntos anatómicos; B) Colocación de trócares.

Abordaje retroauricular

Terris describió por primera vez el abordaje retroauricular o *lifting* facial modificado (Foto 6) para evitar las complicaciones asociadas con las técnicas transaxilares, principalmente debido a la distancia entre el sitio de acceso y la glándula tiroides, y el trayecto de aproximación al compartimiento tiroideo.

El paciente, bajo anestesia general, se coloca en decúbito supino con la cabeza girada ligeramente (30º) hacia el lado del procedimiento. Se hace una incisión en el surco retroauricular y se continúa dentro de la línea occipital del cabello. Usando visión directa, se eleva un colgajo musculocutáneo en el plano debajo del músculo cutáneo del cuello sobre el MECM, teniendo como limites superior el borde inferior de la mandíbula e inferior al manubrio esternal. El gran nervio auricular y la vena yugular externa son, entonces, identificados y preservados. Los músculos pretiroideos (omohioideo, esternohioideo y esternotiroideo) se disecan y retraen para exponer la glándula tiroides; posteriormente, se coloca un retractor externo para mantener el espacio de trabajo.

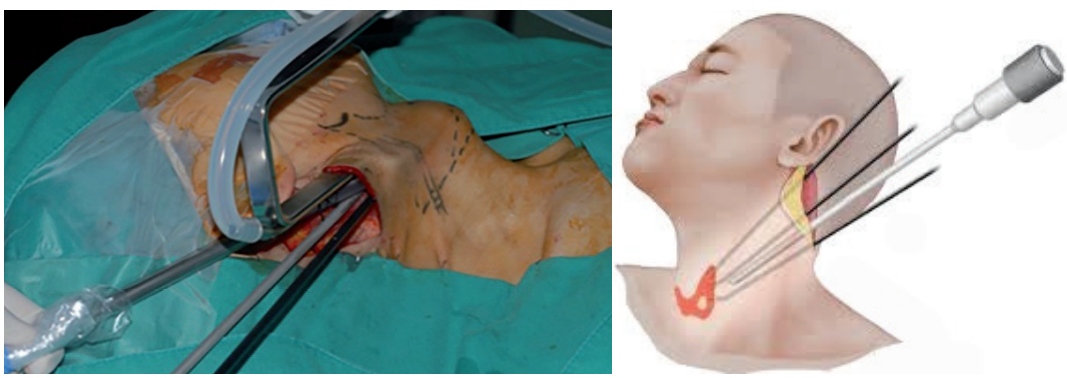


Foto 6. Foto del procedimiento y figura que muestran un abordaje retroauricular.
Fuente: Kyung Tae, Yong Bae Ji, Chang Myeon Song, Junsun Ryu. Robotic and Endoscopic Thyroid Surgery: Evolution and Advances. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2019 Feb;12(1):1-11.

Como en los procedimientos descritos anteriormente, se utiliza un endoscopio boca abajo de 30º y se introducen tres instrumentos robóticos a través de la incisión post-auricular, los disectores Maryland® (colocados en la mano no dominante), las pinzas Prograsp® y la tijera curva Harmónica (en la mano dominante). Para obtener un espacio de trabajo adecuado, normalmente es necesario tirar hacia atrás el MECM y el colgajo de piel lateralmente, utilizando un retractor de autorretención o un asistente.

La hemitiroidectomía por vía retroauricular comienza con la disección del polo superior y se procede como en una técnica abierta; el lóbulo

tiroideo se saca a través de la incisión[13]. La tiroidectomía total con este tipo de abordaje se realiza a través de dos incisiones retroauriculares separadas.

A pesar de que este tipo de abordaje reduce significativamente el campo de disección para la formación del espacio de trabajo, si se compara con el abordaje transaxilar, se asocia con algunas complicaciones específicas como la lesión de los nervios auricular mayor y marginal mandibular[14].

Abordaje transoral

El abordaje transoral (Figura 2 y Foto 7) fue descrito por primera vez por Witzel y col., quienes realizaron diez tiroidectomías transorales endoscópicas en modelos porcinos[16]. La primera serie robótica fue publicada por Lee y col., quienes presentaron los resultados del ensayo de tiroidectomía perióstica transoral en sujetos humanos[15].

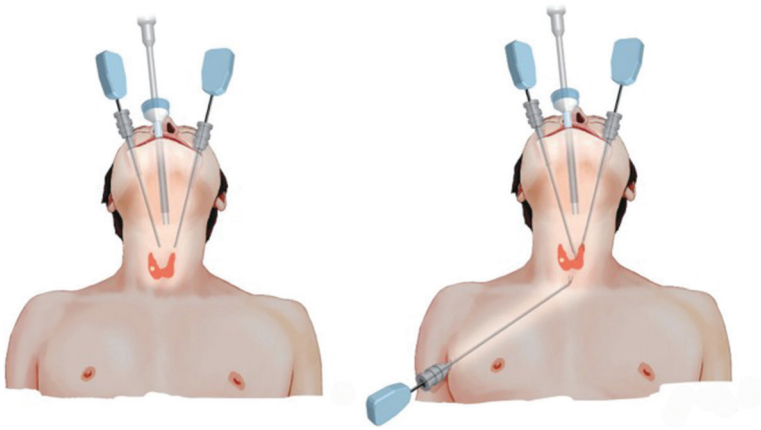


Figura 2. Dibujo que muestra el abordaje transoral.
Fuente: Kyung Tae, Yong Bae Ji, Chang Myeon Song, Junsun Ryu. Robotic and Endoscopic Thyroid Surgery: Evolution and Advances. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2019 Feb; 12(1): 1-11.

El paciente, bajo anestesia general, se coloca en decúbito supino con una ligera extensión del cuello. Se realiza una incisión horizontal de 1,5 a 2 cm al final del frenillo del labio inferior, seguida de incisiones laterales a cada lado de la incisión central, cerca de la comisura oral para no lesionar el nervio mentoniano.

A través de la incisión mayor se realiza un colgajo submentoniano con disección roma desde el borde de la mandíbula hacia el hueco supraesternal para separar el músculo cutáneo de los músculos infrahioideos. Posteriormente, se insufla dióxido de carbono a una presión de 6 mm Hg para mantener un espacio de trabajo que se completa con la

disección con instrumentos quirúrgicos introducidos por las incisiones laterales a la central. El sistema quirúrgico Da Vinci está acoplado con la cámara de 30º colocada en el centro del campo (incisión central), una pinza Maryland colocada en la mano no dominante (incisión lateral) y el bisturí Harmónico en la dominante (la otra incisión lateral) (Figura 2 y Foto 7). Se realiza una sección en la línea media del rafe para separar los músculos infrahiodoes. El istmo se divide con tijera ultrasónica y se retrae medialmente usando las pinzas Prograsp®, en la mano izquierda del cirujano durante la lobectomía derecha y en la mano derecha durante la lobectomía izquierda. El polo superior de la tiroides se dirige ínferomedialmente con las pinzas Prograsp®, y entonces los vasos tiroideos superiores se identifican y se ligan cerca de la glándula tiroides con las tijeras ultrasónicas. La GPT superior se determina durante la disección y se conserva. Después de la disección del polo superior, la glándula tiroides se retrae medialmente y el polo inferior se diseca de los tejidos peritiroideos. El nervio laríngeo recurrente se identifica con una disección roma suave en su punto de entrada y se lo sigue hacia abajo (Foto 8). Se identifica y conserva la GPT inferior. La arteria tiroidea inferior se liga cerca de la glándula tiroides mediante tijera ultrasónicas y se identifica y conserva todo el trayecto del nervio laríngeo recurrente. Finalmente, se diseca la glándula tiroides de la tráquea para completar la tiroidectomía. La glándula resecada se extrae por vía transoral del campo quirúrgico a través de la incisión en la línea media[15] (Foto 9).



Foto 7. *In vivo*, acoplamiento del instrumental en el abordaje transoral para tiroidectomía.

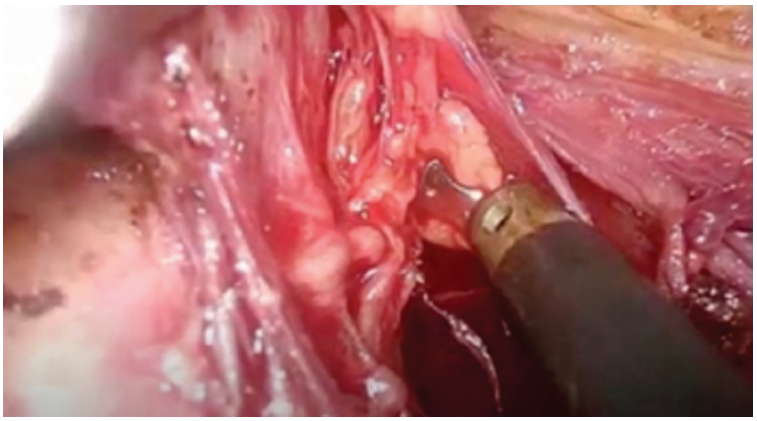


Foto 8. Disección del nervio laríngeo recurrente.



Foto 9. A) Separación de la glándula tiroides de la tráquea;
B) la cicatriz al final de la operación.

El abordaje transoral se considera una forma de verdadera cirugía endoscópica transluminal por orificios naturales (*Natural Orifice Translumi-nal Endoscopic Surgery*, NOTES) y es menos invasivo en términos de espacio de trabajo que otros tipos de tiroidectomía de acceso remoto. Facilita

la realización de la tiroidectomía total con respecto a los enfoques transaxilar y de *lifting facial* o retroauricular porque proporciona un acceso de línea media a ambos lóbulos tiroideos. También proporciona una vista operatoria de arriba hacia abajo. Por tanto, la disección ganglionar central del cuello se puede realizar fácilmente hasta el nivel VII. La técnica transoral ofrece la ventaja de acceder a la glándula tiroides desde un orificio natural con un abordaje de línea media que permite una excelente exposición de la glándula. Las principales desventajas de esta tecnica incluyen lesión del nervio mentoniano, incapacidad para controlar hemorragia masiva a través de una incisión intraoral y no poder realizar disecciones laterales del cuello.

Indicaciones

Los nódulos tiroideos, incluido el cáncer de tiroides papilar de bajo riesgo, se encuentran con mayor frecuencia en mujeres jóvenes. Naturalmente, este selecto grupo de pacientes es el más preocupado por su cosmética. Esto condujo en gran parte al desarrollo de la tiroidectomía endoscópica “sin cicatrices en el cuello”[16].

Las indicaciones de la tiroidectomía robótica o endoscópica se pueden cambiar y aumentar de acuerdo con la experiencia del cirujano, el estado de la enfermedad y el abordaje en sí. Es posible dividir factores relacionados con el paciente y factores relacionados con la patología tiroidea.

Al seleccionar pacientes para cirugía robótica de tiroides los factores relacionados con el paciente incluyen el hábito corporal delgado y la ausencia de exceso de grasa corporal a lo largo de la trayectoria del colgajo (excepto en el abordaje de *lifting facial)*. Los factores relacionados con la patología tiroidea incluyen: nódulo bien circunscrito ≤ 3 cm, lóbulo tiroideo <5-6 cm en la dimensión más grande y patología tiroidea subyacente sin evidencia de tiroiditis en la ecografía. También el carcinoma de tiroides diferenciado con extensión mínima o invasión extratiroidea a los músculos peritiroideo, e incluso con metástasis a ganglio linfático compartimento central o lateral, puede ser una indicación en centros quirúrgicos con experiencia.

En el abordaje transoral, el tamaño del tumor o de la propia glándula tiroides puede influir en la indicación quirúrgica porque es difícil extraer una pieza quirúrgica grande a través de una pequeña incisión oral.

Las contraindicaciones absolutas incluyen: extensión extratiroidea macroscópica, ganglios linfáticos metastásicos grandes, conglomerados con invasión de las estructuras circundantes, bocios subesternales grandes, antecedentes de cirugía o irradiación del cuello y metástasis a distancia[17,18]. Los bocios grandes con enfermedad de Graves o tiroiditis de

Hashimoto pueden ser contraindicaciones relativas debido al aumento del sangrado intraoperatorio y la fragilidad del tejido tiroideo.

Seguridad y factibilidad

Existe evidencia de nivel 2 (incluidos los centros del mundo occidental) para respaldar la seguridad, viabilidad y equivalencia del abordaje robótico con su contraparte abierta en términos de lesión del nervio laríngeo recurrente, hipoparatiroidismo y hemorragia[19].

A pesar de que existen muchos registros de la viabilidad y seguridad de la tiroidectomía de acceso remoto, las tasas de complicaciones son potencialmente mayores, especialmente durante la curva de aprendizaje y en el caso de cirujanos sin experiencia debido al desafío de la técnica quirúrgica. Se pueden encontrar las complicaciones graves habituales de la cirugía de tiroides, como lesión esofágica y traqueal, o vías respiratorias comprometidas debido a hematomas. Las complicaciones relacionadas con el dióxido de carbono, como la embolia gaseosa grave, pueden ocurrir en procedimientos que utilizan insuflación de ese gas[20]. Se necesita una selección correcta de pacientes para obtener resultados quirúrgicos exitosos.

Incluso pueden ocurrir complicaciones específicas; se ha informado de una lesión transitoria del plexo braquial en el abordaje robótico transaxilar[21], pero el riesgo puede reducirse mediante el posicionamiento correcto del brazo y el hombro. Además, la rama marginal del nervio facial puede dañarse en el abordaje post auricular de *lifting facial*, como resultado de la compresión del nervio por un instrumento robótico en un puerto postauricular estrecho[22]. La lesión del nervio mentoniano también puede darse en el abordaje transoral[23].

El resultado oncológico es un tema importante en el tratamiento del cáncer de tiroides y no debe descuidarse ni pasarse por alto en favor de los resultados estéticos o funcionales. Sin embargo, la literatura sobre resultados oncológicos (recidiva locorregional y supervivencia de la enfermedad) después de la tiroidectomía robótica o endoscópica es muy limitada.

Ventajas, desventajas, comparación con otras técnicas

A diferencia de la tiroidectomía endoscópica, la tiroidectomía robótica proporciona la capacidad de usar tres instrumentos robóticos al mismo tiempo, así como el escalado de movimientos finos, filtrado de temblores de manos, dispositivos innovadores con rango de movimiento extendido y educación quirúrgica[17, 24]. El uso de un tercer instrumento

robótico es muy significativo para obtener tracción contraria, lo que facilita la disección. Además, el procedimiento robótico no requiere un asistente para sostener la cámara, lo que aumenta la estabilidad del endoscopio. El resultado cosmético es la razón principal por la que los pacientes y cirujanos eligen la tiroidectomía robótica. El resultado estético es ciertamente superior en la tiroidectomía robótica que en la cirugía convencional[17, 25]. La satisfacción cosmética a largo plazo después de la cicatrización también es significativamente mayor en el abordaje transaxilar que en la tiroidectomía convencional[26]. Las principales críticas contra la tiroidectomía robótica son los costos adicionales, los tiempos quirúrgicos más largos y una curva de aprendizaje pronunciada. Algunos pacientes se han quejado de contractura asimétrica y en banda del cuello, la parte anterior del tórax y el área axilar, que podría deberse a retracción fibrótica de tejidos blandos y músculos[27, 28].

Consideraciones económicas

En general, se acepta que la cirugía de acceso remoto no es rentable, principalmente por el tiempo más prolongado que se necesita, en comparación con la tiroidectomía convencional.

En el caso de un procedimiento robótico, el aumento de los costos se deriva de factores adicionales, incluido el gasto de capital del sistema robótico (1,5-1,75 millones de dólares), el costo del servicio anual (>50.000 dólares), el mayor uso de instrumentos desechables, junto con la anestesia prolongada y los tiempos operatorios[29].

Cabot y col. compararon los costos de la tiroidectomía robótica transaxilar con el abordaje convencional en los Estados Unidos y reportaron un costo total más alto para la técnica transaxilar (13.087 frente a 9.028 dólares)[30]. Como en el caso de la cirugía abdominal, con respecto a la comparación entre la curva de aprendizaje robótica versus laparoscópica, se ha reportado una curva de aprendizaje más rápida para la tiroidectomía robótica en comparación con las técnicas endoscópicas convencionales. No obstante, es importante no olvidar que los pioneros de la cirugía robótica de tiroides adquirieron una experiencia invaluable con las técnicas endoscópicas antes de introducir el abordaje robótico. Se ha descrito una curva de aprendizaje de 40 a 45 casos para la tiroidectomía robótica transaxilar[31], un número que puede ser difícil de lograr para un cirujano en un período relativamente corto. Es posible que en un futuro cercano aumente la competencia con la entrada de empresas multinacionales de dispositivos médicos en el campo de la robótica quirúrgica para reducir los costos. Además, es deseable una centralización de los servicios de tiroidectomía robótica en los centros nacionales de gran volumen

para lograr una mayor reducción de costos. Esto también podría ayudar a los cirujanos a realizar su curva de aprendizaje más fácilmente con una disminución en el tiempo operatorio, el otro factor principal del costo.

Puede haber menos motivación para adoptar estas técnicas quirúrgicas más largas en ausencia de aumentos proporcionales en el reembolso[12]. La cirugía de tiroides transcervical tiene un excelente perfil de seguridad en manos experimentadas y también se puede realizar de manera eficiente. En tal escenario, las cirugías de acceso remoto más lentas, especialmente aquellas con el costo adicional del robot, pueden ser difíciles de justificar para todos los pacientes. Se necesitan más estudios para cuantificar el costo de cada técnica en comparación con el enfoque convencional y para determinar el verdadero valor que cada una puede proporcionar.

Comparación de técnicas robóticas

Todos los procedimientos de tiroidectomía de acceso remoto citados tienen sus ventajas y desventajas específicas.

Las principales ventajas del abordaje transaxilar son: la preparación de la etapa de consola, la facilidad para detectar el NLR, la posibilidad de realizar tiroidectomía total con disecciones centrales y laterales del cuello para el cáncer avanzado y, además, literatura bien establecida que demuestra seguridad y resultados. La invasión quirúrgica por elevación del colgajo cutáneo es mayor en el abordaje axilo mamario bilateral y transaxilar, y menor en el abordaje transoral, pero el espacio de trabajo es más amplio en el abordaje transaxilar, lo que facilita la inserción y manipulación de tres instrumentos robóticos o endoscópicos. El abordaje axilomamario bilateral y el transoral (abordajes “frontales”) facilitan la realización de tiroidectomía total con respecto a los abordajes transaxilar y de lifting facial.

Además, el transaxilar es el único abordaje que no viola el espacio entre el músculo cutáneo del cuello y los demás músculos infrahioideos, lo que podría resultar en una función deglutoria postoperatoria más favorable en comparación con los otros abordajes[32-35].

Algunas de las principales desventajas de este enfoque son los posibles riesgos de parestesia anterior del tórax y lesión del plexo braquial. Ha habido informes de hemorragias de gran volumen y lesiones en el esófago[21, 36, 37]. Se considera que la lesión del plexo braquial se puede evitar con la posición correcta del brazo con apoyo adicional. La parestesia anterior del tórax sobre el área clavicular es una consecuencia de la inevitable lesión de los nervios sensoriales del plexo cervical durante la formación del espacio de trabajo. En la mayoría de los casos,

la sensación de parestesia es solo temporal, pero en casos raros, puede ser permanente.

Se informa que la técnica retroauricular (*lifting* facial) es más fácil que el abordaje transaxilar cuando se opera en pacientes obesos[36]. Otra ventaja del abordaje retroauricular es la reducción del riesgo de lesión de los grandes vasos, el esófago o los nervios sensoriales anteriores del tórax, ya que estas estructuras no se afectan durante la formación del espacio de trabajo. Sin embargo, existen algunas desventajas en este enfoque: lesión de los nervios auricular mayor y mandibular marginal[14, 22, 36].

Las principales ventajas de la técnica transoral son las cicatrices completamente invisibles, el excelente acceso y exposición de ambos lóbulos tiroideos para la tiroidectomía total y un perfil de complicaciones más bajo en comparación con otros abordajes de acceso remoto. Las principales desventajas de esta técnica son la necesidad de antibióticos posoperatorios, posiblemente una estancia más prolongada y la imposibilidad de realizar disecciones laterales del cuello.

Independientemente del enfoque elegido, el resultado exitoso de la tiroidectomía robótica depende en gran medida de la selección cuidadosa del paciente y de la experiencia del cirujano.

Traducción de Ariel Sánchez

Bibliografía

1. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist 2007; 12: 20-37.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65: 5-29.
3. Pan JH, Zhou H, Zhao XX et al. Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2017; 31: 3985-4001.
4. Kyung T, Yong Bae J, Chang Myeon S, Junsun R. Robotic and endoscopic thyroid surgery: evolution and advances. Clin Exp Otorhinolaryngol 2019; 12: 1-11.
5. Paek SH, Kang KH. Robotic thyroidectomy and cervical neck dissection for thyroid cancer. Gland Surg 2016; 5: 342-51.
6. Zaidi N, Daskalaki D, Quadri P, Okoh A, Giulianotti PC, Berber E. The current status of robotic transaxillary thyroidectomy in the United States: an experience from two centers. Gland Surg 2017; 6: 380-4.
7. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. J Am Coll Surg 2000; 191: 336-40.
8. Kang SW, Chung WY, Park CS et al. Robot-assisted endoscopic surgery for thyroid cancer: experience with the first 100 patients. Surg Endosc 2009; 23: 2399-440.
9. Vanella S, Crocco A, Simone M et al. Minimally invasive thyroid surgery in thyroid disorders, Chapter 2. Open Access eBooks, 2019 .

10. Piccoli M et al. Transaxillary Thyroidectomy and Parathyroidectomy Updates in Surgery 2015. En: G. Spinoglio (editor). Robotic Surgery: Current Application and New Trends, (2): 15-21, 2015. Springer Verlag, Italia.
11. Chang EHE, Kim HY, Koh YW3, Chung WY. Overview of robotic thyroidectomy. Gland Surg 2017; 6: 218-28.
12. Choe JH, Kim SW, Chung KW et al. Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. World J Surg 2007; 31: 601-6.
13. Lee KE, Rao J, Youn YK. Endoscopic thyroidectomy with the da Vinci robot system using the bilateral axillary breast approach (BABA) technique: our initial experience. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2009; 19: e71-5.
14. Byeon HK, Kim DH, Chang JW et al. Comprehensive application of robotic retro auricular thyroidectomy: the evolution of robotic thyroidectomy. Laryngoscope 2016; 126: 1952-7.
15. Lee HY, You JY, Woo SU et al. Transoral periosteal thyroidectomy: cadaver to human. Surg Endosc 2015; 29: 898-904.
16. Garas G, Arora A. Robotic Head and Neck Surgery: History, Technical Evolution and the Future. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2018; 80: 117-24.
17. Tae K, Ji YB, Jeong JH, Lee SH, Jeong MA, Park CW. Robotic thyroidectomy by a gasless unilateral axillo-breast or axillary approach: our early experiences. Surg Endosc 2011; 25: 221-8.
18. Tae K, Ji YB, Cho SH, Lee SH, Kim DS, Kim TW. Early surgical outcomes of robotic thyroidectomy by a gasless unilateral axillo-breast or axillary approach for papillary thyroid carcinoma: 2 years' experience. Head Neck 2012; 34: 617-25.
19. Aidan P, Arora A, Lorincz B, Tolley N, Garas G. Robotic thyroid surgery: current perspectives and future considerations. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2018; 80: 186-94.
20. Kim KN, Lee DW, Kim JY, Han KH, Tae K. Carbon dioxide embolism during transoral robotic thyroidectomy: a case report. Head Neck 2018; 40: E25-8.
21. Kuppersmith RB, Holsinger FC. Robotic thyroid surgery: an initial experience with North American patients. Laryngoscope 2011; 121: 521-6.
22. Sung ES, Ji YB, Song CM et al. Robotic thyroidectomy: comparison of a postauricular facelift approach with a gasless unilateral axillary approach. Otolaryngol Head Neck Surg 2016; 154: 997-1004.
23. Kim HY, Chai YJ, Dionigi G, Anuwong A, Richmon JD. Transoral robotic thyroidectomy: lessons learned from an initial consecutive series of 24 patients. Surg Endosc 2018; 32: 688-94.
24. Song CM, Cho YH, Ji YB, Jeong JH, Kim DS, Tae K. Comparison of a gasless unilateral axillo-breast and axillary approach in robotic thyroidectomy. Surg Endosc 2013; 27: 3769-75.
25. Sun GH, Peress L, Pynnonen MA. Systematic review and metaanalysis of robotic vs. conventional thyroidectomy approaches for thyroid disease. Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 150: 520-32.
26. Yi YB, Song CM, Bang HS et al. Long-term cosmetic outcomes after robotic/endoscopic thyroidectomy by a gasless unilateral axillo-breast or axillary approach. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2014; 24: 248-53.
27. Kwak DH, Kim WS, Kim HK, Bae TH. A band-like neck scar contracture after bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy. Arch Plast Surg 2016; 43: 614-5.
28. Kim JH, Park JW, Gong HS. Axillary web syndrome after transaxillary robotic thyroidectomy. J Robot Surg 2014; 8: 281-3.

29. Inabnet WB. Robotic thyroidectomy: must we drive a luxury sedan to arrive at our destination safely? Thyroid 2012; 22: 988-90.
30. Cabot JC, Lee CR, Brunaud L et al. Robotic and endoscopic trans axillary thyroidectomies may be cost prohibitive when compared to standard cervical thyroidectomy: a cost analysis. Surgery 2012; 152:1016-24.
31. Lee J, Yun JH, Nam KH et al. The learning curve for robotic thyroidectomy: a multicenter study. Ann Surg Oncol 2011; 18: 226-32.
32. Lee J, Chung WY. Robotic surgery for thyroid disease. Eur Thyroid J 2013; 2: 93-101.
33. Lee J, Chung WY. Robotic thyroidectomy and neck dissection: past, present and future. Cancer J 2013; 19: 151-61.
34. Lee, J, Nah KY, Kim RM et al. Differences in postoperative outcomes, function, and cosmesis: open versus robotic thyroidectomy. Surg Endosc 2010; 24: 3186-94.
35. Son SK, Kim JH, Bae JS et al. Surgical safety and oncologic effectiveness in robotic versus conventional open thyroidectomy in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2015; 22: 3022-32.
36. Terris DJ, Singer MC, Seybt MW. Robotic facelift thyroidectomy: II. Clinical feasibility and safety. Laryngoscope 2011; 121: 1636-41.
37. Terris DJ, Singer MC, Seybt MW. Robotic facelift thyroidectomy: patient selection and technical considerations. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2011; 21: 237-42.

Capítulo 26

TRATAMIENTOS MÍNIMAMENTE INVASIVOS PARA LOS NÓDULOS TIROIDEOS: RADIOFRECUENCIA

Xavier Serres Créixams
José Miguel Escudero Fernández

Introducción

La ablación percutánea, guiada por ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), incluye tratamientos térmicos basados en la aplicación de diferentes fuentes de energía para producir frío o calor; y no térmicos (químicos) basados en la instilación de sustancias esclerosantes como por ejemplo el alcohol. Las técnicas de ablación térmica que aplican a la tiroides incluyen la radiofrecuencia, las microondas, el láser y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad. Cabe destacar que, en función de cómo aplicamos los ultrasonidos de alta intensidad, podemos generar calor, o bien producir fenómenos de cavitación (histotripsia).

La ablación percutánea de los nódulos tiroideos benignos, especialmente con radiofrecuencia, se ha convertido en una alternativa a la cirugía y al control clínico de la evolución del nódulo, que son las dos opciones más comunes. La supresión del estímulo con TSH con L-tiroxina no ha dado buenos resultados[1]. El radioyodo es una buena alternativa a la cirugía en los nódulos hiperfuncionantes[2].

Otra técnica de ablación percutánea es la alcoholización, muy útil en los nódulos quísticos[3] y como complemento, previo a la radiofrecuencia, en los nódulos mixtos[4] (Figura 1). La alcoholización también ha demostrado su gran utilidad en el tratamiento de la recidiva ganglionar en pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados con tiroidectomía y

vaciamiento ganglionar[5]. La ablación percutánea con láser, menos usada en la actualidad, se emplea en nódulos tiroideos benignos[6, 7] así como en adenopatías de carcinoma papilar de tiroides[8]. También se están empezando a usar microondas en nódulos tiroideos, pero la evidencia aún es escasa[9]. Los ultrasonidos focalizados de alta intensidad tienen un futuro prometedor ya que consiguen necrosis coagulativa sin necesidad de punción[10] para el tratamiento de nódulos tiroideos y adenopatías metastásicas.

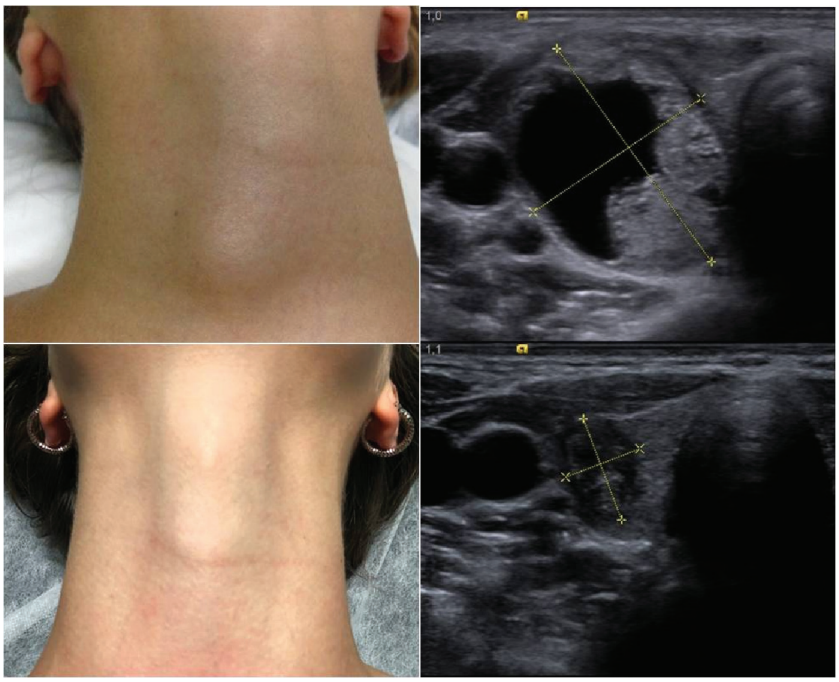


Figura 1. Nódulo mixto alcoholizado y posteriormente tratado con radiofrecuencia. Antes (arriba) y después de 35 meses (abajo).

La radiofrecuencia es la técnica más utilizada en la actualidad. Usa corriente alterna de alta frecuencia para calentar alrededor de la aguja a más de 60ºC, lo que produce la necrosis coagulativa de los tejidos. Fue implementada por primera vez por Baek y col. en los nódulos tiroideos benignos, y se está empezando a utilizar en carcinomas papilares en pacientes con riesgo quirúrgico y en adenopatías metastáticas[11]. En los siguientes apartados discutiremos las indicaciones, contraindicaciones, aspectos técnicos, resultados y complicaciones de la ablación por radiofrecuencia de nódulos tiroideos benignos, desde un punto de vista eminentemente práctico.

Indicaciones y contraindicaciones

La ablación por radiofrecuencia se usa en el tratamiento de nódulos sólidos, complementada con alcoholización previa si el componente quístico supera el 20% del volumen total. Está indicada en nódulos de crecimiento lento y en aquellos sintomáticos en forma de molestias al tragar, mover el cuello o los brazos, dolor, disfagia, disnea, disfonía o tos[12]. También se emplea en pacientes de alto riesgo quirúrgico, con comorbilidades que desaconsejen el hipotiroidismo derivado de la tiroidectomía total o por deseo del propio paciente. Puede llegar a convertirse en técnica de primera elección y, además, no impide una posterior cirugía al no comprometer el espacio peritiroideo.

Esta técnica se contraindica en pacientes con antecedentes familiares de cáncer tiroideo o neoplasias endocrinas múltiples. Se desaconseja también en aquellos pacientes con dispositivos implantables eléctricos o metálicos (la ablación por microondas podría ser una alternativa en estos casos), así como en los que sufren parálisis de la cuerda vocal contralateral al nódulo o crecimiento endotorácico.

Aspectos técnicos

Se trata de un procedimiento ambulatorio de aproximadamente 30-40 minutos (en función del volumen del nódulo) que se realiza bajo control ecográfico y anestesia local. Tras un período de observación de dos horas, el paciente es dado de alta.

Se usan agujas de 7 cm de longitud y grosor de 18G, con una punta activa de longitud fija (5, 7 o 10 mm) o variable (5-30 mm). La longitud de la punta activa define el diámetro de la esfera de ablación. Es importante tener presente este diámetro al calcular la separación entre la aguja y la cápsula para evitar dolor. Se debe dejar 1-2 mm por delante de la punta de la aguja, y una distancia lateral equivalente al radio de la esfera. Las agujas están refrigeradas internamente.

La potencia administrada por el generador de radiofrecuencia varía en función del diámetro de ablación de la punta activa. Se debe utilizar el modo continuo y empezar con potencias bajas e ir aumentando progresivamente controlando el efecto calorífico, visualizando, en tiempo real, la generación de vapor de agua que corresponde a la hiperecogenicidad alrededor de la punta activa. Se debe evitar que aumente demasiado la impedancia ya que nos indica una mayor carbonización y, por tanto, una probable menor reabsorción posterior del nódulo.

Acceso trans-ístmico[13,14]

El acceso trans-ístmico permite disponer de espacio intracapsular

para reposicionar la aguja sin necesidad de perforar nuevamente la cápsula. Además, permite alejarse del llamado "triángulo peligroso" por donde circulan los nervios recurrentes, delimitado por la pared medial del lóbulo tiroideo, la pared lateral de la tráquea y el esófago en los nódulos izquierdos o la musculatura cervical anterior en los derechos. Dichos nervios son difíciles de visualizar al estar comprimidos por el propio nódulo.

El punto de entrada por encima de la tráquea facilita la hemostasia por compresión con bolsa de gel frío.

En ocasiones, el istmo es delgado o muestra soluciones de continuidad que dificultan esta aproximación. Se ha de tener en cuenta la proximidad a estructuras vasculares peritiroideas durante la anestesia local o durante la inserción de la aguja. La técnica de hidrodisección con suero salino o la propia anestesia facilita el procedimiento[15].

La localización del nódulo define el punto de entrada en el istmo para facilitar la angulación de la aguja. Por ejemplo, en nódulos del polo inferior se introduce la aguja en el margen inferior del istmo (Figura 2).

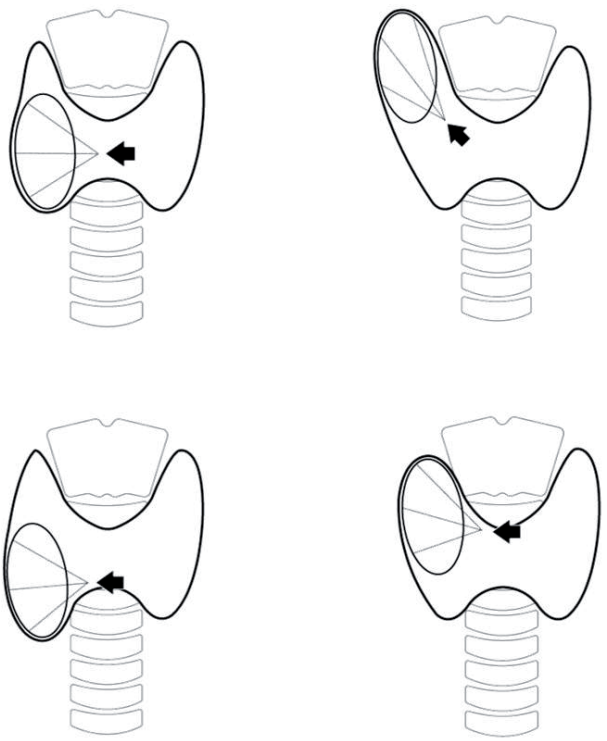


Figura 2. El acceso trans-ístmico se debe adecuar a la localización del nódulo.

Técnica del *moving-shot* [12, 16]

Desarrollada por Baek y col., tiene como objetivo la extirpación sistemática del nódulo tiroideo. Consiste en la sucesión de esferas de ablación desde la periferia del nódulo hasta el punto de entrada de la aguja en el nódulo, de manera que se superponen dichas esferas creando un cilindro de ablación que puede tener una forma arrosariada si no están suficientemente próximas (Figura 3). Se reposiciona la aguja para crear tantos cilindros de ablación como sea necesario para tratar la totalidad del nódulo. Para evitar dejar zonas triangulares periféricas infratratadas y sobretratar las zonas centrales es necesario crear cilindros de forma cónica, dejando mayor tiempo la aguja activa en la periferia que en el centro de la convergencia de los cilindros (Figura 4).

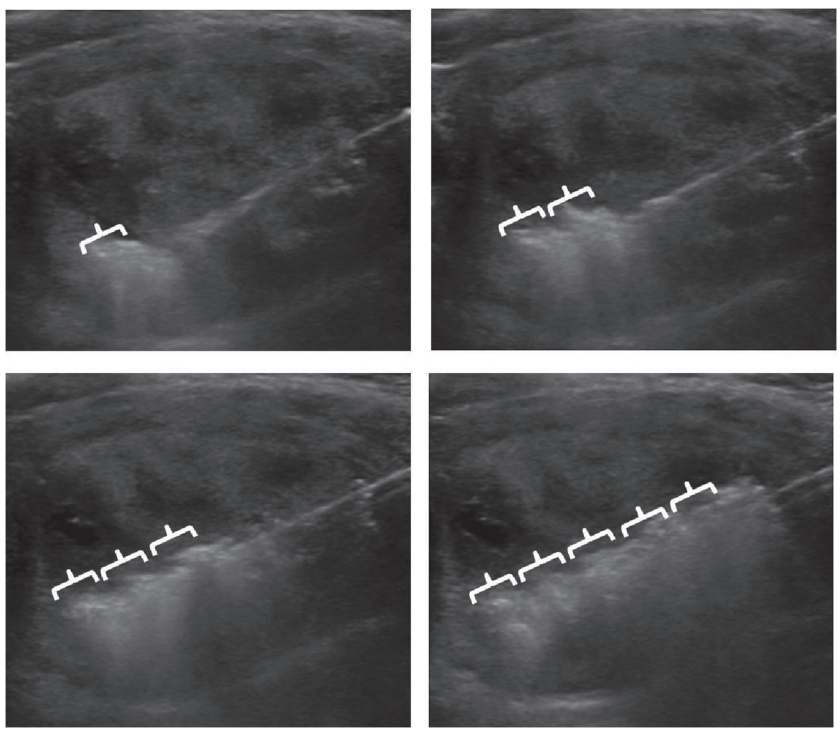


Figura 3. La técnica del *moving-shot,* descrita por Baek, consiste en posicionar la aguja en la periferia del nódulo y posteriormente activar el generador para ir calentando alrededor de la punta de la aguja a medida que se va retirando de forma paulatina, generando un cilindro de ablación. El efecto del calor y de la necrosis coagulativa se puede identificar con la hiperecogenicidad del vapor de agua producido.

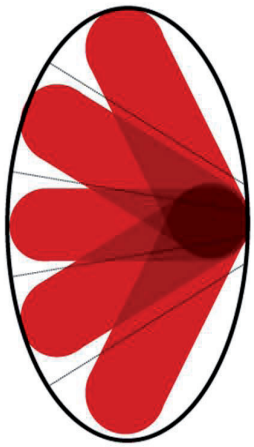


Figura 4. La técnica del *moving-shot* tiene dos inconvenientes potenciales, que son las áreas triangulares periféricas infratratadas y la sobreexposición central.

Los nódulos tiroideos tienen una morfología esférica u ovalada, de manera que tendremos que repetir el procedimiento en los diferentes planos que conforman la totalidad del volumen del nódulo. Para ello, podemos equiparar los planos del nódulo a los del planeta Tierra: la zona del ecuador, los trópicos y los casquetes polares ártico y antártico. Se suele empezar por el "ecuador" en la parte más profunda y medial y se tiene que tener en cuenta que la inclinación necesaria para llegar a los "polos" del nódulo puede hacer que el mango de la aguja choque contra la barbilla o el pecho del paciente.

Es importante mover la aguja únicamente cuando la veamos en toda su extensión hasta la punta. Para evitar la rotación del nódulo durante el procedimiento se tiene que evitar cambiar la trayectoria de la aguja cuando ésta está muy introducida. Se puede usar el transductor para fijar el nódulo.

Para evitar sangrados durante el procedimiento, se puede hacer una ablación inicial en la región proximal del nódulo, cerca del istmo, para coagular los vasos de esta región donde vamos a cambiar repetidamente la dirección de la aguja.

Contraste ecográfico endovenoso

La principal utilidad del contraste durante el procedimiento es la detección de las zonas "triangulares" infratratadas en la periferia de los nódulos (Figura 5) y confirmar la ablación completa del nódulo una vez finalizada la radiofrecuencia. En los nódulos ecógenos se pueden distinguir las zonas tratadas porque disminuyen de ecogenicidad. El contraste

ecográfico endovenoso también es útil durante el seguimiento posterior. En algunos nódulos se produce una hiperplasia de la zona periférica no tratada que aumenta de grosor al estar retraída por la parte central, necrosada y cicatricial.

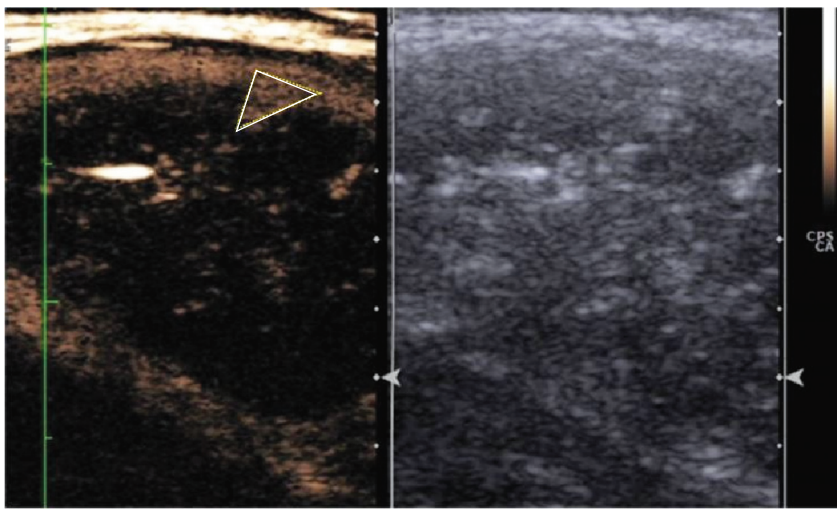


Figura 5. El contraste endovenoso nos permite detectar, al final del procedimiento, si hay alguna zona infratratada, como en este caso, de forma triangular.

Resultados

Tras la radiofrecuencia, el volumen del nódulo tiroideo se reduce progresivamente, especialmente en los primeros meses, hasta más de un 50% a los seis meses y hasta un 80%, aproximadamente, a los doce meses (Figura 6). La mejoría clínica se percibe desde el primer mes[17]. Los resultados publicados en la literatura quedan resumidos en la Tabla 1.

No existen datos concluyentes que definan qué nódulos responderán mejor a la radiofrecuencia. No obstante, la reducción de volumen es mayor en los nódulos con mayor componente quístico[18]. El índice de reducción de volumen al año puede ayudar a predecir el riesgo de recidiva del nódulo[19]. La mejoría del hipertiroidismo en los nódulos hiperfuncionantes es sólo del 81,8%, posiblemente debido a que la periferia del nódulo no suficientemente tratada todavía es funcionalmente activa[20].

En varios trabajos, los resultados son mejores que los que se obtienen con el láser[21]. No obstante, algunos artículos equiparan la eficacia del láser a la de la radiofrecuencia[22].

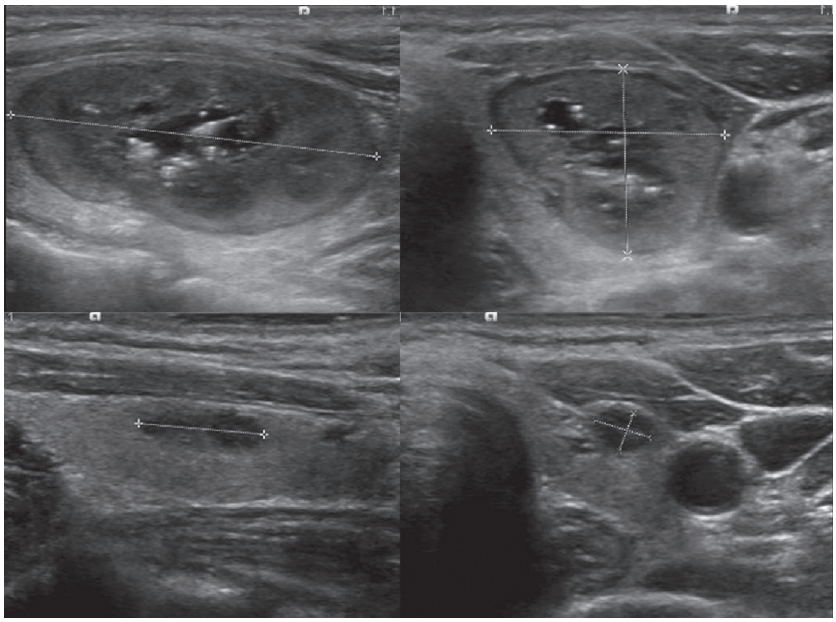


Figura 6. Nódulo tiroideo izquierdo que antes de la ablación tiene un volumen de 11,2 cc (arriba) y que al cabo de 24 meses de la ablación con radiofrecuencia tiene un volumen de 0,1 cc (abajo).

Complicaciones

Las complicaciones se deben al hecho de extender la ablación más allá del nódulo, hacia las estructuras anatómicas del cuello adyacentes a la glándula tiroidea. Si mantenemos la aguja siempre dentro del nódulo y respetamos las distancias de seguridad a la cápsula, las complicaciones son prácticamente inexistentes. Las más frecuentes son: el dolor, el sangrado peritiroideo y la parálisis del nervio recurrente[23]. Para evitar el dolor únicamente es necesario anestesiar la trayectoria de la aguja de la piel a la cápsula anterior tiroidea. Se aconseja tener una vía venosa disponible para analgesia. Para evitar el sangrado debemos identificar las venas cervicales anteriores y los vasos peritiroideos. Se aconseja una única punción de la cápsula y evitar que se rasgue por una deglución indebida con la aguja un poco introducida en la cápsula. Es necesario evaluar la movilidad de las cuerdas vocales mediante una laringoscopia indirecta o una ecografía antes de cualquier ablación. La parálisis bilateral medializa las cuerdas vocales con la consecuente necesidad de traqueotomía. La disfonía suele ser reversible.

También puede haber una lesión del nervio vago con una reacción vagal, una lesión del ganglio simpático cervical mediano con un síndrome

de Claude-Bernard-Horner (miosis, ptosis y enoftalmos), lesión del plexo braquial o rotura diferida del nódulo[23], complicación grave que se debe tratar con antibioticoterapia, corticoides y, a veces, tratamiento quirúrgico.

A pesar de la variedad de complicaciones que acabamos de mencionar, es importante destacar que éstas son poco frecuentes, y la mayor parte de los estudios reportan índices de complicaciones muy bajos (en torno al 3%, incluyendo las leves)[23]. La ablación por radiofrecuencia de nódulos tiroideos es, por norma general, una técnica segura y eficaz.

Tabla 1. Recopilación de porcentajes de reducción de volumen del nódulo tras ablación por radiofrecuencia

Referencia	VRR[a] 1 mes	VRR 3 meses	VRR 6 meses	VRR 1 año	VRR última visita	Sesión única?	Comentarios[b]
24			66.1 ± 18.7	74.3 ± 16.7		Sí	
25	49.1 ± 19.5	67 ± 18.4	79.7 ± 14.6			Sí	Sólidos (>50%)
26	49.7 ± 14.5		68.5 ± 13.5			Sí	Sólidos (>70%)
27	36.5 ± 2.9	57.3 ± 2.5	76.5 ± 2.7			Sí	
28	38.04 ± 17.04	57.44 ± 16.77	65.6 ± 18.61	72.56 ± 19.12		Sí	Sólidos (>30%)
13	58.2 ±	74.41 ±	84.79 ±			No	
29			48 ± 20.5	70.3 ± 16.2	75.9 ± 19	Sí	Nódulos bilaterales
30	46.5 ± 26.5	63.8 ± 27.4	69.3 ± 25	88.2 ± 10	72.98 ± 27.17	Sí	Nódulos >1 cm
18			70.3 ± 17.2	89.9 ± 10.2	93.5 ± 11.7	No	Nódulos >2 cm
31	54 ± 2.4			78.6 ± 2.0		Sí	Sólidos (>30%)
20	45.9 ± 22.1	64.1 ± 18.4	74.5 ± 15.7		81.7 ± 13.6	Sí	Nódulos autónomos
32	47	59	74			Sí	
33				76.4 ± 16.9		Sí	Nódulos autónomos
20			64.3			Sí	Nódulos >5 mL, sólidos (>80%)
34				84.8 ± 17.1		Sí	
35		67.6 ± 20.3	84.1 ± 13.5	89.6 ± 20.0	91.3 ± 12.6	Sí	Nódulos <2 cm, sólidos (>20%)
21			57 ± 21	62 ± 22		Sí	Sólidos (>30%)
36			93.5 ± 5.3			Sí	Quísticos (<10%)
37		51.21 ± 16.58				Sí	RFA bipolar

[a] VRR es el porcentaje de reducción de volumen del nódulo (por sus siglas en inglés, *Volume Reduction Ratio*).
[b] Los porcentajes indicados entre paréntesis corresponden a la porción de componente sólido en el nódulo.

Agradecimientos: Iciar Uriarte

Bibliografía

1. Bayani M, Amani M, Moazezi Z. Efficacy of levothyroxine on benign thyroid nodule. Caspian J Intern Med 2012; 3: 359-62.
2. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 331-5.
3. Kim YJ, Baek JH, Ha EJ et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: Efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. Eur Radiol 2012; 22: 1573-8.
4. Park HS, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Innovative techniques for image-guided ablation of benign thyroid nodules: Combined ethanol and radiofrequency ablation. Korean J Radiol 2017; 18: 461-9.
5. Kim SY, Kim SM, Chang H et al. Long-term outcomes of ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274: 3497-501.
6. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. Radiology 2004; 232: 272-80.
7. Spiezia S, Vitale G, Di Somma C et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxis nodular goiter. Thyroid 2003; 13: 941-7.
8. Mauri G, Cova L, Ierace T et al. Treatment of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma with percutaneous laser ablation. Cardiovasc Intervent Radiol 2016; 39: 1023-30.
9. Cui T, Jin C, Jiao D, Teng D, Sui G. Safety and efficacy of microwave ablation for benign thyroid nodules and papillary thyroid microcarcinomas: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2019; 118: 58-64.
10. Trimboli P, Pelloni F, Bini F, Marinozzi F, Giovanella L. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for benign thyroid nodules: 2-year follow-up results. Endocrine 2019; 65: 312-7.
11. Jeong SY, Baek JH, Choi YJ et al. Radiofrequency ablation of primary thyroid carcinoma: Efficacy according to the types of thyroid carcinoma. Int J Hyperthermia 2018; 34: 611-6.
12. Shin JH, Baek JH, Ha EJ, Lee JH. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: Basic principles and clinical application. Int J Endocrinol 2012: 919650.
13. Jeong WK, Baek JH, Rhim H et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: Safety and imaging follow-up in 236 patients. Eur Radiol 2008; 18: 1244-50.
14. Huh JY, Baek JH, Choi H, Kim JK, Lee JH. Symptomatic benign thyroid nodules: Efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session - Prospective randomized study. Radiology 2012; 263: 909-16.
15. Laeseke PF, Sampson LA, Brace CL et al. Unintended thermal injuries from radiofrequency ablation: Protection with 5% dextrose in water. Am J Roentgenol 2006; 186: S249-54.
16. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. Moving-shot versus fixed electrode techniques for radiofrequency ablation: Comparison in an ex-vivo bovine liver tissue model. Korean J Radiol 2014; 15: 836-43.
17. Hamidi O, Callstrom MR, Lee RA et al. Outcomes of radiofrequency ablation therapy for large benign thyroid nodules: A Mayo Clinic case series. Mayo Clin Proc 2018; 93: 1018-25.

18. Lim HK, Lee JH, Ha EJ et al. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. Eur Radiol 2013; 23: 1044-9.
19. Negro R, Greco G, Deandrea M, Rucco M, Trimboli P. Twelve-month volume reduction ratio predicts regrowth and time to regrowth in thyroid nodules submitted to laser ablation: A 5-year follow-up retrospective study. Korean J Radiol 2020; 21: 764-72.
20. Sung JY, Baek JH, Jung SL et al. Radiofrequency ablation for autonomously functioning thyroid nodules: A multicenter study. Thyroid 2015; 25: 112-7.
21. Cesareo R, Pacella CM, Pasqualini V et al. Laser ablation versus radiofrequency ablation for benign non-functioning thyroid nodules: Six-month results of a randomised, parallel, open-label, trial (LARA trial). Thyroid 2020; 30; 847-56.
22. Pacella CM, Mauri G, Cesareo R et al. A comparison of laser with radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules: A propensity score matching analysis. Int J Hyperthermia 2017; 33: 911-9.
23. Baek JH, Lee JH, Sung JY et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: A multicenter study. Radiology 2012; 262: 335-42.
24. Ahn HS, Kim SJ, Park SH, Seo M. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: Evaluation of the treatment efficacy using ultrasonography. Ultrasonography 2016; 35: 244-52.
25. Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign predominantly solid thyroid nodules: Prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. Am J Roentgenol 2010; 194: 1137-42.
26. Cesareo R, Pasqualini V, Simeoni C et al. Prospective study of effectiveness of ultrasound-guided radiofrequency ablation versus control group in patients affected by benign thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 460-6.
27. Faggiano A, Ramundo V, Assanti AP et al. Thyroid nodules treated with percutaneous radiofrequency thermal ablation: A comparative study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 4439-45.
28. Feroci F, Guagni T, Coppola A et al. Radiofrequency thermal ablation of benign thyroid nodules: The correlation between ultrasound nodule characteristics and results. Surg Innov 2020: 1553350620913134.
29. Hong MJ, Baek JH, Choi YJ et al. Radiofrequency ablation is a thyroid function-preserving treatment for patients with bilateral benign thyroid nodules. J Vasc Interv Radiol 2015; 26: 55-61.
30. Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: Initial clinical experience. Thyroid 2006; 16: 361-7.
31. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. Thyroid 2009; 19: 219-25.
32. Ugurlu MU, Uprak K, Akpinar IN et al. Radiofrequency ablation of benign symptomatic thyroid nodules: Prospective safety and efficacy study. World J Surg 2015; 39: 961-8.
33. Cervelli R, Mazzeo S, Boni G et al. Comparison between radioiodine therapy and single-session radiofrequency ablation of autonomously functioning thyroid nodules: A retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 90: 608-16.
34. Che Y, Jin S, Shi C et al. Treatment of benign thyroid nodules: Comparison of surgery with radiofrequency ablation. Am J Neuroradiol 2015; 36: 1321-5.

35. Cheng Z, Che Y, Yu S et al. US-guided percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for benign thyroid nodules: A prospective multicenter study. Sci Rep 2017; 7: 9554
36. Sung JY, Baek JH, Kim KS et al. Single-session treatment of benign cystic thyroid nodules with ethanol versus radiofrequency ablation: A prospective randomized study Radiology 2013; 269: 293-300.
37. Vorländer C, Kohlhase KD, Korkusuz Y et al. Comparison between microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation in benign thyroid nodules: differences in energy transmission, duration of application and applied shots. Int J Hyperthermia 2018; 35: 216-25.

Capítulo 27

NÓDULOS TIROIDEOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Fernando L. Dias
Fernanda Vaisman

La *American Thyroid Association* (ATA) define los nódulos tiroideos como "lesiones definidas en el tejido tiroideo, radiológicamente distintas del tejido del parénquima glandular que lo rodea". Con el fin de definir con mayor precisión el impacto de los cambios fisiológicos del crecimiento del paciente en el comportamiento de la enfermedad nodular y el cáncer de tiroides en la población infantil, la ATA definió a este grupo de pacientes como ≤18 años[1, 2].

Los nódulos tiroideos son poco frecuentes en niños y adolescentes, y afectan aproximadamente al 1-2% de esta población[3-5]. Los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de nódulos tiroideos en niños incluyen: irradiación previa en cabeza y cuello, género femenino, deficiencia de yodo, pubertad y antecedentes familiares o personales de enfermedad tiroidea[6, 7].

Curiosamente, ha habido un aumento en la incidencia de esta enfermedad a lo largo de los años. Si bien la razón de este aumento no se ha aclarado por completo, varios factores, incluyendo un aumento en los nódulos tiroideos incidentales descubiertos durante las estudios de imágenes no tiroideas de cabeza y cuello, la mayor vigilancia radiológica de los niños en riesgo de malignidad tiroidea (es decir, con antecedente de radioterapia del cuello por otras neoplasias malignas) parecen estar relacionada. Otros factores potencialmente asociados, como la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune, insuficiencia de yodo y radiación ionizante ambiental, aún no tienen un papel claramente determinado.

La enfermedad nodular en el grupo de edad pediátrica tiene características específicas y peculiares, y conlleva un mayor riesgo de malignidad en comparación con los nódulos tiroideos en adultos, razón por la cual numerosos autores los consideran una entidad clínica distinta[10]. En este grupo de edad, los nódulos tiroideos se han asociado con una posibilidad de malignidad que varía del 9,2 al 50% (media del 26%)[11, 12], bastante mayor en comparación con una incidencia de malignidad que va del 5 al 15% en la población adulta[13]. En niños y adolescentes, casi todos los tumores malignos son los denominados carcinomas bien diferenciados, siendo el carcinoma papilar el tipo histológico más frecuente (5-47%), y responsable de aproximadamente el 72% de todos los cánceres en la infancia[14].

En comparación con los tumores malignos de tiroides en adultos, los de la población pediátrica son más grandes y tienen una mayor incidencia de metástasis linfáticas y a distancia, además de tener mayores tasas de recurrencia. Sin embargo, a pesar del comportamiento biológico más agresivo de la enfermedad inicial, el pronóstico para la supervivencia general es mejor en comparación con el cáncer de tiroides en adultos[10].

Debemos tener en cuenta que varias enfermedades no tiroideas como los abscesos, las malformaciones vasculares, la glándula tímica ectópica y los quistes del conducto tirogloso pueden simular nódulos en las glándulas tiroides de los niños. Del mismo modo, la tiroiditis de Hashimoto puede ser responsable de cambios estructurales en la glándula, simulando una enfermedad nodular[15].

El diagnóstico de enfermedad tiroidea nodular en niños y adolescentes presupone una evaluación clínica detallada que debe incluir un examen físico cuidadoso, antecedentes personales y familiares para determinar la presencia de factores de riesgo de enfermedad maligna. La evaluación de laboratorio y radiológica desempeña un papel fundamental en el algoritmo de diagnóstico, ya que la ecografía por ultrasonido (US) se considera la primera prueba de diagnóstico que se solicita para todos los pacientes. La US con elastografía, recientemente introducida en el arsenal propedéutico, puede agregar información consistente sobre la naturaleza del nódulo. Sin embargo, la aspiración con aguja fina (PAAF) sigue siendo el examen más importante en la evaluación diagnóstica de la enfermedad tiroidea nodular y en la definición del riesgo de malignidad. Otros métodos de imagen como la gammagrafía tiroidea (con yodo radiactivo o con MIBI-Tc^{99m}), la tomografía computarizada (CT), la resonancia magnética (MRI) y la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG-PET), aunque no se solicitan habitualmente para la evaluación inicial de la enfermedad nodular, ni en todos los casos de cáncer de tiroides, pueden proporcionar información adicional en casos o situaciones excepcionales[10].

Los avances recientes descritos en la literatura incluyen sistemas para clasificar los resultados de la US, lo que permite ser más precisos para seleccionar los pacientes que deberán someterse a PAAF. La clasificación del Sistema Bethesda obtenida del informe de la PAAF categoriza el riesgo de malignidad de los nodulos tiroideos.

Epidemiología y Etiopatogenia

En comparación con las neoplasias que se encuentran con mayor frecuencia en las poblaciones pediátricas, como la leucemia, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas, el cáncer de tiroides puede considerarse raro, ya que afecta a aproximadamente 1 de cada 1.000 o 2.000 niños en los Estados Unidos. Por otro lado, el cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más común del sistema endocrino, que corresponde a aproximadamente el 6% de los cánceres en niños[16].

Los datos de registros de cáncer de la *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) de los EE. UU. revelan que los nuevos casos estimados de cáncer de tiroides para 2019 fueron de alrededor de 52.070 (1,8% en pacientes <20 años), mientras que las muertes atribuidas a este cáncer llegó a 2.170 pacientes (0,1% en pacientes <20 años)[10]. El cáncer de tiroides es más común en mujeres (6,4 por 100.000 en mujeres en comparación con 2,5 en hombres), además de una predilección por los pacientes asiáticos, seguidos por caucásicos y negros, respectivamente[17]. La incidencia del cáncer de tiroides en la población infantil es controvertida. Dermody y col.[18], utilizando datos de los registros SEER del Instituto Nacional del Cáncer de 2007 a 2012, observaron que a pesar del crecimiento anual de este cáncer en alrededor del 1%, su incidencia en la población pediátrica se mantuvo estable, estimada en 0,59 por 100.000 pacientes, además de tener una relación mujer/varón de 4:1.

Otros autores, sin embargo, han identificado un crecimiento de 4,6% en el cáncer de tiroides infantil de 1996 a 2016[19, 20]. Tal crecimiento ocurrió en línea con la mayor incidencia de carcinoma papilar, particularmente en mujeres y en adolescentes. Los autores atribuyen este aumento al desarrollo de técnicas de imagen más sensibles, además del rendimiento mejorado de la recolección de muestras citológicas por medio de la PAAF[10].

La exposición a radiación ionizante (inhalada, ingerida o ambiental / terapéutica) y la predisposición genética constituyen el grupo de factores de riesgo identificables para malignidad y asociados con el cáncer de tiroides en niños y adolescentes[20]. El efecto tumorigénico de la radiación ionizante cuando se aplica a las células foliculares de la tiroides se asocia con todas las dosis aplicadas. Se calcula una asociación lineal del riesgo de malignidad en situaciones de exposición de hasta 20 Gy, seguida de

una tendencia a reducir el riesgo asociado con dosis >20 Gy, probablemente debido al efecto esclerótico producido por dosis de radiación más altas[20-22]. El riesgo de desarrollar nódulos tiroideos, así como cáncer de tiroides, aumenta en los primeros cinco años después de la exposición a la radiación, y continúa creciendo en aproximadamente un 2% por año hasta un nivel de posibilidades 70 veces mayor en el período entre la tercera y cuarta décadas después de la exposición[23, 24].

Se considera que los niños menores de diez años en el momento de la exposición y las niñas corren un alto riesgo de desarrollar cáncer de tiroides, y también se observa una reducción en el mismo riesgo después de los 16 años[25]. Sin embargo, no hay consenso con respecto al comportamiento biológico del cáncer papilar de tiroides (CPT) inducido por radiación; si es más, menos o igualmente agresivo en comparación con el CPT no inducido por radiación en niños[20]. Tampoco hay consenso en la literatura con respecto al monitoreo y vigilancia de niños y adolescentes expuestos a radiación ionizante. Sin embargo, parece razonable comenzar un seguimiento anual por US, dentro de los primeros cinco años después de la exposición a la radiación, en un esfuerzo por detectar nódulos sospechosos en su etapa más temprana[20].

Las formas sindrómicas de cáncer de tiroides, donde hay una predisposición genética familiar para el desarrollo de nódulos y cánceres de tiroides, además de otros tumores incluyen: síndrome tumoral de hamartomas (PHTS), homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), poliposis adenomatosa familiar (PAF), síndrome de DICERT, complejo de Carney y neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2)[20].

El riesgo de desarrollar neoplasias en pacientes con estos síndromes varía de aproximadamente 10% en FAPs, a 16% en enfermedades contenidas en DICERT 1, y 35% en PHTS. En DICERT 1, el riesgo de desarrollar un cáncer tiroideo bien diferenciado temprano aumenta en pacientes tratados con quimioterapia por neoplasias pleuropulmonares[20, 26]. El riesgo de desarrollar un carcinoma medular de tiroides (CMT) en los síndromes de NEM 2 está directamente relacionado con la reorganización específica durante la transfección del protooncogen en el codón RET. Sin embargo, el desarrollo de CMT en los síndromes NEM 2B es esperable que ocurra en el primer año de vida[27, 28].

El cáncer de tiroides familiar no medular (CTFNM), está definido por la presencia de dos o más parientes cercanos (Primer grado) con CPT o cáncer folicular, sin riesgo asociado de neoplasias no tiroideas[29, 30]. Al igual que con los cánceres esporádicos, el CPT es más frecuente que el folicular, y corresponde a más del 85% de todos los CTFNM. Su transmisión tiene un patrón autosómico dominante, aunque su *locus* germinal no se ha identificado hasta la fecha[31]. El seguimiento y la vigilancia para pacientes

con nódulos tiroideos en síndromes y miembros de familias con CTFNM deben comenzar durante la edad pediátrica, ya que en ella la enfermedad nodular y el cáncer de tiroides pueden desarrollarse temprano[32].

Además de los factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad nodular y cáncer de tiroides en niños y adolescentes, podemos incluir el estado de la ingesta de yodo, así como la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves)[33, 34]. El yodo en exceso o en deprivación ha sido estudiado en el proceso de tumorigénesis del cáncer de tiroides. Datos recientes sugieren que la deficiencia de yodo actúa como un iniciador débil, pero como un fuerte promotor de cáncer diferenciado de tiroides, particularmente el folicular, aparentemente debido a la exposición prolongada de los tirocitos a altos niveles de TSH[35].

Evaluación clínica

Al igual que en los adultos, los nódulos tiroideos en niños y adolescentes generalmente se descubren durante el examen físico de rutina en un consultorio pediátrico, o mediante un autoexamen realizado por el propio paciente, o como una observación incidental durante un estudio por imágenes que incluye el tercio bajo del cuello. La mayoría de estos nódulos (alrededor del 75%) es asintomática[14, 36, 37].

Una anamnesis detallada, así como la recopilación de antecedentes familiares, son cruciales para determinar la presencia de posibles factores de riesgo (antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, deficiencia de yodo, exposición a la radiación, antecedentes de enfermedad tiroidea previa o de TSH elevada, sexo, raza, edad, así como la presencia de varios síndromes genéticos) es obligatoria. La presencia de signos de compresión (disfagia, ronquera, dificultad respiratoria) son fuertemente indicativos de enfermedad nodular maligna[10].

Los signos clínicos de hipertiroidismo incluyen taquicardia, cambios en la presión arterial, pérdida de peso asociada con aumento del apetito, intolerancia al calor, sudoración, diarrea y, posiblemente, exoftalmos. En casos de hipofunción glandular, los signos y síntomas más comúnmente vistos son bradicardia, disminución de los niveles de presión arterial, disminución del apetito asociada con aumento de peso, hiperhidrosis, estreñimiento y, finalmente, temblores[38]. En promedio, los signos y síntomas descritos tienen una duración aproximada de seis meses, antes del diagnóstico de enfermedad nodular[14]. Scholz y col. describieron aspectos particulares sobre la prevalencia de mujeres en la enfermedad nodular de pacientes pediátricos[39]; encontraron una disminución en el índice femenino/masculino de 1,25/1 en niños menores de 10 años, y un aumento en

la incidencia de nódulos benignos y malignos en pacientes adolescentes (12 a 16 años de edad). Estos autores observaron además una mayor incidencia de malignidad en niños más pequeños (48% en niños <10 años), en comparación con niños mayores (33% en niños >10 años). Sin embargo, otros autores entienden que el aumento de las hormonas sexuales en la pubertad, particularmente en mujeres, contribuiría al proceso de malignización de nódulos tiroideos en esta población pediátrica[2, 40, 41].

El examen físico especializado debe contener información sobre la ubicación, el tamaño, la consistencia y la movilidad de los nódulos. Debe tenerse en cuenta que el tamaño del nódulo es crucial para su identificación durante la palpación de la glándula; por lo general, los nódulos >1 cm son palpables. También se debe registrar la textura de la glándula, así como las quejas de dolor (asociadas o no con la palpación), cualquier cambio observado en transcurso del tiempo, el crecimiento y la posible fijación de la glándula a las estructuras adyacentes. Los nódulos >1,5 cm, endurecidos, y especialmente aquellos que presentan fijación a estructuras vecinas, deben llamar la atención sobre la posibilidad de malignidad[20, 42]. Además de registrar las características de la enfermedad nodular, se deben examinar los ganglios linfáticos cervicales en ambos lados (compartimientos central y lateral) para identificar posibles metástasis linfáticas. El cáncer de tiroides en niños y adolescentes se asocia con metástasis linfáticas regionales en 27-83% de los casos[43, 44].

Los hallazgos del examen físico relacionados con los síndromes genéticos se deben evaluar e informar cuidadosamente. El PHTS se asocia con macrocefalia, lipomas, malformaciones vasculares, pequeños tumores cutáneos benignos de la cara y el cuello (tricolemomas), presencia de papilomas o fibromas de la mucosa oral, además de pecas en el glande o la vulva. Tanto el complejo de Carney como la PAF están asociados con máculas hiperpigmentadas en lugares poco frecuentes, como la comisura interna de los ojos, los labios y la mucosa oral. El síndrome NEM 2B se asocia con xeroftalmia (producción de lágrimas reducida o ausente), hábito marfanoide (observado en el grupo de edad de 5 años), además de neuromas de la mucosa oral (que se encuentran más comúnmente en los labios y la lengua)[20, 36].

En términos generales, los pacientes que se consideren con alto riesgo de neoplasia maligna deben someterse a una evaluación clínica y física especializada anual, seguida de un examen de imagen (generalmente US).

Rutina Diagnóstica (laboratorio e imágenes)

Al igual que en pacientes adultos, la precisión diagnóstica de la enfermedad nodular tiroidea en niños se implementa mediante pruebas de

laboratorio (incluidas las pruebas de función tiroidea), ultrasonido, aspiración con aguja fina (PAAF) para citología con o sin análisis genético y, eventualmente gammagrafía, tomografía computarizada y resonancia magnética[14].

La rutina de laboratorio en la evaluación de la enfermedad nodular en la infancia incluye la medición de TSH, T3, T4, anticuerpos antiTPO y antiTg, además de calcitonina (esta última en casos seleccionados). La medición de la TSH sérica debe ser parte de la evaluación inicial del paciente en todos los casos[45]. La T3, la T4 y los anticuerpos no se solicitan de manera rutinaria, a menos que se sospeche hiperfunción de la glándula, mientras que la medición de calcitonina se limita a pacientes con alto riesgo de carcinoma medular (es decir, los que son portadores de una mutación identificada). En pacientes pediátricos no se ha establecido la utilidad de la dosificación preoperatoria de tiroglobulina para la evaluación del riesgo de cáncer de tiroides. Hay otras variables que pueden provocar la elevación de este marcador, incluidos el exceso o la deficiencia de yodo y la tiroiditis[45]. En los pacientes en que por casualidad se haya incluido la medición de calcitonina sérica, es importante tener en cuenta que existe un aumento fisiológico en sus niveles al nacer (alrededor de 30 pg/ml), el que disminuye con el tiempo, para estabilizarse en niveles normales alrededor de los tres años de edad[47].

Finalmente, en casos confirmados de cáncer de tiroides, las mediciones de Tg y calcitonina basal serán útiles como marcadores bioquímicos tumorales para su uso en el postoperatorio como parámetros para el seguimiento del paciente. La prueba de calcitonina estimulada (por Ca^{++} o pentagrastina) puede ser de gran utilidad cuando el valor basal está cerca de los límites superiores de lo normal (15-50 ng/l) y para la detección de enfermedad residual o recurrencia después de la cirugía por CMT en pacientes con bajos niveles basales[14].

Los estudios de imágenes para los nódulos tiroideos son una parte integral de su algoritmo diagnóstico. La US, por sus características no invasivas y de bajo costo, y por su alta sensibilidad, es el examen preferible para la evaluación diagnóstica de la enfermedad nodular tiroidea en niños. El informe debe contener información sobre el tamaño y la ubicación del nódulo, además de una descripción detallada de sus características ecográficas, incluida la composición del nódulo (sólido, quístico, heterogéneo, espongiforme), ecogenicidad (hiper, iso, hipoecoico), descripción de los márgenes (liso, lobulado, mal definido, halo, extensión extragladular), presencia y tipos de calcificación, forma, si es más alto que ancho, así como las características de su vascularización (generalmente usando los criterios de Chammas y col.)[48].

Las características ecográficas de sospecha de malignidad incluyen hipoecogenicidad, márgenes irregulares, presencia de microcalcificaciones,

aumento del flujo sanguíneo intranodular, así como la identificación de anomalías en los ganglios linfáticos centrales y laterales[2, 38, 49]. Estas características de riesgo determinarán si se requiere o no la complementación de PAAF guiada por US[1]. La ecografía se solicitará en todos los nódulos con más de 10 mm en la población pediátrica (a menos que sean puramente quísticos), y en nódulos con un tamaño entre 5 y 10 mm que presenten patrones de sospecha de malignidad. La PAAF guiada por ecografía también debe realizarse en los ganglios linfáticos con signos sospechosos (clínicos o de imágenes), realizando una medición de Tg en el lavado de la aguja de punción[36]. Debido a la alta incidencia de metástasis linfáticas en el compartimento central en el momento del diagnóstico (> 50%), además de un 23% de posibilidad de compromiso del compartimento lateral en pacientes pediátricos con cáncer papilar, la evaluación ecográfica de los compartimentos linfáticos centrales y laterales es de gran importancia para determinar una posible malignidad en este grupo de pacientes.[2, 50, 51].

Tabla 1. Características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos (modificado de ref. 10)

	Características	**Riesgo estimado de malignidad**
Sospecha alta	Nódulo hipoecoico sólido o componente sólido hipoecoico de un nódulo quístico con una o más de las siguientes características: márgenes irregulares (infiltrativo, microlobulado); microcalcificaciones; más alto que ancho; calcificaciones en aro con pequeño componente extrusivo de tejidos blandos; evidencia de extensión extratiroidea	>70-90%
Sospecha intermedia	Nódulo sólido hipoecoico, con márgenes bien definidas, sin microcalcificaciones, extensión extratiroideana o forma más alta que ancha	10-20%
Sospecha baja	Nódulo sólido isoecoico o hiperecoico, o nódulo parcialmente quístico con áreas sólidas excéntricas, sin microcalcificaciones, márgenes irregulares, extensión extratiroidea o forma más alta que ancha	5-10%
Sospecha muy baja	Nódulos espongiformes o parcialmente quísticos, sin las características ecográficas descriptas anteriormente	<3%
Benignos	Nódulos puramente quísticos (sin componente sólido)	<1%

Richman y col.[40] publicaron la serie más grande y más detallada, que incluye 404 nódulos en 314 niños. Los autores demostraron que la mayoría de los criterios utilizados para identificar nódulos sospechosos en adultos, también confería un riesgo similar de malignidad en los niños. Destacaron la presencia de microcalcificaciones, márgenes irregulares, forma más alta que ancha, además de la presencia de ganglios linfáticos sospechosos, como las características principales del cáncer de tiroides en los niños. Al igual que en los adultos, los nódulos solitarios aumentaron el riesgo de malignidad y, a diferencia de los adultos, los nódulos grandes eran altamente sospechosos de malignidad. Es de destacar que los autores no consideraron el Doppler color de los nódulos como útil como criterio de malignidad.

La elastografía es una técnica de imagen no invasiva utilizada en la ecografía, que mide las propiedades mecánicas (elasticidad) de los tejidos. La elastografía por US se introdujo como un método de imagen capaz de reducir la subjetividad en el diagnóstico clínico e imagenológico de la enfermedad tiroidea nodular. La información proviene del movimiento del tejido en respuesta a la aplicación de presión con el transductor. La firmeza del nódulo se correlaciona con el riesgo de malignidad[41]. A pesar del creciente número de estudios que evalúan el valor diagnóstico del método en adultos, solo un pequeño número de artículos se han centrado en el uso de esta técnica en niños. La incomodidad causada por la compresión requerida para realizar el examen puede explicar su aplicación limitada en la población infantil. Sin embargo, algunos autores pudieron observar la asociación de una mayor elasticidad nodular con un menor riesgo de cáncer, adjudicando al método un alto valor predictivo negativo al analizar un número significativo de pacientes[38, 52].

Tabla 2. Diferencias entre nódulos tiroideos de niños y adultos (modificado de ref. 10)

Característica	Niños	Adultos
Epidemiología[4, 5]	Menos común. Prevalencia de nódulos: 0,2-5% Mayor probabilidade de malignidad (25%)	Más común. Prevalencia de nódulos: 19-35% Menor probabilidad de cáncer (10%)
Histología / estadio[3]	Mayor incidencia de extensión a ganglios regionales, extensión extratiroidea y metástasis pulmonar	Menor incidencia de compromiso ganglionar, extensión extratiroidea y metástasis pulmonar

(Continúa)

Pronóstico[11]	Sobrevida libre de progresión más probable en niños Tasa de mortalidad ~0,1% en pacientes con edad <20	Sobrevida libre de progresión menos probable en adultos Tasa de mortalidad hasta 27,4% en pacientes entre 75 y 84 años
Molecular[3]	Mayor prevalencia de rearreglos genéticos y menor frecuencia de mutaciones puntuales en los proto-oncogenes implicados en CPT	Menor prevalencia de rearreglos genéticos y mayor frecuencia de mutaciones puntuales en los proto-oncogenes implicados en CPT
	Las mutaciones BRAF son anormalidades menos comunes en niños con CPT	Las mutaciones BRAF son anormalidades más comunes en el CPT de adultos (36-83% de los casos)
	Los rearreglos RET/CPT son más comunes en CPT de niños	Los rearreglos RET/CPT son menos comunes en el CPT de adultos
Características ultrasonográficas[8, 25-29]	La tasa de malignidad aumenta con el aumento de tamaño del nódulo	El tamaño del nódulo no está asociado a mayor riesgo de malignidad
	El análisis con Doppler Color no es útil en la identificación de cáncer de tiroides	El análisis con Doppler Color es útil en la identificación de cáncer de tiroides
	Los pacientes con historia de alteraciones ultrasonográficas previas presentan mayor riesgo de malignidad	La historia de alteraciones ultrasonográficas no es factor de riesgo de malignidad
	La variante esclerosante difusa de CPT, con abundantes microcalcificaciones, es más común en niños	La variante esclerosante difusa de CPT, con abundantes microcalcificaciones, es menos común en adultos

Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF)

La evaluación citológica por PAAF es el mejor método para diferenciar entre malignidad y benignidad en la enfermedad tiroidea nodular. Este método de diagnóstico ha sido la herramienta más importante en la

evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos en adultos, y la literatura reciente ha demostrado su efectividad en la población pediátrica, con una precisión, sensibilidad y especificidad reportadas del 99%, 94% y 100%. respectivamente[53].

Las interpretaciones de la PAAF siguen los criterios establecidos por el sistema Bethesda para informar la citopatología tiroidea. Aparte de las interpretaciones de los diversos estudios publicados sobre el tema, el riesgo de malignidad en los nódulos infantiles en las categorías no diagnósticas (Bethesda I), benignas (Bethesda II), sospechosas / malignas (Bethesda V y VI) es equivalente al de adultos con 0% (0-10% de variación), 5-8% (0-16% de variación) y 100% (40-100% de variación para Bethesda V, y 100% para Bethesda VI). Sin embargo, varios estudios sugieren diferencias para las categorías Bethesda III y IV en comparación con los adultos, con un riesgo de malignidad de hasta 40% (rango 13-43%). Los resultados de los aspirados considerados no concluyentes parecen estar asociados con un mayor riesgo de malignidad en niños en comparación con adultos, en el orden del 28% versus 6-30% para resultados atípicos o lesión folicular de origen indeterminado (AUS/FLUS), y 58% *versus* 10-40% para neoplasias foliculares / células de Hürthle (o alta sospecha de neoplasia folicular [SNF]), respectivamente[10]. Sin embargo, publicaciones más recientes identifican porcentajes de malignidad de riesgo más bajos que los reportados previamente en los grupos de citología indeterminada en niños, con 13-18% para los grupos de citología indeterminada (juntos), e incluso un riesgo menor después de la confirmación histopatológica (11-20% para AUS/FLUS; y 25-28% para NF/SNF)[1, 10, 16].

Otros estudios comparando los resultados de las citologías de nódulos tiroideos en niños y adultos encontraron un mayor riesgo de malignidad en los nódulos infantiles, del orden del 19% frente al 12%. Del mismo modo, comparando cada una de las categorías de riesgo entre niños y adultos, encontraron porcentajes más altos de malignidad en la población infantil del orden del 44% frente al 22% para las categorías no diagnósticas, atípicas o indeterminadas, y en el orden de 71% versus 28% para la categoría sospechosa de NF. Los autores no encontraron diferencias en las dos poblaciones con respecto al tipo histológico de neoplasias, ni al comparar las categorías de sospecha o positivas para malignidad (carcinoma papilar). Estos resultados apoyan una interpretación de los resultados y un enfoque terapéutico diferente para niños o adultos con resultados equivalentes de citología por PAAF[54].

Las recomendaciones de la ATA para el tratamiento de la enfermedad nodular en niños y adolescentes no difieren de las de los adultos: a) para la identificación de nódulos que requieren PAAF, se deben aplicar las características ecográficas y el contexto clínico, en lugar considerar

solamente el tamaño del nódulo; b) la PAAF debe ser guiada por los US en niños; c) La PAAF no es necesaria preoperatoriamente para un nódulo hiperfuncionante en niños, siempre que la lesión se pueda eliminar mediante cirugía; d) la forma difusa e infiltrativa de CPT puede afectar a pacientes pediátricos y debe considerarse en glándulas clínicamente sospechosas; e) para la mayoría de los nódulos con citología indeterminada en niños, debe indicarse la cirugía sin necesidad de repetir la punción[2].

Desde un punto de vista práctico, podemos considerar las pautas de la ATA que se presentan en la Figura 1.

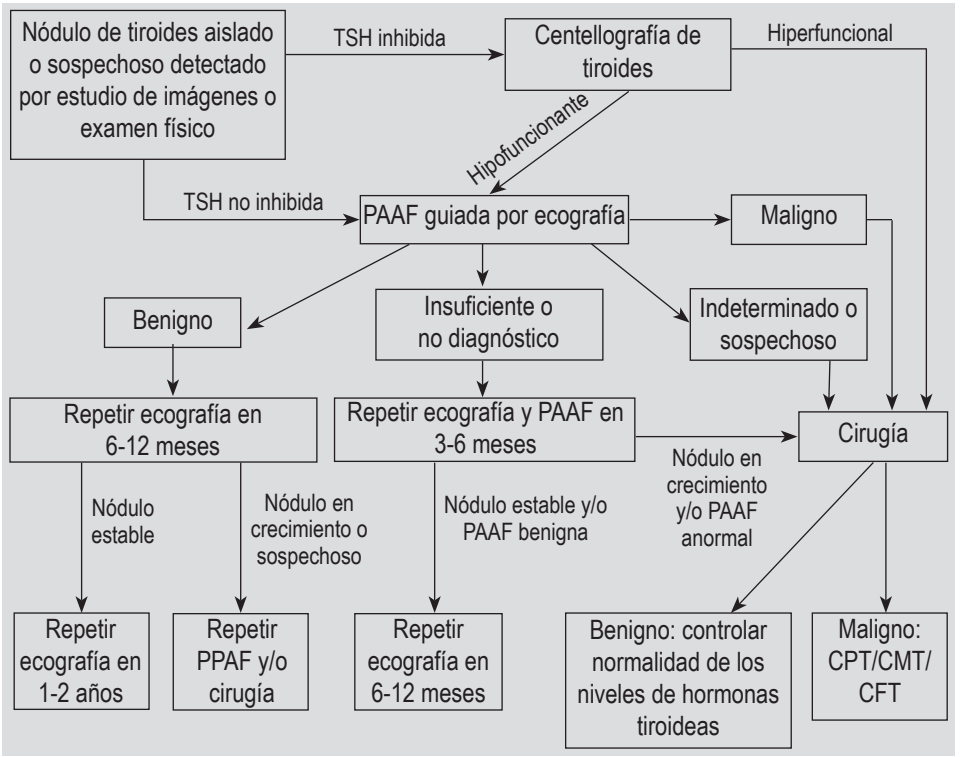


Figura 1. Diagrama de flujo para el manejo inicial y seguimiento de la alteración nodular de la tiroides en niños y adolescentes (modificado de ref. 2).

Uso de estudios moleculares en niños

Hasta la fecha no se ha establecido el mejor enfoque para el tratamiento de pacientes pediátricos con citología indeterminada. Histológicamente, no hay diferencias en la apariencia microscópica o los criterios de diagnóstico para el CDT entre pacientes adultos y pediátricos. En la

población pediátrica, el CDT incluye con mayor frecuencia el carcinoma papilar clásico (CPC), seguido de carcinoma papilar variante folicular (CPvf), variante esclerosante difusa (CPved) y cáncer tiroideo papilar sólido (CPTs), además de cáncer de tiroides folicular mínimamente invasivo (CFT). A nivel celular, los CDT adultos y pediátricos están asociados con la activación constitutiva de las vías de señalización PI3K / AKT y MAPK. Sin embargo, la prevalencia de mutaciones oncogénicas asociadas es diferente, con una mayor incidencia de RET / PTC1 y RET / PTC3 en los niños[55]. Las mutaciones BRAF (las más comunes en CP de adultos: 40-50%), se han informado previamente en solo el 5% de los CP pediátricos[56]. En contraste, los datos recientes sugieren que hasta el 40% de los CP pediátricos pueden albergar una mutación BRAF, pero no siempre se trata de la V600E, que es la encontrada de manera clásica en adultos[57-59].

Los paneles moleculares están disponibles comercialmente para predecir benignidad o malignidad en nódulos de pacientes adultos con citología tiroidea indeterminada. Estos paneles, en teoría, serían igualmente efectivos y clínicamente útiles como pruebas complementarias en la población pediátrica, pero esto aún no se han estudiado ampliamente. Por lo tanto, su uso habitual en esta población no se recomienda[2].

Centellografía de la glándula tiroides

La gammagrafía tiroidea proporciona una imagen "funcional" de la glándula, basada en la capacidad de las células foliculares para concentrar yodo. Tanto el ^{99m}Tc-pertecnetato como el ^{123}I y ^{131}I pueden usarse para este propósito. El yodo es absorbido por las células foliculares de la tiroides a través del transportador de sodio-yodo (NIS), y luego organizado e incorporado a las hormonas tiroideas. El ^{99m}TcO4, por otro lado, es capturado por la tiroides pero no es organizado por las células, y no es un elemento ideal para los cálculos de absorción. La evaluación de la enfermedad nodular en niños y adolescentes a través de yodo radiactivo o ^{99m}TcO4 ha sido reemplazada por la ecografía de alta resolución. Según las recomendaciones de la ATA, la gammagrafía tiroidea solo debe realizarse en pacientes pediátricos con un nódulo tiroideo que tengan suprimida la TSH sérica. Las imágenes con una mayor captación en el nódulo son indicativas de enfermedad nodular autónoma[2, 10].

Centellografía con ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI)

Aunque ésta no es una prueba de elección para la evaluación de la enfermedad tiroidea nodular, y se usa comúnmente en casos de hiperparatiroidismo primario, puede haber absorción por parte de los elementos nodulares de la glándula. Aunque las imágenes MIBI tienen un alto valor

predictivo negativo para el cáncer de tiroides, una imagen MIBI positiva tiene baja especificidad y bajo valor predictivo positivo, ya que se puede encontrar tanto en la enfermedad nodular benigna como en la maligna[54]. La precisión diagnóstica del escaneo de glándulas por MIBI parece implementarse utilizando estudios con análisis de captación cuantitativa. Los estudios que utilizan índices de retención (IR) semicuantitativos para analizar la captación del marcador y como parámetro de análisis del índice de lavado (WOind) han mostrado resultados interesantes[10]. En cualquier caso, no hay estudios que utilicen MIBI para evaluar la enfermedad nodular en pacientes ≤18 años.

Tomografia Computada (TC) y Resonancia Magnética (RM)

Aunque el US es el examen de elección para la evaluación inicial de la enfermedad tiroidea nodular en niños y adolescentes, no es raro que se identifique un nódulo de manera incidental en una TC o RM. Efectivamente, estos estudios pueden ser útiles en la evaluación y estadificación del cáncer de tiroides infantil ya diagnosticado, particularmente cuando hay evidencia de fuga capsular y/o enfermedad metastásica regional. Agregarían información indispensable para evaluar la posible invasión de estructuras adyacentes, además de jugar un papel importante en la evaluación de la enfermedad recurrente después de la cirugía y en el seguimiento[60]. Sin embargo, un aspecto importante asociado con el uso de TC en niños, y que no debe pasarse por alto, es el riesgo de exposición a la radiación. Se debe considerar el uso cada vez más frecuente de exámenes de TC con multidetectores y TC multifásica, realizados incluso en una sola fase y con la posibilidad de calcular las dosis de exposición a la radiación (que varían con la edad y el peso del niño) en la población pediátrica. Esto debe considerarse con precaución debido al riesgo potencial de cáncer de tiroides en el futuro. Esta posibilidad excluye prácticamente el uso de la TC para evaluar la enfermedad de la tiroides y elimina su indicación en el diagnóstico de cáncer de tiroides, así como en la vigilancia de los nódulos sospechosos[61].

La resonancia magnética, por el contrario, tiene una gran ventaja en la evaluación contrastada de las partes blandas de la cabeza y el cuello, además de presentar una menor interferencia de los artefactos del arco dental en comparación con la TC y la 18F-FDG-PET/TC, siendo considerada una modalidad de elección para evaluar la participación de los tejidos blandos en el cáncer de tiroides infantil. Cuando se trata de evaluar la imagen transversal en el cuello, la resonancia magnética se utiliza para la planificación quirúrgica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y de tiroides. La exposición a la radiación, por lo tanto, no es un problema cuando se solicitan imágenes de RM. Finalmente, como la TC,

la RM no se recomienda en la evaluación rutinaria de la enfermedad tiroidea nodular en pacientes pediátricos[10].

Conclusiones

La incidencia de malignidad en niños con un nódulo tiroideo parece ser mayor que en adultos, llegando hasta un 25%. La semiología relacionada con la evaluación de estos nódulos debe ser exhaustiva y realizada por profesionales calificados. Las punciones con resultados citológicos indeterminados deben interpretarse con precaución y, en general, la conducta tiende a ser más invasiva. La elección de cirujanos con experiencia en el tratamiento de tumores infantiles es crucial, especialmente cuando se trata de niños pequeños y niños prepúberes, en los que la presentación de carcinoma de tiroides puede ser más agresiva y, por lo tanto, la cirugía aún más difícil.

Debido a la rareza de la enfermedad nodular en los niños, todavía se necesitan estudios prospectivos a largo plazo con una gran cantidad de pacientes para delinear mejor el enfoque diagnóstico y terapéutico en este grupo etario,

Bibliografía

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
2. Francis GL, Waguespack, SG et al. Management Guidelines for children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid cancer. Thyroid 2015; 25: 716-59.
3. Hung W. Solitary Thyroid nodules in 93 children and adolescents. A 35-year experience. Horm Res 1999; 52: 15-8.
4. Telander RL, Zimmerman D, Kaufman BH et al. Pediatric endocrine surgery. Surg Clin North Am 1985; 65: 1551-87.
5. Hung W. Nodular thyroid disease and thyroid carcinoma. Pediatr Ann 1992; 21: 50-7.
6. Josefson J, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancer in children. Pediatr Endocrinol Rev 2008; 6: 14-23.
7. Fowler CL, Pokorny WJ, Harberg FJ. Thyroid nodules in children: Current profile of changing disease. South Med J 1989; 82: 1472-8.
8. Raval MV, Bentrem DJ, Stewart AK, Ko CY, Reynolds M. Utilization of total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer in children. Ann Surg Oncol 2010; 17: 2545-53.
9. Wu X, Groves FD, McLaughlin CC, Jemal A, Martin J, Chen VW. Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States. Cancer Causes Control 2005; 16: 309-20.
10. Iakovou I, Giannoula E, Sachpekidis C. Imaging and imaging basis management of pediatric thyroid nodules. J Clin Med 2020; 9: 384-400.

11. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GI et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol (Copenh) 1989; 121: 197-202.
12. Hayes AB, Kennedy RL, Beahrs OH et al. Management of the child with thyroidal carcinoma. JAMA 1960; 173: 21-8.
13. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E et al. Accuracy of fine needle aspiration of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: Comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4644-8.
14. Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen H. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule. Oncologist 2015; 20: 19-27.
15. Gupta A, Ly S, Castroneves LA et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. J Clin Endocrinol Metabol 2013; 98: 3238-45.
16. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. Genes 2019; 10: E723.
17. Holmes L Jr, Hossain J, Opara F. Pediatric thyroid carcinoma incidence and temporal trends in the U.S.A. (1973-2007): Race and shifting diagnostic paradigm? ISRN Oncol 2012; 906197.
18. Dermody S, Walls A, Harley EH Jr. Pediatric thyroid cancer: An update from SEER database 2007-2012. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 89: 121-6.
19. Qian ZJ, Jin MC, Meister KD, Megwalu UC. Pediatric thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States, 1973-2013. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 145: 617-23.
20. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. Curr Opin Endocrinol Diab Obes 2019; 26: 266-74.
21. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: An update from the childhood cancer survivor study. Radiat Oncol 2010; 174: 741-52.
22. Mostoufi-Mohab S, Seidel K, Leisenring WM et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol 2016; 34: 3240-47.
23. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – A systematic review. Cancer Treat Rev 2015; 41: 925-34.
24. Sinnoff B, Ron E, Scheneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. Endocrine Rev 2010; 31: 756-73.
25. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995; 141: 259-77.
26. Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP et al. Quantification of thyroid cancer and multinodular goiter risk in the DICERT 1 syndrome: a family-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1614-22.
27. Wells AS Jr, Asa SL, Dralle H et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revisited American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567-610.
28. Castinetti F, Waguespack SG, Machena A et al. Natural history, treatment, and long term follow-up patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicenter, retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 213-20.
29. Charkes ND. On the prevalence of familial non medullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. Thyroid 2006; 16: 181-6.

30. Mazeh H, Bernardez J, Poehls JL et al. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of non medullary thyroid cancer in one first degree relative is associated with more aggressive disease. Thyroid 2012; 22: 3-8.
31. Bauer AJ. Clinical behavior and genetics of non syndromic, familial, non medullary thyroid cancer. Front Horm Res 2012; 41: 141-8.
32. Capazzone M, Marchiotta S, Cantara S et al. Familial non medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. Endocr Relat Cancer 2008 15: 1075-81.
33. Kovatch KJ, Bauer AJ, Izaacoff EJ et al. Pediatric thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: the role of ultrasound in selecting patients for definitive therapy. Horm Res Paediatr 2015; 83: 408-13.
34. MacFarland SP, Bauer AJ, Adzick NS et al. Disease burden and outcome in children and young adults with concurrent Graves' disease and differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2918-25.
35. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: a review. JAMA Pediatr 2016; 170: 1008-19.
36. Bauer AJ, Francis GL. Evaluation and management of thyroid nodules in children. Curr Opin Pediatr 2016; 28: 536-44.
37. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. Endocrinol Relat Cancer 2006; 13: 427-53.
38. Essenmacher AC, Joyce PH, Jr, Kao SC et al. Sonography evaluation of pediatric thyroid nodules. Radiographics 2017; 37: 1731-52.
39. Scholtz S, Smith JR, Chaignaud B et al. Thyroid surgery at Children's Hospital Boston: A 35-year single-Institution experience. J Pediatr Surg 2011; 46: 437-42.
40. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM et al. Thyroid nodules in pediatric patients: sonographic characteristics and likelihood of cancer. Radiology 2018; 288: 591-99.
41. Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H et al. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology: Current status. Eur J Radiol 2014; 83: 420-8.
42. Gardner DG, Shoback D. Hormones and hormone action. En: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th ed.; New York; McGraw-Hill, 2012.
43. Giovanella L, Suriano S, Maffioli M et al. (99m)Tc-sestamibi scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. Head Neck 2010; 32: 607-11.
44. Leidig-Bruckner G, Cichorowski G, Sattler P et al. Evaluation of thyroid nodules – Combined use of 99mTc-methylisobutylnitrile scintigraphy and aspiration biopsy cytology to assess risk of malignancy and stratify patients for surgical or nonsurgical therapy-A retrospective study. Clin Endocrinol 2012; 76: 749-58.
45. Boelaert K, Horacek J, Holder RL et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4295-301.
46. Zimmerman MB, Aerbeli I, Andersson M et al Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UCI range 100-299 yg/L; a UNICEF/ICCIDD study group report. J Clin Endocrinol Metabol 2013; 98: 1271-80.
47. Castagna MG, Fugazzola L, Maino F et al. Reference range of serum calcitoninin pediatric population. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1780-4.
48. Chammas MC, Gerhard R, Oliveira IRS, Widman A, Barros N, Durazzo M et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132: 874-82.

49. Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: Value of grayscale and power doppler US. Radiology 2005; 235: 604-13.
50. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A et al. Surgical management of pediatric thyroid disease: complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume pediatric thyroid center. J Pediatr Surg 2019; 54: 1969-75.
51. Luster M, Freudenberg LS, Reiners C. Thyroid cancer in childhood: Management strategy, including dosimetry and long-term results. Hormones 2007; 6: 269-78.
52. Pawlus A, Sokolowska-Dabek D, Szymanska K et al. Ultrasound elastography: Review of techniques and its clinical applications in pediatrics – Part 1. Adv Clin Exp Med 2015; 24: 537-43.
53. Partyka KL, Huang EC, Cramer HM et al. Histologic and clinical follow-up of thyroid fine-needle aspirates in pediatric patients. Cancer Cytopathol 2016; 124: 467-71.
54. Cherella CE, Angell TE, Richman DM et al. Differences in thyroid nodule cytology and malignancy risk between children and adults. Thyroid 2019; 29: 1097-2004.
55. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinauer CA, Francis GL, Tuttle RM. The *ret*/*PTC* mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1170-5.
56. Penko K, Livezey J, Fenton C et al. *BRAF* mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of young patients. Thyroid 2005; 15: 320-5.
57. Henke LE, Perkins SM, Pfeifer JD et al. *BRAF V600E* mutational status in pediatric thyroid cancer. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 1168-72.
58. Cordioli MI, Moraes L, Bastos AU et al. Fusion oncogenes are the main genetic events found in sporadic papillary thyroid carcinomas from children. Thyroid 2017; 27: 182-8.,
59. Sisdelli L, Cordioli MICV, Vaisman F et al. *AGK BRAF* is associated with distant metastasis and younger age in pediatric papillary thyroid carcinoma. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27707.
60. Hoang JK, Bransletter BF, Gafton AR et al. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: Approaches to common scenarios. Cancer Imaging 2013; 13: 128-39.
61. Lubin JH, Adams MJ, Shore R et al. Thyroid cancer following low-dose radiation exposure: A pooled analysis of nine cohorts. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 2575-83.

Capítulo 28

NÓDULO TIROIDEO Y EMBARAZO

Graciela Alcaraz
Adriana M. Vázquez
Marcos Abalovich

En las últimas décadas, los nódulos tiroideos y consecuentemente el cáncer de tiroides han incrementado su frecuencia a nivel mundial[1]. Como el resto de la patología tiroidea, los nódulos se presentan mayoritariamente en mujeres. Su prevalencia aumenta con la edad y en áreas deficitarias en yodo. Por otra parte, con la llegada del siglo XXI se profundiza la tendencia de concebir a edades maternas más avanzadas, especialmente en las grandes ciudades donde muchas mujeres buscan embarazo después de los 30 años[2]. En edad reproductiva, el 1-2% de las mujeres presenta bocio nodular[3,4], por lo cual es factible que sea detectado por primera vez durante el embarazo, dada también la mayor atención médica que reciben las mujeres jóvenes durante el mismo. Si bien, debido a su lenta tasa de crecimiento[5,6], la mayoría de los nódulos detectados durante el embarazo probablemente ya se encontraba presente desde antes de la concepción, su hallazgo intra-embarazo puede generar gran ansiedad en la mujer gestante.

Varios cambios ocurren en la fisiología tiroidea a lo largo del embarazo. Durante el primer trimestre se produce un aumento de los niveles de hCG placentaria, que por su similitud estructural con la molécula de TSH ejerce una acción tiroestimulante. También aumentan los niveles de estrógenos circulantes, que determinan a su vez un incremento en la síntesis de TBG. Ello origina el consiguiente ascenso en los niveles séricos de hormonas tiroideas totales, principalmente de T4. Además, los estrógenos ejercen un efecto directo sobre receptores estrogénicos ERα

y ERβ presentes en la célula tiroidea normal y neoplásica. La unión estrogénica al ERα aumenta la proliferación celular, mientras que la unión al ERβ inhibe este efecto e induce apoptosis[7]. Otros cambios implican una inmunomodulación con mayor tolerancia inmunológica, menor disponibilidad de yoduro por el aumento del filtrado glomerular y la degradación de T4 materna por las deshalogenasas placentarias. Todas estas modificaciones contribuyen a un incremento del volumen tiroideo de aproximadamente un 10% en regiones yodosuficientes y de hasta un 40% en regiones deficitarias, y llevan también al aumento de los requerimientos diarios de yodo y de la producción de hormonas tiroideas en un 50%[8].

La incertidumbre en relación a si estos factores fisiológicos estimulantes tiroideos juegan algún rol en el desarrollo y progresión de los nódulos y cáncer, junto con la necesidad de garantizar el bienestar psicofísico en la madre sin perjuicio fetal, condicionan un desafío para el endocrinólogo, quien deberá orientar la estrategia diagnóstico-terapéutica a fin de evitar intervenciones que puedan afectar la salud maternofetal.

Epidemiología

Diversos estudios evaluaron la prevalencia ecográfica de nódulos tiroideos durante el embarazo temprano, así como el impacto del número de gestaciones sobre dicha prevalencia. La misma osciló entre 3 y 21% en estudios que se llevaron a cabo en áreas con leve a moderada deficiencia de yodo[9-12] mientras que ascendió al 30% en el estudio de Sahin y col.[13] realizado en una región de severa yododeficiencia. La frecuencia nodular fue más elevada en mujeres de mayor edad[9, 11, 14] y con mayor IMC[14]. Mujeres con embarazos previos en relación a nulíparas (25,1 vs. 9,4%) y aquéllas con tres o más embarazos tuvieron nódulos más frecuentemente que mujeres con uno o dos embarazos (33,9 vs. 20,7%)[10]. Similares resultados fueron reportados por otros autores[11, 13]. Varias investigaciones sugieren que el embarazo se asocia al aumento de tamaño de nódulos preexistentes a la vez que incrementa el riesgo de desarrollar nuevos nódulos. En relación al crecimiento nodular, Glinoer y col.[9] observaron que el 60% de los nódulos duplicaron su tamaño durante el embarazo, aunque la mayoría correspondió a microquistes ecográficos entre 7 y 12 mm. Kung y col.[11] observaron un aumento significativo del volumen solo en nódulos de 5-10 mm. En otro estudio de un área yododeficiente, 26/83 embarazadas presentaron nódulos, constatándose un incremento significativo del diámetro máximo del nódulo único/dominante (variación promedio 0.7 mm) y un aumento no significativo del volumen nodular en el tercer trimestre respecto del primero. El volumen tiroideo también fue significativamente mayor en mujeres con enfermedad nodular

vs. controles a lo largo del embarazo y en el postparto[13]. Glinoer y Struve reportaron que el 11-20% de las mujeres con nódulo detectado en el primer trimestre desarrollaron un segundo nódulo durante el curso del embarazo[9, 10]. Contrariamente, Sahin y col.[13] no observaron aparición de nuevos nódulos entre las gestantes.

Prevalencia de cáncer de tiroides en nódulos descubiertos durante el embarazo

Cuatro estudios transversales examinaron la tasa de malignidad de los nódulos descubiertos durante el embarazo[15-18]. La prevalencia de malignidad (12-43%) en estos estudios fue mayor a la hallada en mujeres no embarazadas. Sin embargo, los resultados en los trabajos referidos pueden verse limitados por su naturaleza retrospectiva y sesgo de selección. Los mismos comprenden escaso número de mujeres derivadas para su estudio a centros académicos terciarios, no representativos de la atención de la población de mujeres embarazadas con nódulo tiroideo. El estudio que describió el excepcional porcentaje del 43% de cáncer es un trabajo canadiense[15] que solo evaluó 16 pacientes con patología nodular derivadas a un centro especializado, de las cuales 7 resultaron con cáncer. Se deduce que la prevalencia de cáncer en nódulos descubiertos durante el embarazo, a partir de estos estudios, esté probablemente sobreestimada. El único estudio prospectivo de Kung y col.[11] en 221 mujeres chinas, no avala mayor malignidad en nódulos detectados intra embarazo dado la ausencia de cáncer en 21 nódulos >5 mm punzados postparto, a pesar de que la incidencia de nódulos tiroideos aumentó de 15,3% en primer trimestre a 24,4% a los tres meses postparto. Por último, el análisis retrospectivo poblacional de todos los partos ocurridos en California entre 1991 y 1999 (n= 4.846.505 mujeres) mostró una prevalencia de cáncer de tiroides vinculado al embarazo de 14,4/100.000 nacidos vivos, 3,3/100.000 diagnosticados preparto, 0,3/100.000 al parto y 10,8/100.000 dentro del año siguiente[19].

Evaluación diagnóstica

El embarazo puede representar la primera oportunidad para detectar un nódulo tiroideo en mujeres jóvenes y dicho hallazgo durante el chequeo obstétrico de rutina no es infrecuente[20]. Con excepción de la utilización de radiofármacos, la evaluación diagnóstica de los nódulos encontrados durante la gestación no difiere de la realizada en pacientes no embarazadas. El objetivo final es la detección del cáncer de tiroides, aunque solo se presente en 8-16% de los nódulos.

Historia clínica

Debe interrogarse el lugar de nacimiento por si se tratara de áreas con déficit de yodo, y el antecedente de irradiación en cabeza y cuello especialmente antes de los 18 años[21]. En caso de nódulos ya conocidos, debe averiguarse el ritmo de crecimiento previo al embarazo y durante el mismo, al igual que la presencia de molestias o síntomas compresivos digestivos y respiratorios. Asimismo, debe preguntarse acerca del antecedente de enfermedades tiroideas benignas y malignas en la familia, carcinoma tiroideo medular familiar, neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN2), carcinoma papilar familiar, síndromes que predisponen a carcinoma tiroideo como la enfermedad de Cowden, poliposis adenomatosa familiar, complejo de Carney, síndrome de Werner[1, 22].

En el examen físico debe realizarse una cuidadosa palpación tiroidea y del resto del cuello que permita definir la localización, tamaño y características del nódulo, hallazgos de sospecha de cáncer como extrema dureza, fijación a tejidos vecinos o adenopatías, particularmente cuando su presencia es asimétrica ipsilateral al nódulo[23]. Las mujeres embarazadas menores de 20 años requieren especial atención, pues la frecuencia de cáncer puede ser dos veces mayor que la observada en la población general[17, 24].

Ecografía

Al igual que fuera del embarazo, la ecografía de alta resolución es la herramienta más precisa para detectar nódulos tiroideos y resulta fundamental en la evaluación diagnóstica inicial. Caracteriza el patrón de la lesión dominante, identifica factores de sospecha de cáncer, determina presencia y características de adenopatías, además de su utilidad en el monitoreo del tamaño nodular, en la evidencia de otros nódulos y como guía de la punción aspiración con aguja fina (PAF). El agregado del Doppler permite reconocer el patrón de vascularización nodular mejorando el valor predictivo positivo de malignidad. Lesiones sólidas con marcada hipoecogenicidad (comparándola con la musculatura pretiroidea), márgenes irregulares (infiltrativos, microlobulados), microcalcificaciones, configuración más alta que ancha, calcificaciones incompletas del borde con pequeño componente extrusivo, y vascularización predominantemente central y caótica son las características más sospechosas de malignidad[1, 25]. Los nódulos con patrón de alta sospecha ecográfica según la clasificación de ATA 2015, correlacionan con un riesgo de malignidad >70% comparado con un riesgo <3% en nódulos con muy bajo patrón de sospecha (espongiformes o parcialmente quísticos sin los rasgos de sospecha mencionados)[1]. Diferentes sistemas de clasificación ecográfica como los TIRADS (acrónimo de *Thyroid Imaging,*

Reporting, and Data System), basados en *scores* de puntos, y más recientemente la elastografía y evaluación Doppler en tiempo real (4D) se utilizan en pacientes con bocio nodular para mejorar la precisión diagnóstica en la evaluación de riesgo de cáncer y la selección de pacientes que deben realizar PAF[26]. Hasta la actualidad, no hay referencias de su aplicación en mujeres embarazadas con nódulos.

Punción tiroidea con aguja fina (PAF)

La PAF es un procedimiento diagnóstico seguro que puede realizarse en cualquier trimestre del embarazo[17, 18]. Guiada por ultrasonografía, el análisis citológico es el método más preciso y costo-efectivo en la evaluación de nódulos que reúnen criterios para realización de PAF. El embarazo no parece alterar el diagnóstico citológico de la muestra tiroidea obtenida por PAF, aunque faltan estudios prospectivos que evalúen este aspecto en mujeres durante el curso del embarazo y fuera de él[8]. Los criterios que se utilizan en la selección de nódulos que deben punzarse son los mismos que en la población no gestante. En general, en mujeres con TSH no suprimida, deberían punzarse los nódulos sólidos >1cm con hallazgos ecográficos de moderada a alta sospecha de malignidad. Contrariamente, en nódulos con bajo o muy bajo riesgo ecográfico, la PAF estaría indicada a partir de un tamaño nodular de 1,5 y 2 cm respectivamente. Los nódulos quísticos puros (sin componente sólido) no tienen indicación de PAF ya que el riesgo estimado de malignidad es <1%[8]. A partir de 2007 y recientemente actualizado, el sistema Bethesda se utiliza con amplia aceptación para reportar los informes citológicos con criterio uniforme[27, 28]. Cada una de las seis categorías diagnósticas (I insuficiente, II benigna, III y IV indeterminadas, V sospechosa y VI maligna) de este sistema lleva implícito un riesgo de cáncer que la vincula con una sugerencia de manejo clínico-terapéutico apropiado. Si bien la citología no es el único criterio que define la conducta a seguir, un diagnóstico acertado es determinante en la elección del tratamiento. Sin embargo, dado que la evolución no difiere si la cirugía se realiza durante o después de la gestación en pacientes diagnosticadas con cáncer de tiroides intraembarazo[29, 30], las mujeres deben ser informadas en base a la evidencia disponible. La preferencia de las pacientes en relación al momento de realización de la PAF ya sea durante el embarazo o bien en el postparto debe ser considerada[8]. En nuestra opinión, conocer el diagnóstico ayuda a la futura madre a planificar el postparto, incluyendo decisiones sobre la interrupción o no de la lactancia, y evita demorar –cuando esté indicado– el tratamiento quirúrgico, tal como ocurrió en el 20% de las pacientes de Moosa y Mazaferri[31] evaluadas previo al uso de la PAF; esas enfermas se

operaron entre 12 y 84 meses postparto debido al retraso en el diagnóstico del cáncer. Para algunos autores la postergación del tratamiento quirúrgico por más de 1-2 años desde la presentación inicial del carcinoma condiciona peor evolución[32, 33].

Tests de función tiroidea

Cada vez existe mayor evidencia que apoya el beneficio en relación al costo de realizar cribado de función tiroidea tan pronto se confirme el embarazo, aun en mujeres sin factores de riesgo de disfunción[34, 35]. A su vez, la recomendación general de determinar la función tiroidea en todo paciente con nódulo[1] también rige para la mujer gestante, por lo cual la determinación de TSH resulta imprescindible[8]. Como comentamos al inicio del capítulo, algunas consideraciones deben ser tenidas en cuenta para interpretar correctamente los resultados de laboratorio en el embarazo. Además de las diferencias étnicas y metodológicas observadas en la medición de TSH, durante el primer trimestre sus niveles están influenciados por la actividad tirotrófica de hCG, por lo cual la mediana y percentilos 2,5 y 97,5 de TSH son más bajos que en la población no embarazada; debido a esto lo ideal es contar con rangos de referencia específicos para cada trimestre[8]. En el último Congreso SAEM 2019 presentamos los valores de TSH hallados en embarazadas normales evaluadas en el Hospital C. G. Durand de la ciudad de Buenos Aires. La mediana y percentilos 2,5 y 97,5 de TSH (mUI/L) hallados fueron 2,10 (0,39-3,48), 2,73 (0,44-5,30) y 2,68 (1,03-5,19) en el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo respectivamente[36]. Valores similares fueron reportados en embarazadas normales evaluadas en el Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires[37] y en la ciudad de Córdoba, zona de leve carencia de yodo[38]. Recién cuando no estén disponibles los rangos de referencia de TSH trimestre-específicos propios o transferibles, podría utilizarse un límite superior de ~4,0 mU/l, que en general representa una reducción de ~0,5 mU/l del límite superior del rango de referencia de la no embarazada[8, 39].

Los tests de función tiroidea suelen ser normales en la mayoría de las mujeres con nódulos tiroideos durante la gestación. Glinoer y col.[40] hallaron niveles de TSH ≤0,2 mUI/L en el 18% de mujeres eutiroideas durante el pico de hCG en el primer trimestre. Más recientemente, considerando un mayor grado de supresión con TSH <0,03 mUI/L, se observó que dicho porcentaje era cercano al 2%[34, 41]. Esta situación es transitoria, con normalización de los niveles de TSH con la progresión del embarazo. En caso de que la TSH permanezca suprimida luego del embarazo temprano, deberá solicitarse una T4L y eventualmente T3L para determinar si se trata de un hipertiroidismo clínico o subclínico, habitualmente

producido por uno o más nódulos funcionalmente autónomos (enfermedad de Plummer). La mediana y percentilos 2,5 y 97,5 de T4L (ng/dL) trimestre-específicos, observados en nuestro estudio, en embarazadas normales mostraron los siguientes valores: 0,96 (0,82-1,10), 0,82 (0,61-1,13) y 0,79 (0,60-1,07) en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente[36]. Como la autoinmunidad puede coexistir con un bocio nodular, la determinación adicional de los anticuerpos dirigidos a la tiroperoxidasa (aTPO) y a la tiroglobulina (aTg) orienta al diagnóstico de enfermedad autoinmune. El 20% de mujeres eutiroideas con aTPO y/o aTg positivos desarrollan una TSH supra normal durante la gestación[42, 43] por lo cual la positividad de estos anticuerpos ayuda a identificar embarazadas en riesgo de desarrollar hipotiroidismo que deberán repetir la medición de TSH en cada trimestre[8] y también durante el puerperio por el riesgo de desarrollar una tiroiditis postparto.

Tiroglobulina y calcitonina

La tiroglobulina (Tg) aumenta fisiológicamente durante el embarazo en zonas de yododeficiencia y su determinación se utiliza como parámetro de bociogénesis[44]. Con la tiroides *in situ,* la medición de Tg no es sensible ni específica para el diagnóstico de cáncer y puede encontrarse elevada en varios desórdenes benignos[45]. Por lo antedicho su determinación no está recomendada en mujeres embarazadas con bocio nodular[8, 46]. La medición de calcitonina en 155 mujeres (incluidas 26 con bocio nodular/polinodular) durante los tres trimestres de embarazo mostró que no hubo cambios en los niveles séricos a lo largo de la gestación ni relación con el aumento transitorio de volumen tiroideo observado en ellas[47], a diferencia de lo que ocurrió en hombres y mujeres no embarazadas sin enfermedad tiroidea[48]. La medición rutinaria de calcitonina en embarazadas con nódulos tiroideos es controvertida al igual que en la población con bocio nodular fuera del embarazo, y no existen datos concretos de su utilidad. Debería medirse en gestantes con historia familiar de carcinoma medular, de MEN2 o de feocromocitoma[8, 46], en casos de resultado citológico indeterminado (Bethesda III-IV) y en nódulos citológicamente benignos (Bethesda II) pero con aspecto ecográfico sospechoso, dado el alto porcentaje de falsos negativos en PAF de nódulos con diagnóstico histológico de carcinoma medular. El test de pentagastrina está contraindicado en el embarazo[8].

Estudios con radionucleidos

La captación y el centellograma tiroideo están contraindicados durante el embarazo debido al potencial efecto mutagénico que los

radionucleidos pueden generar al irradiar al feto en forma directa por transferencia placentaria e indirecta desde órganos maternos como la vejiga[8, 49]. El I^{131} atraviesa rápidamente la placenta y administrado en dosis terapéuticas luego de la semana 10-12 de embarazo, cuando la tiroides fetal ya desarrolló la capacidad de concentrarlo, podría además inducir hipotiroidismo fetal/neonatal. Ante una administración inadvertida, medidas como abundante hidratación materna y frecuente evacuación vesical ayudarán a reducir la consiguiente exposición fetal. Si bien no hay estudios que hayan evaluado específicamente los potenciales efectos nocivos de dosis trazadoras de I^{123} o de Tc^{99} sobre el feto, ambos están contraindicados por las guías actuales[8, 50].

Manejo de la enfermedad nodular tiroidea

Mujeres con disfunción tiroidea

En pacientes con uno o más nódulos y TSH suprimida luego de la semana 16 de edad gestacional deberemos postergar la realización de la captación de I^{131} y centellograma tiroideo para confirmar la autonomía nodular (enfermedad de Plummer) hasta 6 semanas luego de finalizada la lactancia para disminuir la exposición mamaria a la radiación[50]. La mayoría de las mujeres con nódulos autónomos presenta hipertiroidismo subclínico (TSH baja/suprimida y T4L normal), en general asintomático y no asociado a complicaciones materno-fetales[41], por lo cual no requiere tratamiento específico. Los pocos casos con hipertiroidismo clínico (TSH suprimida y T4L elevada) deberán tratarse con la menor dosis de antitiroideos que logre mantener los niveles de T4L en el tercio superior del intervalo de referencia específico para cada trimestre. Se recomienda el uso de propiltiouracilo durante el primer trimestre sustituyéndolo por metimazol durante el resto del embarazo[8].

En pacientes portadoras de bocio nodular que presenten TSH por encima del rango de referencia trimestre-específico o mayor de 4 mUI/L según la guía ATA[8], la determinación de T4L permitirá distinguir entre hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y T4L normal) e hipotiroidismo clínico (TSH elevada con T4L baja). Para el tratamiento del hipotiroidismo detectado durante el embarazo, las dosis de levotiroxina recomendadas son 1,4 y 2,2 mcg/kg/día para hipotiroidismo subclínico y clínico, respectivamente[39, 51]. Pacientes portadoras de autoinmunidad tiroidea serán cuidadosamente seguidas luego de la finalización del embarazo por la posibilidad de presentar disfunción tiroidea post parto.

Mujeres eutiroideas

En las embarazadas eutiroideas con patología nodular, el manejo terapéutico se basará en el resultado de la citología. Según el sistema

Bethesda[27, 28], aproximadamente el 5% corresponden a categoría I (no diagnóstica/insatisfactoria, riesgo de malignidad: 5-10%). La conducta es repetir la PAF eco-guiada para aumentar la probabilidad de obtener resultados satisfactorios, salvo en los quistes simples que excepcionalmente fueran punzados, cuyo riesgo de malignidad es <1%. También está indicada la repunción en la categoría III (AUS: atipia de significado indeterminado/FLUS: lesión folicular de significado indeterminado) que representan aproximadamente el 10% de los resultados citológicos. La repetición de la PAF tiene como objetivo reubicar a la paciente en una categoría más específica, situación que ocurre en el 70-80% de los casos. Sin embargo, en los AUS con alta sospecha clínica y/o ecográfica está discutido si la repetición de la PAF puede ser de utilidad. El riesgo de malignidad en esta categoría asciende al 18-30%[28]. Del mismo modo, cuando el informe citológico sea compatible con categoría IV (neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular) el riesgo de malignidad puede alcanzar el 40%[28]. Numerosos estudios muestran que la proteína mutada BRAFV600E se encuentra presente en el 40-50% de los carcinomas papilares de tiroides y es poco probable que este hallazgo se vea afectado por el embarazo. Por lo tanto, la determinación de BRAFV600E podría ser de utilidad, aunque su frecuencia es baja dentro de nódulos citológicamente indeterminados[52]. Además, la positividad del BRAFV600E tampoco confirma necesariamente que el cáncer exhibirá hallazgos agresivos que determinen realizar la tiroidectomía durante el embarazo. Del mismo modo, las fusiones RET/PTC son muy específicas para neoplasia maligna tiroidea, pero rara vez se producen en muestras con citología indeterminada. Otras mutaciones genéticas comunes, particularmente en los oncogenes RAS (KRAS, NRAS y HRAS), son menos específicas para malignidad y están presentes en nódulos con comportamiento benigno[53]. Ninguno de los tests moleculares actualmente utilizados en categorías III y IV para mejorar la evaluación de riesgo de cáncer y evitar cirugías innecesarias en población no embarazada ha sido validado en mujeres gestantes. En teoría, el embarazo podría producir cambios en la expresión de ARN en la tiroides materna y alterar el rendimiento de las pruebas de expresión génica basadas en ARN. Las pruebas basadas en ADN teóricamente serían menos propensas a ser influenciadas por la gestación. Por lo antedicho, los tests moleculares no pueden recomendarse actualmente[8]. Teniendo en cuenta que la mayoría de estos nódulos resultarán benignos, mujeres con citología compatible con Bethesda III y IV (15-30% de las PAF) deben ser seguidas de manera conservadora durante el embarazo y diferir la cirugía, cuando esté indicada, al postparto. Excepcionalmente, en presencia de un comportamiento agresivo, adenopatías citológicamente malignas, calcitonina elevada u otros signos de enfermedad metastática debe considerarse

la cirugía durante el embarazo[8]. Mujeres embarazadas con nódulos citológicamente benignos (categoría II: aproximadamente 70%, riesgo de malignidad: 0-3%) sólo requieren control clínico. Aunque puede observarse un leve aumento del tamaño nodular en aproximadamente un 15% de los nódulos con PAF que descarta malignidad, no hay evidencia del beneficio de la supresión de TSH con levotiroxina. Solo en casos de rápido crecimiento o con signos ecográficos de sospecha se repetirá la PAF[8].

En categorías V (sospechoso, riesgo de malignidad: 60-75%) y VI (maligno, riesgo de malignidad: 96-99%) prácticamente la totalidad de las mujeres embarazadas con nódulos en esta categoría tienen diagnóstico histológico de carcinoma papilar. Estudios que abordan el impacto del embarazo sobre la progresión y pronóstico del cáncer diagnosticado durante la gestación, así como su efecto sobre la tasa de recurrencia a más largo plazo, muestran resultados disímiles. Esto se debe principalmente al número limitado de estudios, muchos de los cuales se realizaron hace décadas, y a la falta de ensayos controlados[54].

Varias publicaciones evaluaron la sobrevida global y específica de enfermedad en mujeres diagnosticadas con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en el embarazo y durante el primer año postparto en comparación con mujeres no embarazadas[29, 31, 55-59]. Cuatro estudios, algunos publicados antes de contar con mejores herramientas de detección de recurrencia (ensayos más sensibles de tiroglobulina [Tg], mejor diagnóstico ecográfico) no encontraron diferencias en la supervivencia entre los dos grupos[31, 55, 56, 58]. Mientras que en la publicación de Yasmeen y col.[56] el 64% de los cánceres de tiroides fue diagnosticado en estadio 2 en las mujeres embarazadas vs. un 58% en controles no embarazadas, la mayoría de las mujeres en ambos grupos, se encontraba en estadio 1 en el resto de las publicaciones. En las distintas series, hubo consenso en aceptar que diferir el tratamiento quirúrgico al postparto no empeora la sobrevida[29, 31, 55-57, 59]. Nuestra experiencia coincide con esta apreciación. En 22 pacientes que cursaron 29 embarazos, en quienes coexistieron el cáncer y el embarazo y se difirió la cirugía al postparto, observamos que el 79% de ellas se encontraba libre de enfermedad a tiempo final de seguimiento (media 112 meses) a pesar de haberse constatado crecimiento de la masa tumoral intraembarazo en el 48% y falta de supresión de TSH en el 68%[60]. También se vio evolución favorable del CDT diagnosticado en el embarazo en la experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires[29]. Dos estudios que utilizaron ensayos sensibles de Tg y ecografía reportaron mayor tasa de persistencia/recurrencia en mujeres diagnosticadas con CDT o bien durante el embarazo o dentro de los 12-24 meses postparto en comparación con mujeres nulíparas o con diagnóstico alejado en relación al parto[57, 59]. En el primero, Vannucchi y col.[57]

observaron mayor frecuencia de metástasis ganglionares cervicales al diagnóstico y una persistencia/recurrencia mucho mayor a la esperada, del 60% en las mujeres embarazadas vs. un 4% en las diagnosticadas luego de un año postparto y 13% en nulíparas. Sin embargo, el 67% de las recurrencias fueron detectadas por Tg o aTg sin identificación de enfermedad estructural, por lo tanto, no puede descartarse una menor extensión de la cirugía que fue realizada durante el embarazo en el 78% de los casos. Los autores también observaron una mayor expresión del REα en los tumores de pacientes diagnosticadas durante el embarazo/postparto inmediato. Ellos sugieren que el peor pronóstico podría relacionarse con el crecimiento mediado por estrógenos con estimulación de la vía MAPK. El segundo estudio de Messuti y col.[59] reportó una tasa de recurrencia significativamente mayor del 10% en embarazadas vs. 1,3% en mujeres diagnosticadas a los 2 años del parto y 4,3% en nulíparas. A diferencia del grupo anterior, no encontraron diferencias en el patrón de REα y β, receptor de progesterona, expresión de NIS ni mutaciones de BRAF.

En relación al momento de realización de la cirugía, varios estudios concluyen que la tiroidectomía realizada durante el embarazo, especialmente en el segundo trimestre, no se asocia a mayor morbimortalidad materno-fetal[15-17, 30, 56]. Por el contrario, Kuy y col.[61] reportaron una mayor tasa de complicaciones endócrinas y generales (maternas 4,5% y fetales 5,5%) y estadías hospitalarias más prolongadas en tiroidectomías realizadas durante el embarazo. Sin embargo, esta observación podría deberse a un mayor número de admisiones de emergencia y cobertura estatal en las mujeres operadas durante el embarazo.

La guía ATA 2015 recomienda que un nódulo con citología de carcinoma papilar descubierto en el embarazo temprano debería ser monitoreado ecográficamente, y si crece sustancialmente para la semana 24 de gestación (incrementos del 50% del volumen o 20% en dos diámetros) o presenta metástasis ganglionares cervicales, debería considerarse el tratamiento quirúrgico en el segundo trimestre. Sin embargo, si el nódulo permanece estable –como ocurre en la mayoría de los casos– o se diagnostica durante la segunda mitad del embarazo, la tiroidectomía puede realizarse en el postparto. La cirugía en el segundo trimestre es una opción si el CDT se encuentra en un estadio avanzado al momento del diagnóstico o si se trata de un carcinoma medular o indiferenciado[1, 8].

Más recientemente, estudios prospectivos en Japón mostraron que la vigilancia activa representa un manejo alternativo aceptable para microcarcinomas papilares (<1 cm) en ausencia ecográfica de ganglios cervicales sospechosos o extensión extratiroidea[62, 63]. Un grupo de 50 embarazadas con microcarcinoma papilar de bajo riesgo aceptaron someterse a una

vigilancia activa[64, 65]. Solo el 8% (4/50) de las pacientes mostró crecimiento tumoral ≥3 mm, 2% (1/50) sufrió achicamiento ≥3 mm y el 90% (44/50) restante permaneció estable. Ninguna mujer desarrolló metástasis ganglionares durante el embarazo[64]. Por lo tanto, a pesar del crecimiento de algunos microcarcinomas, estas pacientes continúan teniendo un pronóstico excelente y pueden someterse a una vigilancia activa durante futuros embarazos con una estrecha observación. Las ecografías de cuello deben realizarse en cada trimestre durante el embarazo en mujeres con microcarcinoma papilar que estén bajo vigilancia activa[8].

Por último, la utilidad del tratamiento con levotiroxina en dosis inhibitorias de TSH para mejorar el pronóstico del CDT diagnosticado durante el embarazo es desconocida. Sin embargo, dado que un nivel más elevado de TSH puede correlacionarse con un estadio más avanzado al momento de la cirugía, si la TSH >2 mUI/L es razonable iniciar tratamiento para mantener una TSH entre 0,3 y 2 mUI/L durante el resto del embarazo[8, 23]. Una vez iniciado el mismo, una nueva determinación de TSH se realizará a las 4-5 semanas para evaluar si se logró el objetivo terapéutico.

En resumen

El manejo de la patología nodular en la mujer embarazada requiere un cuidadoso análisis de los riesgos y beneficios al implementar estrategias diagnósticas y terapéuticas que puedan afectar negativamente el mantenimiento del embarazo o la salud materno-fetal. Las mujeres deben ser informadas de su patología en base a la evidencia disponible.

Se recomienda realizar un exhaustivo interrogatorio y examen físico a fin de identificar factores de riesgo de carcinoma. Deberá además evaluarse la función tiroidea con TSH y T4L. Exámenes adicionales como anticuerpos antitiroideos son de utilidad en la detección de autoinmunidad tiroidea. La calcitonina sérica deberá solicitarse siempre que exista historia familiar de carcinoma medular, MEN2, feocromocitoma y también es recomendable su medición en nódulos con citología indeterminada (Bethesda III/IV).

La ecografía tiroidea y de cuello es esencial para seleccionar los nódulos a punzar. La PAF tiroidea es segura y puede realizarse en cualquier momento del embarazo. Si bien en nuestra opinión conocer la citología durante el embarazo orienta la conducta a seguir, la preferencia de las pacientes en relación al momento de realización de la misma, ya sea durante la gestación o bien en el postparto, debe ser tenida en cuenta.

En embarazadas eutiroideas con patología benigna provenientes de áreas yodosuficientes, no hay evidencia del beneficio del tratamiento

inhibitorio de TSH con levotiroxina. Los tests moleculares útiles en pacientes con citología indeterminada no han sido validados en mujeres embarazadas, por lo cual su realización no está recomendada actualmente.

En pacientes de bajo riesgo cuyo diagnóstico fue realizado al comienzo del embarazo, sugerimos diferir la cirugía al postparto en categorías III, IV, V y VI de Bethesda. Excepcionalmente, en mujeres con citología maligna y signos de progresión de la enfermedad, deberá considerarse la cirugía, idealmente durante el segundo trimestre.

Bibliografía

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1-133.
2. OECD Family Database http://www.oecd.org/els/family/database.htm
3. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors. Eur J Endocrinol 2016; 174: 203-12.
4. Morris PC. Thyroid cancer complicating pregnancy. Obst Gynecol Clin N Am 1998; 25: 401-5.
5. Durante C, Costante G, Lucisano G et al. The natural history of benign thyroid nodules. JAMA 2015; 313: 926-35.
6. Angell TE, Vyas CM, Medici M et al. Differential growth rates of benign vs. malignant thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 4642-7.
7. Santin AP, Weber Furlanetto T. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. J Thyroid Res 2011; 875125.
8. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017; 27: 1-162.
9. Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 421-7.
10. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. Thyroid 1993; 3: 7-9.
11. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1010-4.
12. Shokri S, Hekmatnia A, Farghadani M et al. Thyroid volume and nodular and diffuse thyroid diseases by ultrasonography in pregnant women: a case-control study. J Res Med Sci 2020; 25: 13.
13. Sahin SB, Ogullar S, Ural UM et al. Alterations of thyroid volume and nodular size during and after pregnancy in a severe iodine-deficient area. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 81: 762-8.
14. Karger S, Schötz S, Stumvoll M, Berger F, Führer D. Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. Horm Metab Res 2010; 42: 137-42.
15. Rosen IB, Walfish PG. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. Arch Surg 1986; 121: 1287-90.

16. Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, Montero M, Mestman JH. Management of thyroid nodules during pregnancy. Laryngoscope 1995; 105 (3Pt 1): 251-5.
17. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, Van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. Arch Intern Med 1996; 156: 2317-20.
18. Marley EF, Oertel YC. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. Diagn Cytopathol 1997; 16: 122-5.
19. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1128-35.
20. Iyer NG, Shaha AR, Silver CE et al. Thyroid incidentalomas: to treat or not to treat. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267: 1019-26.
21. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik E et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. J Clin Endocrinol Metab 1997; 81: 3563-9.
22. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. Thyroid 1997; 7: 107-13.
23. Angell T, Alexander E. Thyroid nodules and thyroid cancer in the pregnant woman. Endocrinol Metab Clin N Am 2019; 48: 557-67.
24. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol 1989; 121: 197-202.
25. Tang AL, Falciglia M, Yang H, Mark JR, Steward DL. Validation of American Thyroid Association ultrasound risk assessment of thyroid nodules selected for ultrasound fine-needle aspiration. Thyroid 2017; 27: 1077-82.
26. Borlea A, Borcan F, Sporea I et al. TI-RADS diagnostic performance: which algorithm is superior and how elastography and 4D vascularity improve the malignancy risk assessment. Diagnostics 2020; 10: 180.
27. Cibas ES, Syed ZA. The Bethesda system for reporting cytopathology. Thyroid 2009; 19: 1159-65.
28. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting cytopathology. Thyroid 2017; 27: 1341-6.
29. Cabezón CA, Carrizo LC, Constanzo PR. Evolution of differentiated thyroid cancer during pregnancy in a community University Hospital in Buenos Aires, Argentina. Arq Bras Endocrinol Metab 2013; 57: 307-11.
30. Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. Optimal timing of surgery for differentiated thyroid cancer in pregnant women. World J Surg 2014; 38: 704-8.
31. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2862-6.
32. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Amer J Med 1994: 97: 418-28.
33. Hamer CL, Mc Cready VR. Thyroid cancer: differentiated carcinoma. Cancer Treat Rev 1996; 22: 161-77.
34. Vaidya B, Anthony S, Bilous M et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 203-7.
35. Taylor P, Zouras S, Min T et al. Thyroid screening in early pregnancy: pros and cons. Front Endocrinol 2018; 9: 1-7.
36. Alcaraz GN, Pérez BM, Astarita GB et al. Rangos de referencia trimestre específicos de TSH y T4L y evaluación del aporte nutricional de yodo en embarazadas normales. Presentación Congreso SAEM 2019, TOR 166.

37. Silva Croome MC, Lutzky C, Rodríguez MF et al. Tirotrofina en el embarazo normal expresada como concentración y múltiplos de mediana. Presentación FASEN 2018, TOR 73.
38. Bergoglio LM, Mereshian P, Rodolfi P, Iglesias P, Spencer CA. Thyroid tests reference ranges in pregnancy: studies on a borderline iodine sufficient cohort of Cordoba. Comunicación al XII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides, 2017.
39. Abalovich M, Alcaraz G, Aseb E et al. Guía de Tiroides y Embarazo. Rev Arg Endocrinol Metab 2016; 53: 5-15.
40. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology and pathology. Endocr Rev 1997; 18: 404-33.
41. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2006; 107: 337-41.
42. Glinoer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 197-204.
43. Negro R, Formoso G, Mangieri T et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2587-91.
44. Ma ZF, Skeaff S. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. Thyroid 2014; 24: 1195-209.
45. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. Horm Metab Res 2015; 47: 247-52.
46. Sullivan S. Thyroid nodules and thyroid cancer in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2019; 62: 365-72.
47. Vannucchi G, Covelli D, Vigo B et al. Thyroid volume and serum calcitonin changes during pregnancy. J Endocrinol Invest 2017; 40: 727-32.
48. Giovanella L, Imperiali M, Ferrari A et al. Thyroid volume influences serum calcitonin levels in a thyroid-healthy population: results of a 3-assay, 519 subjects study. Clin Chem Lab Med 2012; 50: 895-900.
49. International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiation protection of pregnant women in nuclear medicine. May 2, 2018. https://www.iaea.org/resourses/rpop/health-professionals/nuclear-medicine/pregnant-women
50. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 2011; 21: 335-46.
51. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. Thyroid 2013; 23: 1479-83.
52. Kleiman DA, Sporn MJ, Beninato T et al. Preoperative BRAF (V600E) mutation screening is unlikely to alter initial surgical treatment of patients with indeterminate thyroid nodules: a prospective case series of 960 patients. Cancer 2013; 119: 1495-502.
53. Angell TE. RAS-positive thyroid nodules. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017; 24: 372-6.
54. Papaleontiou M, Haymart MR. Thyroid nodules and cancer during pregnancy, postpartum and preconception planning: addressing the uncertainties and challenges. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020; 34: 101363.
55. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. Arch Otolaryngol Head & Neck Surg 1994; 120: 1191-3.

56. Yasmeen S, Cress R, Romano PS et al. Thyroid cancer in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 2005; 91: 15-20.
57. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. Eur J Endocrinol 2010; 162: 145-51.
58. Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ et al. Papillary thyroid carcinoma in pregnancy: a variant of the disease? Ann Surg Oncol 2012; 19: 4210-6.
59. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. Eur J Endocrinol 2014; 170: 659-66.
60. Alcaraz G, Chebel G, Fadel A, Abalovich M, Gutiérrez S. Carcinoma papilar de tiroides y embarazo. En: Carcinoma Papilar de Tiroides. Kowalski LP, Novelli JL (editores). Rosario; UNR Editora, 2010. Pp. 305-14.
61. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. Arch Surg 2009, 144: 399-406.
62. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 2014; 24: 27-34.
63. Sugitani I, Toda K, Yamada K et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. World J Surg 2010; 34: 1222-31.
64. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T et al. Effects of pregnancy on papillary microcarcinomas of the thyroid re-evaluated in the entire patient series at Kuma Hospital. Thyroid 2016; 26: 156-60.
65. Shindo H, Amino N, Ito Y et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. Thyroid 2014; 24: 840-4.

Capítulo 29

HIPOTIROIDISMO Y CORAZÓN

Gisela Beltramino
Dana Miralles

Introducción

La glándula tiroides y el corazón están estrechamente relacionados desde el punto de vista embriológico y, por ende, fisiológico. Concepto que se ve reforzado por los predecibles cambios de la función cardiovascular en los distintos tipos de trastornos tiroideos. Las hormonas tiroideas ejercen importantes acciones mediantes mecanismos genómicos y no genómicos sobre los vasos sanguíneos y el corazón, los cual inducen diversas modificaciones que incluyen alteraciones metabólicas, hemodinámicas y efectos mediados sobre las células miocárdicas. Dado que las enfermedades cardiovasculares se encuentran dentro de las patologías más prevalentes del mundo, siendo una causa importante morbimortalidad y hospitalización, la comprensión del impacto de las hormonas tiroides en el sistema cardiovascular es de importancia mayor.

Hipotiroidismo subclínico

No es ninguna novedad la asociación del hipotiroidismo manifiesto con la aterosclerosis acelerada y enfermedad coronaria, ambas atribuibles a la hipertensión diastólica, el deterioro de la función endotelial y la hipercolesterolemia; como así también al desarrollo de alteraciones del ritmo y función cardiaca, y diversos grados de derrame pericárdico[1]. Pero el hipotiroidismo subclínico es el gran desafío diagnóstico y terapéutico.

El mismo, definido como una concentración de TSH mayor a 10 mIU/L y T4 normal, se observa en hasta el 20% de los individuos y su prevalencia aumenta claramente con la edad, con claro predominio en el sexo femenino y en un rango de edad variable entre 50 y 70 años, aunque muchos estudios sugieren un aumento del riesgo y muerte cardiovasculares en pacientes más jóvenes. En el hipotiroidismo subclínico se han encontrado alteraciones del metabolismo lipídico y diferentes grados de aterosclerosis, pudiendo contribuir con eventos isquémicos, como también alteraciones de la contractilidad cardíaca y aumento de la resistencia vascular sistémica.

Entre las alteraciones más destacadas, el aumento del espesor miointimal carotídeo es un punto final asociado a un aumento de riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. En estudios de casos-controles se ha evidenciado un aumento significativo de dicho espesor en pacientes con hipotiroidismo subclínico, remitiendo el mismo luego del tratamiento con levotiroxina[2].

Para aclarar la relación existente entre hipotiroidismo subclínico y mortalidad global y cardiovascular, en el año 2012 se recogieron datos de casi 116.000 individuos con un seguimiento a diez años, donde 1,6% presentaba hipotiroidismo subclínico con una edad media de 45 años y mayoría de mujeres. Dentro de este grupo se encontraron niveles más elevados de presión arterial, peso y colesterol. En el seguimiento, con respecto al objetivo primario, la población con hipotiroidismo subclínico presentó estadísticamente mayor mortalidad total que la población eutiroidea, separándose las curvas a los tres años, ocurriendo algo similar en cuanto a mortalidad cardiovascular. En base a estos datos, el hipotiroidismo subclínico supone un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares[3].

El tratamiento de esta entidad debe ser indicado de manera individual de acuerdo al perfil de riesgo. Desde el punto de vista cardiovascular, pacientes con alteraciones cardiovasculares incipientes podrían beneficiarse con el reemplazo hormonal temprano, haciendo que los beneficios superen ampliamente los riesgos del tratamiento, debido a que los cambios antes mencionados presentan mejorías parciales y –en la mayoría de los casos– totales, con normalización de la TSH sérica tras el tratamiento. En un estudio de mujeres con hipotiroidismo subclínico se normalizaron la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol (total y LDL) a los 18 meses de tratamiento, y se documentó disminución del espesor de la íntima carotídea[4, 5].

Hipotiroidismo en el metabolismo de las lipoproteínas

El metabolismo lipídico está alterado en el hipotiroidismo (tanto en la forma clínica como en la subclínica), y aproximadamente un 90% de

los pacientes con hipotiroidismo manifiesto presenta concentraciones elevadas de colesterol total, LDL y apolipoproteína B. El estado hipotiroideo resulta en la disminución de la expresión de receptores de LDL hepáticos y disminución de la actividad de la colesterol-α-monooxigenasa, resultando en una disminución de la depuración de LDL[6].

Estos aumentos de las LDL son mayores en los pacientes con resistencia a la insulina y en los fumadores. La apolipoproteína B y la variante de LDL aterogénica, la lipoproteína$_{(a)}$ (íntimamente relacionada con aterosclerosis prematura y riesgo aumentado de enfermedad coronaria), están aumentadas también en el hipotiroidismo. Los triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son normales o están aumentados, mientras que los cambios de las HDL tienen un carácter variable. Estas anomalías lipídicas generalmente son reversibles al restablecer el eutiroidismo.

Hipertensión arterial

La presión arterial está determinada por parámetros cardíacos (gasto cardíaco) y vasculares (resistencia periférica) regulados por diversos factores, siendo el valor normal en adultos hasta 139/89 mmHg. Los efectos de las hormonas tiroideas derivan de su interacción sobre estos dos parámetros.

Luego de la hipertensión renovascular, el hipotiroidismo es la segunda causa más frecuente de hipertensión secundaria, observándose hipertensión diastólica significativa en el 20% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto[7]. Este aumento de la presión diastólica es consecuencia del aumento de la resistencia vascular sistémica y de una mayor rigidez arterial.

La T3 parece reducir la resistencia vascular sistémica a través de efectos directos sobre las células musculares lisas y de cambios en el endotelio, en el cual pueden estar implicada la síntesis y liberación de óxido nítrico, derivando su déficit en vasoconstricción, siendo éste uno de los mecanismos más importantes en la génesis de la hipertensión arterial en el hipotiroidismo. La hipertensión diastólica del hipotiroidismo también se asocia a menudo a concentraciones bajas de renina y a una disminución de la síntesis hepática de sustrato de renina. Esto origina la típica disminución de la sensibilidad a la sal, lo cual refuerza la implicancia del aumento de la resistencia vascular sistémica en la génesis de la hipertensión diastólica.

El tratamiento de la disfunción tiroidea suele contribuir a la disminución de la presión arterial en la mayoría de los pacientes, aunque, en algunos casos, puede ser necesario el tratamiento con drogas antihipertensivas.

No obstante, la respuesta terapéutica dependerá en gran medida de la concurrencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Función ventricular y cardiopatía isquémica

El hipotiroidismo afecta la estructura y la función cardíacas. A nivel molecular, estas alteraciones resultan en la reducción de la expresión de la Ca^{2+}-ATPasa reticulosarcoplásmica y en aumento de la expresión de productos de fosforilación, que inhiben la ATPasa. Dichas modificaciones alteran tanto la función sistólica como la diastólica.

El hipotiroidismo produce una sutil disminución de la contractilidad cardíaca, previamente relacionada con la severidad de la deficiencia hormonal. Sin embargo, esta deficiencia modifica tanto la precarga como la postcarga, por lo que la disfunción sistólica podría estar en relación con estas condiciones de carga más que con un efecto intrínseco sobre la contractilidad cardíaca. Además se ha descripto una forma reversible de hipertrofia septal asimétrica indistinguible por ecocardiografía de una miocardiopatía hipertrófica, como así también un incremento del índice de la masa ventricular, también asociada a las concentraciones de T4. En la falla cardíaca avanzada, y luego de un infarto de miocardio, la conversión de T4 a T3 disminuye. Se encuentran concentraciones bajas de T3 en alrededor de 10-30% de los pacientes. Dado que la T3 es el principal regulador de la expresión genética en el miocardio, esta disminución se cree podría afectar la contractilidad y el remodelado cardíaco[8].

Tanto el hipotiroidismo subclínico como el manifiesto están asociados con una elevada incidencia de eventos coronarios, y de hecho podrían considerarse como un factor de riesgo cardiovascular. Incluso el hipotiroidismo subclínico constituye un factor de riesgo cardiovascular potencialmente reversible, que debe ser tenido en cuenta ya que se presenta en hasta un 12% de los pacientes con infarto agudo de miocardio[9]. El riesgo de eventos cardíacos depende de la severidad de la disfunción hormonal, siendo mayor con niveles de TSH superiores a 7 mIU/L y evidente con valores superiores a 10 mIU/L.

Los niveles de TSH son un importante factor modulador de la estructura ventricular izquierda, y la función y la geometría en el período tardío del infarto de miocardio. Un paciente con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST e hipotiroidismo tiene un riesgo hasta 3,5 veces mayor de eventos cardíacos adversos, incluyendo *shock* cardiogénico y muerte, comparado con pacientes sin alteraciones en la función tiroidea[10].

Recientemente se ha vinculado a los niveles de T3 como un importante determinante en la recuperación de la función ventricular luego de

los seis meses postinfarto, encontrando también una correlación entre dichos niveles y la mortalidad al año en pacientes con infarto, independientemente de otros factores de riesgo[11].

A pesar de que se necesitan estudios a mayor escala para evaluar los beneficios de la terapia sustitutiva hormonal sobre la morbimortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica, la evidencia actual apunta hacia un claro beneficio de dicho tratamiento y un potencial objetivo terapéutico.

Una mención aparte merece una nueva relación encontrada entre función tiroidea y disección coronaria espontánea (DCE), encontrándose una elevada prevalencia (26%) de hipotiroidismo en los pacientes con DCE comparados con aquellos con síndromes coronarios agudos sin DCE. Cabe destacar que todos los pacientes con DCE e hipotiroidismo eran mujeres. Estas pacientes presentaban disecciones más distales en arterias en tirabuzón, y recibieron, por lo tanto, tratamiento conservador. Existe ya evidencia que indica la asociación de hipotiroidismo con disección espontánea en otros territorios arteriales, especialmente en la aorta y arterias cervicales, pudiendo añadir al hipotiroidismo como un nuevo factor predisponente para la DCE, siendo sistemática la evaluación de la función tiroidea en pacientes con dicho cuadro[12].

Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco

La aparición de derrame pericárdico puede deberse a una amplia variedad de situaciones clínicas, entre las que encontramos las patologías infecciosas y procesos inflamatorios autoinmunes y neoplásicos. La reacción del pericardio ante estas diversas agresiones se traduce en los distintos aspectos del síndrome inflamatorio del mismo, que van desde la pericarditis aguda hasta el derrame pericárdico (con la eventual posibilidad de taponamiento cardíaco) y la retracción fibrosa del pericardio (que conduce a la pericarditis constrictiva). Estas manifestaciones no son excluyentes entre sí y pueden coincidir o sucederse en la evolución clínica de un mismo paciente. El espacio pericárdico contiene entre 15 y 50 ml de líquido; se entiende por derrame pericárdico a la presencia de una cantidad mayor. El mejor método diagnóstico es el ecocardiograma doppler; en base a este método y realizando la suma de espacios libres de eco en el saco anterior y posterior, se puede clasificar al derrame en leve (menos de 10 mm), moderado (entre 10 y 20 mm) y severo (más de 20 mm). Los derrames pueden ser clasificados de acuerdo a su comienzo en agudos, subagudos o crónicos (cuando datan de más de tres meses). La presencia de líquido en el pericardio eleva la presión intrapericárdica, pero la magnitud de esta elevación depende no solo de la cantidad absoluta de líquido, sino también de la velocidad con la que éste se ha

acumulado, lo que en ocasiones permite que grandes cantidades de líquido acumulado en un largo tiempo suceda de manera silente, por lo que desde el punto hemodinámico puede presentarse sin impacto alguno o como taponamiento cardíaco. La exploración física del paciente puede ser casi normal, inespecífico o en ocasiones con síntomas de compresión de órganos adyacentes, y solo cuando la presión intrapericárdica está lo suficientemente elevada aparecen los signos típicos del taponamiento cardíaco. Este último está definido como el síndrome clínico-hemodinámico de la compresión de corazón debido al derrame pericárdico. El diagnóstico de taponamiento cardíaco se hace en base a la demostración del compromiso hemodinámico en presencia de derrame pericárdico moderado o severo; como criterios diagnósticos encontramos ingurgitación yugular, pulso paradojal e hipotensión arterial.

Pueden aparecer derrames pericárdicos pequeños o moderados hasta en el 30% de los pacientes con hipotiroidismo franco, lo que concuerda con la observación de un mayor volumen de distribución de albúmina y una menor eliminación de linfa y aumento de la permeabilidad capilar, que se resuelven entre semanas y dos a tres meses tras la administración de T4. En ocasiones dichos derrames pueden ser lo bastante grandes como para generar taponamiento cardíaco[13].

Alteraciones del ritmo cardíaco

Las hormonas tiroideas regulan genes relacionados a la función de marcapasos en los cardiomiocitos, al igual que el sistema beta-adrenérgico cardíaco. Como resultado de estos mecanismos, la frecuencia cardíaca aumenta en presencia de hormonas tiroideas elevadas, y disminuye en el hipotiroidismo.

El hipotiroidismo está asociado con aumento de los factores de riesgo cardiovascular y de la enfermedad cardiovascular clínica y subclínica, que predisponen a la fibrilación auricular. Sin embargo, la relación entre el hipotiroidismo y dicha arritmia fue evaluada en el estudio Framingham, no encontrándose asociación estadísticamente significativa[14].

El intervalo QT en el hipotiroidismo con frecuencia está prolongado, debido a la extensión del potencial de acción ventricular. Esto es indicativo de aumento de la irritabilidad ventricular, que puede llevar a taquicardia ventricular polimorfa adquirida. Dentro del amplio abanico de alteraciones electrocardiográficas encontradas en pacientes con hipotiroidismo también pueden verse bradicardia sinusal, complejos de bajo voltaje y diversos grados de bloqueo aurículo-ventricular. A pesar de estos cambios, la incidencia de arritmias en general, y de fibrilación auricular en particular, está disminuida en los pacientes con hipotiroidismo.

Amiodarona e hipotiroidismo

La amiodarona es un compuesto benzofuránico rico en yodo, utilizado para el manejo de las arritmias cardíacas. El 37% de su peso corresponde a yodo, y una dosis de 200 mg expone al paciente a una carga de yodo 300 veces superior a la dosis diaria recomendada. Debido a su naturaleza lipofílica, se deposita en múltiples tejidos y órganos, incluyendo la glándula tiroides. Sus metabolito activo, la dietilamiodarona, tiene una vida media de 57 días, por lo cual el efecto puede persistir aun luego de la suspensión del fármaco.

La disfunción tiroidea inducida por amiodarona puede ser secundaria a sobrecarga de yodo o a un efecto intrínseco de la propia amiodarona. La sobrecarga de yodo por amiodarona produce hipotiroidismo inhibiendo la oxidación del yodo, conocido como efecto Wolff-Chaikoff. Éste es el caso particular de los pacientes con enfermedad tiroidea previa o subyacente, tal como bocio o enfermedad tiroidea autoinmune. La amiodarona por sí misma puede afectar la actividad de la deiodinasa. *In vivo,* inhibe la deiodinasa tipo 1 y la deiodinasa tipo 2 hipofisaria, resultando en T4 elevada, T3 reversa elevada, y T3 baja. Esto puede provocar un aumento inicial de la TSH, que en general regresa espontáneamente a sus valores normales en dos a tres meses. En los tratamientos prolongados, la TSH suele normalizarse, con T4 total y libre y T3 reversa que persisten levemente elevadas.

El hipotiroidismo inducido por amiodarona puede presentarse tempranamente en 10-20% de los pacientes tratados, mientras que la incidencia de la enfermedad en tratamientos prolongados con el fármaco es menor (5-10%). Suele ser más frecuente en áreas con adecuado aporte de yodo, y la presencia de anticuerpos antitiroideos se asocia con aumento de la posibilidad de desarrollarla. Su diagnóstico y tratamiento deben estar en manos del especialista, y consisten en la administración de hormonas tiroideas cuando sea necesario.

Bibliografía

1. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012; 379: 1142-54.
2. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. Endocr J 2009; 56: 753-8.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. American Association of Clinical Endocrinology and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012; 22: 1200-35.

4. Tseng FY, Lin WY, Lin CC et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in adults. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 730-7.
5. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 71: 298-303.
6. Jabbar A, Pingitore A, Pearcs SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2017; 14: 39-55.
7. Mazza A, Beltramello G, Armigliato M et al. Arterial hypertension and thyroid disorders: What is important to know in clinical practice? Ann Endocrinol 2011; 72: 296-303.
8. Iervasi G, Pingitore A, Landi P et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. Circulation 2003; 107: 708-13.
9. Suh S. Kim DK. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. Endocrinol Metab 2015; 30: 246-51.
10. Ozcan KS, Osmonov D, Toprak E et al. Sick euthyroid syndrome is associated with poor prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. Cardiol J 2014; 21: 238-44.
11. Lymvaios I, Mourouzis I, Cokkinos DV, Dimopoulos MA, Toumanidis ST, Pantos C. Thyroid hormone and recovery of cardiac function in patients with acute myocardial infarction: A strong association? Eur J Endocrinol 2011; 165: 107-14.
12. Camacho Freire SJ, Díaz Fernández JF, Gheorghe LL et al. Disección coronaria espontánea e hipotiroidismo. Rev Esp Cardiol 2019; 72: 625-33.
13. Lorell BH. Pericardial diseases. En Braunwald E (editor): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. New York; Saunders, 1997. Pp. 1478-34.
14. Kim EJ, Lyass A, Wang N et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). Am Heart J 2014; 167: 123-6.

Capítulo 30

NÓDULO DE TIROIDES EN EL ADULTO MAYOR

Gabriela Brenta
Yanina Morosán Allo

Introducción

La patología nodular del adulto mayor tanto benigna como maligna suele diferir con respecto a la población de menos edad tanto en su forma de presentación cómo en el tratamiento que se le asigna.

En este capítulo vamos a enfocarnos en estas diferencias y a describir cómo la edad avanzada del paciente podría llegar a modificar nuestra conducta médica.

Epidemiologia de la enfermedad nodular tiroidea en adultos mayores

Dentro de los aspectos epidemiológicos de la enfermedad nodular tiroidea en la población general, la prevalencia es diferente si se toma en cuenta la palpación (detecta nódulos en alrededor de 7% de la población) o si se considera la exploración con ecografía tiroidea que muestra que 40% o más de individuos presentan algún nódulo en la glándula tiroidea. En el adulto mayor, sin embargo, se ha demostrado que la prevalencia de nódulos puede estar aún más incrementada que en la población general[1].

En efecto, en pacientes de edad avanzada, los nódulos de la tiroides se detectan con mayor frecuencia y esto ha quedado totalmente demostrado en un estudio emblemático realizado en el Brigham & Women's Hospital, Thyroid Nodule Clinic[2]. Los hallazgos de este estudio

han permitido esclarecer aspectos epidemiológicos de la enfermedad nodular tiroidea del adulto mayor. En este estudio se incluyó a todos los pacientes a lo largo de 16 años, derivados para evaluación de enfermedad nodular tiroidea reuniéndose un total de 6.000 pacientes con 120.000 nódulos. El hallazgo principal fue que a medida que aumentaba la edad, progresivamente aumentaba anualmente también la multinodularidad a razón de 1,6% (OR 1.02, P: 0,001). De tal forma, por encima de los 70 años la proporción de pacientes con más de un nódulo resultó 30% mayor que en la población más joven (56% *vs* 26% respectivamente; *p*: 0.01).

Por otro lado, si tomamos en cuenta el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos, sorpresivamente encontramos que éste disminuye en pacientes de edad avanzada. Entre 20 y 60 años, se demostró un 2.2% anual de reducción en el riesgo relativo de que un nódulo sea maligno. Incluso, por cada nódulo diagnosticado entre los 20 a 29 años existiría un 14,8% de malignidad mientras que esa proporción disminuye a 5,6% después de los 70 años[2].

A pesar del menor riesgo de que un nódulo hallado en el adulto mayor sea maligno, en caso de serlo, aumentaría la probabilidad de que éste pertenezca a una variante histológica más agresiva. Por ende el hallazgo de cáncer de tiroides de "riesgo significativo" como carcinoma medular, anaplásico, pobremente diferenciado y con metástasis a distancia resulta más frecuente que en el paciente joven. Estos resultados fueron observados claramente en el estudio previamente mencionado[2] en donde los pacientes de más de 40 años tenían un aumento en el riesgo relativo anual de 7% de cáncer de variante histológica más agresiva (OR 1,073; *p:0,001).*

En síntesis, en el adulto mayor se plantea una simple paradoja, por un lado existe mayor nodularidad que en el joven, pero la mayoría de estos nódulos son benignos. Sin embargo, existe una trampa en esta paradoja, ya que cuando el nódulo es identificado como maligno, éste tiene mayor riesgo de pertenecer a una variante agresiva (Figura 1). Una posible explicación de esta trampa en la paradoja podría ser que los tumores malignos van adquiriendo mutaciones de mayor riesgo a lo largo de la vida y un retraso en el diagnóstico temprano, los encuentra en un estadío más avanzado de la enfermedad. De hecho, desde la perspectiva de la Gerociencia, el cáncer en general estaría relacionado con el fenómeno del envejecimiento y esto es el resultado de varios mecanismos celulares que se dañan y no pueden ser reparados eficazmente como en una persona joven[3].

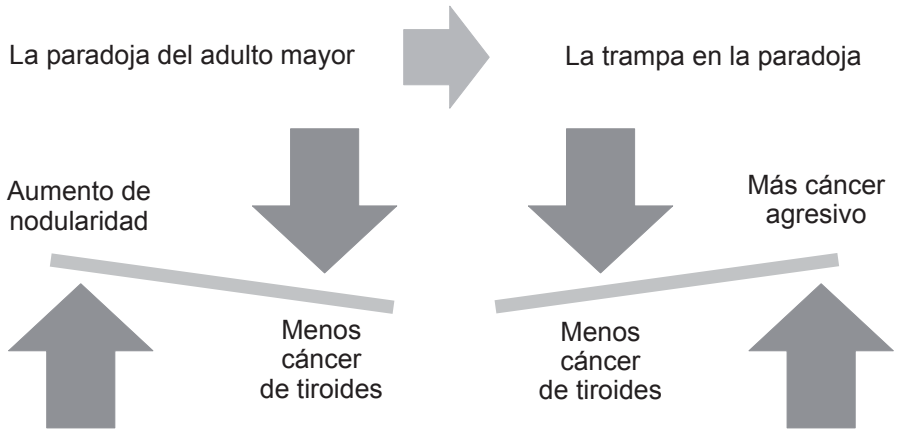


Figura 1. La paradoja de la enfermedad nodular tiroidea del adulto mayor.

Forma de presentación y diagnóstico

Está ampliamente demostrado que en los adultos mayores el bocio multinodular suele ser de gran tamaño y que a su vez la mayor edad se halla asociada a la presencia de bocio retroesternal y a desviación de la tráquea[4]. Además, existe una relación entre el grado de autonomía o hiperfunción tiroidea con la edad ya que los pacientes con bocio autónomo suelen ser más añosos[4].

Frente a un nódulo tiroideo en un adulto mayor, al igual que en el resto de la población, hay que tener en cuenta varios elementos para sospechar malignidad. Entre ellos se encuentran, la historia clínica, el examen físico, la funcionalidad tiroidea, los aspectos del ultrasonido (US) y finalmente los resultados de la punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Dentro del interrogatorio y examen físico habría que estar atentos a la presencia de historia familiar de neoplasia endócrina o de radiación en cabeza y cuello, rápido crecimiento tumoral, palpación de un nódulo(s) muy firme, fijación a estructuras adyacentes, parálisis de cuerda vocal (laringoscopia), hallazgo de una linfadenopatía regional o directamente si existe una presentación inicial con metástasis a distancia (pulmón o hueso).

Con respecto a la evaluación bioquímica, resulta fundamental descartar autonomía tiroidea cuando el valor de tirotrofina (TSH) es bajo o inhibido lo cual aleja la posibilidad de malignidad, por el contrario si el valor de TSH está elevado, la probabilidad de cáncer en ese nódulo es mayor[5].

En relación al US, actualmente existen varias clasificaciones que agrupan las características ecográficas del nódulo y definen si el mismo tiene mayor potencial maligno. De acuerdo a la categoría en que se sitúe el nódulo, se derivará o no a PAAF. Ninguna de estas clasificaciones toma en cuenta a la edad como una variable que modifique esta decisión clínica. Con el propósito de esclarecer el rol de la edad sobre la estratificación de riesgo ecográfico, hemos llevado a cabo en forma reciente un estudio en una población de adultos mayores a fin de validar la utilidad de tres de los sistemas de estratificación de riesgo más empleados, el de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), el del Colegio Americano de Radiólogos (ACR TI-RADS) y el propuesto por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE/ACEAME)[6]. En dicho estudio ingresaron en forma consecutiva, todos los pacientes mayores de 60 años derivados a PAAF a lo largo de 11 años en la Unidad Asistencial Dr. Cesar Milstein. Se asignó cada nódulo biopsiado a una determinada categoría dentro de las tres clasificaciones ultrasonográficas mencionadas. Sobre un total de 1.867 pacientes con una mediana de edad de 70 años se demostró que las tres clasificaciones en forma individual eran útiles para identificar malignidad. No obstante, al compararlas, las de ACR TI-RADS y AACE/ACE/AME fueron más eficientes que la de ATA ya que esta última dejaba de lado un gran número de nódulos que no entraban en ninguna de sus categorías de riesgo. Por otro lado, pudimos observar que ACR TI-RADS fue la clasificación que lograría evitar la mayor cantidad de punciones innecesarias. Este hallazgo es particularmente relevante a la hora de considerar si un paciente añoso debe o no ser sometido a una maniobra invasiva.

Finalmente, una vez que se tomó la decisión sobre si el nódulo debe o no ser biopsiado, se utilizará el sistema conocido como "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)" para determinar si hay que derivar al paciente a una cirugía tiroidea.

Opciones terapéuticas

La decisión terapéutica depende de si la citología ha sido benigna o maligna. En cuanto al tratamiento de los nódulos benignos habría tres opciones: seguimiento con observación, cirugía y técnicas mini invasivas de ablación. Probablemente la elección del mismo dependa de si existen o no síntomas de compresión local en cuello o hiperfunción glandular. Todavía estamos en el albor de la era de las técnicas mini invasivas que probablemente representen una solución a futuro en pacientes añosos con grandes bocios benignos compresivos.

En cambio, para los nódulos que resulten citológicamente malignos, el tratamiento estándar es la tiroidectomía. Sin embargo, actualmente se

ha abierto un abanico de posibilidades sobre todo en el adulto mayor, que abarca desde la tradicional tiroidectomía total, la hemitiroidectomía hasta la vigilancia activa (Tabla 1). Esta última alternativa ha sido explorada para los microcarcinomas papilares que según un reciente metaanálisis, en el adulto mayor estarían asociados a un menor riesgo de crecimiento del carcinoma primario papilar de tiroides y tendrían una enfermedad metastásica incidente poco frecuente durante la vigilancia activa[7]. Incluso en carcinomas diferenciados de tiroides mayores al centímetro, se ha propuesto reflexionar acerca de la conveniencia de las conductas invasivas en base a que la mortalidad asociada a patologías concomitantes tales como otras neoplasias malignas o la misma enfermedad coronaria tan frecuente en los adultos mayores, suelen ser las causas que determinan la mortalidad a partir de los 70 años más allá del propio cáncer diferenciado de tiroides[8].

Tabla 1. Opciones terapéuticas en nódulos tiroideos con citología maligna según el modo de presentación de la enfermedad

TIROIDECTOMÍA TOTAL	HEMITIROIDECTOMÍA	VIGILANCIA ACTIVA
Tumores >4cm o con ETE	Tumores 1-4 cm, sin ETE, sin MTS	Tumores <1 cm, sin ETE, sin MTS ganglionares, sin antecedente de RT externa, o antecedentes familiares de carcinoma no medular de tiroides y ausencia de patología contralateral
Metástasis ganglionares	Tumores <1 cm, sin ETE, sin MTS ganglionares, sin antecedente de RT externa, o antecedentes familiares de carcinoma no medular de tiroides y ausencia de patología contralateral	Cáncer de tiroides SIN riesgo significativo* en aquel paciente con una comorbilidad que determine una expectativa de vida baja a corto plazo o que presenta un alto riesgo quirúrgico
Metástasis a distancia		

ETE= extension extratiroidea, **MTS=** metástasis, **RT=**radioterapia
*cáncer de tiroides de "riesgo significativo": carcinoma medular, anaplásico, pobremente diferenciado y con metástasis a distancia.

Por otro lado, en los tumores malignos pobremente diferenciados o indiferenciados que son pasibles de resección y que justamente son más frecuentes en el adulto mayor que en el joven, es aconsejable

que la cirugía sea extensa a pesar de la edad. El argumento aquí es que a pesar de la edad avanzada, la mejor estrategia siempre es una cirugía inicial lo más radical posible. Sin embargo un cirujano de alto volumen dentro de un equipo interdisciplinario será el factor más importante para determinar cuál es la mejor cirugía para el paciente con cáncer avanzado[9, 10].

Seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides

En el seguimiento de los pacientes añosos con CDT, al igual que en el joven es muy importante determinar el estadio en que se encuentra el paciente con respecto al riesgo de sobrevida. Recientemente, la 8ª edición de la clasificación del American Joint Committee on Cancer/ Tumour, Node, Metastasis (AJCC/TNM), reemplazó a la 7ª edición utilizada a nivel mundial desde 2009[11]. Uno de los cambios principales fue la elevación del punto de corte de edad de 45 a 55 años sobre la base de que entre 45 y 55 años, muchos pacientes de bajo riesgo eran asignados a categorías de mayor riesgo innecesariamente y consecuentemente sobretratados[11].

Este nuevo corte etario de 55 años quedó validado en un estudio multicentrico llevado a cabo por Nixon et al.[12] en una cohorte de 9.484 pacientes provenientes de 10 instituciones. Por un lado, 12% de toda la cohorte fue subestadificada al aplicar la 8ª edición de TNM sin por ello modificarse la sobrevida de estas categorías más bajas de riesgo y por otro, se logró optimizar el pronóstico de mortalidad en aquellos pacientes de alto riesgo por encima de los 55 años.

Con respecto al riesgo de recurrencia de la enfermedad, las guías de cáncer de tiroides de la ATA no toman en cuenta la edad del paciente[13]. Cabe preguntarse entonces si la edad debería incorporarse en dicha clasificación. Sin embargo, de acuerdo a resultados observados en adultos mayores de Argentina, una vez que un paciente es asignado a una cierta categoría de riesgo de recurrencia, la edad no tendría influencia *per se*[14]. Además, una vez re-estratificado el riesgo de acuerdo a la respuesta al tratamiento inicial, la eficacia para determinar el estado al final del seguimiento es similar a la descripta en la población general según un estudio realizado exclusivamente en personas mayores a 60 años[15]. De esta forma, al poder reclasificar al paciente en forma dinámica desde una categoría de mayor a una de menor riesgo de recurrencia, se logra facilitar el monitoreo de la enfermedad, así como evitar dosis innecesariamente altas de levotiroxina.

Conclusión

En la población de adultos mayores los nódulos tiroideos son más frecuentes, pero la gran mayoría de los mismos son benignos y muchos de ellos ni deberían ser sometidos a una evaluación tan extensa como en la población de menor edad. Sin embargo, para lograr identificar aquellos nódulos malignos con un potencial más agresivo, se deberán seguir distintos pasos diagnósticos. La ecografía tiroidea y los distintos sistemas ultrasonográficos de estratificación de riesgo de malignidad son elementos fundamentales para poder seleccionar aquellos nódulos que deban ser biopsiados.

La conducta terapéutica frente a un nódulo benigno en un adulto mayor va a quedar suspeditada a si existe algún síntoma de compresión o si hay hiperfuncionalidad tiroidea. Probablemente a futuro, las técnicas mínimamente invasivas sean un resorte terapéutico muy conveniente en sujetos añosos. En cuanto a los tumores malignos de tiroides, si bien la edad es un factor que incide en la aparición de variantes histológicas más agresivas, en aquellos tumores de bajo riesgo, probablemente se deba optar por estrategias más conservadoras que las utilizadas en la población general.

Conflictos de Interés
Ninguno

Bibliografia

1. Higgins K. Thyroid Disorders in the Elderly: An Overall Summary. Clinics in geriatric medicine. 2018; 34(2): 259-77.
2. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(12): 4434-40.
3. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell 2013; 153(6): 1194-217.
4. Diez JJ. Goiter in adult patients aged 55 years and older: etiology and clinical features in 634 patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60(7): 920-3.
5. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. Eur J Endocrinol 2010; 162(4): 763-70.
6. Di Fermo F, Sforza N, Rosmarin M, Morosan Allo Y, Parisi C, Santamaria J et al. Comparison of different systems of ultrasound (US) risk stratification for malignancy in elderly patients with thyroid nodules. Real world experience. Endocrine 2020.
7. Koshkina A, Fazelzad R, Sugitani I, Miyauchi A, Thabane L, Goldstein DP et al. Association of Patient Age With Progression of Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA otolaryngology-head & neck surgery. 2020.

8. Wang Z, Vyas CM, Van Benschoten O, Nehs MA, Moore FD Jr, Marqusee E et al. Quantitative Analysis of the Benefits and Risk of Thyroid Nodule Evaluation in Patients >/=70 Years Old. Thyroid 2018; 28(4): 465-71.
9. Russell MD, Kamani D, Randolph GW. Modern surgery for advanced thyroid cancer: a tailored approach. Gland surgery 2020; 9(Suppl 2): S105-S19.
10. Papaleontiou M, Gauger PG, Haymart MR. Referral of Older Thyroid Cancer Patients to a High-Volume Surgeon: Results of a Multidisciplinary Physician Survey. Endocr Pract 2017; 23(7): 808-15.
11. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? Thyroid 2017; 27(6): 751-6.
12. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(3): 373-80.
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26(1): 1-133.
14. Pitoia F, Jerkovich F, Smulever A, Brenta G, Bueno F, Cross G. Should Age at Diagnosis Be Included as an Additional Variable in the Risk of Recurrence Classification System in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. European thyroid journal 2017; 6(3): 160-6.
15. Morosan YJ, Parisi C, Urrutia MA, Rosmarin M, Schnitman M, Serrano L et al. Dynamic prediction of the risk of recurrence in patients over 60 years of age with differentiated thyroid carcinoma. Archives of endocrinology and metabolism 2016; 60(4): 348-54.

Capítulo 31

NÓDULOS TIROIDEOS EN AUTOPSIAS

Franco Novelli
Yesenia del Pilar Fontalvo Romero

En los Estados Unidos, el SEER *(Surveillance, Epidemiology, and End Results)* observó que el cáncer de tiroides en las últimas décadas aumentó de 4,9 a 14,3 casos / 100.000 habitantes[1, 2], con una incidencia de 37.810 casos / año en el año 2019[3] y que ese aumento en la incidencia de cáncer diferenciado de tiroides podría deberse al sobrediagnóstico[4].

La detección de nódulos que no se manifiestan clínicamente (subclínicos), en su mayoría ocurre durante la investigación imagenológica de una ecografía de tiroides, solicitada en chequeos generales de pacientes asintomáticos o en la pesquisa de otra patología (hallazgo incidental) que incluye el cuello (resonancia magnética, tomografía computarizada, ecodoppler carotídeo) o tórax (tomografía de tórax) haciéndolos visibles[4, 5].

Davies y Welch en 2006, remarcan que a pesar de haber aumentado al doble la tasa de detección, la tasa de mortalidad se mantuvo estable[6].

Considerando que el aumento acelerado en la sobre-evaluación de estos nódulos subcentimétricos y subclínicos iba a verse reflejado en un incremento en el diagnóstico de cáncer de tiroides, se vio la necesidad de analizar datos de estudios realizados en autopsias, ya que los hallazgos en los cadáveres serían el *gold standard* para definir la prevalencia de los nódulos tiroideos en los pacientes que no tenían indicios de patología tiroidea clínicamente manifiesta al momento del fallecimiento[7, 8].

Características de los nódulos de la glándula tiroides en las autopsias

Wang y col., en una revisión sistemática, identificaron que la prevalencia de nódulos tiroideos varía de 82 a 650 por cada 1.000 autopsias. En la Clínica Mayo, Mortensen y col. analizaron lesiones macroscópicas de 821 glándulas tiroides en autopsias de pacientes sin antecedentes de patología tiroidea, evidenciando una prevalencia de 495 por 1.000. Oertel y col. analizaron la prevalencia de nódulos de tiroides en autopsias de militares varones menores de 40 años, previamente sanos y que fallecieron inesperadamente, siendo de 130 por 1.000[9, 10].

Diferentes publicaciones han documentado el cáncer de tiroides incidental en las autopsias, observando que existe un número significativo de personas que presentan carcinoma de tiroides oculto[11], definido originalmente por Woolner y col. como todo tumor menor o igual a 1,5 cm de diámetro y actualmente definido como cualquier tumor inaparente encontrado en un análisis de anatomía patológica[12, 13].

Furaya-Kanamori y col.[14] publicaron en 2016 un metaanálisis que incluyó los datos de 12.834 autopsias en sujetos con edades de 16 a 75 años, realizadas entre 1949 y 2007, observando que la prevalencia de cáncer tiroideo incidental se mantuvo estable a lo largo del tiempo; hicieron un análisis anatomopatológico de la glándula tiroides, siendo la prevalencia del cáncer de aproximadamente el 10% (variando entre 1 y 36%), superando la incidencia acumulada según el SEER, que fue del 1,1% según los datos de 2010 a 2012. Demostraron, además, que la tasa de mortalidad no había variado en las tres décadas previas, presentando un mínimo aumento de 0,51 en 2007 a 0,52 en 2011 entre los hombres y de 0,48 a 0,49 entre las mujeres estadounidenses por cada 100.000 habitantes[3].

A partir de los datos presentados por Davies y Welch[6], la incidencia ha aumentado de manera constante desde la década de 1980; sin embargo, no encontraron un aumento del cáncer detectado en las autopsias realizadas 20 años después. Demostrando con estos datos presentados en los diferentes estudios y metaanálisis que el cáncer de tiroides no evoluciona y permanece estable en la glándula tiroidea, es improbable que la causa de ese aumento en la incidencia sea por el incremento de la carcinogénesis o que corresponda a una variante agresiva[14, 6], evidenciándose de esta manera que la sobredetección podría explicar el aumento en la incidencia del microcarcinoma papilar en los últimos tiempos[14]. La estabilidad en la mortalidad por cáncer de tiroides se debe a su progresión lenta a través del tiempo y a que el número de pacientes con cáncer de tiroides subclínico detectado en las autopsias ha permanecido igualmente estable[14].

Se ha informado que al menos un tercio de los adultos presenta cáncer papilar de tiroides (menos de 2 cm), siendo éste el tipo histológico menos agresivo y con una frecuencia de más del 80-90% de los casos. La gran mayoría de los cánceres no producirá síntomas durante la vida de la persona, siendo de características clínicas indolentes[15-17].

En la literatura se definen varios conceptos, como carcinoma latente u oculto en los especímenes de autopsias, y microcarcinoma papilar de tiroides *in vivo*; hasta el momento no se ha logrado evidenciar que sean dos entidades diferentes y mucho menos sacar conclusiones sobre alguna repercusión en la terapéutica. De esta manera se plantean interrogantes: ¿es el carcinoma latente (cadáver) y el microcarcinoma papilar de tiroides *in vivo* entidades totalmente diferentes? ¿O es un carcinoma hallado en un cadáver la misma entidad que el microcarcinoma papilar encontrado en un paciente vivo? ¿De qué depende que el comportamiento de un microcarcinoma sea más agresivo y se manifieste clínicamente?[3, 4, 7, 9, 10].

Los carcinomas latentes u ocultos son los carcinomas encontrados en las autopsias y definidos como tumores <1,5 cm (10-15 mm en promedio) sin haber tenido sospecha clínica, generalmente multifocales, con patrón esclerótico, indicando que estos tumores habían estado presentes por largo tiempo antes del momento de la autopsia. En cambio, el microcarcinoma papilar de tiroides es definido por la Organización Mundial de la Salud como un tumor con un diámetro menor o igual a 1 cm, representando el 30-40% del total de carcinomas papilares de tiroides actualmente diagnosticados, aunque su incidencia se ha incrementado recientemente casi cinco veces, debido a la realización de imágenes diagnósticas como la ultrasonografía y la realización de biopsias por aspiración con aguja fina en los nódulos tiroideos de pacientes asintomáticos[5]. Muchos microcarcinomas son encontrados incidentalmente, pero algunos cambian el comportamiento clínico y se convierten en cáncer clínicamente detectable[18-20].

Yamamoto y col. investigaron las características anatomopatológicas de 408 autopsias, evidenciando una prevalencia de carcinoma tiroideo latente u oculto de 11,3%[17]. Las piezas fueron seccionadas macroscópicamente en cortes de 3 mm para mejor detección de los nódulos. En relación al tamaño de los 64 focos de carcinoma, el diámetro medio fue de 1,98 mm (0,1-7,7 mm) y no hubo diferencia de tamaño por sexo ni por edad (mayores y menores de 50 años, 2,0 mm y 2,1 mm respectivamente). Histológicamente fueron clasificados dependiendo de la presencia o ausencia de cápsula y/o fibrosis en tres subtipos: tumores encapsulados (ET), tumores esclerosantes no encapsulados (NEST) y tumores no esclerosantes (NST), mostrando que el ET tenía una cápsula fibrosa

sin invasión más allá de la cápsula. El NEST presentaba una fibrosis intersticial sin presencia de cápsula, con invasión del tejido circundante en la mayoría de los casos; el NST no mostraba encapsulación ni fibrosis intersticial, y el 66% no presentaba crecimiento invasivo en el parénquima circundante.

La característica anatomopatológica predominante en los microcarcinomas fueron los tumores no encapsulados no esclerosantes (NST), sin infiltrado inflamatorio o fibrosis, sugiriendo lesiones en estadios tempranos. Generalmente, las lesiones que continúan creciendo pueden inducir respuestas inflamatorias, fibrosis y la formación de una cápsula[11, 21]. Sin embargo, los anticuerpos, los cuales se encuentran aumentados en las tiroiditis, serían capaces de reconocer las células malignas y destruirlas de la misma manera que destruyen las células foliculares, contribuyendo a una baja tasa de progresión clínica en la mayoría de los microcarcinomas. Ante esto se podría pensar en la hipótesis de que existe algún tipo de influencia protectora de la autoinmunidad en los procesos neoplásicos de la tiroides; sin embargo, esta cuestión sigue siendo materia de controversia[11, 21]. La tiroiditis de Hashimoto ha sido diagnosticada en asociación con 0,5-22,5% de los casos de carcinoma papilar de tiroides, mientras que en los cánceres cadavéricos no se ha evidenciado. Frecuentemente se ven infiltrados linfocíticos alrededor de los microcarcinomas, y la detección relativamente común de marcadores inmunohistoquímicos ha inducido a algunos autores a pensar que la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer bien diferenciado de tiroides podrían originarse de la misma célula pluripotencial[11, 21].

La multifocalidad es otra variable histológica evidenciada en la mayoría de los estudios revisados: carcinoma latente vs. microcarcinoma 30,5 vs 24,7%; p <0,001). En contraste, las metástasis en los ganglios linfáticos en el microcarcinoma fueron más prevalentes que con carcinomas latentes u ocultos (33,4 *vs.* 10%), probablemente porque los ganglios no fueron examinados exhaustivamente en los cadáveres[17, 21]. Varios estudios mostraron que la prevalencia de carcinoma latente u oculto en las autopsias varió entre 1 y 35,6% y la de microcarcinoma osciló entre 5,5 y 10,5% en las glándulas tiroideas resecadas por cualquier otra causa diferente a la patología maligna. Esta gran variación entre los diferentes reservorios (cadavéricos y vivos) podría reflejar los diferentes métodos de revisión de la tiroides en el reservorio y las diferentes características ambientales de las poblaciones estudiadas[11]. Por ejemplo, los estudios basados en autopsias tuvieron muchos errores de selección y de procesamiento o escrutinio de las muestras, desde una revisión básica con una prevalencia del 2,5% a una revisión exhaustiva con prevalencia de 26,5%[22].

Otro factor que influenció esta variabilidad fue el grado de autolisis en muchos especímenes, dificultando la revisión nuclear y simulando cáncer en muchas lesiones, elevando falsamente la prevalencia del carcinoma latente u oculto en los cadáveres[14, 20, 23].

Los datos corroboran la idea de que parte de los microcarcinomas no se tornan clínicamente manifiestos y que algunos factores pueden influenciar en el proceso de tumorigénesis, protegiendo a los pacientes de la manifestación clínica. Una de las teorías postula que, aunque la población esté expuesta a una serie de carcinógenos que podrían ser factores de iniciación, algunas hormonas sexuales relacionadas o elementos hormonales femeninos podrían promover la evolución clínica en mujeres, mientras que en los hombres el cáncer permanecería oculto[11, 21].

Das y col., en un estudio de 240 sujetos sometidos a autopsias por motivo médico-legal, encontraron mediante inmunohistoquímica la expresión de citoqueratina-19 (CK-19) en los cinco casos con carcinoma papilar de tiroides (100%). Relatan positividad difusa en todas las áreas donde estaba presente el microcarcinoma y, contrariamente, ausencia de reactividad tincional en el área circundante con parénquima normal; esto sugiere el uso potencial de este marcador para cáncer papilar de tiroides[24].

Discusión sobre la utilización clínica de estos datos

La ATA en términos generales recomienda que los nódulos >1 cm deben ser evaluados debido a que tienen un mayor potencial de ser un cáncer (con excepción de los nódulos <1 cm con características ecográficas sospechosas de malignidad, o asociados a linfoadenopatías o con otros factores clínicos de alto riesgo).

La pregunta es, ¿qué se puede hacer para reducir el problema del sobrediagnóstico? ¿Nos gustaría omitir la detección de un cáncer subclínico para reducir el sobrediagnóstico[23]?

Cuando un carcinoma subclínico ha sido detectado, dependiendo de sus características clínicas y ecográficas se podría realizar una vigilancia activa, difiriendo el procedimiento quirúrgico y reservándolo para casos con crecimiento significativo o con características sospechosas. En Japón se ha hecho el seguimiento de pacientes con diagnóstico de microcarcinoma durante un período de 10 años, hallando solo 3% de metástasis ganglionar y ningún fallecimiento por esa patología[25]. En otro estudio más reciente, en 1.235 pacientes con cáncer subclínico de tiroides seguidos por 75 meses, hubo metástasis linfonodal en menos del 10%. El tamaño tumoral >9 mm y la edad por debajo de 40 años fueron marcadores independientes de progresión. Los autores concluyeron que en los pacientes jóvenes se podría intervenir si el tumor crece; con esta

conducta tuvieron excelentes resultados: solo hubo un paciente con recidiva de la enfermedad[26].

Conclusión

En la mayoría de los países, incluidos los latinoamericanos, la difusión de la ecografía y otros métodos diagnósticos ha incrementado considerablemente la identificación de nódulos subclínicos, conduciendo al sobrediagnóstico de microcarcinomas de tiroides, siendo ésta una patología poco agresiva y de baja letalidad.

No hay evidencia en la literatura que ayude a diferenciar el carcinoma latente u oculto del microcarcinoma como entidades totalmente independientes, y mucho menos a sacar conclusiones sobre alguna repercusión en la terapéutica. Lo que sí se puede inferir es que se trata de un cáncer que no sería percibido durante el transcurso de la vida de la mayoría los pacientes, permaneciendo estable. En aquella minoría de casos en que se expresa clínicamente podría existir un componente molecular o factores de carcinogénesis todavía no identificados.

Bibliografía

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 140: 317-22.
2. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. J Am Med Assoc 2017; 317: 1338-48.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69: 7-34.
4. Uppal A, White MG, Nagar S et al. Benign and malignant thyroid incidentalomas are rare in routine clinical practice: A review of 97,908 imaging studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24: 1327-31.
5. Zevallos JP, Hartman CM, Kramer JR et al. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: A study of the Veterans Affairs health care system. Cancer 2015; 121: 741-6.
6. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 295: 8-11.
7. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 189-218.
8. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary thyroid microcarcinoma: An over-treated malignancy? World J Surg 2014; 38: 2297-303.
9. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955; 15: 1270-80.
10. Oertel JE, Klinck GH. Structural changes in the thyroid glands of healthy young men. Med Ann Dist Columbia 1965; 34:75-7.
11. De Matos PS, Ferreira APC, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. Endocr Pathol 2006; 17: 165-73.

12. Mazzaferri EL, De Los Santos ET, Rofagha-Keyhani S. Solitary thyroid nodule. Diagnosis and management. Med Clin North Am 1988; 72: 1177-211.
13. Woolner LB, Lemmon ML, Beahrs OH, Black BM, Keating FR. Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: A study of 140 cases observed in a 30-year period. J Clin Endocrinol Metab 1960; 20: 89-105.
14. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: A meta-analysis. J Clin Oncol 2016; 34: 3672-9.
15. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985;56:531-8.
16. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. J Korean Med Sci 2014; 29: 676-9.
17. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. Cancer 1990. 65: 1173-9.
18. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: A descriptive and meta-analysis study. Eur J Endocrinol 2008; 159: 659-73.
19. Bernet V. Approach to the patient with incidental papillary microcarcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3586-92.
20. Ito Y, Kuma K, Miyauchi A et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid 2003; 13: 381-7.
21. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. Am J Clin Pathol 1988. 90: 72-6.
22. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. Cancer 1975; 36: 1095-9.
23. Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M et al. Occult papillary thyroid carcinoma: Diagnostic and clinical implications in the era of routine ultrasonography. World J Surg 2008; 32: 1955-60.
24. Das M, Jain B, Sukul B, Chattopadhyay S. A histopathological study of autopsied thyroid. Thyroid Res Pract 2017; 14:112-7.
25. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World J Surg 2010; 34: 28-35.
26. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 2014; 24: 27-34.

Capítulo 32

CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES FAMILIAR

Joel Arévalo Novoa
Lina Restrepo Giraldo

El carcinoma de tiroides (CT) representa alrededor del 2% de todas las neoplasias malignas en todo el mundo, y es dos o tres veces más común en mujeres que en hombres[1].

La incidencia –pero no las tasas de mortalidad– de los CT ha aumentado dramáticamente en los últimos 20-30 años en muchos países industrializados, convirtiéndolo en el segundo cáncer más común después del cáncer de seno en mujeres jóvenes[2].

La exposición a la radiación ionizante (especialmente durante la infancia), los antecedentes de enfermedad tiroidea benigna y la aparición de cáncer de tiroides en la familia son los únicos factores de riesgo bien establecidos para carcinomas diferenciados[3].

Carcinoma de tiroides diferenciado

El cáncer de tiroides que se origina en las células foliculares representa más del 95% de todos los casos de CT, y el resto de los casos se originan en células parafoliculares (cáncer medular de tiroides, CMT). El cáncer de tiroides diferenciado familiar (no medular, CTDF), papilar o folicular, representa el 3-9% de todos los casos de cáncer de tiroides; y se cree que tiene un patrón hereditario autosómico dominante[4]. Puede ser sindrómico, como un componente de uno de los síndromes familiares de cáncer (poliposis adenomatosa, síndrome de Gardner, enfermedad de Cowden, complejo de Carney tipo 1, síndrome de Werner y síndrome

DICER1) para los cuales los genes de susceptibilidad están bien reconocidos. El CTDF también puede ocurrir como el único cáncer familiar, es decir, no sindrómico[4]. La clasificación se puede ver en la Tabla 1.

Tabla 1. Carcinoma de tiroides diferenciado familiar (CTDF)

SINDROMÁTICO O SÍNDROME FAMILIAR DE TUMORES CON PREDOMINIO DE TUMORES NO TIROIDEOS
1. Poliposis adenomatosa familiar (PAF) y síndrome de Gardner
2. Síndrome de tumor hamartomatoso PTEN o síndrome de Cowden (PHTS)
3. Síndrome de Peutz-Jeghers
4. Complejo de Carney
5. Síndrome de Werner
NO SINDROMÁTICO O SÍNDROME CON PREDOMINIO DE CTDF
1. Carcinoma papilar de tiroides familiar (CPTF)
2. CPTF asociado a neoplasia papilar renal
3. Carcinoma de tiroides no medular tipo 1 (CTNMF1)
4. Bocio Multinodular Familiar (BMNF)

En resumen, los tumores hereditarios se pueden identificar debido a las características que los diferencian de los tumores esporádicos[5]:

- A menudo ocurren en individuos jóvenes.
- Presencia de tumores multifocales y/o bilaterales.
- Presencia de múltiples tumores primarios en el mismo individuo.
- Historia de cáncer en varios miembros de la familia.

La definición de carcinoma de tiroides diferenciado familiar todavía está en discusión; algunos autores lo describen como el diagnóstico de cáncer en dos o más parientes, pero otros autores aducen que se requieren tres o más parientes de primer grado con carcinoma de tiroides no medular, para evitar sesgos de búsqueda en familiares diagnosticados o coincidencia de casos por la alta frecuencia[5].

Síndrome familiar de tumores con predominio de tumores no tiroideos

1. Poliposis adenomatosa familiar (PAF) y síndrome de Gardner

En la PAF, existe una marcada preponderancia en las mujeres, y la probabilidad de sufrir cáncer es aproximadamente 160 veces mayor que en la población general. El CDT ocurre aproximadamente diez veces más a menudo de lo esperado para el CDT esporádico; la edad de presentación es inferior a los 30 años. Las características histológicas

son diferentes a las de los tumores esporádicos, con un patrón cribiforme característico[6].

2. Síndrome de tumor hamartomatoso PTEN (STHP)

En otro síndrome familiar, el STHP, se incluyen el síndrome de Cowden (SC) y el síndrome de Bannayan-Ruvacaba-Riley (BRRS). Más del 90% de las personas afectadas por SC presenta el fenotipo a la edad de 20 años. Durante su tercera década de vida, casi todos los pacientes (99%) desarrollan al menos una lesión mucocutánea patognomónica. Para el diagnóstico de BRRS, Marsh y col. definieron al menos tres de las siguientes cuatro características: macrocefalia, lipomatosis, hemangiomas y máculas en el pene en hombres[7].

3. Complejo de Carney

El complejo de Carney es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la pigmentación de la piel y las membranas mucosas, lesiones no endocrinas (mixomas cardíacos, schwanomas) y una variedad de neoplasias endocrinas (adenomas hipofisarios, enfermedad suprarrenal nodular pigmentada, tumores de células de Leydig, de Sertoli y tumores de tiroides). Tanto el CPT como el CFT están presentes en aproximadamente el 15% de los pacientes con complejo de Carney[7].

4. Síndrome de Werner

El síndrome de Werner es una enfermedad autosómica recesiva del tejido conectivo, caracterizada por envejecimiento prematuro, cataratas bilaterales, canas y atrofia de la piel. Los pacientes con este síndrome tienen un mayor riesgo de una variedad de neoplasias, que incluyen lesiones tiroideas benignas y una mayor incidencia de CPT (tumores solo presentes en pacientes blancos); es el tumor más común en pacientes japoneses (84%), seguido por CFT (14%) y carcinomas anaplásicos de tiroides (2%)[5, 8].

5. Neoplasia endocrina múltiple 2A (MEN 2A)

La frecuencia de CPT microscópico es aproximadamente el doble en la glándula tiroides de los pacientes con MEN 2A, en comparación con la población general. Estos casos generalmente se presentan con varios CPT microscópicos, y afectan a pacientes que se someten a tiroidectomía a una edad temprana como prevención o tratamiento del CMT[9].

6. No sindrómico o Síndrome de tumores familiares con predominio de CTNMF

El síndrome de carcinoma de tiroides familiar no medular (CTNMF) se diagnostica cuando tres o más miembros de la familia tienen cáncer

diferenciado de tiroides, en ausencia de otros síndromes asociados de predisposición al cáncer conocidos. Aunque la definición de CTDF es controvertida, las estimaciones estadísticas sugieren que una agrupación de dos miembros de la familia con CTNM podría representar la concordancia de tumores esporádicos, pero los tumores de tiroides en tres o más miembros de la familia, o el diagnóstico de CPT en hombres y niños, sugiere más una predisposición familiar[5].

El CTNMF ahora se reconoce como una entidad clínica separada y es responsable de hasta el 10,5% de todos los carcinomas de origen en las células foliculares. Tiene una alta incidencia de asociación con múltiples nódulos benignos, cáncer multifocal, invasión local, extensión extratiroidea y metástasis de ganglios linfáticos locales o regionales. Algunos estudios informan que los pacientes con CTNMF tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta que los pacientes con cáncer esporádico, debido a un mayor riesgo de recurrencia locorregional[9].

La herencia genética del CTNMF sigue siendo desconocida, pero se cree que tienen un comportamiento autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. Los análisis genéticos de familias con CTNMF no solo respaldan la hipótesis de una predisposición genética, sino que también representan los primeros pasos en la identificación de genes putativos de susceptibilidad. Se identificaron seis regiones potenciales para albergar genes involucrados: MNG1 (14q32), carcinoma de tiroides con oxifilia (TCO) (19p13.2), CPTF/neoplasia papilar renal (PRN) (1q21), CTNM 1 (2q21), FTEN (8p23.1-p22), y el complejo telómero-telomerasa.

Algunos de los grupos familiares mejor caracterizados son:

1. Carcinoma papilar de tiroides familiar (CPTF): son tumores multicéntricos y hay varios nódulos adenomatosos con o sin oxifilia. El CPTF ha sido mapeado en la región cromosómica 19p13[10, 11].

2. Síndrome CPTF tipo 1 (región cromosómica 2q21): caracterizado por CPT sin características patológicas distintivas y sin un aumento evidente en la frecuencia de neoplasias no tiroideas en la familia[12].

3. CPTF asociado con neoplasia papilar renal (NPR): se presenta con la variante clásica usual de CPT y sin características especiales. El síndrome NPR (CPTF/NPR), mapeado en la región cromosómica 1q21, incluye no solo CPT y los nódulos tiroideos benignos esperados, sino también neoplasia renal papilar y posiblemente otras neoplasias[13].

4. Síndrome de bocio multinodular familiar: está mapeado en la región cromosómica 14q; algunos pacientes pueden desarrollar CPT asociado a la presencia de múltiples nódulos benignos y un comportamiento clínico más agresivo, con un peor pronóstico que el cáncer esporádico.

Los carcinomas familiares de tiroides son heterogéneos, muestran historias naturales diversas y requieren una mejor caracterización y establecimiento de su etiología genética.

La mutación BRAF se informa en el 40% de los casos esporádicos de CPT; pero casi no se encontraron mutaciones BRAF en un grupo de 40 pacientes con CPTF[14].

Tabla 2. Síndromes de cáncer familiar asociados con cáncer de tiroides no medular

Síndrome	Herencia	Mutación de gen	Localización	Incidencia CDT	Tipo de cáncer de tiroides
Poliposis adenomatosa familiar	Autosómica dominante	APC gen supresor de tumores	5q21	2-12 %	CPT variante cribiforme o variante clásica
Síndrome de Cowden	Autosómica dominante	Gen supresor de tumor PTEN	10q23.2	>10 %	
	Folicular y ocasionalmente CPT				
Complejo de Carney	Autosómica dominante	PRKAR1 - X	2p16		
17q22-24	4 y 60%	Folicular y CPT			
Síndrome de Werner	Autosómica recesiva	Gene WRN	8p11-p12	18%	CPT, anaplásico y folicular

Tabla 3. Síndromes hereditarios asociados con cáncer de tiroides no medular

Nombre	Subtipo histológico de cáncer de tiroides	Características clínicas extratiroideas
Síndrome de FAP y Gardner	CPT con patrón morular y cribiforme; y clásico con esclerosante	Varios pólipos adenomatosos en el tracto gastrointestinal con potencial maligno, osteomas de la mandíbula, displasia fibrosa del cráneo, fibromas, tumores desmoides, quistes epitelialies, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina, hamartomas en el tracto GI superior, dientes supernumerarios y hepatoblastomas.

(Continúa)

Nombre	Subtipo histológico de cáncer de tiroides	Características clínicas extratiroideas
Enfermedad de Cowden	CFT asociado a múltiples nódulos adenomatosos y adenomas foliculares.	Hamartomas de la mama, el colon, endometrio, y cerebro; carcinoma de mama, útero y otros.
Síndrome de Werner	CPT, CFT, Carcinoma anaplásico de tiroides.	Envejecimiento precoz, alteraciones en la piel similares a esclerodermia, cataratas, calcificación subcutánea, atrofia muscular y diabetes.
Complejo de Carney		Mixomas de tejidos blandos; pigmentación de la piel y mucosas (nevus azules); schwanomas, tumores suprarrenales, de hipófisis y testículos.

Estudio en población brasileña

En el hospital A.C. Camargo Cancer Center de San Pablo (Brasil) realizamos un estudio observacional restrospectivo en el que participaron 1.322 pacientes con cáncer de tiroides con una edad media de 43 años; 79,7% de los pacientes eran mujeres. Los estadios más frecuentes de cáncer de tiroides en los pacientes del estudio, según la clasificación TNM, fueron estadio I (81,3%) y estadio III (13,7%)[15].

Un total de 13% de los pacientes tenía antecedentes de cáncer sincrónico o metacrónico; el tumor más frecuente fue el cáncer de mama (32,9%). En cuanto a la etapa del cáncer sincrónico o metacrónico, el cáncer *in situ* fue el más frecuente (50,9%) seguido del localmente avanzado (38,5%)[15].

Un total de 13,7% de los pacientes informó antecedentes familiares de cáncer de tiroides; 86,7% de estos pacientes comunicó tener un miembro de la familia con cáncer de tiroides, y el 61,3% un miembro de la familia de primer grado; madre y hermana fueron los parientes de primer grado más frecuentes. De estos pacientes, el 31,5% también informó tener un pariente de segundo grado, donde la tía materna y la prima paterna fueron las más frecuentes.

Se encontraron diferencias significativas entre la edad en que se diagnosticó el cáncer de tiroides y la generación familiar afectada, donde las primeras generaciones tenían mayores edades de diagnóstico en comparación con la tercera y cuarta generación. Ver la Figura 1[15].

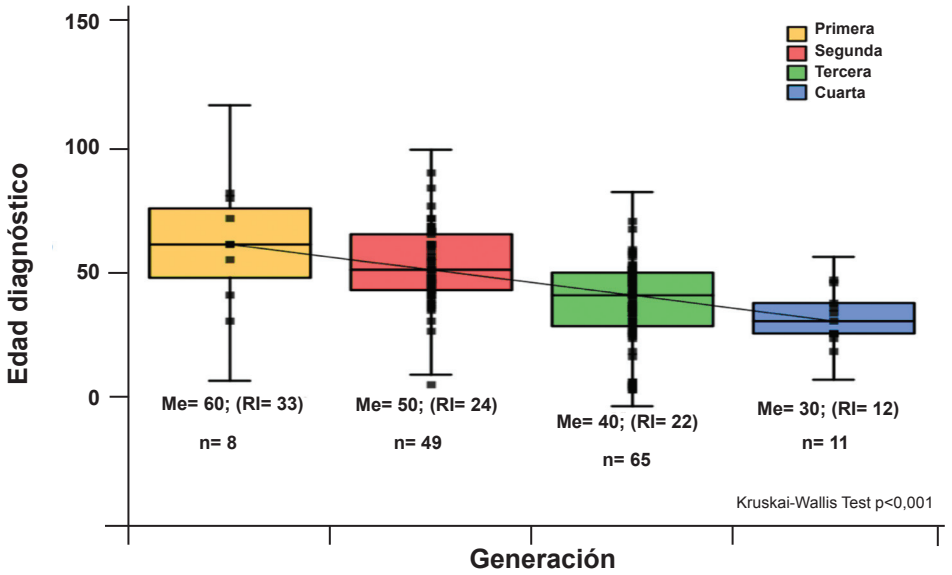


Figura 1. Edad de diagnóstico de cáncer de tiroides según la generación afectada.

Cuando se construyó un análisis multivariado para evaluar características relacionadas con etapas avanzadas del cáncer de tiroides, se observaron diferencias significativas en dos aspectos: edad al momento del diagnóstico y antecedente familiar de cáncer de tiroides. Se encontró que es 1,6 veces más probable que las personas con antecedentes familiares de cáncer de tiroides tengan etapas avanzadas de la enfermedad, en comparación con las personas sin antecedentes familiares de cáncer de tiroides[15].

Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127: 2893-917.
2. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. Cancer Causes Control 2009; 20: 525-31.
3. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO Classif Tumour 2005; (9): 163-75.
4. Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. Thyroid 2009; 19: 1343-9.
5. Nosé V. Familial thyroid cancer: A review. Mod Pathol 2011; 24(Suppl 2): S19-33.
6. Pradhan D, Sharma A, Mohanty SK. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. Pathol Res Pract 2015; 211: 712-6.
7. Stratakis CA, Kirschner LS, Taymans SE et al. Cutaneous and endocrine manifestations, but not genetic loci. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2972-6.

8. Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 239-46.
9. Giacomelli L, Guerriero G, Falvo L et al. Simultaneous occurrence of medullary carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid in a patient with men 2A syndrome. Report of a case. Tumori 2007; 93: 109-11.
10. Bevan S, Pal T, Greenberg CR, Green H et al. A comprehensive analysis of MNG1, TCO1, fPTC, PTEN, TSHR, and TRKA in familial nonmedullary thyroid cancer: Confirmation of linkage to TCO1. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3701-4.
11. Laury AR, Bongiovanni M, Tille J-C, Kozakewich H, Nosé V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: Characteristic findings of a distinct entity. Thyroid 2011; 21: 135-44.
12. McKay JD, Lesueur F, Jonard L et al. Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. Am J Hum Genet 2001; 69: 440-6.
13. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: Genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1758-64.
14. Xing M. The T1799A BRAF mutation is not a germline mutation in familial nonmedullary thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63: 263-6.
15. Restrepo-Giraldo LM, Arevalo Novoa JF, Kowalski L. Prevalência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireóide em um hospital oncológico. Centro de Câncer A. C. Camargo. Fundação Antônio Prudente; São Paulo, 2018.

Capítulo 33

VITAMINA D Y CÁNCER DE TIROIDES

José Luis Mansur

Estudios prospectivos y metaanálisis reportaron que el déficit de Vitamina D puede aumentar el riesgo de varios tipos de cáncer (colon, mama, próstata, etc.). Además, se lo ha relacionado con peor evolución del tumor (mayor incidencia de metástasis y recurrencia de cáncer colorrectal, de mama y de próstata)[1-3].

Existen evidencias de laboratorio que pueden justificar estos hallazgos desde hace dos décadas: en cultivos de células de cáncer el agregado de vitamina D indujo diferenciación y apoptosis[4-6], disminuyó la invasión tisular[7] y la angiogénesis[8].

Se ha señalado que estas acciones, sumadas a la inhibición del sistema renina-angiotensina y a la acumulación de células inflamatorias, junto con la regulación de la secreción y de la acción de la insulina, pueden jugar un rol en la prevención del cáncer en humanos[9].

El descubrimiento de que la vitamina D se activa transformándose en calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) no solo en el riñón, como se creyó por décadas, sino en casi todos los tejidos del organismo, es la clave para entender las acciones llamadas “no clásicas” de la misma. Actualmente se la considera una hormona (“hormona D”).

La vitamina D que se sintetiza en la piel, más la poca cantidad que proviene de la ingesta, a la que llamamos colecalciferol o ergocalciferol (según sea de origen animal o vegetal, respectivamente) se hidroxila en el hígado para transformarse en 25-hidroxivitamina D (o 25Vit D o calcidiol) –que es la sustancia que se mide en plasma– mediante la enzima 25 hidroxilasa (o CYP2R1). Luego el calcidiol se hidroxila en el riñón o en

otros tejidos por la enzima 1 alfa-hidroxilasa (o CYP27B1) para transformarse en calcitriol, que vuelve a la sangre para su acción endócrina. Pero también el calcidiol ingresa a diversos órganos para que la misma hidroxilación la active y se genere calcitriol dentro de cada tejido para acciones autócrinas que recién ahora se están conociendo (Figura 1).

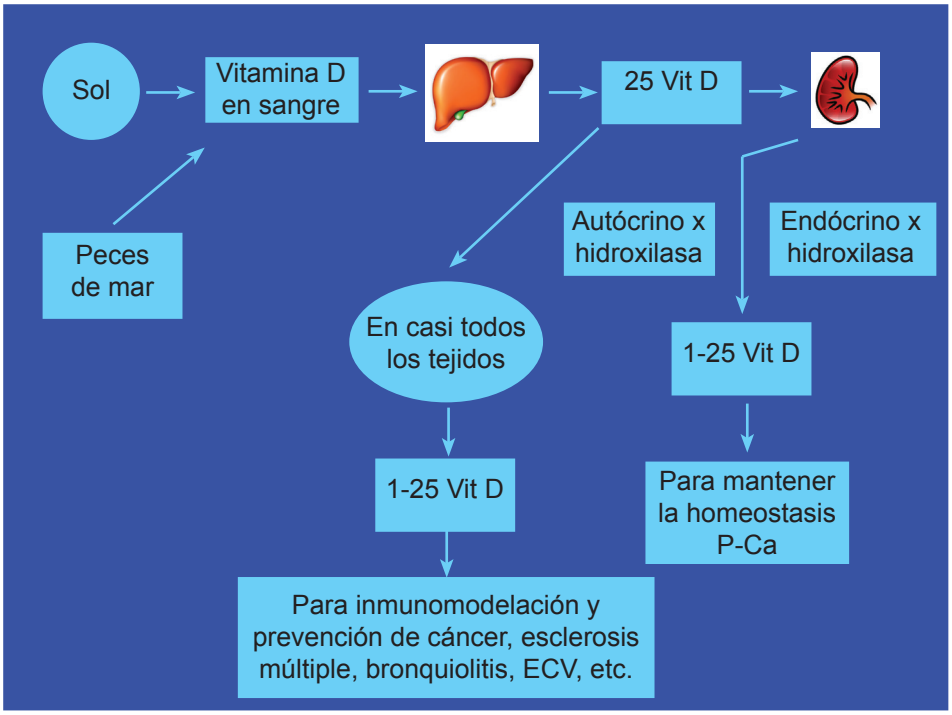


Figura 1. Síntesis, metabolismo y acciones de la vitamina D.

Específicamente en la tiroides, se demostró la presencia de receptores de vitamina D y de 1 alfa-hidroxilasa en tres series de células de cáncer de tiroides (papilar, folicular y anaplásico)[10].

Con respecto al cáncer de tiroides, la bibliografía muestra un número limitado de estudios con diferentes metodologías, ya que algunos correlacionan el nivel de vitamina D con presencia de nódulos tiroideos ecográficos, sin histología comprobada; otros comparan pacientes operados con carcinoma papilar tiroideo (CPT) *vs.* portadores de nódulos benignos, y otros *vs.* controles sanos. Finalmente una serie de estudios solo incluye pacientes con CPT buscando correlación entre el tamaño o estadio de la neoplasia y el nivel de vitamina D. Generalmente tampoco se menciona si se basan en una sola determinación y en qué estación del año se efectuó.

Analizaremos estas distintas situaciones y nos plantearemos los siguientes puntos:

a) ¿Tienen más nódulos los pacientes con deficiencia de vitamina D?

b) Entre los pacientes con nódulos tiroideos, ¿se asocia el déficit de vitamina D a malignidad?

c) ¿Tienen los pacientes con cáncer de tiroides menos vitamina D que los controles?

d) ¿Existe relación entre nivel de vitamina D y el estadio o grado de extensión del CPT?

a) ¿Tienen más nódulos los pacientes con deficiencia de vitamina D?

Se ha descripto que la presencia de nódulos ecográficos es mayor a menor nivel de Vitamina D[11].

b) Entre los pacientes con nódulos tiroideos, ¿se asocia el déficit de vitamina D a malignidad?

En uno de los primeros estudios publicados, Roskies y col. en 2012 evaluaron el nivel de calcidiol en 212 pacientes en los que realizaron tiroidectomía por nódulo tiroideo. Definiendo suficiencia o déficit de la misma por un valor de corte de 15 ng/ml reportaron asociación inversa con la incidencia de cáncer de tiroides diferenciado (RR: 2,0), y concluyeron que el déficit de vitamina D podría ser el primer factor de riesgo modificable[12].

Con respecto a nódulos benignos *vs.* malignos varios trabajos no hallaron diferencia en los niveles de calcidiol[13-15]. En cambio se halló una pequeña diferencia en otro estudio que incluyó a 70 pacientes con CPT, 60 con nódulos benignos (NB) y 60 controles, donde se midió vitamina D, somatomedina (IGF-1) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Tanto IGF-1 como PDGF tienen acción mitógena, han sido relacionados con tumores y se han demostrado receptores en cánceres de tiroides. La vitamina D fue mayor en los controles que en los NB y CPT, y en los NB fue mayor que en CPT. Las medianas y los rangos fueron en los controles 19,9 (16,1-22,4 pg/ml), en NB 18,7 (16,0-23,8 pg/ml) y en CPT 17,5 (5.9-22.7 pg/ml). Los autores no los clasificaron en deficientes o no, ya que los tres grupos tuvieron medias por debajo de 20 ng/ml. Tanto IGF como PDGF fueron mayores en NB y en CPT comparados con controles. El valor de PDGF fue nueve veces mayor en ambos tipos de nódulos (NB y CPT) que en controles[16].

Si bien los datos son escasos, pareciera que la vitamina D no es diferente en portadores de NB que en pacientes con CPT.

c) ¿Tienen los pacientes con cáncer de tiroides menos vitamina D que los controles?

En cambio, cuando se comparan pacientes con cáncer de tiroides con controles sin nódulos los resultados son distintos.

Sahin y col. en Turquía[17] estudiaron el nivel de calcidiol y los valores de glucosa, insulina y HOMA en 344 pacientes con CPT y 116 controles. Un valor de calcidiol menor de 20 ng/ml fue hallado en 70,6% de los pacientes y en 59,2% de los controles (p= 0,016). Esto se observó aunque el nivel promedio no parecía muy diferente (19,11±8,0 en controles *vs.* 17,0±16,0 en pacientes, p= 0,004). Un índice HOMA de insulino-resistencia mayor de 2,7 se encontró en 48,9% de los pacientes y en 22,2% de los controles (p <0,0001). El tamaño tumoral también se correlacionó con el calcidiol y con el HOMA. Como la obesidad se asocia tanto a déficit de vitamina D y como a insulino-resistencia, vale la pena aclarar que en el citado estudio el índice de masa corporal fue similar en pacientes y controles (29,6 *vs.* 29,8 kg/m^2).

Con respecto a la insulino-resistencia como factor predisponente a la aparición de nódulos tiroideos y de cáncer, vale la pena recordar que eso fue establecido en los trabajos argentinos publicados por Rezzonico y col. en 2008 y 2009[18, 19].

Heidari y col. en Irán compararon el nivel de vitamina D de 85 pacientes con CPT *vs.* el de controles sanos, hallando una media de calcidiol de 8,0±3,7 ng/ml en los casos y de 13,4±7,9 ng/ml en los controles (p <0,001)[20].

Hu y col. en China en 2018 compararon 138 pacientes con CPT con controles y realizaron el primer metaanálisis utilizando como criterio de déficit de calcidiol un valor de menos de 20 ng/ml[21]. El estudio contra controles encontró aumento de riesgo en el tercilo inferior (menor de 21 ng/ml) contra los otros dos. En el metaanálisis de 10 estudios y el suyo, el riesgo de CT fue de 1,42 en el grupo de deficientes, el nivel promedio fue menor en los pacientes, y concluyeron que esta asociación tenía una significancia importante para la salud pública.

Al mismo tiempo Zhao y col. publicaron otro metaanálisis, pero incluyendo dos estudios más, concluyendo que la vitamina D estaba disminuida en los pacientes con cáncer[22].

Hu y col. en 2020 estudiaron a 506 pacientes con cáncer de tiroides *vs.* controles encontrando que el riesgo se asociaba a menor nivel de vitamina D y de su proteína transportadora (DBP). El riesgo de cáncer comparado con los controles fue un 37% menor (RR: 0,63) en los que se hallaban en el cuartilo superior de los dosajes de vitamina D. Debe destacarse que ese rango que daba protección eran valores mayores de 16 ng/ml en los meses de invierno y mayores de 23 ng/ml en verano[23].

Parece entonces claro que los pacientes con cáncer de tiroides tienen menos vitamina D que los pacientes sanos.

d) ¿Existe relación entre nivel de vitamina D y estadio o grado de extensión del CPT?

Kim y col. en 2014 midieron calcidiol en 548 mujeres con CPT previamente a la cirugía. El nivel fue más bajo en el grupo de pacientes con tumor mayor a 1 cm (p= 0,041) o con ganglios metastáticos (p= 0,043). Dividiendo a las pacientes por la mediana de su vitamina D (18,5 ng/ml), las del grupo menor tuvieron mayor riesgo de tumor estadio 3-4, adenopatías 3-4 y extensión extratiroidea, concluyendo que un valor prequirúrgico bajo parece asociarse a peores hallazgos clínico-patológicos[24].

Similar conclusión reportaron Sulibhavi y col. en Boston analizando en 2019 a 334 operados de CPT (82% eran mujeres) con dosajes de vitamina D disponibles realizados durante el año previo. El factor de confusión del estudio es que 92% de los "deficientes" (menor de 20 ng/ml) estaba recibiendo suplementación al momento de la cirugía, mientras que solo la recibía la mitad de los no deficientes. Los deficientes era más probable que tuvieran enfermedad avanzada que los no deficientes (28,6% *vs.* 14,7 %, p= 0,008)[25].

En cambio no se encontró esta relación entre vitamina D y hallazgos clínico-patológicos en otros estudios[26, 27].

Existen pocos estudios, y contradictorios, para concluir si el déficit de vitamina D se asocia a un peor estadio o grado de extensión del cáncer, pero es muy posible que eso ocurra.

Suplementación de vitamina D *in vitro* y respuesta a quimioterapia

Se demostró que el agregado de vitamina D *in vitro* mejoró la respuesta de células de carcinoma anaplásico a la adriamicina y de carcinoma papilar a doxorubicina[28, 29].

Podríamos concluir que el déficit de vitamina D podría ser un factor de riesgo predisponente para nódulos en general, benignos y malignos. Por otra parte, considerando los pacientes con CPT, es posible que un nivel deficiente se asocie a mayor tamaño del tumor o a enfermedad avanzada.

Cambios genéticos relacionados con vitamina D y cáncer de tiroides

1) Polimorfismos del receptor de vitamina D

Desde hace muchos años se estudian distintos polimorfismos de diferentes receptores, que explicarían un efecto mayor o menor de la sustancia en estudio en su receptor, ya que un cambio en el mismo podría conducir a defectos en la activación génica y la transcripción.

Esto se ha reportado para numerosas patologías, y sería una explicación al hecho de que determinadas personas sean más susceptibles que otras a esas afecciones.

Polimorfismos y tumores. Se han reportado numerosos estudios relacionando incidencia de tumores con polimorfismos del receptor de la Vitamina D, como cáncer de colon[30, 31], ovario[32, 33], mama[34-38], próstata[39-45], melanoma y cáncer de piel no melanoma[46, 47].

Un grupo alemán publicó en 2009 una asociación entre el genotipo AA del polimorfismo Apa1 (rs7975232) y el FF del polimorfismo FokI en cáncer folicular de tiroides, ya que estas variantes eran menos frecuentes en esos pacientes[48]. Por su parte Beysel y col. estudiaron en Turquía los polimorfismos FokI, ApaI, TaqI, y BsmI del gen del receptor VDR y se encontró una frecuencia aumentada de los genotipos TT y CT de FokI en los pacientes con CPT, concluyendo que los mismos aumentan el riesgo de desarrollarlo[49].

2) Mutaciones de las enzimas que sintetizan vitamina D

Se han descripto mutaciones en los genes que codifican las tres enzimas que sintetizan la Vit D, la CYP2R1 (o 25 hidroxilasa) que tranforma colecalciferol en calcidiol, la CYP27B1 (o 1 alfa-hidroxilasa) que sintetiza calcitriol, y la CYP24A1 (o 24 hidroxilasa) que es un mecanismo de inactivación de la vitamina D, ya que transforma calcidiol en 24,25- dihidroxivitamina D.

En 2012 Marissa Penna-Martínez y col. evaluaron polimorfismos en los genes que codifican las enzimas que metabolizan a la vitamina D: CYP2R1 (rs12794714, rs10741657), CYP27B1 (rs10877012, rs4646536), y CYP24A1 (rs927650, rs2248137, rs2296241) en CDT, con la hipótesis de que tanto un bajo nivel de vitamina D sérica como un nivel intracelular de calcitriol podrían llevar a aumento del riesgo[50]. No solo hallaron diferencias entre controles y pacientes con CPT y CFT en las mutaciones de la 1 y la 24 hidroxilasa, sino que también encontraron que el nivel de calcitriol era menor en presencia de esas mutaciones, confirmando que estas dos enzimas serían claves en la génesis tumoral, por disminuir la síntesis de calcitriol la primera, y por aumentar su catabolismo la segunda. En cambio las mutaciones de la 25 hidroxilasa no mostraron diferencias entre controles y pacientes.

Es válido señalar que las dos mutaciones de la CYP27B1 indicadas antes también han sido relacionadas con cáncer de mama, colon, próstata, pulmón, páncreas e hígado[51].

Una mayor actividad de la 24 hidroxilasa produce menor disponibilidad de calcitriol, y se ha postulado que podría ser un mecanismo de defensa del cáncer de los efectos antitumorales de este compuesto. Balla y col. publicaron otro dato en el mismo sentido, ya que encontraron expresión aumentada del mRNA en 52 de 100 pacientes con CPT, y concluyeron que esta enzima puede estar involucrada en la génesis de los tumores tiroideos[52].

También se demostró en cultivos de células de cáncer de tiroides que la *down-regulation (knockdown)* de CYP24A1 facilita el efecto antitumoral del calcitriol[53].

Finalmente Carvalho en 2019 estudió al gen *DHCR7* que codifica a la enzima 7-deshidrocolesterol reductasa, que cataliza la producción de colesterol, y encontró una frecuencia aumentada del alelo menor G (rs12785878) en los pacientes con cáncer de tiroides, y que el genotipo GG se asoció a un riesgo de casi el doble de padecerlo (OR 1,88) comparado con el genotipo TT[54].

Conclusión

La deficiencia de vitamina D parece asociarse a la presencia de nódulos, y especialmente a los malignos, y el grado de déficit podría correlacionarse con el tamaño y la extensión de la enfermedad en el CPT. Sin duda los factores genéticos juegan un rol muy importante en estas asociaciones.

Bibliografía

1. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. PLoS Med 2007; 4: e103.
2. Mondul AM, Weinstein SJ, Männistö S et al. Serum vitamin D and risk of bladder cancer. Cancer Res 2010; 70: 9218-23.
3. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 2984-91.
4. Moreno J, Krishnan AV, Feldman D. Molecular mechanisms mediating the antiproliferative effects of vitamin D in prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97: 31-6.
5. Holt PR, Arber N, Halmos B et al. Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxy vitamin D. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 113-9.
6. Elias J, Marian B, Edling C et al. Induction of apoptosis by vitamin D metabolites and analogs in a glioma cell line. Recent Results Cancer Res 2003; 164: 319-32.
7. Koli K, Keski-Oja J. 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D_3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. Cell Growth Differ 2000; 11: 221-9.
8. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D_3 inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. Circ Res 2000; 87: 214-20.
9. de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ et al. Vitamin D and its role in breast cancer. Kaohsiung J Med Sci 2018; 34: 423-7.
10. Somjen D, Grafi-Cohen M, Posner GH, Sharon O, Kraiem Z, Stern N. Vitamin D less-calcemic analog modulates the expression of estrogen receptors, vitamin D receptor and 1α-hydroxylase 25-hydroxyvitamin D in human thyroid cancer cell lines. J Steroid Biochem Mol Biol 2013; 136: 80-2.
11. Du X, Liu Y, Zhao C, Fang J, Wang X, Wei L. Changes of serum 25(OH)D_3 and IGF-1 levels in patients with thyroid nodules. BMC Endocr Disord 2019; 19: 48.

12. Roskies M, Dolev Y, Caglar D et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. J Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 41: 160-3.
13. Stepien T, Krupinski R, Sopinski J et al. Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D_3 concentration in peripheral blood serumof patients with thyroid cancer. Arch Med Res 2010; 41: 190-4.
14. Danilovic DL, Ferraz-de-Souza B, Fabri AW et al. 25-hydroxyvitamin D and TSH as risk factors or prognostic markers in thyroid carcinoma. PLoS One 2016; 11: e0164550.
15. Yildiz S, Ekinci O, Ucler R. The relationship between 25-hydroxyvitamin D_3 and thyroid antibodies with thyroid benign-malign neoplasms. Niger J Clin Pract 2019; 22: 1224-8.
16. Abdellateif MS, Shaarawy S, Elesawy YF et al. The role of vitamin D, platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor 1 in the progression of thyroid diseases. Asian Pac J Cancer Prev 2020; 21: 2083-9.
17. Sahin M, Uçan B, Ginis Z et al. Vitamin D_3 levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients. Med Oncol 2013; 30: 589.
18. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. Thyroid 2008; 18: 461-4.
19. Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. Metab Syndr Relat Disord 2009; 7: 375-80.
20. Heidari Z, Nikbakht M, Mashhadi MA et al. Vitamin D deficiency associated with differentiated thyroid carcinoma: a case- control study. Asian Pac J Cancer Prev 2017; 18: 3419-22.
21. Hu MJ, Zhang Q, Liang L et al. Association between vitamin D deficiency and risk of thyroid cancer: a case-control study and a meta-analysis. J Endocrinol Invest 2018; 41: 1199-210.
22. Zhao J, Wang H, Zhang Z, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for thyroid cancer: a meta-analysis of case-control studies. Nutrition 2019; 57: 5-11.
23. Hu MJ, Niu QS, Wu HB, et al. Association of thyroid cancer risk with plasma 25-hydroxyvitamin D and vitamin D binding protein: a case-control study in China. J Endocrinol Invest 2020; 43: 799-808.
24. Kim JR, Kim BH, Kim SM et al. Low serum 25 hydroxyvitamin D is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer. Thyroid 2014; 24: 1618-24.
25. Sulibhavi A, Rohlfing ML, Jalisi SM et al. Vitamin D deficiency and its relationship to cancer stage in patients who underwent thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. Am J Otolaryngol 2019; 40: 536-41.
26. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. Thyroid 2013; 23: 1079-86.
27. Ahn HY, Chung YJ, Park KY, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D level does not affect the aggressiveness and prognosis of papillary thyroid cancer. Thyroid 2016; 26: 429-33.
28. Zhang T, He L, Sun W, Qin Y, Zhang P, Zhang H. 1,25-dihydroxyvitamin D_3 enhances the susceptibility of anaplastic thyroid cancer cells to adriamycin-induced apoptosis by increasing the generation of reactive oxygen species. Mol Med Rep 2019; 20: 2641-8.

29. Zhang T, He L, Wang Z et al. Calcitriol enhances doxorubicin-induced apoptosis in papillary thyroid carcinoma cells via regulating VDR/PTPN2/p-STAT3 pathway. J Cell Mol Med 2020; 24: 5629-39.
30. Flügge J, Krusekopf S, Goldammer M et al. Vitamin D receptor haplotypes protect against development of colorectal cancer. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 997-1005.
31. Ochs-Balcom HM, Cicek MS, Thompson CL et al. Association of vitamin D receptor gene variants, adiposity and colon cancer. Carcinogenesis 2008; 29: 1788-93.
32. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 2566-71.
33. Clendenen TV, Arslan AA, Koenig KL et al. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer Lett 2008; 260: 209-15.
34. Gapska P, Scott RJ, Serrano-Fernández P et al. Vitamin D receptor variants and breast cancer risk in the Polish population. Breast Cancer Res Treat 2009; 115: 629-33.
35. Trabert B, Malone KE, Daling JR et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk in a large population-based case-control study of Caucasian and African-American women. Breast Cancer Res 2007; 9: R84.
36. Guy M, Lowe LC, Bretherton-Watt D et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk. Clin Cancer Res 2004; 10: 5472-81.
37. Sinotte M, Rousseau F, Ayotte P et al. Vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI) and breast cancer risk: association replication in two case-control studies within French Canadian population. Endocr Relat Cancer 2008; 15: 975-83.
38. Barroso E, Fernández LP, Milne RL et al. Genetic analysis of the vitamin D receptor gene in two epithelial cancers: melanoma and breast cancer case-control studies. BMC Cancer 2008; 8: 385.
39. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. Cancer Res 1996; 56: 4108-10.
40. Correa-Cerro L, Berthon P, Häussler J et al. Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer. Hum Genet 1999; 105: 281-7.
41. Oakley-Girvan I, Feldman D, Eccleshall TR, et al. Risk of early-onset prostate cancer in relation to germ line polymorphisms of the vitamin D receptor. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13: 1325-30.
42. Xu Y, Shibata A, McNeal JE, Stamey TA, Feldman D, Peehl DM. Vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and prostate cancer progression. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 23-7.
43. Cheteri MB, Stanford JL, Friedrichsen DM et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. Prostate 2004; 59: 409-18.
44. Cicek MS, Liu X, Schumacher FR, Casey G, Witte JS. Vitamin D receptor genotypes/haplotypes and prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 2549-52.
45. Torkko KC, van Bokhoven A, Mai P et al. VDR and SRD5A2 polymorphisms combine to increase risk for prostate cancer in both non-Hispanic White and Hispanic White men. Clin Cancer Res 2008; 14: 3223-9.
46. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer 2009; 45: 634-41.
47. Li C, Liu Z, Zhang Z et al. Genetic variants of the vitamin D receptor gene alter risk of cutaneous melanoma. J Invest Dermatol 2007; 127: 276-80.

48. Penna-Martínez M, Ramos-López E, Stern J et al. Vitamin D receptor polymorphisms in differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2009; 19: 623-8.
49. Beysel S, Eyerci N, Pinarli FA et al. VDR gene FokI polymorphism as a poor prognostic factor for papillary thyroid cancer. Tumour Biol 2018; 40: 1010428318811766.
50. Penna-Martínez M, Ramos-López E, Stern J et al. Impaired vitamin D activation and association with CYP24A1 haplotypes in differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2012; 22: 709-16.
51. Latacz M, Snarska J, Kostyra E et al. Single nucleotide polymorphisms in 25-hydroxyvitamin D_3 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) gene: the risk of malignant tumors and other chronic diseases. Nutrients 2020; 12: 801.
52. Balla B, Tobiás B, Kósa JP et al. Vitamin D-neutralizing CYP24A1 expression, oncogenic mutation states and histological findings of human papillary thyroid cancer. J Endocrinol Invest 2015; 38: 313-21.
53. Hu N, Zhang H. CYP24A1 depletion facilitates the antitumor effect of vitamin D_3 on thyroid cancer cells. Exp Ther Med 2018; 16: 2821-30.
54. Carvalho IS, Gonçalves CI, Almeida JT et al. Association of vitamin D pathway genetic variation and thyroid cancer. Genes (Basel) 2019; 10: 572.

Capítulo 34

EL CORONAVIRUS Y LA TIROIDES

Ariel Sánchez
Rubén Abdala

Al momento de escribir este capítulo, la pandemia causada por el coronavirus 19 (Covid-19) sigue siendo causa de notable morbimortalidad en muchísimos países[1].

Este virus de alta infectividad no solo afecta vías respiratorias, sino que puede comprometer a varios órganos y sistemas. El sistema endócrino es uno de los posibles blancos; algunos imbalances metabólicos como la diabetes pueden ser un factor de riesgo adicional para la severidad del cuadro[2, 3].

Como otros procesos virales, también éste puede ocasionar tiroiditis subaguda[4]. El primer caso documentado ocurrió en una joven italiana de 18 años, cuyo cuadro de tiroiditis se observó luego de la negativización del virus en dos hisopados[5].

Al parecer, existiría una predisposición genética para las tiroiditis subagudas virales, ya que más de 70% de los pacientes presenta el antígeno de histocompatibilidad HLA-B35[4].

En abril de 2020 falleció en Colombia el primer médico de ese país a consecuencia del Covid-19. Era hipotiroideo, controlado con levotiroxina oral. Pero la noticia causó ansiedad en los miles de pacientes hipotiroideos colombianos. Es lógico, ya que el hipotiroidismo es muy prevalente: la Federación Internacional de Tiroides estima que lo sufren 200 millones de personas en el mundo. Sin embargo, toda esta reciente información genera incertidumbre sobre el grado de asociación entre ambas patologías. Muchos de los lineamientos propuestos por diferentes sociedades

científicas se basan en presunciones y estimaciones sobre una enfermedad poco conocida como es el Covid-19.

La levotiroxina es el fármaco más vendido a nivel mundial y constituye el pilar para el tratamiento del hipotiroidismo. Los pacientes que resultan afectados por una infección viral aguda no deben cambiar su dosis habitual de levotiroxina, y a largo plazo no es esperable que el control tiroideo se altere debido a la intercurrencia infecciosa. Si bien la mayoría de los casos de hipotiroidismo es consecuencia de una tiroiditis crónica de origen autoinmune, la deficiencia tiroidea no afecta los sistemas inmunitarios de defensa contra infecciones bacterianas o virales, como lo aclara un documento de la *British Thyroid Foundation*[6].

Un estudio realizado en el año 2018 con 61 sobrevivientes de SARS encontró que casi el 7 por ciento de los pacientes tenía hipotiroidismo, pero esto podría representar un hallazgo casual en sujetos clínicamente eutiroideos que son estudiados por otra enfermedad[7, 8].

Algunos pacientes con SARS presentaban niveles bajos de hormonas tiroideas y de TSH, un patrón similar al que se encuentra en sujetos afectados por el virus de Epstein-Barr (EBV) y otras infecciones virales[9-11].

Otra situación a tener en cuenta es la de pacientes con hipertiroidismo (con enfermedad de Graves-Basedow, o con enfermedad de Plummer) que reciben tratamiento con antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo); estos fármacos pueden causar granulocitopenia, simular un estado gripal y confundir el cuadro clínico. El médico debe alertar a los pacientes sobre los síntomas que coexisten con la neutropenia y asesorar sobre la suspensión del tratamiento para el control bioquímico correspondiente. En numerosos países el sistema de salud se vio colapsado por la cantidad de infectados, generando una situación extraordinaria y devastadora. Ante esta situación, algunos expertos sugieren suspender durante una semana los antitiroideos para retomar tras el cese de los síntomas, aun sin un laboratorio de control. Por el momento, las cirugías programadas y el yodo radioactivo para el tratamiento definitivo del hipertiroidismo no se deberían indicar salvo ciertas excepciones[12-14].

Hasta la fecha no hay evidencia de que un individuo con mal control clínico tenga predisposición a infección por Covid-19; sin embargo, es posible que los pacientes con tirotoxicosis tengan un riesgo incementado de complicaciones por cualquier infección[12]. Es conocido que un estado de salud crítico puede ocasionar un cuadro denominado “síndrome del eutiroideo enfermo”. Esta entidad se caracteriza por niveles disminuidos de hormonas tiroideas en ausencia de enfermedad glandular.

Este nuevo virus se manifiesta de diversas maneras; si bien existen formas asintomáticas o leves, la variante severa con compromiso pulmonar es el motivo de mayor preocupación[2, 12, 15].

En épocas de pandemia, la relación médico-paciente se ve afectada; a menudo el teléfono o el correo electrónico son las únicas vías de contacto. Es importante enfatizar y priorizar las situaciones que requieren un control inmediato, donde el riesgo amerita el traslado hacia un centro de salud. Adaptarse a esta nueva forma de trabajo puede ser dificultoso para los profesionales, sobre todo quienes tienen especialidades puramente clínicas como la Endocrinología.

Bibliografía

1. Saxena SK (editor). Coronavirus disease 2019. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutics. En: Medical Virology: from pathogenesis to disease control (series editor SK Saxena). Springer Nature; Singapore, 2019.
2. Abdala R, Sánchez A. Endocrinopatías en tiempo de Covid-19. Rev Arg Endocrinol Metab 2020; 57: 58-60.
3. Kaiser UB,Mirmira RG,Stewart PM. Our response to Covid-19 as endocrinologists and diabetologists (Editorial). J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 1299-301.
4. Foz Sala N, Lucas Martín AM, Sanmartí Sala A. Tiroiditis subaguda. En: Farreras-Rozman, Medicina Interna, 14ª edición. Nueva York; Harcourt, 2000.
5. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 1-4.
6. British Thyroid Foundation. www.btf-thyroid.org/news/thyroid-disease-and-coronavirus-covid-19 Acceso por Internet el 6/6/20.
7. Pal R, Banerjee M. Covid-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. J Endocrinol Invest 2020; doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8
8. Wei L, Sun S, Xu CH y col. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. Hum Pathol 2007; 38: 95-102.
9. Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update.Virol J 2009; 12: 6-5.
10. Kacprzak-Bergman I, Nowakowska B. Influence of genetic factors on the susceptibility to HBV infection, its clinical pictures, and responsiveness to HBV vaccination. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2005; 53: 139-42.
11. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocr Rev 1993; 14: 107-20.
12. Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Léger J, Persani L. Endocrinology in the time of Covid-19: Management of hyper- and hypo-thyroidism. Eur J Endocrinol 2020 (en prensa).
13. Society for Endocrinology. www.endocrinology.org/clinical-practice/covid-19-resources-for-managing-endocrine-conditions/?utm_campaign=298983
14. British Thyroid Foundation. Leaflet on antithyroid drugs: www.btf-thyroid.org/antithyroid-drug-therapy-to-treat-hyperthyroidismleaflet
15. Opasich C. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate to severe chronic heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1860-6.

Capítulo 35

¿CUÁL ES LA INCERTIDUMBRE QUE PRESENTA EL PACIENTE ANTE EL DIAGNÓSTICO DE UN NÓDULO TIROIDEO?

Fabián Pitoia
Erika Abelleira

Un nódulo tiroideo se define como una lesión intratiroidea que se diferencia radiológicamente del parénquima tiroideo vecino. El espectro de enfermedades tiroideas asociadas con nódulos tiroideos va desde entidades benignas hasta patologías malignas, tanto asintomáticas como aquellas con comportamiento agresivo. Por lo que la importancia clínica radica en la necesidad de excluir malignidad, situación que ocurre entre el 7 y el 15%[1], y depende de factores como: la edad, el sexo, la historia de exposición a radiaciones, y los antecedentes familiares.

La prevalencia de la patología nodular tiroidea depende tanto del método empleado para su detección como de la población estudiada: el número de casos se incrementa con la mayor edad poblacional. Además, es más frecuente en mujeres y en áreas donde existe deficiencia de yodo orgánico. La prevalencia descripta por palpación va del 3 al 7%, y se ha mantenido estable a lo largo de las décadas. Esto se demostró en dos estudios observacionales realizados en nuestro Hospital, en los cuales se evaluó la prevalencia de nódulos tiroideos palpables en la misma población en dos oportunidades con más de una década de diferencia (2004: 3,7%, y 2015: 4,5%)[2, 3], coincidente con lo descripto en la bibliografía[4-7].

En los últimos años, la disponibilidad y la accesibilidad a diferentes estudios por imágenes de alta resolución cambió el enfoque de varias enfermedades, entre ellas el de esta entidad. Más allá de facilitar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes, también

esta situación abrió un nuevo paradigma ante el hallazgo de alteraciones de las que no hay certeza si realmente representan una patología en sí misma. Dentro de éstas, se encuentra el hallazgo incidental de los nódulos tiroideos en estudios por imágenes realizados por motivos no relacionados, denominados "incidentalomas". La relevancia y su manejo clínico sigue siendo controvertido. Por otra parte, el uso indiscriminado de la ecografía cervical como *screening* de nódulos tiroideos incrementó su detección hasta en un 70%[8], con mayor frecuencia en mujeres y ancianos. Por lo que los nódulos tiroideos no palpables representan una patología muy frecuente en la práctica clínica.

Teniendo en cuenta la incertidumbre que puede presentar un paciente con diagnóstico de un nódulo tiroideo, podemos plantear diferentes contextos:

• ***Ante el diagnóstico de un nódulo tiroideo***

En esta situación podremos plantear distintos escenarios de detección: 1) el paciente se diagnostica el nódulo por inspección o auto palpación; 2) diagnóstico por palpación del médico; 3) diagnóstico incidental por imágenes como Eco Doppler de vasos de cuello, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear y/o tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (PET/TC-^{18}FDG). El paciente persistirá con angustia hasta que se complete la evaluación diagnóstica correspondiente (ecografía tiroidea en aquellos casos en los que el nódulo tiroideo fue un hallazgo incidental, y punción aspiración con aguja fina cuando la evaluación clínica y ecográfica lo amerite).

• ***Ante la realización de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y su resultado***

La PAAF es el método diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad, y es el de elección para la evaluación de los nódulos tiroideos. La indicación de PAAF debe basarse en las características ecográficas de los nódulos (nódulos altamente sospechosos, con sospecha intermedia, de baja sospecha o muy baja sospecha de malignidad) y en el tamaño nodular[1]. Ciertas características ecográficas tienen elevada especificidad para cáncer de tiroides como la presencia de microcalcificaciones, márgenes irregulares o no bien definidos (infiltrativos, espiculados, microlobulados), configuración nodular con el diámetro anteroposterior mayor que el diámetro transversal, y la hipoecogenicidad[1]. Las guías americanas actuales no recomiendan realizar PAAF en nódulos de alta sospecha de carcinoma menores a 1 cm si el paciente no tiene otro factor de riesgo de agresividad, como ganglios linfáticos sospechosos, antecedentes de cáncer de tiroides no medular familiar y/o exposición a las radiaciones[1].

El paciente en espera de la realización de la punción tiroidea presentará angustia e incertidumbre ante el desconocimiento del procedimiento, y posteriormente al esperar el resultado del análisis citológico. La angustia se acentuará cuanto mayor sea el tiempo hasta la realización del estudio. Más allá de que en la mayoría de los casos la punción tiroidea no implica una urgencia, es importante reducir al máximo el tiempo de espera para la realización de la punción tiroidea, sobre todo en aquellos pacientes maximalistas.

• ***Ante la decisión que se tomará con el resultado de la citología***

La conducta terapéutica posterior a la PAAF será determinada por el especialista, incluyendo observación, repetición de la PAAF, utilización de tests moleculares, cirugía o vigilancia activa según los hallazgos clínicos, ecográficos y la categoría citológica informada. Es importante ofrecer un enfoque individualizado para cada paciente, evitando el sobretratamiento. La guía americana de tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides avala la vigilancia activa como una alternativa a la cirugía inmediata en microcarcinomas papilares sin evidencia de invasión local o metástasis ganglionares, ni citología agresiva[1]. La bibliografía avala esta opción como una alternativa segura y efectiva a la resección quirúrgica inmediata en pacientes adecuadamente seleccionados[9-19].

Aun cuando las guías americanas actuales no recomiendan realizar PAAF en nódulos de alta sospecha de carcinoma menores a 1 cm[1, 19, 20], una publicación argentina expuso la experiencia de vigilancia activa en América Latina en su cohorte; el carcinoma papilar de tiroides (CPT) fue confirmado por citología[17], similar a lo propuesto por Ito y col.[12, 13, 15]. Pitoia y Smulever incluyeron un subgrupo de pacientes en los que se estableció el diagnóstico de CPT después de la vigilancia ecográfica de un único nódulo tiroideo de alta sospecha que aumentó su tamaño después de un seguimiento ecográfico previo, o una segunda PAAF que cambió el diagnóstico citológico inicial. Se refirieron a este tipo de vigilancia como “encubierta”, y en algunos casos también como “retrospectiva” (Figura 1)[19]. Obtener la confirmación citológica permitió un seguimiento más apropiado, principalmente en la minoría de carcinomas que muestran progresión. Además, reduce la incertidumbre por parte del paciente, y favorece la decisión conjunta de vigilancia activa[21, 22].

• ***Ante el seguimiento a largo plazo***

Los pacientes con nódulos tiroideos en seguimiento pueden sentir incertidumbre y angustia frente a los resultados de la ecografía de control: incremento del tamaño y/o cambios en las características ecográficas del

nódulo; lo que implicará la repunción de ese nódulo, y que ese paciente vuelva a pasar por la misma situación.

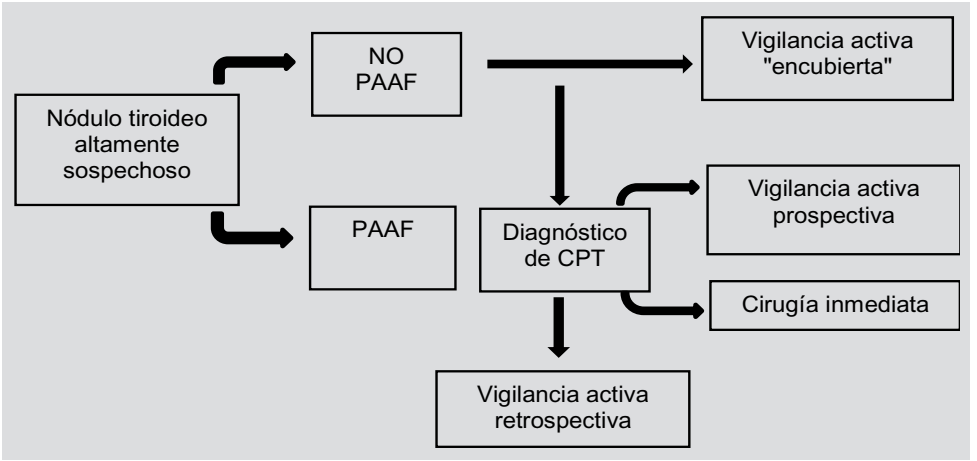


Figura 1. Toma de decisión después del diagnóstico de un nódulo tiroideo ecográficamente sospechoso que conduce a vigilancia activa o cirugía.
PAAF: punción aspiración con aguja fina; **CPT**: Carcinoma papilar de tiroides.
Adaptado de Pitoia y Smulever[19].

El desafío para el médico tratante es lograr un equilibrio entre los estudios diagnósticos y los tratamientos necesarios para minimizar los riesgos del paciente, y evitar estudios innecesarios que impliquen un aumento sustancial de la morbilidad y de los costos.

Esta situación clínica requiere de un equipo multidisciplinario para su correcto abordaje y de esta forma minimizar la incertidumbre y la angustia del paciente con diagnóstico de nódulo tiroideo.

Bibliografía

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2015; 26: 1-133.
2. Niepomniszcze H, Sala M, Danilowicz K, Pitoia F, Bruno O. Epidemiology of palpable goiter in greater Buenos Aires in an iodine-sufficient area. Medicina (Buenos Aires) 2004; 64: 7-12.
3. Urciuoli C, Abelleira E, Balonga MC et al. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. Rev Arg Endocrinol Metab 2016; 7: 1-6.
4. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7: 481-93.

5. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in random adult population. Radiology 1991; 181: 683-7.
6. Vanderpump MP, Tunbridge WM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43: 55-68.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
8. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency ultrasound examination. Eur J Clin Invest 2009; 39: 699-706.
9. Ito Y, Uruno T, Nakano K et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid 2003; 13: 381-7.
10. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World J Surg 2010; 34: 28-35.
11. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. World J Surg 2010; 34: 1222-31.
12. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 2014; 24: 27-34.
13. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. World J Surg 2016; 40: 516-22.
14. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid 2018; 28: 23-31.
15. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 143: 1015-20.
16. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, Fukuoka O, Toda K, Mitani H, Yamada K. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2019; 29: 59-63.
17. Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. Arch Endocrinol Metab 2019; 63: 462-9.
18. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L et al. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: Experience at a single Italian center. J Clin Endocrinol Metab 2020; 101: 113.
19. Pitoia F. Smulever A. Active surveillance in low risk papillary thyroid carcinoma. World J Clin Oncol 2020; 24; 11: 308-411.
20. D'Agostino TA, Shuk E, Maloney EK, Zeuren R, Tuttle RM, Bylund CL. Treatment decision-making in early-stage papillary thyroid cancer. Psychooncology 2018; 27: 61-8.
21. Pitoia F, Miyauchi A. 2015 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer and their implementation in various care settings. Thyroid 2016; 26: 319-21.
22. Brito J, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. Thyroid 2016; 26: 144-9.

Capítulo 36

REFLEXIONES FINALES SOBRE LA TIROIDES

Juan Manuel Sialle Hernández

Acerca de la invitación

El Profesor José Luis Novelli es un hombre con una curiosidad extrema. Un médico analista, que se pregunta acerca de los detalles y las relaciones; de las causas y las razones; de las esencias y las apariencias.

José Luis Novelli ama las compilaciones profesionales y les da a éstas fundamentos y perspectivas.

Alguien que percibe e interpreta el devenir de nuestra amada medicina y la formación de nuestros jóvenes médicos, aun en estos tiempos covídicos.

Solo con estos supuestos, entonces, puedo aceptar la honrosa invitación que me ha hecho llegar para sumarme a esta compleja compilación, la cual agradezco con todo mi afecto y reconocimiento.

Desde dónde escribo acerca de la tiroides

Soy un médico psiquiatra con muchos años de experiencia clínica y docente, que ha tomado posición en un modelo epistémico y clínico que privilegia las relaciones conjuntivas por sobre las disyuntivas para el abordaje de los problemas que nos plantea la clínica.

Las disyunciones, es decir el uso de la letra “o” sigue siendo preponderante a la hora de las decisiones que nos suscitan las cuestiones de la ética médica.

Para los otros aspectos de nuestras reflexiones, las disyunciones promueven conflictos y contrariedades generadoras de reduccionismos y escotomas mentales.

En cambio, los modelos conjuntivos aumentan nuestro horizonte pues son capaces de integrar, incluir, pensar y actuar con otros, aceptando aquello de Schopenhauer: "hemos llegado tarde para dioses".

La Topología y la banda de Moebius, desde hace muchos años, han traído motivos epistémicos que refuerzan las conjunciones, pues ya es lícito considerar que se han diluido las categorías del "adentro" y del "afuera", del "exterior" y el "interior", del "superior" y el "inferior", "del cuerpo y de la mente" y que la medicina debe tomar estos cambios y atreverse a diseñar modelos y métodos que se sostengan desde los fundamentos circulares y no desde el antiquísimo escenario del esquema monocausal.

Si así fuera entonces aceptaremos que allí donde las causas generen efectos, esos mismos efectos en condiciones contextuales diferentes podrían convertirse en causas y así sucesivamente en una espiral contradictoria y complementaria en la que el clínico asistirá siempre a un escenario complejo donde lo mental y lo físico estarán imbricados en absoluta sincronía.

El equipo de trabajo será necesario a fin de que cada uno pueda analizar los aspectos relevantes de su mirada a condición de asumir que lo suyo no es el todo, y que lo necesario y suficiente debe incluir las contingencias.

Que por lo tanto la materia en ocasiones será causa y la subjetividad su epifenómeno, y en otras ocasiones las pasiones serán las génesis de las alteraciones de la materia. Una medicina que trabaje con la "y".

De las evidencias

Existen abundantes evidencias en torno a:

Que la tiroiditis de Hashimoto con su mecanismo lesional autoagresivo produce fenómenos de ansiedad junto a las excitaciones psíquicas devenidas de lo adrenérgico en una evolución reactiva o procesual.

Que los duelos patológicos y las pérdidas pueden construir respuestas hiperinmunes que harán choque en una tiroides vulnerable y producirán una tiroiditis de Hashimoto.

Que los hipertiroidismos están asociados a fenómenos de ansiedad y en ocasiones a reacciones psicóticas por crisis tirotóxicas.

Que desde los tiempos de Paracelso se sabe que los bocios hipotiroideos se asocian al retardo mental (cretinismo, definió el transgresor holandés) o las depresiones procesuales.

Que las hormonas tiroideas son utilizadas como marcadores diagnósticos en la terapia de las depresiones refractarias.

Que las hormonas tiroideas son utilizadas en terapias químicas de las depresiones buscando incrementar los niveles del neurotransmisor serotonina.

Y tal vez la evidencia en las esencias es acerca de las vinculaciones entre la sexualidad humana y la tiroides, que ofrece cada vez más muestras de su acople psicofísico.

Contando con todas y más evidencias acerca de la intravinculación de la tiroides con la subjetividad humana, se reportan muy pocos servicios de salud públicos y privados que cuenten con interacciones específicas de terapeutas, endocrinólogos y cirujanos.

Pero también es evidente que los dispositivos de salud mental no cuentan con los clínicos de tiroides y en los servicios de tiroides no están los terapeutas; que las intervenciones en transdisciplina entre clínicos y terapeutas es todavía hoy una experiencia mínima; y que los financiadores de los servicios médicos en el mundo no incluyen acciones en común de ambas disciplinas.

Siendo un secreto a voces esta vinculación, la pregunta es ¿por qué pasa esta disyunción, esta "o"?

Propongo con la anuencia del Profesor Novelli un espacio post libro para continuar el debate.

Les cuento una historia

Andrea Vesalio, el belga de Bruselas, el estudiante de medicina de Lovaina y de París, el alumno de Jacques Dubois, más conocido como Silvio (el de la cisura), el que se murió a los 49 años caminando a Tierra Santa como castigo por difamaciones acerca de su modo de realizar las disecciones, el que escribió a los 29 años "La Fábrica" (texto con 663 páginas y 300 grabados acerca de la anatomía humana), el Profesor de Anatomía en la Universidad de Padua a los 23 años (¿cómo se puede tener 23 años y ser Profesor de Anatomía en la Universidad de Padua?).

La Universidad de Padua era la Universidad de la excelencia del siglo XVI y este joven brillante se animaba a disecar cadáveres en plena clase. Él mismo. Porque antes de Vesalio la disección la realizaban los barberos, a la par que el *ostenser* mostraba las partes expuestas mientras que el profesor desde atrás leía en latín los textos de Galeno o de Avicena.

Pues Andrea decide realizarlas él mismo. Y allí descubre las "glándulas laríngeas" en humanos antes de que Thomas Wharton viera en esas glándulas la similitud con el *thyreo* o escudo griego y le llamara tiroides (lo cual confirma que cada uno percibe con sus historias y sus prejuicios).

Andrea no pudo ubicar demasiado acerca de su función y tal vez arriesgó una que no era correcta (lubricación de la laringe), pero su descubrimiento fue de notable importancia.

Andrea no dejó de reconocer los antecedentes del gran Leonardo da Vinci en sus intentos previos y de Galeno en sus trabajos con animales.

Entre sus múltiples descubrimientos, Andrea comprobó que los poros interventriculares con que Galeno explicaba la circulación, en verdad no existían.

Durante mil trescientos años la medicina sostuvo la verdad de Galeno… Vesalio descubre la falacia, pero no se atrevió a desmentir al mayor de los médicos después de Hipócrates. Ensayó una respuesta beatífica: "los poros interventriculares que Dios hizo y Galeno describiera, son invisibles a los ojos humanos".

Andrea no dijo la verdad y hubo que esperar a que William Harvey pusiera las cosas en claro y comunicara al mundo que lo de Galeno no era verdad.

Harvey se enfrentó con las verdades establecidas y demostró la equivocación en la que se estaba incurriendo… ¡Mil trescientos años sosteniendo un equívoco!

Andrea pudo haberlo explicitado. ¿No se atrevió? ¿Tuvo miedo?

Harvey actuó de modo diferente. Reconoció la gloria de Galeno y reconoció el error de Galeno.

Aquella desmentida reformuló la fisiología circulatoria de modo extraordinario. La medicina avanzó con certezas a pasos agigantados.

A modo de pregunta

¿Esperaremos mil trescientos años para poner en acto una verdad incontrastable? La verdad "harveyana" es la evidente relación de la tiroides y la subjetividad humana (si ustedes quieren y para decirlo todo, de lo neuroendocrino metabólico y la sexualidad humana).

Quieran los dioses que los médicos del siglo XXI sigan a Vesalio en su lealtad a los maestros y sigan a Harvey en su osadía.

Muchas Gracias

Bibliografía

Papp D y Agüero A. Breve historia de la Medicina. Editorial Claridad, Buenos Aires, 1998.
Lacan J. Escritos I. Editorial Siglo XXI, México, 2009.
Miller JA. Los Divinos Detalles. Editorial Paidós, Buenos Aires, 2010.

NÓDULO DE TIROIDES: DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Procesado gráfico integral
UNR Editora
EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
Secretaría de Extensión Universitaria

Urquiza 2050 - S2000AOB - Rosario - República Argentina
www.unreditora.unr.edu.ar / editora@sede.unr.edu.ar
Edición digital
2021



La ecografía no sólo permite una evaluación minuciosa de las características ultrasonográficas del nódulo tiroideo, destacando características de benignidad o malignidad, sino que su rol es hoy un pilar muy importante en el “seguimiento activo” de pacientes seleccionados, con nódulos pequeños, sugestivos de ser malignos o confirmados como tales.

Stella Maris Batallés

Está ampliamente demostrado en la literatura que la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es el método más útil para el estudio del nódulo tiroideo, seleccionando los pacientes que son candidatos a tratamiento quirúrgico.

Oscar Brunás, Melisa Brunás, Anabela Brunás

La recomendación actual (en concordancia también con las Guías 2015 de la Asociación Americana de Tiroides, ATA) es no utilizar terapia supresiva con LT4 de manera rutinaria en pacientes con nódulo tiroideo que presenten niveles normales de hormonas tiroideas, y en áreas suficientes en yodo

Hernán Pablo Tala Jury

Dada la alta prevalencia de microcarcinoma papilar de tiroides en la población general, su curso benigno y la efectividad del abordaje no agresivo incluso en carcinomas papilares entre uno y dos centímetros, la vigilancia activa demostró ser una opción viable y segura en pacientes adecuadamente seleccionados

Fabián Pitoia, Anabella Smulever

La continua y progresiva evolución de la tecnología aplicada a la cirugía promete cambios aún más significativos en la forma en que indicamos y realizamos la cirugía de tiroides. Sistemas robóticos mejor adaptados, realidad aumentada, retroalimentación táctil e inmunofluorescencia son solo algunos de los muchos ejemplos de innovaciones que están en camino.

Renan Bezerra Lira, Franco Novelli,
Lorraine Cristina Passos Martins, Luiz Paulo Kowalski

La ablación percutánea de los nódulos tiroideos benignos, especialmente con radiofrecuencia, se ha convertido en una alternativa a la cirugía.

Xavier Serres Créixams, José Miguel Escudero Fernández

En el tratamiento del cáncer de tiroides es importante la experiencia del cirujano.

José Luis Novelli

UNR
EDITORA
EDITORIAL DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

ISBN 978-987-702-442-5