

# ESTUDIO DE LA EXTENSIÓN DE LA TIROIDECTOMÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL BOCIO MULTINODULAR ASIMÉTRICO

Memoria presentada por Maria Rosa Prieto Butillé

para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía en el trabajo codirigido por el  
Catedrático Antonio Sitges Serra y el Profesor Juan José Sancho Insenser.

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona Junio 2013



## INFORME DE LOS DIRECTORES

La tesi doctoral titulada “ESTUDIO DE LA EXTENSIÓN DE LA TIROIDECTOMÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL BOCIO MULTINODULAR ASIMÉTRICO” investiga la millor opció quirúrgica per tractar als pacients que desenvolupen un goll multinodular asimètric. El treball actual es el mateix que es va presentar com a projecte.

La tesi aporta dades originals sobre quina és la millor extensió de la tiroïdectomia en aquests pacients fruit del primer assaig clínic prospectiu aleatoritzat i multicèntric enfrontant la tiroïdectomia subtotal tipus Dunhill amb la hemitiroïdectomia. Els pacients han estat estretament seguits durant un període de fins a deu anys, analitzant les complicacions, el creixement del romanent i dels nòduls romanents així com les re-intervencions i els factors de risc per al creixement del romanent. Els resultats permeten a partir d'ara triar la millor opció quirúrgica per a cada grup de pacients i, en alguns casos, oferir informació addicional per ajudar al pacient a triar la opció terapèutica.

Les limitacions de l'assaig es circumscriuen a la mida de la població a estudi i a la relativa manca d'estandardització de les exploracions ecogràfiques. Els punts forts són el disseny, l'estricta metodologia de recerca clínica i el seguiment a mig termini. El treball ajudarà també a encunyar el terme “goll multinodular asimètric”, proposant una definició estàndard i permetent per tant comparar els resultats d'altres estudis basats en assaigs o en sèries de pacients.

El treball, en diferents fases del seguiment i de explotació de resultats, ha estat presentat i àmpliament debatut a la Societat Catalana de Cirurgia, la *Asociación Española de Cirujanos*, la *European Society of Endocrine Surgeons*, la *American Association of Endocrine Surgeons* i la *European Surgical Association*. Els resultats tal i com es presenten en aquesta tesi han estat publicats en la revista *Annals of Surgery* (Sancho JJ, Prieto R, Dueñas JP, Ribera C, Ripollés J, Larrad A and Sitges-Serra A. *A Randomized Trial of Hemithyroidectomy Versus Dunhill for the Surgical Management of Asymmetrical Multinodular Goiter. Ann Surg* 2012; 256(5):846–52). La bibliografia és extensa i actualitzada fins el tercer trimestre de 2012.

A Barcelona el 4 de Maig de 2013



## Agradecimientos

Al Professor Antoni Sitges per permetre'm el privilegi de conèixer el seu pensament científic amb alta capacitat crítica i analítica.

Al Professor Joan Sancho, per la tutoria-mentoring-coaching que m'ha donat, em dóna i que (ell no ho sap) em donarà. La proximitat ha permès que pogués percebre moltes dimensions de la Cirurgia i la vida que desconeixia així com absorbir moltes de les maneres de fer que repercuteixen en el bé del pacient i en un pensament rigorós alhora que lateral.

Al Professor Luís Grande per acollir-me per a la meva formació com cirurgiana, mostrar-me la seva capacitat resolutiva i donar-me ànims constantment (també a l'agost!) tot i tenir la feinada titànica de conduir el Servei.

A la Dra. Estela Membrilla per instruir-me amorosament, a cop de fuet, en els meus orígens com a cirurgiana i per compartir tantes hores de treball i fatigues juntes. A la Sònia Puig, que des de Birmingham també troba un moment per animar-me. A la Sílvia Salvans i a la Xènia Crous pel suport anímic en el context professional i per compartir la concepció de la professió per que fa al compromís i l'autoexigència en la resposta clínica. Al Dr. Jaime Jimeno i al Dr. José Antonio Pereira pel seu suport des de la distància prudencial. Al Dr. Ignasi Poves, per la seva generositat en el context tècnic i en d'altres. Al Dr. Salvador Navarro per contagiar l'entusiasme per la Cirurgia. Al Dr. Carles Ribera i a la Sra. Arantxa Goñi que han contribuït de forma decisiva en aquest treball.

Pertanyents a un àmbit extern a l'hospital vull agrair a la Dra. Catalina Bordoy, al Dr. Antonio Nicolò, al Dr. Josep Martí i al Dr. Josep Ramón Tarragó l'ànim des d'altres disciplines pel que fa finalitzar la tesi.

I per últim, agrair a la meva família, als que hi són i també als qui no hi són, l'exemple de tenacitat en el treball i d'honestedat personal així com fet d'infondre'm curiositat per l'entorn. A les petites de la família, el contagiar les ganes de viure. En concret vull agrair a la meva mare que, tot i patir les conseqüències derivades de ser dona, universitària i científica en moments que això no era habitual, m'ha acompanyat a créixer. També vull agrair al meu pare que, a part del suport com a pare i l'alta capacitat de resposta tècnica i humana com a cirurgià, em mostrés un camí d'integritat personal en l'àmbit professional que confereix respecte a companys i pacients que hauria de ser exemple per a molts.



La mare del coneixement és la ciència; l'opinió genera ignorància

Hipòcrates

L'ignorant afirma, el savi dubta i reflexiona

Aristòtil

No hi ha foscors sinó ignorància

Shakespeare





## ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTE DOCUMENTO

<sup>131</sup> I	yodo radioactivo
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> (Asociación Americana de Endocrinólogos)
anti-TPO	anti-tiroperoxidasa
anti-Tg	anti-tiroglobulina
ATA	<i>American Thyroid Association</i> (Asociación Americana de Tiroides)
BMN	bocio multinodular
BTA	<i>British Thyroid Association</i> (Asociación Británica de Tiroides)
cm	centímetros
cm <sup>3</sup>	centímetros cúbicos
Ca	calcio
Ca.	cáncer
D	derecho/a
DUN	grupo con intervención de Dunhill
<i>et al.</i>	<i>et alter</i> (y otros)
ETA	<i>European Thyroid Association</i> (Asociación Europea de Tiroides)
g	gramos
g/dL	gramos por decilitro
GPT	glándula paratiroides
Gy	gray.
HEMI	grupo con hemitiroidectomía
I	izquierdo/a
Intraop	intraoperatorio
L	litro
LT4	Levo-tiroxina
mcg	microgramos
mcg/kg/día	microgramos por quilo por día
MEN	<i>Multiple Endocrine Neoplasia syndrome</i> o neoplasia endocrina múltiple
mcU/mL	microunidades por mililitro
mg	miligramos
mg/dL	miligramos por decilitro
min	mínima
mL	mililitros
mm	milímetros
mL/h	Mililitros por hora
N	número de pacientes
ng/dL	nanogramos por decilitro
NLR	nervio laríngeo recurrente
NR	no reportado
NT	<i>near total thyroidectomy</i> o tiroidectomía casi total
P	fósforo
PAAF	punción aspiración con aguja fina
pg/mL	picogramos por mililitro

<b>PO</b>	posoperatorio
<b>PTH</b>	hormona paratiroidea o paratirina.
<b>PTHi</b>	hormona paratiroidea intacta
<b>rd</b>	rad.
<b>T3</b>	triyodotironina
<b>TT3</b>	triyodotironina total
<b>T4</b>	tetrayodo tiroxina
<b>T4L</b>	tetrayodo tiroxina libre
<b>TSH</b>	tirotropina o hormona estimulante del tiroides
<b>TT</b>	tiroidectomía total
<b>sCa</b>	calcio sérico o calcemia
<b>UI/mL</b>	unidades internacionales por mililitro
<b>vs.</b>	<i>versus</i> (frente)

## Contenido

1	FUNDAMENTOS .....	1
1.1	NÓDULO TIROIDEO Y ENFERMEDAD MULTINODULAR.....	1
1.1.1	Definición.....	1
1.1.2	Prevalencia .....	2
1.1.3	Posibles etiologías.....	2
1.1.4	Métodos diagnósticos.....	5
1.1.5	Prevalencia de cáncer y factores de riesgo.....	9
1.1.6	Indicaciones quirúrgicas del nódulo tiroideo .....	10
1.2	BOCIO MULTINODULAR.....	11
1.2.1	Definición.....	11
1.2.2	Prevalencia .....	11
1.2.3	Etiopatogenia del bocio multinodular.....	11
1.2.4	Presentación clínica.....	12
1.2.5	Papel de la PAAF en el diagnóstico de BMN.....	13
1.2.6	Prevalencia de cáncer en el BMN.....	13
1.2.7	Indicaciones quirúrgicas del BMN.....	13
1.2.8	Etiología del bocio multinodular clínicamente uninodular (bocio multinodular asimétrico) .....	14
1.2.9	Opciones terapéuticas.....	14
1.3	OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA BENIGNA.....	17
1.3.1	Propuestas no quirúrgicas .....	17
1.3.2	Cirugía en el nódulo tiroideo.....	21
1.3.3	Cirugía en el BMN.....	21
1.3.4	Complicaciones de la cirugía por enfermedad nodular.....	29
1.3.5	Recurrencia de la enfermedad nodular.....	31
2	HIPÓTESIS.....	35
3	OBJETIVOS .....	37
3.1	OBJETIVO GENERAL .....	37
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4	PACIENTES Y MÉTODO .....	39
4.1	ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....	39
4.1.1	Diseño .....	39
4.1.2	Tamaño de la muestra .....	40
4.1.3	Centros participantes.....	40
4.2	PACIENTES.....	41
4.2.1	Criterios de inclusión .....	41
4.2.2	Criterios de exclusión.....	41
4.3	INSTRUMENTACIÓN .....	42
4.3.1	Reclutamiento de pacientes.....	42
4.3.2	Intervención. Técnica quirúrgica.....	43
4.3.3	Control postoperatorio .....	44

4.3.4	Seguimiento.....	44
4.4	RECOGIDA Y PROCESO DE DATOS.....	45
4.4.1	Variables y formularios.....	45
4.4.2	Análisis estadístico.....	46
4.5	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	46
5	RESULTADOS.....	47
5.1	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	47
5.1.1	Descripción del reclutamiento.....	47
5.1.2	Demografía y antecedentes patológicos.....	48
5.1.3	Clínica.....	49
5.1.4	Función tiroidea y otros parámetros analíticos.....	49
5.1.5	Morfología preoperatoria de los nódulos tiroideos.....	51
5.1.6	Anatomía patológica.....	51
5.2	COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES QUIRÚRGICAS.....	53
5.2.1	Indicación quirúrgica.....	53
5.2.2	Intervención quirúrgica.....	53
5.3	ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	54
5.3.1	Resultados histopatológicos definitivos.....	54
5.3.2	Anatomía patológica de los pacientes excluidos.....	54
5.3.3	Microcarcinoma en el tejido extirpado.....	54
5.3.4	Paratiroidectomía accidental.....	54
5.4	EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA INMEDIATA.....	56
5.5	RESULTADOS DE SEGUIMIENTO.....	57
5.5.1	Metabolismo fosfocálcico.....	58
5.5.2	Función tiroidea postoperatoria.....	58
5.5.3	Crecimiento del remanente.....	59
5.5.4	Evolución de los nódulos en el remanente.....	62
5.5.5	Reintervenciones.....	64
5.6	FACTORES DETERMINANTES DEL CRECIMIENTO DEL REMANENTE.....	65
6	DISCUSIÓN.....	67
6.1	DENOMINACIONES DE LA PATOLOGÍA NODULAR TIROIDEA.....	67
6.1.1	Bocio multinodular asimétrico clínicamente uninodular.....	67
6.1.2	Utilización del término “Bocio asimétrico”.....	68
6.1.3	Prevalencia.....	69
6.2	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	69
6.2.1	La variable principal.....	69
6.2.2	Tamaño muestral.....	71
6.2.3	Perfil demográfico.....	72
6.3	VARIABLES PREOPERATORIAS.....	73
6.3.1	Clínica.....	73
6.3.2	Función tiroidea.....	73
6.3.3	Diagnóstico citológico.....	74
6.4	INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.....	74
6.4.1	Extensión de la tiroidectomía.....	75
6.4.2	Duración de la intervención.....	77

6.4.3	Identificación de glándulas paratiroides.....	79
6.4.4	Calcemia postoperatoria.....	79
6.5	EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA.....	80
6.5.1	Seguimiento medio.....	80
6.5.2	Eutiroidismo postoperatorio.....	81
6.5.3	Hipoparatiroidismo postoperatorio .....	81
6.5.4	Lesión recurrencial.....	82
6.5.5	Diagnóstico de neoplasia.....	83
6.5.6	Evolución del remanente.....	83
6.5.7	Evolución de los nódulos del remanente.....	84
6.5.8	Reintervención .....	85
7	CONCLUSIONES .....	88
8	BIBLIOGRAFÍA.....	90
	ÍNDICE DE TABLAS .....	99
	ÍNDICE DE FIGURAS .....	101
	ANEXO 1: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS INICIAL. ....	102
	ANEXO 2: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS DEL SEGUIMIENTO.....	104



# 1 Fundamentos

## 1.1 Nódulo tiroideo y enfermedad multinodular

### 1.1.1 Definición

El nódulo tiroideo solitario se define como tumoración única palpable (1). El amplio uso de los estudios de imagen con ecografía de alta resolución para la evaluación de la zona cervical permite evidenciar las características del nódulo solitario así como detectar otros nódulos no palpables (2).

La American Thyroid Association (ATA) define el nódulo tiroideo como una lesión tiroidea que es palpable o ecográficamente distinta del tiroides circundante (3). Por nuestra parte, la Asociación Española de Cirujanos en su Guía de Cirugía Endocrina define nódulo solitario como una neoformación nodular con un diámetro suficiente para que sea palpable (4).

Nótese que la mayoría de éstas definiciones (excepto la de la ATA) describen un contexto clínico o, más concretamente, semiológico basado en la exploración física cervical por

inspección o palpación. Este matiz es relevante en el contexto de esta tesis ya que en el 48% de los casos de nódulo solitario, la ecografía tiroidea evidencia otro u otros nódulos (5). Los sujetos que participan en éste ensayo clínico corresponden a dicho grupo de pacientes con discordancia entre las exploraciones física y ecográfica.

### **1.1.2 Prevalencia**

Clínicamente una de cada 12-15 mujeres y uno de cada 40-50 hombres presenta un nódulo tiroideo palpable.

Las fuentes en que se basan los datos de prevalencia podemos agruparlos en tres categorías: 1) la prevalencia derivada de la clínica de nódulo palpable; 2) la derivada de los nódulos tiroideos detectados por ecografía cervical realizada por cualquier motivo; 3) la que deriva de estudios anatomopatológicos *post mortem*.

Los estudios poblacionales no sesgados llevados a cabo en Framingham (Massachusetts, Estados Unidos) y en Whickham (Inglaterra, Reino Unido) evidencian que alrededor del 4% de la población presenta nódulos tiroideos palpables (6). En Estados Unidos, entre el 4% y el 7% de la población adulta presenta un nódulo tiroideo palpable(7). También es sabido que la prevalencia de nódulos tiroideos, aumenta con la edad.

La ecografía tiroidea detecta entre un 20% y un 60% de nódulos tiroideos en tiroides de pacientes a los cuales se realiza ecografía por otros motivos sin ser, ninguno de ellos, estudio de nódulo tiroideo (6) (incidentaloma tiroideo).

La prevalencia de nódulos tiroideos en autopsias de pacientes con glándula tiroidea clínicamente normal es superior al 50% (8).

Se ha constatado que la irradiación ionizante de 2 a 5 Gy (200 a 500 rd) durante la infancia o adolescencia conlleva la aparición de un 2% anual de nuevos nódulos con un pico de incidencia máxima a los 15 a 25 años de la misma (9).

### **1.1.3 Posibles etiologías**

En la Tabla 1 se detallan las posibles etiologías del nódulo tiroideo.



**Tabla 1.** Etiología del nódulo tiroideo no funcionante.\*

Tipo de nódulo	Nota
Adenoma	Subtipos: macrofolicular (coloide simple), microfolicular (fetal), embionario (trabecular), de células de Hürtle (oxifílico, oncocítico), adenomas, adenomas atípicos, adenomas con papilas, adenomas en anillo de sello.
Carcinoma	Subtipos papilar (70%), folicular (15%), medular (5-10%), anaplásico (5%) y linfoma tiroideo (5%).
Quistes	Quiste simple de tiroides.
Nódulo de bocio coloide no conocido	Los bocios multinodulares pequeños pueden contener un nódulo dominante que clínicamente es indistinguible del adenoma folicular macronodular.
Otros	Incluye enfermedades inflamatorias tiroideas (tiroiditis subaguda, tiroiditis linfocítica crónica, enfermedad granulomatosa) y alteraciones del desarrollo (agenesia lobar unilateral, higroma quístico, quiste dermoide, teratoma). Todas ellas causas muy raras de nódulo tiroideo.

\* Adaptada de: Mazzaferri, E. L. *Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med* 1993; 328(8): 553-9.

La etiología del nódulo tiroideo palpable es, en el 80% de los casos, un nódulo coloide, quistes o tiroiditis; en el 10% al 15% de los casos, neoplasia folicular benigna y en un 5%, carcinoma (7).

Las entidades principales que se constatan tras cirugía por nódulo tiroideo son nódulos coloides no neoplásicos entre el 42% al 77% de los casos, adenomas entre el 15% al 40% de los casos y entre el 8 y 7% de los casos carcinomas (1, 10).

#### 1.1.3.1 Nódulos coloides

También llamados nódulos adenomatosos coloides, habitualmente son el nódulo dominante de una glándula tiroidea multinodular. Mayoritariamente hipofuncionantes, presentan una cápsula incompleta y se diferencian poco del tejido tiroideo circundante. En ocasiones pueden ser hiperfuncionantes. La citología muestra abundante coloide y células foliculares. Un aspirado con alta celularidad o un nódulo hemorrágico puede generar confusión e interpretar un nódulo coloide por tumor folicular.

#### 1.1.3.2 Adenomas foliculares

Son tumores de origen monoclonal derivados del epitelio folicular. Acostumbran a ser lesiones únicas con una cápsula fibrosa bien delimitada y muestran una estructura histológica diferente del tejido tiroideo circundante. Se clasifican en función del tamaño y la presencia de folículos así como del grado de celularidad. Los adenomas coloides macrofoliculares son los más frecuentes. Este subtipo no presenta potencial de malignización mientras que el adenoma microfolicular, el adenoma de células de Hürthle y el adenoma embrionario, además de compartir características estructurales con el carcinoma folicular, muestran carcinoma folicular en el 5% en los dos primeros casos y el 25% en el último cuando se estudian el profundidad (1).

#### 1.1.3.3 Nódulos malignos

Los carcinomas papilar, medular y anaplásico, el linfoma de tiroides y excepcionalmente la metástasis tiroidea se pueden identificar por la muestra obtenida por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tras lo cual ya no se trata de un nódulo tiroideo sino de un cáncer específico de tiroides por lo que respecta a la estrategia de tratamiento.

En el caso del cáncer folicular de tiroides, sin embargo, no es posible el diagnóstico mediante PAAF pues éste depende de la invasión capsular, neural o vascular. Es por eso que la obtención de células foliculares en la PAAF suele ser motivo de indicación quirúrgica. En 20% será cáncer folicular y en el resto de casos corresponden a neoplasia benigna(11).

#### 1.1.3.4 Quistes tiroideos

El 25% de los nódulos tiroideos tienen algún componente quístico. Pueden ser quistes simples, nódulos coloides hemorrágicos o, excepcionalmente, tumores quísticos paratiroides. Desde el punto de vista ecográfico, los quistes tiroideos suelen dividirse en simples (paredes lisas y líquido completamente anecoico en su interior) y complejos (paredes engrosadas, cavidad parcialmente ocupada por tejido, o bien líquido con ecos).

El 15% de los quistes tiroideos complejos son cánceres papilares necróticos y el 30% de los casos son adenomas hemorrágicos. Tanto las lesiones quísticas benignas como las malignas pueden presentarse con contenido hemorrágico, mientras que un líquido claro y ambarino frecuentemente indica una lesión benigna. Habitualmente, las lesiones quísticas albergan un insuficiente número de células para el diagnóstico por PAAF(1).

#### 1.1.3.5 Hiperplasia glandular

La hiperplasia glandular primaria o como consecuencia de tiroidectomía parcial previa puede manifestarse como nódulo palpable. En la rara entidad de la hemiagenesia tiroidea, la hiperplasia del hemitiroides contralateral también da clínica de nódulo tiroideo (12).

#### 1.1.3.6 Tiroiditis

En la tiroiditis de Hashimoto predomina el infiltrado linfocitario. En la fase aguda de la tiroiditis subaguda, se evidencian nódulos que corresponden a los característicos granulomas de esta entidad (12).

Por último, pueden aparecer nódulos en la hiperplasia difusa hiperfuncionante de la enfermedad de Graves-Basedow, casos en los que es necesario descartar un carcinoma asociado (13, 14).

### 1.1.4 Métodos diagnósticos

Dada la alta prevalencia de nódulo tiroideo palpable y la baja prevalencia de malignidad, se requiere diagnosticar la naturaleza del nódulo para identificar los casos que precisen tratamiento quirúrgico (7). Conocer de antemano la naturaleza del nódulo permite evitar cirugía tiroidea innecesaria y sus complicaciones, así como la mala distribución de recursos.

Para generar una actitud homogénea, las sociedades científicas de Europa y Estados Unidos como la European Thyroid Association (ETA), la ATA y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) han editado guías que marcan los pasos esenciales del estudio y tratamiento del nódulo tiroideo.

Si bien los signos en la exploración clínica y los síntomas que sugieren malignidad son claramente conocidos (12, 15) haremos hincapié sobre los datos que aportan las exploraciones complementarias al respecto. Tabla 2.

**Tabla 2.** Antecedentes, síntomas y signos que sugieren malignidad en un nódulo tiroideo.

<b>Antecedentes</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Signos</b>
Irradiación cervical	Disfonía (afonía, ronquera, estridor, voz bitonal)	Dureza
Familiares con MEN 2 (a ó b)	Disnea	Adherencia a planos profundos
Familiares con cáncer medular	Crecimiento rápido	Adherencia a músculos infrahioideos
Familiares con cáncer papilar		Adenopatía cervical

#### 1.1.4.1 Ecografía

La ecografía cervical de alta resolución es un pilar fundamental en el estudio del nódulo tiroideo palpable (16). La ecografía clasifica el nódulo tiroideo en quístico, sólido o mixto. No permite discernir malignidad o benignidad del mismo pero permite conocer las características morfológicas del nódulo, medir su tamaño, evidenciar la naturaleza del resto de glándula tiroidea así como las adenopatías cervicales. Además, se han descrito una serie de signos ecográficos asociados a mayor probabilidad de malignidad de un nódulo tiroideo.

#### Tabla 3.

**Tabla 3.** Características ecográficas asociadas de forma significativa a malignidad en un nódulo tiroideo.

<b>Variable</b>	<b>Característica</b>
Margen	Borroso, mal definido
Forma	Irregular
Ecoestructura	Sólida
Ecogenicidad	Hipoecoico
Halo o borde	Ausente
Calcificaciones	Finas o microcalcificaciones
Patrón vascular	Intranodular hipervascular

\*Adaptada de: Morris, L. F., N. Ragavendra et al. (2008). "Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules." *World J Surg*; 32(7): 1253-63.

La inocuidad, el bajo coste y la alta resolución de la ecografía han permitido la expansión de su uso (15).

La mayoría de neoplasias benignas y malignas se presentan como tumoración sólida. Los quistes tiroideos, que representan del 15% al 25% de los nódulos, no están exentos de potencial maligno puesto que entre ellos se detecta un 15% de cáncer papilar necrotizante (1).

#### 1.1.4.2 Punción-aspiración con aguja fina

La citología obtenida por PAAF del nódulo permite diagnosticar la naturaleza de la lesión. En pacientes con nódulo tiroideo palpable, la PAAF es el procedimiento inicial pues es seguro, económico y genera la mejor selección de pacientes que requieren cirugía. Desde su instauración se ha evidenciado que disminuye a la mitad el número de pacientes que se intervienen y, entre los que se intervienen, se ha duplicado el número de pacientes diagnosticados de cáncer (1).

Hay acuerdo entre la indicación de PAAF propuesta por la ATA y la propuesta por la ETA (17). Se indica PAAF en el nódulo tiroideo solitario de  $\geq 10$  mm de diámetro excepto aquellos que son hiperfuncionantes. Asimismo se debe realizar PAAF en nódulos  $<10$  mm de diámetro si hay historia personal o familiar de cáncer tiroideo o irradiación cervical o en los casos en que la ecografía muestre hallazgos sospechosos de malignidad como un nódulo redondo, sólido o hipoecogénico con microcalcificaciones o borde irregular(17). Las guías no dan respuesta sobre qué conducta seguir ante nódulos  $<5$  mm con hallazgos sospechosos de malignidad.

El material obtenido por PAAF permite la clasificación de las muestras. Inicialmente clasificadas en no diagnóstica, benigna, maligna o indeterminada por Mazzaferri (1) a día de hoy se clasifican en cinco categorías según la British Thyroid Association (BTA) o, en seis según la ATA o la Clasificación de Bethesda. Tabla 4.

**Tabla 4.** Clasificación histológica de los resultados de la PAAF.

<b>BTA*</b>	<b>ATA**</b>	<b>Bethesda***</b>
No diagnóstica (Thy 1)	No diagnóstica o insatisfactoria	No diagnóstica o insatisfactoria
No neoplásica (Thy 2)	Benigna	Benigna
Lesión folicular /sospecha de neoplasia folicular (Thy 3)	Lesión folicular de significado indeterminado	Atipia de significado incierto o Lesión folicular de significado indeterminado
	Sospechosa de neoplasia folicular/neoplasia folicular	Neoplasia folicular o Sospechosa de neoplasia folicular
Sospechosa de malignidad (Thy 4)	Sospechosa de malignidad	Sospechosa de malignidad
Diagnóstica de malignidad (Thy 5)	Maligna	Maligna

\*Adaptado de *Guidelines for the management of Thyroid Cancer 2007 de la British Thyroid Association of the Royal College of Surgeons (80)*.

\*\*Adaptado de *The 2009 American Thyroid Association guidelines for the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer (3)*.

\*\*\*Adaptado de *The Bethesda system for thyroid cytopathology(18)*.

Se ha descrito una precisión de entre el 70% y 97% en el diagnóstico citológico que depende de la persona que toma la muestra así como del citopatólogo que la interpreta (1). El 20% de las muestras de citología contienen escasas células y son insuficientes para el diagnóstico. En estos casos, la repetición de la PAAF aporta material suficiente para el diagnóstico en la mitad de casos.

La mayoría de las muestras son negativas (ni malignas ni indeterminadas). Se ha descrito una tasa de falsos negativos entre el 1% i el 6% que depende de errores en la toma de muestras o de la mala interpretación de las mismas.

Las citologías identificadas como indeterminadas o sospechosas son del 10% al 20% de las muestras de PAAF. De ellas, el 20% corresponden a nódulos malignos evidenciando así la dificultad hay en diferenciar tumores de células de Hürthle benignos de los de alta celularidad folicular.

Los errores en la toma de muestras se deben a nódulos demasiado pequeños (< 1cm) o demasiado grandes (> 4 cm), nódulos hemorrágicos o glándulas multinodulares. Se pueden

minimizar con ayuda de la ecografía en el momento de la punción (PAAF guiada por ecografía) (1, 16).

#### **1.1.4.3 Gammagrafía**

Ampliamente usada para el estudio del funcionalismo tiroideo en décadas precedentes, la gammagrafía tiroidea actualmente tiene una utilidad limitada para el estudio del nódulo tiroideo. Se ha utilizado con isótopos de Tecnecio o Yodo. Estos últimos son preferidos pues, además de informar sobre la capacidad de transporte del nódulo, informan sobre la capacidad de organificar el yodo (15).

La gammagrafía distingue entre los nódulos capaces de concentrar yodo (“calientes”) y los que no (“fríos”). Esta característica no discierne entre benignidad y malignidad del nódulo.

Se realiza gammagrafía para constatar la actividad funcional del nódulo cuando se sospecha autonomía del mismo o en los casos de bocio multinodular independientemente de la tirotropina (TSH) (12).

#### **1.1.5 Prevalencia de cáncer y factores de riesgo**

La prevalencia del cáncer de tiroides varía desde el 3% al 10% de los pacientes que presentan nódulo palpable (7, 12). En global significa del 2 al 4 por 100.000 habitantes, el 1% de los cánceres y el 0,5% de todas las muertes por cáncer (7).

La proporción de cáncer en los nódulos tiroideos varía en función de la edad, el sexo, la irradiación previa y la historia familiar de cáncer tiroideo (7, 12).Tabla 5.

Afortunadamente, más del 75% de los nódulos malignos corresponden a cáncer tiroideo bien diferenciado derivado del epitelio folicular (carcinoma papilar y folicular) que conlleva un buen pronóstico a largo plazo (12).

Se considera que entre un 3% y un 9% de nódulos no palpables inferiores a 15 mm presentan malignidad (2, 15). Dicha prevalencia es similar a la del nódulo palpable. Aun así, se considera tienen poca relevancia clínica, pues sólo 1 de cada 15 progresa a enfermedad clínica y se propone el seguimiento con ecografía. No se considera que nódulos inferiores a 10 mm de diámetro requieran PAAF a no ser que crezcan o tengan factores de riesgo asociados (15).

**Tabla 5.** Factores que sugieren carcinoma tiroideo en pacientes con enfermedad nodular tiroidea según grado de sospecha.\*

<b>Alta sospecha</b>	Historia familiar de carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple Tumor de crecimiento rápido (durante el tratamiento con tiroxina) Nódulo muy duro Fijación a estructuras adyacentes Parálisis de cuerda vocal (por laringoscopia) Adenopatías regionales Metástasis a distancia (pulmones o huesos)
<b>Sospecha moderada</b>	Edad <20 años o >60 años Sexo masculino Nódulo único Historia de irradiación de cabeza y cuello Nódulo duro y posible fijación Nódulo superior >4 cm de diámetro y parcialmente quístico Síntomas compresivos: disfagia, disfonía, ronquera, disnea, tos
<b>Baja sospecha</b>	Todos los demás

\*Adaptada de: Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocr Rev.* 2003 Feb;24(1):102-32.

### 1.1.6 Indicaciones quirúrgicas del nódulo tiroideo

Hay diferentes propuestas quirúrgicas ante el nódulo tiroideo. Son indicaciones de cirugía el cáncer y el diagnóstico anatomopatológico de nódulo indeterminado por el potencial riesgo de malignidad que conlleva.

Esto incluye los siguientes casos:

- Los nódulos con citología sospechosa o diagnóstica de carcinoma.
- Los nódulos con citología de patrón folicular densamente celular que sugieren la presencia de una neoplasia folicular (adenoma o carcinoma).
- Los nódulos oxifílicos (citología compatible con tumor de células de Hürthle).
- Los quistes puncionados y recidivados.
- Cualquier nódulo clasificado como benigno por PAAF y que, no obstante, sea sospechoso de malignidad por su presentación clínica o por factores de riesgo(4) .



Las indicaciones quirúrgicas derivadas de la clínica del nódulo tiroideo benigno son nódulos grandes (>3 cm de diámetro), signos o síntomas de compresión, disconfort o motivos estéticos (1, 15).

La cirugía mínima propuesta en el nódulo tiroideo benigno es la hemitiroidectomía (lobectomía más istmectomía). Algunos autores aceptan la hemitiroidectomía en pequeños cánceres papilares (1,5cm a 2 cm) unifocales, aislados en un lóbulo (1, 19), sin adenopatías loco-regionales, en el tumor celular no oxifílico y siempre que no tengan historia previa de irradiación cervical o antecedentes familiares de neoplasia tiroidea.

## **1.2 Bocio multinodular**

### **1.2.1 Definición**

El término bocio implica aumento de la glándula tiroidea. Dicho aumento puede ser difuso o nodular. Denominamos bocio multinodular (BMN) al aumento de tamaño de la glándula tiroidea debido a la presencia de dos o más nódulos. Este crecimiento resulta de la proliferación de células epiteliales, la formación de nuevos folículos, del incremento del tejido intersticial y del coloide (4).

Se diferencia entre bocio esporádico y endémico siendo el primero el que ocurre en pacientes en zonas no deficitarias de yodo y, el segundo, el que se da en poblaciones con deficiencia de yodo donde la enfermedad presenta una prevalencia superior al 10% (20).

### **1.2.2 Prevalencia**

La prevalencia del bocio nodular esporádico oscila entre el 1% y el 50% dependiendo del área geográfica, de la edad, el sexo así como de los métodos utilizados para definirlo (21, 22). En Estados Unidos se constata que un 5% de la población adulta presenta bocio esporádico (23).

Por otra parte, el bocio endémico afecta a 850 millones de personas en el mundo, un 7% de la población, siendo el trastorno endocrino más frecuente después de la diabetes (20).

### **1.2.3 Etiopatogenia del bocio multinodular**

El bocio esporádico como el endémico se desarrolla sobre la base de susceptibilidad genética que interacciona con factores ambientales de los cuales el más importante es el déficit en la ingesta de yodo.

Se sabe que el BMN presenta agregación familiar sin seguir ningún patrón hereditario. Se conoce la influencia poligénica (mutaciones y polimorfismos en genes de la peroxidasa tiroidea, la tiroglobulina, el transportador de yodo o *sodium iodide symporter* -NIS- y del receptor de tirotropina) sin ser ningún gen suficiente o necesario (24). Entre los factores que aumentan el riesgo de sufrir bocio se encuentran los siguientes: pertenecer a una zona deficitaria de yodo y no realizar suplementación con yodo, el consumo de tabaco, algunos fármacos, el estrés, las infecciones o bociógenos naturales. Por el contrario, el consumo de alcohol se ha asociado a una disminución del volumen tiroideo. El género tiene gran relevancia pues en regiones no endémicas hay una ratio mujer: hombre que oscila entre 5:1 y 10:1 (15).

#### **1.2.4 Presentación clínica**

##### **1.2.4.1 Según síntomas**

En la mayoría de casos el BMN es asintomático. Se manifiesta como tumoración visible o palpable cervical anterior derivada del aumento glandular. Recordemos que los casos de bocio de predominio uninodular generan diagnóstico diferencial inicial con el nódulo tiroideo solitario. Los síntomas que albergan mayor gravedad son los derivados de compresión traqueal. Pueden manifestarse como obstrucción inspiratoria o espiratoria. Estas también derivan de la extensión endotorácica del bocio que, en ocasiones podría detectarse a través de la desviación traqueal en la radiografía simple de tórax sin presentar una tumoración cervical visible.

##### **1.2.4.2 Según funcionalismo**

El paciente con bocio es frecuentemente eutiroideo. En ocasiones se detecta hipotiroidismo subclínico y menos frecuentemente clínico. En el 10% de los casos, alguno de los nódulos presenta hiperfunción y puede existir clínica de hipertiroidismo (enfermedad de Plummer) o, simplemente, hipertiroidismo subclínico.

##### **1.2.4.3 Según morfología**

El BMN puede ser cervical puro o con extensión endotorácica. El bocio cervical puede presentar predominio de un lóbulo, ístmico o bilateral. En ocasiones puede manifestarse como nódulo tiroideo siendo, en realidad, un bocio multinodular de predominio uninodular, que en este estudio hemos dado en llamar bocio asimétrico.

### **1.2.5 Papel de la PAAF en el diagnóstico de BMN**

Se debe considerar la posibilidad de malignidad en todos los pacientes con bocio multinodular. Es por ello que se usa la PAAF guiada por ecografía con el objetivo de mejorar la eficacia de la primera. Se debe realizar PAAF del nódulo o nódulos dominantes o, mejor aún, de aquellos que presentan características ecográficas de malignidad. En nódulos inferiores a 10 mm detectados de forma casual no se recomienda PAAF, si bien Papini *et al.* (2) detectan malignidad en el 6% de lesiones no palpables con un tamaño entre 8 mm y 15 mm.

### **1.2.6 Prevalencia de cáncer en el BMN**

Múltiples estudios analizan la incidencia de cáncer en bocio nodular. Uno de los más citados es el llevado a cabo por Hegedüs en el que un 3%-5% de los pacientes, independientemente de que se trate de nódulo simple o bocio multinodular con nódulo único palpable, presentan cáncer (15).

### **1.2.7 Indicaciones quirúrgicas del BMN**

Los síntomas compresivos y la sospecha de cáncer son claros motivos para el tratamiento quirúrgico del bocio multinodular no funcionante. Si bien algunos autores proponían la terapéutica inicial con tiroxina a dosis supresoras de TSH para reducción del tamaño del bocio, a día de hoy se desestima pues no disminuye el tamaño del bocio de forma significativa ni disminuye la recidiva del mismo.

Se realiza cirugía en bocios de muy variado tamaño por cancerofobia o motivos estéticos, motivo por el que la cirugía por bocio engloba desde bocios de gran tamaño y con síntomas asociados a bocios de menor tamaño sin repercusión clínica. En un estudio multicéntrico español sobre más de 200 tiroidectomías, los pesos glandulares oscilaron entre 20 y más de 500 gramos, lo cual sugiere que las indicaciones quirúrgicas son muy flexibles y que muchos pacientes se operan en fases asintomáticas. Ello es debido a múltiples factores entre los que destacan el criterio de los endocrinólogos que remiten los pacientes a cirugía, los deseos y temores del paciente, los motivos cosméticos y la preferencia del paciente por la cirugía como alternativa a un seguimiento médico prolongado. Por otra parte, la existencia de síntomas compresivos, la sospecha de malignidad o el hipertiroidismo clínico o subclínico son las indicaciones más bien establecidas de la tiroidectomía en el BMN (4).

### **1.2.8 Etiología del bocio multinodular clínicamente uninodular (bocio multinodular asimétrico)**

Esta situación clínica ha inquietado a la comunidad científica desde la era previa a la generalización de la ecografía cervical. Desde el ya clásico trabajo de Mortensen, en el 50% de las autopsias de individuos sin clínica tiroidea se detectaron nódulos tiroideos (25).

En la población general, la ecografía detecta una prevalencia de hasta un 67% de nódulos tiroideos, la mayoría no palpables e infracentimétricos (26). Con tal prevalencia de micronódulos se debe ser prudente en el momento de tratarlo como una entidad patológica.

Más allá del interés epidemiológico sobre la prevalencia de la enfermedad multinodular no palpable y del indudable interés científico para dirimir su etiología, la existencia de enfermedad multinodular no palpable tiene un interés práctico cuando la consideramos en el lóbulo contralateral al potencialmente extirpable por un nódulo palpable. Esta situación clínica, objetivo de esta tesis, fue abordada con enfoque meramente descriptivo en un estudio retrospectivo que reunía a pacientes de dos centros de excelencia en tiroidología: el *Karolinska Institute* de Estocolmo y el *Royal North Shore Hospital* de Sídney. En esta revisión, Delbridge y Wadström analizaron 229 pacientes que se habían sometido a una hemitiroidectomía por un nódulo supuestamente solitario, de distintas etiologías, y en los que la histopatología había detectado enfermedad multinodular. Detectaron una tasa de recidiva clínica del 12%, la mitad de los cuales precisaron una reintervención. En esta población, la administración de tiroxina no pareció influenciar la aparición de recidiva (27).

Esta tesis se ocupa de estudiar el mejor tratamiento posible para este tipo de bocio que denominaremos, a partir de ahora, “bocio multinodular asimétrico”.

### **1.2.9 Opciones terapéuticas**

#### **1.2.9.1 Hemitiroidectomía**

En el estudio de Wadström se constata que, tras 14 años de seguimiento medio, un 12% de las hemitiroidectomías indicadas por nódulo tiroideo que histológicamente corresponden a BMN recidivan, requiriendo la mitad de ellas una reintervención. Así propone la hemitiroidectomía para BMN manifiestos como nódulo único y con multinodularidad subclínica o ecográfica y la tiroidectomía total (TT) para bocios clínicamente multinodulares aunque presenten predominio de un nódulo (27). Wadström no refleja las complicaciones derivadas de la tiroidectomía de totalización por recidiva. Sólo tenemos al

respecto las cifras de complicaciones que genera la exéresis del remanente en casos de BMN de predominio unilobular correspondientes a otros estudios ya expuestas en aparados previos. Por otra parte, el grupo de Pasioka considera que la morbilidad de la tiroidectomía totalizadora se minimiza cuando no se ha realizado una exploración por palpación del lóbulo contralateral (28).

No existen estudios que propongan otros tipos de cirugía ante el BMN asimétrico.

¿Debemos plantear una exéresis completa o casi completa si el paciente presenta factores de riesgo de recidiva? ¿Debemos plantear dicha cirugía desde un principio independientemente de los factores de riesgo?

Bellantone analiza retrospectivamente un grupo de pacientes con BMN unilateral diagnosticado por palpación y ecografía a los que se practica una hemitiroidectomía. El análisis se centra en los factores de riesgo para la recurrencia (ver apartado previo) pero destaca en su trabajo la incidencia elevada de recurrencia (33,9 %). Para este grupo, la hemitiroidectomía sería una opción aceptable siempre que se complementara con una terapia supresora o sustitutiva con levotiroxina (LT4), a pesar de que no exponen el razonamiento que les lleva dicha conclusión (29).

#### 1.2.9.2 Tiroidectomía subtotal unilateral

Pappalardo en su estudio de asignación aleatoria y seguimiento prolongado, enfrenta la tiroidectomía total con tiroidectomía subtotal que en su caso representa un remanente unilateral de entre 3g y 5g (1,5 mL -2 mL). Los resultados en cuanto a complicaciones y recurrencia se detallan en las siguientes tablas (Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8)(30).

**Tabla 6.** Lesiones iatrogénicas postoperatorias en la tiroidectomía tipo Dunhill.\*

		Tiroidectomía	
		Total	Subtotal
Parálisis del nervio laríngeo recurrente	Temporal	2 (3%)	2 (3%)
	Permanente	0	1 (1%)
Hipoparatiroidismo	Temporal	24 (35%)	13 (18%) <sup>†</sup>
	Permanente	2 (3%)	1 (1%)

\*Adaptado de: Pappalardo et al. *Eur J Surg* 1998;164(7):501-6.

<sup>†</sup>P=0,003, prueba exacta de Fisher.

**Tabla 7.** Prevalencia de recurrencia tras tiroidectomía subtotal tipo Dunhill por BMN.\*

<b>Bocio unilateral (n=19)</b>	<b>Bocio bilateral (n=53)</b>	<b>Total (n=72)</b>
3 (16%)	7 (13%)	10 (14%)

\*Adaptado de: Pappalardo et al. Eur J Surg 1998 Jul;164(7):501-6.

**Tabla 8.** Iatrogenia en la tiroidectomía total inicial y la de totalización.\*

		<b>Procedimiento primario</b>	<b>Procedimiento de totalización</b>
<b>Parálisis del nervio laríngeo recurrente</b>	<b>Temporal</b>	2 (3%)	2 (22%)
	<b>Permanente</b>	0	1 (11%)
<b>Hipoparatiroidismo</b>	<b>Temporal</b>	24 (35%)	2 (22%)
	<b>Permanente</b>	2 (3%)	1 (11%)

\*Adaptado de: Pappalardo et al. Eur J Surg 1998;164(7):501-6.

Si bien compara dos grupos con asignación aleatoria, no indica el tamaño de muestra necesario ni tampoco si hay diferencia estadística entre grupos comparados. Aún así considera que la tiroidectomía total no aumenta el riesgo de forma significativa. En lo que concierne a la tiroidectomía subtotal, el hecho de que no mantenga el eutiroidismo y que la cirugía de totalización genere un alto índice de complicaciones hace que Pappalardo proponga la tiroidectomía total para el bocio sin que ello esté apoyado por una significación estadística. Acepta la tiroidectomía subtotal unilateral en pacientes de mayor edad pues hay menos probabilidad que la recurrencia sea un problema. Y, siendo estrictos, propone la tiroidectomía total para el bocio sin que la sugerencia afecte al bocio unilateral que sería más próximo a la entidad objeto de nuestro estudio.

### 1.2.9.3 Tiroidectomía casi total

La tiroidectomía casi total (*near total thyroidectomy*) implica la hemitiroidectomía del lóbulo afecto con tiroidectomía contralateral dejando un remanente de 1g-2g de tejido sano cerca de la articulación crico-tiroidea protegiendo la glándula paratiroides superior y el nervio laríngeo recurrente (NLR).

El procedimiento de Dunhill, que en 1911 implicaba hemitiroidectomía del lado más afecto con resección de la mitad a dos tercios del lóbulo contralateral (31), a día de hoy significa

el equivalente a la tiroidectomía casi total como vemos en el reciente trabajo de Barczynski (32).

Otro referente como Pappalardo (30), etiqueta de subtotal la que comprende la hemitiroidectomía con la tiroidectomía subtotal contralateral dejando un remanente entre 3g y 5g. En el importante trabajo de Ríos (33), incluye la tiroidectomía subtotal unilateral (un lóbulo íntegro y resección no total del lóbulo afecto dejando un remanente de 2g), la tiroidectomía subtotal bilateral (remanente de 2g en cada lado) y la técnica de Dunhill (lobectomía con tiroidectomía casi total contralateral con remanente de 2g en el lado menos afecto). La confusión continua pues en muchas ocasiones se cita a la tiroidectomía subtotal sin descripción del procedimiento por lo que no sabemos si queda remanente en un lado, en los dos, o incluso, como Ríos, permanece un lóbulo íntegro. Así mismo, algunos que se esfuerzan en definir la cirugía realizada no concretan el tamaño del remanente.

A modo de ejemplo, estos trabajos recientes de referencia vemos que nos invitan, por desgracia, a etiquetar de miscelánea el grupo de procedimientos que en la literatura se reflejan como tiroidectomía subtotal en los últimos 30 años.

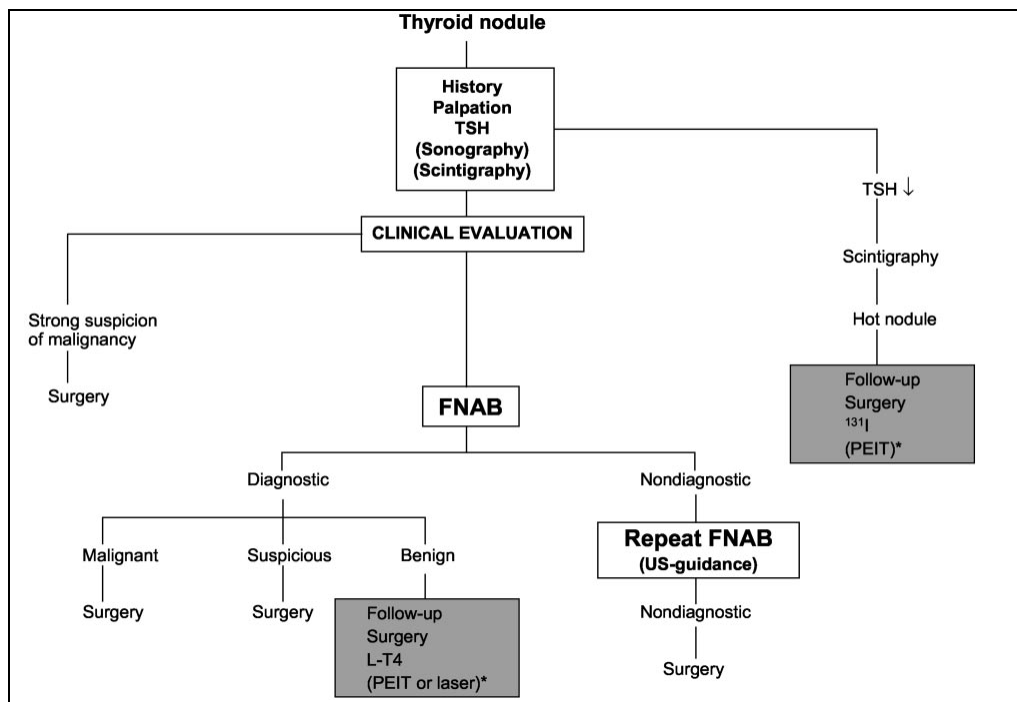
Tal gama de nomenclaturas y procedimientos generan una confusión tal que la BTA acepta la *near total thyroidectomy* como definición y, para el resto de tiroidectomías subtotales, indica que deberá plasmarse en la hoja quirúrgica el tamaño estimado del remanente ya sea uni o bilateral sin proponer otras nomenclaturas en función del remanente.

## **1.3 Opciones terapéuticas en la enfermedad nodular tiroidea benigna**

### **1.3.1 Propuestas no quirúrgicas**

#### **1.3.1.1 Supresión con tiroxina**

La indicación que se mantiene es en el nódulo único con aumento de TSH tal como nos indica el algoritmo terapéutico de Hegedüs (15). También en Estados Unidos se adopta esta estrategia. En nuestro entorno, se realiza PAAF y cirugía de la misma forma que se realiza en nódulos de pacientes que muestran TSH dentro de la normalidad.

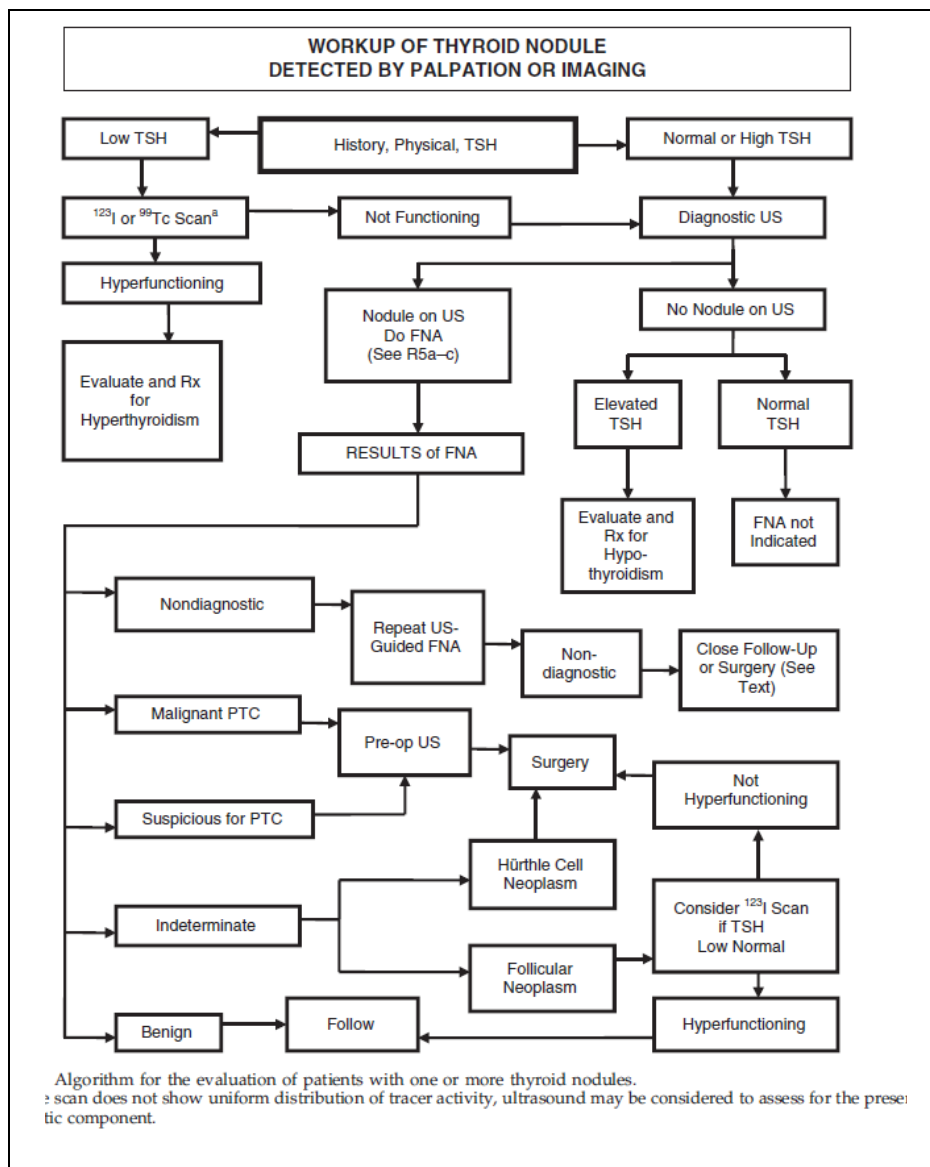


**Figura 1.** Algoritmo de actuación en el nódulo tiroideo. Reproducido de: *Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003;24(1):102-32.*

Se propuso que la supresión de la TSH con tiroxina enlentecía e incluso revertía el crecimiento de la glándula tiroidea. Se evidenció una reducción del tamaño de la glándula tiroidea entre un 15% y un 40% a los tres meses de tratamiento supresor si bien volvía al tamaño previo tras la retirada del mismo. Debemos añadir que se constató mejor respuesta en pacientes eutiroideos con bocio difuso que en los pacientes con bocio multinodular, tema que nos ocupa.

Tres estudios(15) realizados con control ecográfico sobre tratamiento con tiroxina supresora en pacientes con bocio multinodular no tóxico constatan que la respuesta, en cuanto a la disminución glandular, es modesta y que una reducción significativa del bocio ocurre en la minoría de pacientes. No se debe obviar el efecto deletéreo del tratamiento con tiroxina puesto que más de un tercio de pacientes han presentado tirotoxicosis y, algunos de ellos, presentan pérdida mineral ósea evaluada con densitometría.





**Figura 2.** Reproducido de: *Cooper D S et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-213.*

La supresión de TSH conlleva hipotiroidismo subclínico con conocida repercusión sobre el sistema mineral óseo y cardiovascular (34).

En cuanto al primero, no se ha constatado un aumento de las fracturas pero sí, la significativa pérdida mineral ósea en mujeres post-menopáusicas.

Respecto al segundo, se ha evidenciado aumento de la mortalidad derivada de todas las causas, en particular del sistema cardiovascular, en pacientes mayores de 60 años con concentraciones bajas de TSH séricas.

Por varias razones queda muy limitado el uso de la terapia supresora con tiroxina hasta el punto que la mayoría de países la desestiman a día de hoy (35).

#### 1.3.1.2 Ablación con yodo radiactivo

Propuesto como tratamiento del hipertiroidismo, se evidenció que el tratamiento con yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ) disminuía el tamaño de la glándula tiroidea en ocasiones en que incluso persistía el hipertiroidismo.

El  $^{131}\text{I}$  se restringe al tratamiento del hipertiroidismo en la mayoría de países pero en la década de los 80 se realizaron estudios sobre la disminución del tamaño del BMN tras la administración de  $^{131}\text{I}$  constatándose una disminución del tamaño del bocio entre 73mL - 43mL (36). Otros estudios han constatado reducción del volumen del bocio entre el 40% y el 60% a los 1-2 años.

Para grandes bocios (superiores a 100mL) se requerían dosis de  $^{131}\text{I}$  que obligaban al aislamiento del paciente. Para bocios de menor tamaño, se aceptaba el tratamiento ambulatorio puesto que la dosis de  $^{131}\text{I}$  requerida era menor.

Incluso en tiempo relativamente reciente Dinamarca y Holanda han venido utilizando el  $^{131}\text{I}$  como tratamiento inicial en el bocio multinodular no tóxico (15).

Los problemas asociados a la terapia con  $^{131}\text{I}$  son hipotiroidismo, aumento de la glándula tiroidea y tiroiditis. Se evidencia hipotiroidismo en un 14% - 22% de los casos de tratamiento con  $^{131}\text{I}$  ya sean bocios pequeños o grandes. El aumento de la glándula tiroidea ocurre de forma ocasional. Se trata de un aumento constatado del 15% al 25% que tendría especial relevancia en casos de bocio endotorácico pues podría ocasionar asfixia.

La tiroiditis inducida por la terapia con  $^{131}\text{I}$  se ve al mes del tratamiento. No es frecuente pero cuando ocurre presenta fiebre y dolor local así como posible clínica de hipertiroidismo para la que se deben administrar betabloqueantes.

Entre los problemas derivados de la terapia con  $^{131}\text{I}$  no se ha evidenciado aumento de cáncer tiroideo en un estudio de seguimiento a 27 años sobre 5000 pacientes que recibieron  $^{131}\text{I}$  como tratamiento del bocio multinodular tóxico. Por otra parte, se ha calculado que el riesgo de padecer un cáncer no tiroideo a lo largo de la vida en pacientes que reciban altas dosis de  $^{131}\text{I}$  para el tratamiento de grandes bocios aumenta en un 1,6% (0,5% si es en mayores de 65 años) (15).

Son bastantes los inconvenientes y pocas las ventajas que ofrece el  $^{131}\text{I}$ . No es de extrañar que a día de hoy no se considere una propuesta de tratamiento en el BMN hiper o eutiroideo(15).

### **1.3.2 Cirugía en el nódulo tiroideo**

Las complicaciones más temidas de la cirugía tiroidea se remontan a la época de Kocher cuando se realizaba tiroidectomía sin identificación del nervio recurrente ni de las glándulas paratiroides, con limitaciones anestésicas y pocos recursos para el control de la hemorragia.

#### **1.3.2.1 Hemitiroidectomía**

Si bien a lo largo de la historia se ha practicado la tumorectomía, istmectomía y la tiroidectomía subtotales y otras tiroidectomías parciales, hoy día sólo se acepta la hemitiroidectomía (lobectomía e istmectomía) como cirugía mínima de tiroides en el nódulo tiroideo tras descartarse malignidad.

### **1.3.3 Cirugía en el BMN**

La cirugía por BMN es la cirugía tiroidea más frecuente a causa de la alta prevalencia de bocio multinodular y la laxitud en la indicación quirúrgica. En una unidad de referencia puede significar hasta el 40%-50% de las intervenciones.

El cirujano se debate entre dos situaciones: realizar una mayor resección inicial, a riesgo de una potencial tasa de complicaciones más alta que en la cirugía limitada a un lóbulo pero menos riesgo de recidiva, o bien realizar resección tiroidea no total con lo que se esperaría una menor tasa de complicaciones inmediatas pero con mayor tasa de recidivas y mayor riesgo de complicaciones derivadas de la reintervención de la misma.

La cirugía del BMN persigue eliminar los síntomas compresivos, prevenirlos si el BMN es aún asintomático y extirpar aquel tejido que contenga nódulos de tamaño o características con sospecha de malignidad. También se considera indicación, la preocupación cosmética o la cancerofobia. No se considera que los pacientes deban quedar eutiroideos, ya que ello implicaría dejar remanentes de gran tamaño dada la mala calidad del tejido tiroideo hiperplásico. Por todo ello, el cirujano se planteará una cirugía radical que conlleve la mínima morbilidad y el mismo riesgo de recidiva.

Como toda cirugía, no está exenta de potenciales complicaciones si bien han disminuido gracias a la mejoría técnica y la superespecialización. En resecciones tiroideas bilaterales realizadas por grupos con experiencia, la identificación del nervio laríngeo recurrente disminuye 1,6 veces el riesgo de parálisis (37). También la identificación de cómo mínimo dos glándulas paratiroides durante la cirugía tiroidea bilateral disminuye el riesgo de hipocalcemia en 2,5 (19). Así se considera que en grupos experimentados las complicaciones citadas se presentan en menos del 1% (15). El riesgo de hemorragia ha mejorado gracias a la precisión técnica y los distintos métodos de hemostasia actuales que engloban desde ligadura-clip al bisturí armónico.

A pesar de la mejora técnica, se considera que la reintervención por recurrencia del bocio multiplica entre 3 y 10 veces la posibilidad de sufrir dos de las complicaciones más temidas: la parálisis del nervio laríngeo recurrente (NLR) y el hipoparatiroidismo permanente (15).

Sabido es que la actuación en una celda tiroidea donde se ha realizado cirugía previa o exploración digital intraoperatoria conlleva mayor riesgo de lesiones pues el tejido cicatricial dificulta la identificación del nervio recurrente y de las paratiroides.

Se ha descrito una tasa de recidiva tras cirugía por bocio multinodular entre el 12% y el 40% (15, 38). De ellas, la mitad aproximadamente requerirá cirugía (38).

Algunos estudios consideran recidiva la detección ecográfica de nódulos en tejido remanente aunque éstos sean infracentimétricos (39). Por tanto, no toda recidiva requiere cirugía. Sería coherente plantear que, en plena era de la Medicina Basada en la Evidencia, tenga más relevancia la trascendencia clínica que genera el tejido tiroideo multinodular recidivado que el mero hecho de detectar con ecografía parénquima tiroideo con nódulos infracentimétricos sin repercusión clínica.

En el año 2000, el grupo de Drälle realizó un estudio observacional multicéntrico de más de 7000 tiroidectomías por BMN. Por una parte, evidenció que la extensión de la cirugía en el BMN eutiroideo aumentaba de forma significativa el riesgo de parálisis recurrencial y de hipoparatiroidismo (2,1 y 1,8 veces respectivamente). Por otra, las mismas complicaciones se veían aumentadas en 3,4 y 1,9 veces respectivamente en caso de reintervención por recidiva del bocio (37, 40).

La tiroidectomía subtotal bilateral fue durante la segunda mitad del siglo pasado la cirugía más ampliamente practicada en el tratamiento del BMN. Su inconveniente principal era la recidiva sobre remanentes de volumen considerable que podía obligar a una reintervención

siempre compleja o bien, la necesidad de reintervención por diagnóstico casual de neoplasia. La potencial asociación del BMN con carcinoma papilar oculto (7% de todos los bocios multinodulares)(15) y la dificultad técnica de dejar remanentes tiroideos sobre áreas nodulares y quísticas han sido argumentos adicionales a favor de la tiroidectomía tipo Dunhill, la tiroidectomía casi total o de la tiroidectomía total, que se han convertido en los nuevos estándares.

También es importante señalar que la tendencia hacia una mayor radicalidad ha sido defendida por cirujanos avezados en cirugía tiroidea que pueden realizar intervenciones extensas con poca morbilidad recurrencial o paratiroidea (41). En la actualidad existe un acuerdo creciente en realizar tiroidectomías totales en los grandes bocios multinodulares en los que esta técnica puede incluso ser más simple que la tiroidectomía subtotal mientras que en, bocios pequeños (p. ej. inferiores a 50 g.), podría tener indicación la tiroidectomía tipo Dunhill (lobectomía total + lobectomía subtotal contralateral) y particularmente en pacientes de edad avanzada en los que el riesgo de recidiva es menor (4).

Sin evidencia al respecto, el cirujano podría verse influenciado por varios factores a la hora de decidir la intervención a realizar el bocio multinodular claramente asimétrico. Un bajo volumen de tiroidectomías practicadas por el cirujano ocasional podría hacerle inclinarse por una intervención con menos iatrogenia como sería la hemitiroidectomía. La edad del paciente podría condicionar al cirujano. De forma intuitiva, a un paciente joven con BMN podríamos ofrecerle una cirugía menos agresiva y preferir mantenerle eutiroides. Sin embargo, se ha demostrado que la cirugía no total por BMN en edad temprana así como el volumen de tiroides remanente son factores de riesgo para la recidiva (42). Hasta el punto que el grupo de Ríos identifica hasta un 70% de recidiva a los 15 años en pacientes que se había realizado hemitiroidectomía por bocio multinodular confinado a un lóbulo previamente a los 30 años de edad (33).

Se ha intentado identificar otros factores de riesgo de recidiva sin conseguir amplia evidencia al respecto pues son estudios retrospectivos (39, 42, 43). El hecho de conocer dichos factores facilitaría la inclinación hacia una cirugía inicial más radical en el caso tener factores de riesgo de recidiva. Mientras que los pacientes con menos riesgo de recidiva podrían beneficiarse de una cirugía menos extensa que se acompañaría de menos complicaciones.

Entre las diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento del BMN se prefiere la tiroidectomía total en pacientes con bocio pertenecientes a zonas endémicas(44). Si bien

incluso en el 2009 aún hay grupos que plantean si la hemitiroidectomía es suficiente para el tratamiento del BMN (43).

En zonas no endémicas, hay un abanico de propuestas técnicas que van desde la tiroidectomía total a la hemitiroidectomía, pasando por la resección subtotal (unilateral o Dunhill, o bien bilateral) y la mal definida tiroidectomía casi total. A continuación se exponen la definición y los principales méritos y limitaciones de cada una de ellas.

#### 1.3.3.1 Tiroidectomía total

Consiste en lobectomía bilateral e istmectomía. Implica la identificación, manipulación y disección completa de ambos nervios laríngeos recurrentes. Implica también la manipulación de toda la glándula tiroidea por lo que se debe prestar atención a la identificación de las glándulas paratiroides para evitar el hipoparatiroidismo.

El objetivo de una tiroidectomía total sería evitar posibilidad de recurrencia con lo que no habrá reintervención ni complicaciones derivadas de la misma. Si bien la mayoría de autores no contemplan la posibilidad de recidiva tras una supuesta tiroidectomía total, el grupo de Snook (44) publicó 11 casos de recidiva tras una serie de 3044 tiroidectomías totales. La mayoría de casos la recidiva estuvo relacionada con parénquima tiroideo dejado *in situ* en el tracto tirotímico o en el lóbulo piramidal.

#### 1.3.3.2 Tiroidectomía casi total

Puede definirse como la exéresis de la glándula tiroidea que deja < 2g. en el lado menos afecto. En este caso la literatura alberga definiciones de tiroidectomía total con remanentes inferiores a 1-2g (45) o < 3g (46). Esta última se solaparía con algunas de las definiciones de tiroidectomía subtotal unilateral.

Las Guías clínicas de actuación de la *American Task Force* en cáncer tiroideo, en 2006, aceptaron la tiroidectomía casi total como única cirugía no total en el cáncer tiroideo (a excepción del microcarcinoma papilar incidental sin factores de riesgo en que se acepta la hemitiroidectomía). Es decir, en caso de hallar un carcinoma incidental que no fuera papilar o bien con factores de riesgo de recidiva no requeriría reintervención completiva. La definieron como la tiroidectomía no total que deja como remanente <1g de parénquima junto a la entrada del a la altura de la articulación cricotiroidea (47).

A pesar de las diferentes definiciones de una misma técnica, Agarwal (48) recoge resultados de varias series de tiroidectomías totales y casi totales (Tabla 9).

**Tabla 9.** Tasas de complicaciones en tiroidectomía total (TT) y casi total (NT).\*

	Años	N	Paresia NLR <sup>‡</sup> temporal	Parálisis NLR <sup>‡</sup> permanente	Hipo- paratiroidismo temporal	Hipo- paratiroidismo permanente
Reeve <i>et al.</i>	1975-1985	115	1,7%	0	8,7%	0
La Gamma <i>et al.</i>	NR**	178	10	0,5%	11%	0,4%
Reeve <i>et al.</i>	1987-1991	1469 (HU) <sup>†</sup> 272 (HC) <sup>††</sup>	NR**	0,5% (HU) <sup>†</sup> 0 (HC) <sup>††</sup>	NR**	0,2% (HU) <sup>†</sup> 1,7% (HC) <sup>††</sup>
Liu <i>et al.</i>	1982-1995	106 (incluye 8 TC) <sup>§</sup>	1,9%	0,9%	8,5	0
Marchesi <i>et al.</i>	1982-1995	451 TT 14 TC <sup>§</sup>	0,6% 14%	NR**	29% 43%	NR**
Pappalardo <i>et al.</i>	1975-1985	69	3%	0	35%	3%
Zaraca <i>et al.</i>	1977-1998	61 TT 39 NT	NR**	NR**	37,7% TT 15,4% NT	NR**
Mishra <i>et al.</i>	1995-1998	127	4,7%	0,8%	32,3%	1,6%
Müller <i>et al.</i>	1992-1998	324	8,6%	0,9%	28,4%	0,9%
Hisham <i>et al.</i>	1998-1999	98	0	0	27%	0
Bellantone <i>et al.</i>	1983-1998	526	2,85% (en 2 bilateral)	0,8%	7,8%	3,4%
Koyunku <i>et al.</i>	1999-2001	58	1,7%	0	24,1%	0
Friguigletti <i>et al.</i>	1990-2000	463	1,88%	0,35%	12,3%	1,27%
Thomush <i>et al.</i>	1998	88	4,5%	2,3%	21,6%	10,5%
Bron <i>et al.</i>	1988-2002	843	2,3%	1,1%	14,4%	2,4%
Colak <i>et al.</i>	2000-2001	105	9,5%	1%	11,4%	1%
Acun <i>et al.</i>	2001-2003	152 NT	6,6%	0	7,2%	0
Giles <i>et al.</i>	2001-2002	109	0,9%	0	1,8%	0
Zambudio <i>et al.</i>	1996-2001	301	8,3%	0,3%	9%	0,7%
Lang y Lo	1995-2004	297 TT/NT	6,4%	1,3%	18,2%	1,3%
Ozbas <i>et al.</i>	1994-2000	580 TT/NT	1,2%	0	18,2%	0,2%
Erbil <i>et al.</i>	2003-2005	216 TT/NT	0,9%	0	16,7%	0

	Años	N	Paresia NLR‡ temporal	Parálisis NLR‡ permanente	Hipo- paratiroidismo temporal	Hipo- paratiroidismo permanente
Chiang <i>et al.</i>	1987-2004	59	2,5%	1,7%	32,2%	0
Serpell <i>et al.</i>	1991-2004	242	NR**	0	42%	1,7%
Vaiman <i>et al.</i>	1990-2005	3834 TT 151 NT	NR**	1,4% 1,1%	NR**	2% 2%

\*Adaptada de: Agarwal G, Aggarwal V. *World J Surg* 2008; 32 (7):1313-1324 y Vaiman M. *World J Surg* 2008;32:1546-1551.

\*\*NR: No reportado. ‡ NLR: Nervio laríngeo recurrente. † HU: Hospital universitario. ††HC: Hospital comarcal.

§TC: Tiroidectomía totalizadora.

### 1.3.3.3 Tiroidectomía subtotal

Se conoce por el procedimiento en el que se realiza la tiroidectomía quedando un remanente de unos 5g cerca del nervio en ambos lados. Se evita la disección de ambos nervios recurrentes pero se deja un remanente tiroideo con potencial recidiva en ambos lados a la altura del ligamento de Berry. Para Barczynski y Ríos el remanente es de 2g en cada lado, para Tezelman  $\geq$  5g y para Ozbas de 4-6 g.

No sólo los diferentes tamaños de remanente dificultan la unificación de criterios a la hora de evaluar las consecuencias sino que varios autores, en las dos últimas décadas, ni siquiera describen qué intervención realizan bajo la etiqueta de tiroidectomía subtotal.

La Tabla 10 refleja las diferentes tasas descritas de hipoparatiroidismo y disfunción del nervio laríngeo recurrente en la tiroidectomía subtotal bilateral.

Se ha descrito el porcentaje de hipotiroidismo en la tiroidectomía subtotal que oscila entre el 6% y el 60% para remanentes de entre 4g y 16 g(49). Tal disparidad es atribuible a diferentes tamaños de remanente. Por una parte, la literatura médica muestra diferentes definiciones para tiroidectomía subtotal pues originalmente en la época de Kocher se describió como remanente de 8 ml en cada uno de los lados y, posteriormente, se evidencian definiciones de tiroidectomía subtotal con tamaños de remanente de 2-4 ml, 3-5 ml o del 25% de la glándula (30, 46, 50).



**Tabla 10.** Tasas de complicaciones en tiroidectomía subtotal bilateral.\*

	Años	N	Hipo-paratiroidismo temporal	Hipo-paratiroidismo permanente	Parálisis NLR temporal	Parálisis NLR permanente
Marchesi <i>et al.</i>		108	25%	NR**	0,9%	NR
Müller <i>et al.</i>	1992-1998	4571	NR**	0,7%	NR	0,7%
Koyuncu <i>et al.</i>	1999-2001	71	26,7%	0%	0%	0%
Thomusch <i>et al.</i>	1998	4580	6,3%	0,9%	1,7%	0,8%
Colak <i>et al.</i>	2000-2001	95	9,5%	0%	6,3%	0%
Glies <i>et al.</i>		109	0,9%	0%	0,9%	0%
Alimoglu <i>et al.</i>	2000-2003	35	14,3%	0%	2,8%	0%
Ozbas <i>et al.</i>	1994-2000	170	8,2%	0%	2,4%	0,6%

\*Adaptada de Agarwal G, Aggarwal V, *World J Surg* 2008; 32 (7):1313-1324.

\*\*NR: No reportado.

Ante un alarmante alud de complicaciones tras cirugía tiroidea, en el año 2003, cirujanos de referencia en tiroides aún recomendaban la tiroidectomía subtotal (51). Posteriormente, se obtuvieron datos sobre la tasa de recurrencia de la tiroidectomía subtotal que se describió entre el 1,2% y el 39% (49) o incluso hasta el 50% en series que incluían pacientes intervenidos antes de los 30 años de edad (33). Cabe decir que el seguimiento fue muy variable entre los diferentes estudios así como el reporte del mismo (Tabla 11).

#### 1.3.3.4 Tiroidectomía subtotal unilateral

Se ha descrito como el procedimiento que engloba lobectomía, istmectomía y exéresis parcial del lóbulo menos afecto dejando 5 g cerca del nervio recurrente de ese lado lo cual evita realizar la disección del mismo para su identificación.

Por una parte Pappalardo (30) y Scerrino (52) entienden por tiroidectomía subtotal lo que es una tiroidectomía subtotal unilateral. Por otra, Ríos(33) en su trabajo entiende por

tiroidectomía subtotal la exéresis de un solo lóbulo no completa, con un remanente en ese lado de 2g.

**Tabla 11.** Recurrencia del BMN en la tiroidectomía subtotal.\*

	Tasa de recurrencia	Meses de seguimiento
Ucchedhu <i>et al.</i>	39%	192 (máximo)
Marchesi <i>et al.</i>	26%	-
Cohen- Kerem <i>et al.</i>	12,3%	93 (medio)
Scerrino <i>et al.</i>	12%	-
Ozbas <i>et al.</i>	1,2%	55 (máximo)
Ríos <i>et al.</i>	50%	180 (máximo)
Olson <i>et al.</i>	3%	134 (máximo)

\*Adaptada de: Agarwal G, Aggarwal V. *World J Surg* 2008; 32 (7):1313-24.

#### Intervención de Dunhill

Este procedimiento fue ideado y popularizado por el cirujano endocrino australiano Thomas Peel Dunhill. Inicialmente fue ideado como tratamiento de la tirotoxicosis en pacientes con bocio multinodular difuso.

En su momento la técnica fue descrita como hemitiroidectomía, istmectomía y exéresis de la mitad o dos tercios del lóbulo contralateral. A día de hoy, se conoce en el entorno anglosajón como técnica de Hartley-Dunhill (31) y no pretende el eutiroidismo sino evitar la disección próxima al nervio en uno de los dos lados. Definida con un remanente de tejido tiroideo < 2g (32, 33) nos invita a equiparar la técnica de Dunhill a lo que muchos llaman tiroidectomía casi total.

El hipoparatiroidismo permanente tras la tiroidectomía tipo Dunhill oscila entre el 0% (32, 53) y el 2,1% (37). Mientras, la hipocalcemia transitoria descrita oscila entre el 4,23% y 26,7%, si bien la definición de hipocalcemia postoperatoria varía entre los estudios en los casos en que se especifica. La lesión permanente del nervio laríngeo recurrente es muy rara y va desde el 0% al 4,2%. La disfunción postoperatoria de las cuerdas vocales tras la tiroidectomía de Dunhill se observa entre 0% y 2,1%. Para todas las complicaciones postoperatorias inmediatas, las tasas de afectación tanto reversible como irreversible, son

menores para la tiroidectomía de Dunhill que para la resección total o casi total del tiroides según Agarwal (32, 49).

La tasa de recurrencia en el bocio multinodular tras la resección tipo Dunhill se ha descrito entre el 4,71% y del 33% (30, 32, 33, 49) y corresponde al crecimiento de nódulos que quedan en el parénquima remanente, y/o hiperplasia del mismo, por idéntico mecanismo al de la recurrencia tras tiroidectomía subtotal.

### **1.3.4 Complicaciones de la cirugía por enfermedad nodular**

Nos centraremos en las complicaciones específicas de la cirugía tiroidea como el hipoparatiroidismo y la lesión del nervio laríngeo recurrente. Estas complicaciones pueden ser transitorias o permanentes. Este último caso significa para el paciente, por una parte, la espada de Damocles de la hipocalcemia y, por otra, la repercusión de la disfonía en la vida personal y laboral.

#### **1.3.4.1 Hipoparatiroidismo**

La incidencia de hipoparatiroidismo permanente post-tiroidectomía aumenta con la extensión de la intervención y oscila entre el 0,5% y el 7%. Es excepcional tras una lobectomía sin cirugía previa e infrecuente tras la tiroidectomía subtotal bilateral.

El hipoparatiroidismo puede ser transitorio o permanente. El primer caso, se presenta como hipocalcemia en las primeras 24-48 horas del postoperatorio ya sea con o sin síntomas. La hipocalcemia transitoria postoperatoria es frecuente y puede alcanzar al 50% de las tiroidectomías bilaterales si se emplea como criterio la disminución del calcio sérico por debajo de 8,5 mg/dL.

Para definir hipoparatiroidismo permanente debemos esperar un año tras la cirugía. La determinación de la hormona paratiroidea intacta (PTHi) a intervalos de dos a cuatro semanas tras la tiroidectomía permite seguir la recuperación de la función paratiroidea en pacientes con hipocalcemia postoperatoria. La persistencia de niveles indetectables de PTHi o concentraciones de PTHi entre 3 y 15 pg/mL (insuficiencia paratiroidea) junto a la necesidad de administrar calcio y vitamina D por vía oral al mes de la tiroidectomía son factores de riesgo para el establecimiento de un hipoparatiroidismo permanente. Sin embargo, dado que hay casos de recuperación de la función paratiroidea, deberemos esperar al año para el diagnóstico definitivo (54).

El hipoparatiroidismo tanto transitorio como permanente es más frecuente tras tiroidectomía total que tras subtotal o hemitiroidectomía; cuando la etiología es la enfermedad de Graves o de Plummer; cuando se trata de un carcinoma tiroideo que en patología benigna y, naturalmente, en las reintervenciones (55).

El tratamiento de la hipocalcemia postoperatoria depende del grado de hipocalcemia así como de la gravedad de los síntomas. En el caso de hipocalcemia inferior a 7,5 mg/dL o síntomas graves se debe instaurar tratamiento endovenoso. Se administran 10 ampollas de 10 mL de gluconato cálcico, cada una de las cuales contiene 90 mg de calcio elemental, en 1L de suero glucosado al 5% infundido a un débito de 100 mL/h. Se mantiene hasta conseguir el límite mínimo de la calcemia normal, y seguidamente se puede seguir con tratamiento oral como en el caso de hipocalcemia grave que se describe a continuación.

En casos con calcemia entre 7,5 mg/dL y 8,5 mg/dL se puede administrar tratamiento oral hasta 1000mg de calcio elemental cada 6 horas y calcitriol entre 0,25 a 2 µg/día (56).

#### 1.3.4.2 Parálisis del nervio recurrente

La lesión del nervio recurrente en cirugía tiroidea puede deberse a sección accidental, traumatismo, estiramiento excesivo, empleo del bisturí eléctrico o armónico en las proximidades del nervio, inclusión del mismo en una ligadura y ocasionalmente a devascularización del tronco nervioso (57).

Las alteraciones menores de la voz en el postoperatorio inmediato son relativamente frecuentes y se cree que se deben al traumatismo de la intubación sumado al edema laríngeo que pueda resultar de una manipulación quirúrgica extensa. La ronquera que persiste más allá de la semana y la voz bitonal obligan a realizar una fibrolaringoscopia.

La parálisis recurrencial transitoria es más frecuente que la definitiva (4%-8% de los nervios a riesgo) y se debe a traumatismo intraoperatorio con lesión axonal sin solución de continuidad del nervio. Se recupera en más del 90% de los casos entre las dos semanas y el año de la tiroidectomía con una media de 60 días (57).

Las secuelas de una lesión recurrencial unilateral son variables y pueden esquematizarse del siguiente modo:

- 1) Disfonía menor: resultante de una paresia o bien una parálisis compensada por la cuerda contralateral. Hay pérdida de potencia de la voz y accesos de tos. En algunos casos, la afectación es tan leve que no es percibida como tal por el paciente

y sólo se detecta su existencia en la laringoscopia y sus efectos sobre la voz con equipos de análisis vocal computadorizado.

2) Afonía grave y ronquera: la parálisis se produce en abducción y/o con escasa compensación contralateral. Genera una voz bitonal y al principio si se asocia con trastornos sensitivos, hay un leve movimiento de aproximación por la acción de los músculos interarritenoideos y del cricotiroideo, lo que no evita que se produzcan atragantamientos y accesos de tos.

3) Estridor laríngeo: por parálisis en adducción paramediana sin apertura compensatoria contralateral. Esta posibilidad debe tenerse en cuenta siempre pues la lesión unilateral, que no suele generar complicaciones respiratorias, sí puede darlas en pacientes de edad avanzada.

La temible y muy poco frecuente lesión recurrencial bilateral cursa con afonía total, estridor y asfixia, por lo que suele requerir una traqueostomía para garantizar la permeabilidad de la vía aérea. Para discernir entre paresia transitoria y parálisis definitiva debemos esperar al menos 6 meses, aunque el tiempo medio de recuperación de una parálisis transitoria de cuerda vocal es de unas 6 semanas (57).

Las consecuencias a largo plazo de la parálisis vocal pueden ser graves como crisis de asma o asfixia por broncoaspiraciones repetidas. Son menos graves pero de importancia social y, en ocasiones, con repercusión laboral las alteraciones en la fonación pues repercuten en la vida cotidiana o laboral (profesores, cantantes, vendedores).

### **1.3.5 Recurrencia de la enfermedad nodular**

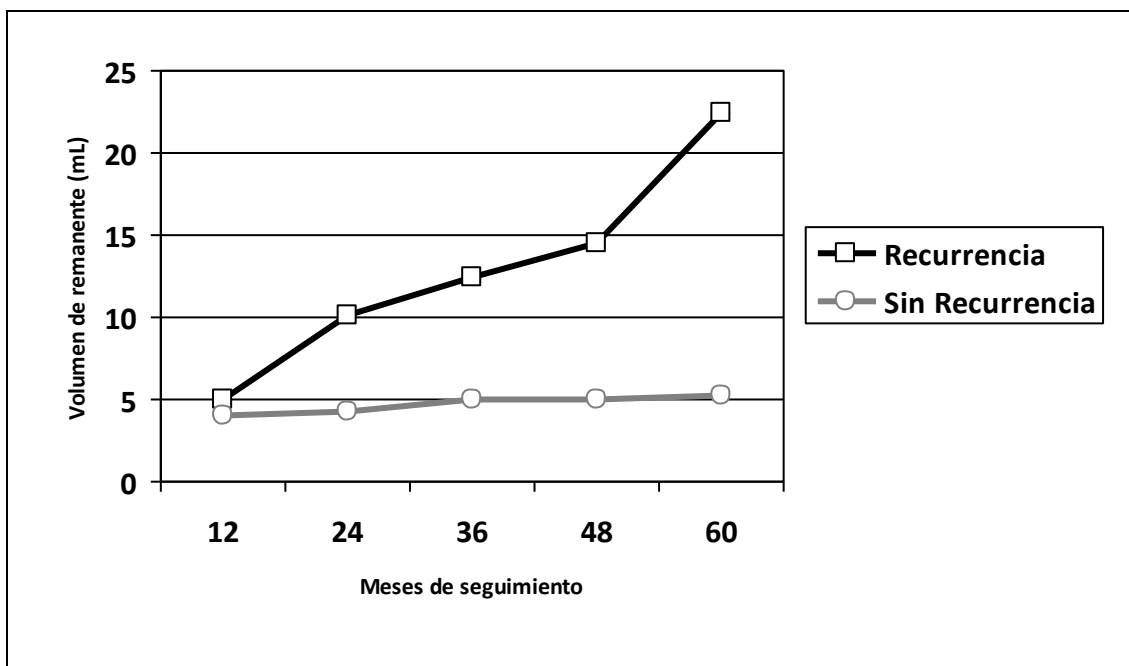
No existe consenso respecto definición de recidiva. La definición más generalizada es la aparición, en el hemitiroides remanente, de nódulos hipoecoicos con un diámetro mayor de 5 mm, identificación de halo perinodular hiper o hipoecogénico, o bien la presencia de una lesión anecogénica con un refuerzo de pared posterior (29, 58, 59). Esto no implica una indicación de cirugía que quedaría reservada para los nódulos > 3 cm, sospecha de malignidad, o bien ocasiones signos o síntomas compresivos.

Otros autores, como Pappalardo (30) consideran como recurrencia la mera palpación o detección de nódulos, por ecografía o TC, en el tejido remanente; o bien aumento del tamaño del mismo. En ambas situaciones indicarían completar la tiroidectomía.

Entre los autores turcos, una zona con alta prevalencia de BMN, también existen matices divergentes en la definición y manejo de la recidiva: Ozbas (46) define recurrencia como la manifestación de BMN en la exploración clínica o la detección, en la ecografía de control, de nódulos en el remanente o bien el aumento del mismo. Erbil *et al.* (60), por su parte, proponen como definición de recurrencia la presencia de tejido tiroideo por palpación o ecografía (sin definir exactamente qué hallazgos ecográficos definen la recidiva) y reinterviene todos aquellos con nódulo palpable, con características de malignidad o que resulte compresivo.

El resto de autores o no se molestan en especificar definición e indicaciones o adoptan, como Olson (61), una posición menos precisa pero más pragmática definiendo recurrencia como la reaparición del BMN que causa síntomas que requieren cirugía.

Muchos de los investigadores que han analizado la recurrencia de bocio tras hemitiroidectomía por patología benigna, han intentado detectar factores de recurrencia sin alcanzar un claro consenso: En una primera aproximación, parece lógico considerar que la recurrencia del bocio multinodular es proporcional al volumen del tejido remanente y aumenta a largo plazo con la duración del seguimiento (Figura 3).



**Figura 3.** Datos de seguimiento a cinco años del volumen medio del tejido del remanente tiroideo en el grupo tiroidectomía subtotal bilateral por bocio multinodular (comprobado anualmente mediante ecografía). El volumen del remanente tiroideo en los 22 pacientes con recurrencia fue significativamente mayor respecto al grupo de los 168 pacientes sin recurrencia desde los 24 a los 60 meses de seguimiento (t de Student para datos apareados;  $p < 0,001$ ). Adaptado de *Barczynski et al. World J Surg 34(6);2010*.

Para Bellantone (29) son factores de riesgo de recurrencia: el sexo femenino, la multinodularidad en la pieza reseca y la falta de tratamiento con LT4. Identifica factores que predicen la necesidad de reintervención tras la hemitiroidectomía por BMN de predominio unilobular siendo éstos la multinodularidad, el peso del tiroides reseca y la falta de tratamiento substitutivo o supresivo con LT4.

Gibelin (42) identifica la edad en el momento de la cirugía y la multinodularidad como factores de riesgo para la recurrencia. Los pacientes estudiados habían sido sometidos a cirugía tanto por nódulo único como por BMN. Se realizó hemitiroidectomía en pacientes con nódulo único o en caso de BMN de predominio unilobular y tiroidectomía subtotal bilateral en caso de BMN bilateral. Cabe destacar que el estudio de Gibelin no halló diferencias entre las técnicas. Sin que se determinara el tamaño del remanente, en dicho estudio hubo claramente un remanente mayor en los pacientes con hemitiroidectomía pero los autores no evidencian diferencias significativas. La edad en el momento de la primera cirugía emerge como único factor de riesgo de recidiva en un estudio retrospectivo realizado por Erbil (61).

Yetkin (43), que trabaja en zona endémica como Erbil, realiza hemitiroidectomía en pacientes con bocio de predominio en un lóbulo y observa un 61% de recurrencias definidas como la aparición de un nódulo de tres milímetros de diámetro en el tejido remanente estudiado mediante ecografía. Indica la cirugía en las recurrencias con nódulos superiores a 3 cm, o que presenten características de riesgo de malignidad o que causen síntomas o signos de compresión. Evidencia, como factores de riesgo de la recidiva, el tamaño tiroideo y el número de nódulos previos a la cirugía, así como la histología de adenoma.

Phitayakorn intenta identificar los factores de riesgo de recidiva en la tiroidectomía por BMN de predominio en un lóbulo a través de los datos obtenidos de forma prospectiva (62). Para ello compara tres grupos: grupo 1, el que recibe hemitiroidectomía por enfermedad multinodular unilateral; grupo 2, el que recibe TT o NT por BMN bilateral y grupo 3, el compuesto por pacientes con cualquier cirugía previa, no definida, que son remitidos al centro por recidiva. Uno de los puntos de conflicto en este estudio es la heterogeneidad de criterio para descartar nodularidad contralateral, diagnosticada en ocasiones con ecografía (47,7%) pero en el resto por palpación pre o intraoperatoria. Analiza el grupo de recidiva compuesto por el grupo 3, las 5 recidivas del grupo 1 y la recidiva del grupo 2 e indica que obtiene significancia estadística en cuanto a la recurrencia en la edad en la primera cirugía y el tiempo de seguimiento medio.





## **2 Hipótesis**

En pacientes con bocio multinodular asimétrico, la lobectomía total del lóbulo con el nódulo dominante con lobectomía subtotal contralateral (tiroidectomía tipo Dunhill) presentará menos progresión de la enfermedad en el remanente y menos tasa de reintervención que la hemitiroidectomía con istmectomía.



# 3 Objetivos

## 3.1 Objetivo general

Comparar los resultados a largo plazo de la hemitiroidectomía o la intervención de Dunhill para el tratamiento del bocio multinodular asimétrico.

## 3.2 Objetivos específicos

- 1) Definir el bocio multinodular asimétrico
- 2) Estandarizar los dos tipos de tiroidectomía
- 3) Comparar ambos tipos de tiroidectomía respecto a:
  - a) La evolución del tamaño del remanente
  - b) La proporción de recurrencias clínicas
  - c) La tasa de complicaciones postoperatorias
- 4) Analizar los factores demográficos, clínicos y morfológicos como potenciales factores de riesgo para el crecimiento del remanente, proliferación y/o crecimiento de los nódulos remanentes y/o la recidiva clínica.



# 4 Pacientes y método

## 4.1 Ámbito y diseño del estudio

### 4.1.1 Diseño

El presente estudio consiste en un ensayo clínico multicéntrico de dos ramas que compara la hemitiroidectomía con la tiroidectomía según técnica de Dunhill en pacientes con nódulo solitario de tiroides que presenta nódulos subclínicos contralaterales detectados por ecografía. Se utiliza como variable primaria la tasa de progresión de la enfermedad y como variable secundaria, la necesidad de reintervención por progresión de la enfermedad a largo plazo.

Otras variables secundarias del estudio son la tasa de hipoparatiroidismo transitorio y permanente en cada grupo; el requerimiento, la duración y la dosis de la terapia sustitutiva con calcio y/o calcitriol; la presencia de hipotiroidismo, la necesidad y dosis de hormona tiroidea en cada grupo; la afectación clínica de las voz por lesión del nervio laríngeo inferior así como las disfunciones sin lesión. También se analiza, como variables

secundarias, la evolución de la TSH en cada grupo y su capacidad predictiva sobre la evolución de la modularidad del remanente.

#### 4.1.2 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó con el programa GRANMO (63) utilizando la aproximación del arcoseno. La variable principal fue establecida como la tasa de progresión de la enfermedad esperable a los 5 años que se cifró en un 30% para el grupo de hemitiroidectomía y el 1% para grupo de tiroidectomía tipo Dunhill. Se calculó una previsión de pérdidas del 15% de los pacientes posteriormente a la asignación aleatoria por la no respuesta, pérdida, abandono de seguimiento y desviaciones del protocolo. También se tuvo en cuenta incidencia de carcinoma en las tiroidectomías por bocio multinodular que obligaban a excluir a los pacientes del estudio por diagnóstico de neoplasia. De acuerdo con estos datos requerían 47 pacientes en cada grupo asumiendo un error alfa <5% y un poder del ensayo del 80%.

#### 4.1.3 Centros participantes

Once centros de diferentes comunidades autónomas aceptaron participar en el estudio tras la presentación del mismo en la Reunión Ordinaria de la Sección de Cirugía Endocrina de la Asociación Española de Cirujanos durante su Congreso Nacional del 2000 (Madrid) (Figura 4).

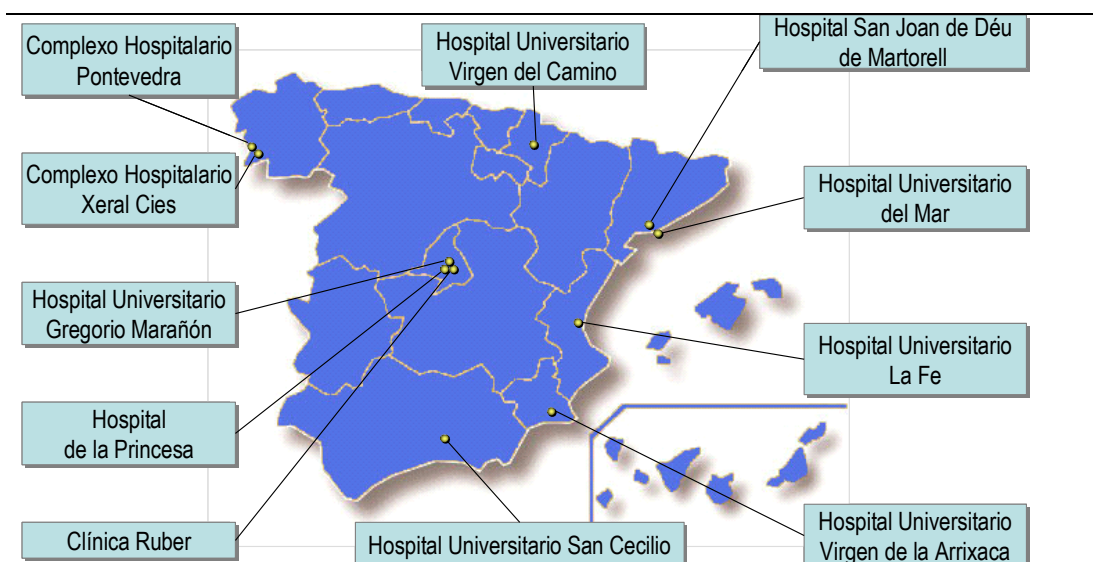


Figura 4. Centros participantes.

Se propuso un estudio pragmático donde los cirujanos no debían alterar su actitud clínica que respondía al consenso vigente en el momento, con la idea de no incurrir en más gasto ni generar un sobreesfuerzo técnico para facilitar el cumplimiento del seguimiento. Tanto la PAAF como el radiólogo que realizaba la ecografía de partes blandas de cuello eran los habituales del centro. No se solicitó financiación.

## 4.2 Pacientes

### 4.2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes que acudían a la consulta especializada de Cirugía Endocrina con todos los criterios que la Tabla 12 detalla tras aceptar la participación en el estudio y obtener el consentimiento informado para el mismo.

**Tabla 12.** Criterios de inclusión

Pacientes entre los 18 y 65 años
Eutiroides
Clínica de nódulo tiroideo solitario y tamaño >20mm con criterio de intervención quirúrgica
Uno o más nódulos no palpables de diámetro menor a 10mm en el hemitiroides contralateral visualizados por ecografía.
Citología de la PAAF del nódulo principal no diagnóstica de malignidad

### 4.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que cumplían alguno de los criterios de la Tabla 13.

**Tabla 13.** Criterios de exclusión

<b>Criterios de exclusión pre-aleatorización</b>
Pacientes intervenidos previamente de tiroides o paratiroides
Pacientes con PAAF del nódulo principal diagnóstica o sospechosa de carcinoma
Pacientes con tiroiditis de Hashimoto
Pacientes con incapacidad anticipada para cumplir con un seguimiento a largo plazo
<b>Criterios de exclusión post-aleatorización</b>
Pacientes en los que el informe anatómico-patológico final corresponda a un carcinoma de tiroides (excepto microcarcinoma).

## 4.3 Instrumentación

### 4.3.1 Reclutamiento de pacientes

Previamente a la intervención se obtuvo una historia clínica exhaustiva y se efectuó una exploración física dirigida. En la historia clínica se recogió edad y sexo del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad tiroidea, pertenencia a zona bociógena así como antecedentes de patología tiroidea en la familia. Se incluyeron datos respecto al consumo de anticonceptivos orales y la presencia de menopausia en las mujeres así como al consumo de sal iodada, de tabaco y alcohol y betabloqueantes. Se registró la presencia de síntomas en el momento del diagnóstico (disnea, dolor, disfonía, disfagia, hiper o hipofunción tiroidea) así como la localización de nódulo palpable.

Se realizó análisis de sangre donde se determinaron los parámetros de función tiroidea y paratiroidea: TSH, T4 libre (T4L), triyodotironina (T3) total, calcemia, fosfatemia y anticuerpos anti-tiroideos incluyendo anti-TPO y antitiroglobulina (anti-Tg).

Se obtuvo ecografía-*Doppler* de alta resolución de partes blandas del cuello para estudio de tiroides definiendo la localización y el tamaño del nódulo principal (mediante una fórmula que considera el lóbulo remanente como un elipsoide) (64).

Se realizó PAAF del nódulo principal la anatomía patológica se clasificó en tres grupos (benigna, tumor folicular y otras) y se realizó una gammagrafía en los casos de nódulo hiperfuncionante.

Una vez reunidos de los criterios de inclusión en el estudio y establecida la indicación quirúrgica, se invitaba al paciente a participar en el estudio.

Se proponía la inclusión en el estudio tras la explicación verbal ante un testimonio sobre la ausencia de técnica de elección en el caso del BMN asimétrico, aclarando que se proponía un seguimiento a diez años y especificando que éste podía ser interrumpido por el paciente en cualquier momento y por cualquier motivo. Se proponía la participación en el estudio aclarando la asignación aleatoria de la intervención a realizar.

El cirujano responsable debía contactar con la secretaria técnica del estudio que asignaba un número único de registro y, a su vez, registraba las iniciales del paciente, el centro de origen, el número de historia clínica y la fecha probable de la intervención. Tras ello se sometía al paciente al proceso de aleatorización mediante una tabla generada de números



aleatorios asignando el paciente a uno de los grupos de tratamiento y siendo éste comunicado al cirujano.

#### **4.3.2 Intervención. Técnica quirúrgica.**

A uno de los grupos se le realizó una hemitiroidectomía (grupo “HEMI”) que consistió en lobectomía extracapsular con istmectomía y resección del lóbulo piramidal. La colocación de drenaje aspirativo fue opcional.

El otro grupo fue sometido a una tiroidectomía tipo Dunhill (grupo “DUN”) definida como lobectomía total del lóbulo afecto por el nódulo palpable, istmectomía, resección del lóbulo piramidal y resección subtotal contralateral ligando los vasos tiroideos superiores y manteniendo aproximadamente 2 gramos de tejido tiroideo normal cerca del nervio laríngeo recurrente en el punto de entrada a la laringe protegiendo así a éste y a la glándula paratiroides superior.

Por la dificultad de medición del peso del tejido remanente se estipuló que correspondería a una cantidad similar al pulpejo del dedo pulgar, asimilando la práctica habitual de lobectomía subtotal en los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow tratados con tiroidectomía subtotal. En el grupo HEMI se expusieron las arterias tiroideas superior e inferior del lado donde se realizaba la hemitiroidectomía y se disecó el nervio laríngeo recurrente. No se exploró digitalmente el lado contralateral ni se expusieron las correspondientes arterias ni nervio. En el grupo DUN se realizó un esfuerzo para la identificación de las arterias tiroideas inferiores de ambos lados y de los nervios laríngeos recurrentes sin proceder a la disección del mismo cerca del remanente (donde se halla el punto de entrada en la laringe). Asimismo se realizó esfuerzo para identificar las glándulas paratiroides, dos en los pacientes del grupo HEMI y las cuatro en los pacientes del grupo DUN. En éste último, la técnica quirúrgica obvia tener que disecar la paratiroides superior del lado que contiene el remanente. En el caso de identificar la exéresis accidental de una o más glándulas paratiroides se procedió al autotrasplante en el musculo esternocleidomastoideo ipsilateral.

Se recogieron los siguientes datos de la intervención: tipo de intervención realizada, tiempo quirúrgico, identificación del nervio laríngeo recurrente y glándulas paratiroides superior e inferior ipsilaterales al nódulo en el grupo HEMI y bilaterales en el grupo DUN. Se registró la realización de biopsia peroperatoria así como el resultado de la biopsia definitiva de

tiroidectomía que incluyó, en el grupo DUN, la especificación de la anatomía patológica del lóbulo contralateral al que albergaba el nódulo causante de la clínica.

#### **4.3.3 Control postoperatorio**

En el grupo DUN se determinó la calcemia a las 24 horas de la intervención. Se consideró hipocalcemia bioquímica la calcemia inferior a 8,5 mg/dL sin síntomas.

Se consideró como hipocalcemia clínica la hipocalcemia bioquímica con clínica de parestesias acras y/o labiales y todas las calcemias inferiores a 6,5 mg/dL aunque no dieran clínica.

Se dejó abierta la estrategia de corrección de la calcemia: desde abstención terapéutica en calcemias  $\geq 8$  mg/dL hasta la administración de gluconato o carbonato cálcico endovenoso seguido de dosis máximas de calcio y calcitriol por vía oral tras el alta. Se registró la presencia de infección de herida y de hematoma asfíctico. Se registraron los días de ingreso postoperatorio en los dos grupos así como el tratamiento con calcio y calcitriol en el momento del alta.

Se estipuló que los pacientes del grupo DUN fueran dados de alta con una dosis de levotiroxina oral que no superara los 1,5 mcg/kg/día.

Se pretendió no alterar en funcionamiento habitual de las unidades de cirugía endocrina por lo que, en los casos de hemitiroidectomía, no se realizaba determinación sistemática de la calcemia a las 24h. Incluso, algún centro realizó hemitiroidectomías en régimen de cirugía mayor ambulatoria hecho que no excluyó al paciente del estudio.

#### **4.3.4 Seguimiento**

Se realizó a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente cada año hasta completar un seguimiento de 10 años. Se registraron en la historia clínica en cada control los síntomas derivados del crecimiento del bocio. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: determinación en sangre de TSH, T4I, Ca, P, PTHi y anticuerpos antitiroideos, según se detalla en la Tabla 14.

Se realizó, asimismo, una ecografía tiroidea anual y se registró el tamaño del remanente así como la posible progresión de la enfermedad multinodular sobre el mismo.

**Tabla 14.** Determinaciones plasmáticas y valores de referencia.

Prueba	Unidades	VN mínimo	VN máximo
Tirotropina (TSH)	mcU/mL	0,35	5,0
Tetrayodotironina libre (T4I)	ng/dL	0,72	1,7
Triyodotironina total (TT3)	ng/dL	80	200
Paratirina (PTH)	pg/mL	13	65
Calcemia	mg/dL	8,5	10,3
Fosfatemia	mg/dL	2,5	4,8

## 4.4 Recogida y proceso de datos

### 4.4.1 Variables y formularios

Se diseñaron dos formularios en formato papel (DIN A4) para recogida de datos. Un formulario a doble cara se destinó a recoger los datos del paciente con los antecedentes personales, exploraciones complementarias del preoperatorio y datos de la intervención. Se registraron los datos en el momento de ingreso del paciente en el estudio y completándolos en el momento del alta tras la cirugía (ANEXO 1).

El segundo formulario recogió los datos de seguimiento y se cumplimentaron tantos formularios como seguimientos (ANEXO 2).

Tras la cumplimentación de cada formulario se remitieron por correo o fax a la secretaria técnica del estudio para revisión detallada por parte del coordinador del estudio.

Los responsables del estudio de cada uno de los centros participantes en el estudio podían saber en cualquier momento el número y procedencia de los pacientes randomizados así como disponer de una copia actualizada del archivo central.

Una vez recibidos los formularios los valores se introdujeron en una base de datos diseñada con la aplicación Filemaker Advanced Pro. V. 8.5<sup>©</sup> (Filemaker, Inc., Santa Clara, CA, USA).

#### **4.4.2 Análisis estadístico**

La asociación entre variables cualitativas se analizó mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para tablas de 2x2 o la corrección de Yates cuando fue necesario.

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov a todas las variables cuantitativas para comprobar si presentaban una distribución normal.

Para las variables de distribución normal se analizaron las diferencias mediante la distribución t de Student-Fisher de doble cola para datos independientes y varianzas iguales utilizando la corrección de Levene cuando fue necesario.

Para el análisis de las variables cuantitativas con distribución no normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizó la prueba de la U de Mann-Witney.

#### **4.5 Aspectos éticos y legales**

El estudio se presentó para la autorización del Comité de Ensayos Clínicos que lo remitió para autorización y control al Comité de Investigación Clínica del Instituto Municipal de Investigación Médica. Además del consentimiento informado obligado para la cirugía tiroidea (que cada centro proporcionó al paciente de forma independiente), todos los pacientes leyeron y aclararon dudas con el cirujano responsable del estudio, un consentimiento informado específico para el estudio. En él se especifican las condiciones de entrada en el estudio, las condiciones de salida del mismo (rechazo a la intervención propuesta como resultado de la asignación aleatoria o abandono del seguimiento en cualquier momento).

# 5 Resultados

## 5.1 Descripción de la población a estudio

Con la intención de confirmar la paridad entre los grupos a estudio que confiere la asignación aleatoria se procede a la descripción de sus características.

### 5.1.1 Descripción del reclutamiento

Se incluyeron 118 pacientes que, tras aceptar la participación en el estudio, fueron repartidos en dos grupos de forma aleatoria (Figura 5).

En el grupo HEMI, 53 pacientes de los 65 asignados recibieron la intervención. Uno de los pacientes recibió tiroidectomía total por cáncer papilar detectado intraoperatoriamente, en tres de los pacientes hubo violación de protocolo (se incluyó un paciente con edad superior a la estipulada en los criterios de inclusión y dos pacientes en que los alguno de los nódulos del tiroides contralateral al nódulo palpable presentaban tamaños superiores a 10mm), dos de los pacientes se autoexcluyeron del estudio previamente a la cirugía y 4 rechazaron iniciar el

seguimiento tras la cirugía. En el grupo de hemitiroidectomía también hubo dos pérdidas administrativas.

En el grupo DUN, 49 pacientes de los 53 asignados recibieron la intervención. Entre los que no la recibieron hubo 3 violaciones de protocolo (se realizó tiroidectomía total en lugar de Dunhill y se incluyó para asignación aleatoria la misma paciente en dos ocasiones y uno de los pacientes presentó nódulo contralateral mayor de lo estipulado) y un paciente que rechazó continuar.

Iniciaron el seguimiento 53 pacientes en el grupo HEMI y 49 pacientes en el grupo DUN. En el grupo HEMI se alteró la intervención en 5 casos de cáncer papilar (tres de ellos variante folicular) donde se completó la tiroidectomía total motivando la exclusión del estudio. Este grupo presentó una pérdida de seguimiento quedando 47 para análisis.

Entre los paciente que iniciaron el seguimiento del grupo DUN hubo alteración de la intervención en 4 casos por carcinoma papilar (dos de ellos variante folicular) que causó su exclusión. Tres de ellos recibieron terapia con  $^{131}\text{I}$  y en el cuarto caso se completó la tiroidectomía. Quedaron 43 pacientes para análisis.

En resumen, en el grupo HEMI hubo 6 exclusiones y 4 en el grupo DUN por cáncer. Hubo 16 pérdidas incluyendo las autoexclusiones, las violaciones de protocolo y las pérdidas de seguimiento significando el 13,56% del total, quedando finalmente 90 pacientes aptos para el análisis (Figura 5).

### **5.1.2 Demografía y antecedentes patológicos**

El 92% de los participantes en el estudio fueron mujeres, sin observarse diferencias entre grupos. Presentaron una edad media de 43 años siendo el grupo DUN el que mostró una edad media 4,7 años más alta ( $41,36 \pm 9,6$  vs.  $46 \pm 11,6$ ;  $P= 0,038$ ).

No se observaron diferencias en cuanto a antecedentes familiares, procedencia de zona bociógena, tratamiento con betabloqueantes, jarabes con potencial contenido de yodo ni ingesta de sal yodada. Se evidenció paridad entre los dos grupos en la proporción de mujeres que tomaban anticonceptivos así como en la de climatéricas. No se observaron diferencias entre grupos ante los hábitos tóxicos frecuentes como son el consumo de tabaco y de alcohol.

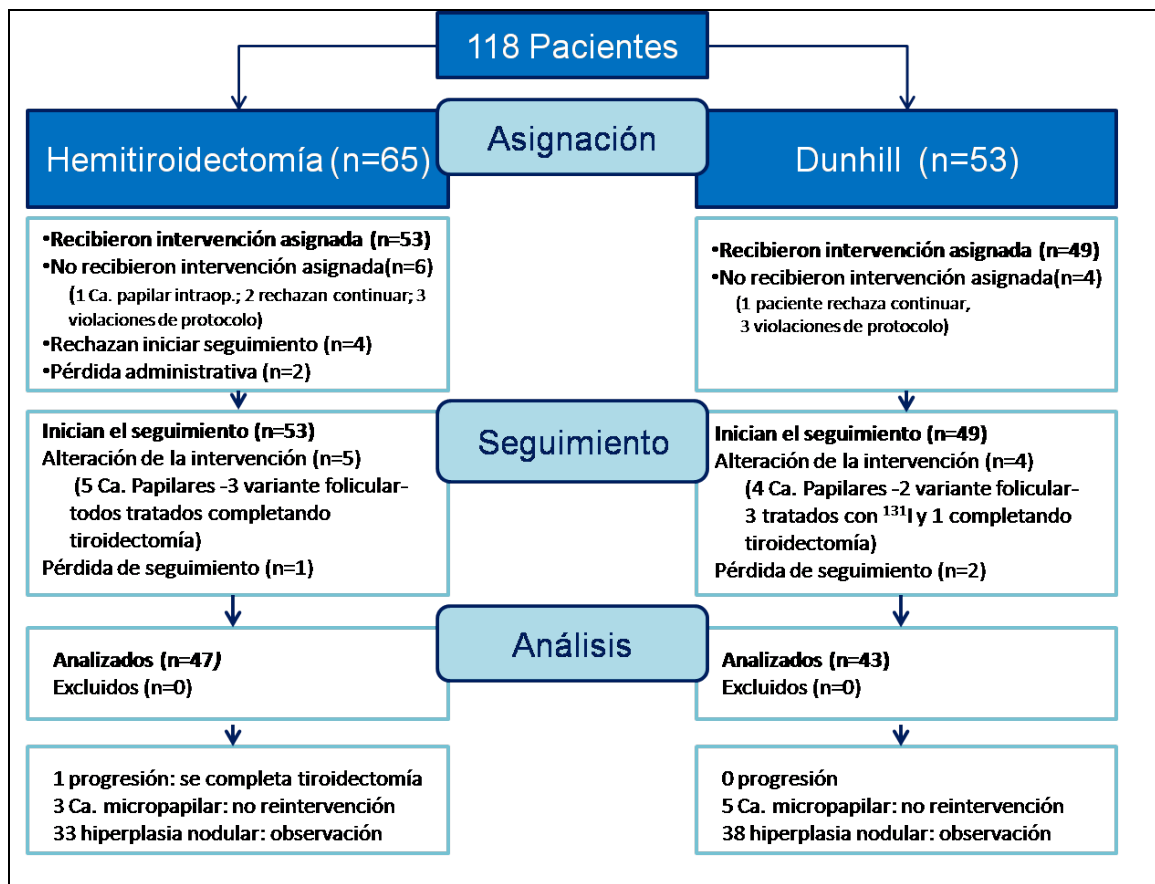


Figura 5. Diagrama CONSORT del flujo de pacientes en el estudio.

### 5.1.3 Clínica

La mayoría de los pacientes (73,4%) no presentó sintomatología derivada del nódulo. De entre los que presentaron síntomas no se observaron diferencias en los porcentajes de cada uno de los síntomas entre grupos. El tiempo medio de evolución clínica del nódulo fue de unos dos años y medio, sin diferencias entre grupos. Los grupos también resultaron comparables en cuanto a la ubicación del nódulo índice que fue derecho en el 53,2% de los casos del grupo HEMI y el 51,2% de los casos del grupo DUN (P=0,786) (Tabla 16).

### 5.1.4 Función tiroidea y otros parámetros analíticos

Las determinaciones preoperatorias de la función tiroidea, la calcemia, la fosfatemia y a los niveles de anticuerpos antitiroideos fueron normales y comparables entre ambos grupos.

En la mayoría de los pacientes, los valores de anticuerpos anti-Tg y anticuerpos anti-TPO fueron indetectables. Con proporciones aproximadas de alrededor de 70% en ambos grupos para los primeros y, alrededor de 80% en ambos grupos, para los segundos.

**Tabla 15.** Antecedentes patológicos globales y comparabilidad entre grupos.

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
<b>Sexo</b>				0,51 <sup>(1)</sup>
<b>Hombre</b>	7 (7,8%)	1 (2,1%)	6 (14,0%)	
<b>Mujer</b>	83 (92,2%)	46 (97,9%)	37 (86,0%)	
<b>Enolismo</b>				0,487 <sup>(1)</sup>
<b>Intenso</b>	1 (1,1%)	1 (2,1%)	0	
<b>Leve</b>	8 (8,9%)	2 (4,3%)	6 (14%)	
<b>Moderado</b>	3 (3,3%)	2 (4,3%)	1 (2,3%)	
<b>Ausente</b>	76 (84,4%)	41 (87,2%)	76 (84,4%)	
<b>Betabloqueantes</b>	5 (5,6%)	1(2,1%)	4 (9,3%)	0,19 <sup>(1)</sup>
<b>Anticonceptivos</b>	5 (5,6%)	3 (6,4%)	2 (4,7%)	1,0 <sup>(1)</sup>
<b>Antecedentes familiares</b>	24 (26,7%)	11 (23,4%)	13(30,2%)	0,100 <sup>(2)</sup>
<b>Menopausia</b>	17(18,9%)	5 (10,6%)	12 (27,9%)	0,104 <sup>(2)</sup>
<b>Tabaquismo</b>				0,905 <sup>(1)</sup>
<b>Intenso</b>	10 (11,1%)	5 (10,6%)	5 (11,6%)	
<b>Leve</b>	4 (8,5%)	2 (4,7%)	6 (6,7%)	
<b>Moderado</b>	7 (7,8%)	3 (6,4%)	4 (9,3%)	
<b>Ausente</b>	64 (71,1%)	33 (70,2%)	31 (72,1%)	
<b>Jarabe</b>	1 (1,1%)	0	1 (2,1%)	1 <sup>(1)</sup>
<b>Sal yodada</b>	9 (10%)	7 (14,9%)	2 (4,7%)	0,126 <sup>(1)</sup>
<b>Zona bociógena</b>	13 (14,4%)	8 (17,0%)	5 (11,6%)	0,556 <sup>(2)</sup>
<b>Edad (años)</b>	43,58 ± 10,58	41,36 ± 9,61	46 ± 11,16	0,038 <sup>(3)</sup>

(1)Prueba exacta de Fisher por elementos esperados <5. (2) Prueba de Chi cuadrado (3) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (test de Levene) y doble cola.

Los pacientes que presentaron anticuerpos anti-Tg y anti-TPO detectables significaron un aproximadamente un 25% y un 20% respectivamente sin diferencias entre grupos. De ellos sólo el 2% de los primeros y el 6% de los segundos presentaron niveles significativos.

Esencialmente, ambos grupos presentaron perfiles equivalentes de autoinmunidad (Tabla 17).



**Tabla 16.** Clínica y tiempo de evolución de los síntomas en el momento del diagnóstico. Comparabilidad entre grupos.

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
Disfagia	3 (3,3%)	2 (4,3%)	1 (2,3%)	1 <sup>(1)</sup>
Disfonía	4 (4,4%)	2 (4,3%)	2 (4,7%)	1 <sup>(1)</sup>
Disnea	6 (6,7%)	3 (6,4%)	3 (7%)	1 <sup>(1)</sup>
Dolor	1 (1,1%)	1 (2,1%)	0	1 <sup>(1)</sup>
Hiperfunción	8 (8,9%)	4 (8,5%)	4 (9,3%)	1 <sup>(1)</sup>
Hipofunción	2 (2,2%)	0	2 (4,7%)	0,225 <sup>(1)</sup>
Localización del nódulo				0,847 <sup>(2)</sup>
Derecho	47 (53,2%)	25 (53,2%)	22 (51,2%)	
Izquierdo	43 (47,8%)	22 (46,8%)	21 (48,8%)	
Tiempo evolución (meses)	32,88 ± 35,9	33,66 ± 37,8	31,72 ± 34,1	0,786 <sup>(3)</sup>

(1) Prueba exacta de Fisher por elementos esperados <5. (2) Prueba de Chi cuadrado (3) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (test de Levene) y doble cola.

### 5.1.5 Morfología preoperatoria de los nódulos tiroideos

No se observaron diferencias entre los grupos HEMI y DUN en el tamaño medio del nódulo, así como en el número de nódulos contralaterales o en los diámetros máximo y mínimo de los mismos Tabla 18.

Aunque se registraron las descripciones de los radiólogos sobre las características ecográficas del nódulo, su heterogeneidad no permitió un análisis estadístico. Tampoco aportó datos relevantes la información derivada de la gammagrafía que se realizó en 24,4% de los pacientes, la mayoría de los cuales presentó un nódulo hipocaptante.

### 5.1.6 Anatomía patológica

El resultado de la PAAF permitió clasificar a los pacientes incluidos en el estudio en tres grupos: benigna, tumor folicular y otras. Un 43,3% de los pacientes presentó PAAF benigna, mientras que el 36,7% de los pacientes presentó la PAAF correspondiente a tumoración

**Tabla 17.** Antecedentes patológicos globales y comparabilidad entre grupos.

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
T4 libre (ng/dL)	1,18 ± 0,64	1,23 ± 0,85	1,13 ± 0,31	0,456 <sup>(3)</sup>
TSH (microU/ml)	1,38 ± 1,5	1,47 ± 1,88	1,27 ± 0,93	0,535 <sup>(3)</sup>
Calcemia (mg/dL)	9,287 ± 0,44	9,28 ± 0,36	9,29 ± 0,51	0,988 <sup>(3)</sup>
Fosfatemia (mg/dL)	3,48 ± 0,54	3,5 ± 0,54	3,45 ± 0,55	0,651 <sup>(3)</sup>
<b>Ac. Antitiroglobulina</b>				0,931 <sup>(3)</sup>
<b>Indetectables</b>	62 (75,6%)	34 (77,3%)	28 (73,7%)	
<b>Bajos ( 1-100 UI/mL)</b>	18 (22%)	9 (20,5%)	9 (23,7%)	
<b>Altos (&gt;101 UI/mL)</b>	2 (2,4%)	1 (2,3%)	1 (2,6%)	
<b>Ac. Anti -TPO</b>				0,259 <sup>(3)</sup>
<b>Indetectables</b>	67 (80,7%)	36 (81,8%)	31 (79,5%)	
<b>Bajos ( 1-100 UI/mL)</b>	11 (13,3%)	7 (15,9%)	4 (10,3%)	
<b>Altos (&gt;101 UI/mL)</b>	5 (6%)	1 (2,3%)	4 (10,3%)	

(1) Prueba exacta de Fisher por elementos esperados <5. (2) Prueba de Chi cuadrado (3) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (test de Levene) y doble cola.

**Tabla 18.** Características en los estudios de imagen preoperatorios

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
<b>Tamaño nódulo principal (mm)</b>	38,46 ± 13,77	38,40 ± 1,89	38,53 ± 2,25	0,964 <sup>(1)</sup>
<b>Número de nódulos contralaterales</b>	1,66 ± 0,90	1,51 ± 0,12	1,81 ± 0,146	0,111 <sup>(1)</sup>
<b>Tamaño máximo de nódulos contralaterales(mm)</b>	6,80 ± 2,21	6,63 ± 2,2	6,99 ± 2,3	0,440 <sup>(1)</sup>
<b>Tamaño min nódulos contralateral(mm)</b>	5,82 ± 2,30	5,97 ± 0,362	5,66 ± 0,324	0,530 <sup>(1)</sup>

(1) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (test de Levene) y doble cola.

folicular. El 20% de los pacientes fueron incluidos en la categoría “Otras” que albergaba en su mayoría material coloide, alguna punción hemática y un tumor de células de Hürthle.

## 5.2 Comparación de las variables quirúrgicas

### 5.2.1 Indicación quirúrgica

Se compararon los motivos que llevaron a la indicación de cirugía que incluyeron el resultado de la PAAF, la clínica local, la hiperfunción o bien por petición del paciente. Se creó una categoría llamada “Otra” que incluyó una miscelánea de motivos entre los que hubo: tamaño del nódulo, crecimiento del mismo, crecimiento endotorácico con o sin compresión traqueal, recidiva de quiste tras punción, ronquera de resolución espontánea, indicación por parte del endocrinólogo y enfermedad de Plummer. Los dos primeros motivos fueron los que representaron el 75% de dicha categoría.

Se observaron diferencias entre grupos en el porcentaje de pacientes en los que la PAAF fue la causa de indicación quirúrgica (HEMI 46,3% vs. DUN 19,4%,  $P < 0,048$ ). Asimismo, los pacientes de grupo DUN se intervinieron con mayor frecuencia por síntomas locales que los del grupo HEMI (29% vs. 7,3%;  $P = 0,035$ ).

En el resto de motivos de indicación de la cirugía, que incluyeron hiperfunción, intervención por petición del paciente y la categoría otras, no se detectaron diferencias entre grupos (Tabla 19).

### 5.2.2 Intervención quirúrgica

En el análisis de nervios recurrentes y glándulas paratiroides identificados en ambos grupos así como en el del número de paratiroides trasplantadas, no se han asumido varianzas iguales. Es inherente a los diferentes tipos de procedimiento que existan diferencias. Hubo diferencia entre grupos en el número nervios laríngeos recurrentes y de paratiroides a excepción del número de glándulas paratiroides superiores derechas vistas.

Se identificaron prácticamente el 90% de los nervios en riesgo del grupo HEMI mientras sólo se identificó el 65% en el grupo DUN. Éste mismo porcentaje fue la proporción de glándulas paratiroides en riesgo identificadas en el grupo HEMI mientras que en el grupo DUN se identificaron menos de la mitad de las glándulas en riesgo.

En el grupo HEMI se identificó una media de  $1,4 \pm 0,5$  glándulas paratiroides (GPT) mientras en el grupo DUN fue de  $2,24 \pm 0,96$ . Se procedió al trasplante de glándulas paratiroides en un 11% de los pacientes sin observar diferencias entre grupos (Tabla 19).

La intervención duró una media de  $78,36 \pm 33,03$  minutos sin diferencias entre grupos (HEMI  $73,31 \pm 28,7$  vs. DUN  $86,17 \pm 34,8$ ,  $P = 0,98$ ).

## **5.3 Anatomía patológica**

### **5.3.1 Resultados histopatológicos definitivos**

Las tres cuartas partes de los pacientes presentó hiperplasia nodular/bocio multinodular. Del 25% restante, aproximadamente el 15% presentó adenoma folicular y el 2% presentó adenoma de células de Hürthle (Tabla 20).

La mayoría de los pacientes del grupo DUN presentó la misma anatomía patológica en el lóbulo que contenía el nódulo índice que en el contralateral a excepción de cinco pacientes. Uno presentó un quiste folicular en el fragmento extirpado del lóbulo contralateral. En tres de los casos con nódulo índice con adenoma folicular, en el contralateral se identificó hiperplasia nodular en dos casos y normalidad en el restante. Por último, en un caso el nódulo fue un quiste coloide y presentó hiperplasia nodular contralateral.

### **5.3.2 Anatomía patológica de los pacientes excluidos**

Los pacientes excluidos por cáncer del grupo HEMI tras la intervención presentaron 6 carcinomas papilares de los cuales 3 fueron variante folicular. Todos ellos requirieron reintervención para completar la tiroidectomía salvo uno de los tumores papilares que, por alta sospecha clínica, se realizó el diagnóstico intraoperatorio lo que permitió realizar la tiroidectomía total en un solo acto. En el grupo DUN se excluyeron cuatro por carcinoma papilar (dos de variante folicular).

### **5.3.3 Microcarcinoma en el tejido extirpado**

Se detectaron focos de microcarcinoma en dos pacientes del grupo HEMI (4,6%) y en 5 (11,6%) del grupo DUN. Entre éstos últimos, uno de los pacientes presentó focos de microcarcinoma en ambos lóbulos y, dos de los pacientes, presentaron el foco de microcarcinoma en el lóbulo contralateral al que contenía en nódulo índice (Tabla 20).

### **5.3.4 Paratiroidectomía accidental**

El estudio de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica permitió detectar paratiroidectomías accidentales en el 8% de los casos sin diferencias entre grupos. A detallar que una de las paratiroidectomías accidentales se produjo en el lóbulo contralateral al del nódulo índice en un paciente del grupo DUN (Tabla 20).

Tabla 19. Motivos de intervención y datos intraoperatorios

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
<b>Indicación cirugía</b>				0,096 <sup>(1)</sup>
<b>PAAF</b>	25 (34,7%)	19 (46,3%)	6 (19,4%)	0,048 <sup>(1)</sup>
<b>Clínica local</b>	12 (16,7%)	3 (7,3%)	9 (29%)	0,042 <sup>(1)</sup>
<b>Hiperfunción</b>	4(5,6%)	3 (7,3%)	1 (3,2%)	0,486 <sup>(1)</sup>
<b>Petición paciente</b>	13(18,1%)	5 (12,2%)	8 (25,8%)	0,317 <sup>(1)</sup>
<b>Otra</b>	35(48,6%)	20 (48,8%)	15 (48,4%)	0,866 <sup>(2)</sup>
<b>Identificación</b>				
<b>NLR D*</b>	49 (68,1%)	21 (51,2%)	28 (90,3%)	0,001 <sup>(2)</sup>
<b>GPTS D*</b>	43 (59,7%)	20 (48,8%)	23 (74,2%)	0,051 <sup>(2)</sup>
<b>GPTI D*</b>	25 (34,7%)	10 (24,4%)	15(4,4%)	0,046 <sup>(2)</sup>
<b>NLR I**</b>	49 (68,1%)	20 (48,8%)	29 (93,5%)	0,0001 <sup>(2)</sup>
<b>GPS I**</b>	46 (63,9%)	20 (48,8%)	26 (83,9%)	0,004 <sup>(2)</sup>
<b>GPTI I**</b>	31 (43,1%)	10 (24,4%)	21 (67,7%)	0,0001 <sup>(2)</sup>
<b>Nervios en riesgo</b>	133	47	86	
<b>Nervios identificados n (%)</b>	98 (73,13)	41 (87,2)	57 (66,3)	0,0064 <sup>(1)</sup>
<b>Paratiroides en riesgo</b>	266	94	172	
<b>Paratiroides identificadas n (%)</b>	145 (54,10)	60 (63,83)	85 (49,42)	0,0035 <sup>(2)</sup>
<b>Media de paratiroides identificadas</b>	2,03 ± 1,0	1,4 ± 0,6	2,24 ± 0,9	0,0001 <sup>(4)</sup>
<b>Autotransplante de paratiroides</b>				0,351 <sup>(4)</sup>
<b>0</b>	61 (84%)	36 (87,8%)	25 (80,6%)	
<b>1</b>	9 (12,5%)	5 (12,2%)	4 (12,9%)	
<b>2</b>	2 (2,8%)	0	2 (6,2%)	
<b>Duración intervención</b>	78,4 ± 33	73,3 ± 29	86,2 ± 35	0,98 <sup>(4)</sup>

(1) Prueba exacta de Fisher por elementos esperados <5. (2) Prueba de Chi cuadrado (3) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (Test de Levene) y doble cola, (4) Prueba T de Student-Fisher para datos no apareados y varianzas no equivalentes (Test de Levene) y simple cola.

\*D: derecho/a. I\*\*: izquierdo/a.

Tabla 20. Anatomía patológica de la pieza quirúrgica

	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
<b>Diagnóstico final nódulo</b>				0,636 <sup>(1)</sup>
<b>Hiperplasia nodular / BMN</b>	68 (75,5%)	32 (68%)	36 (76,6%)	
<b>Adenoma folicular</b>	15 (16,7%)	10 (21,3%)	5 (11,6%)	
<b>Adenoma de Hürthle</b>	2 (2,2%)	2 (4,2%)	0	
<b>Otros</b>	5 (5,5%)	3 (6,4%)	2 (4,6%)	
<b>Microcarcinoma (total pacientes)</b>	7 (7,8%)	2 (4,3%)	5 (11,6%)	0,437 <sup>(2)</sup>
<b>Microcarcinoma en lóbulo índice</b>	5 (5,7%)	2 (4,3%)	3 (7,1%)	0,666 <sup>(2)</sup>
<b>Microcarcinoma en lóbulo contralateral (sólo grupo DUN)</b>			3 (7,1%)	
<b>Paratiroidectomía accidental</b>	7(7,8%)	3(6,5%)	4(9,3%)	0,705 <sup>(2)</sup>
<b>Paratiroidectomía accidental lóbulo índice</b>	6 (6,6%)	3 (6,5%)	3 (6,9%)	1,000 <sup>(2)</sup>
<b>Paratiroidectomía en lóbulo contralateral (sólo grupo DUN)</b>			1(2,10%)	

(1) Prueba de Chi cuadrado con la corrección de Yates. (2) Prueba exacta de Fisher por elementos esperados <5.

## 5.4 Evolución postoperatoria inmediata

No se observó diferencia entre grupos respecto a la proporción de pacientes con hipocalcemia clínica. Se diagnosticó hipocalcemia bioquímica en casi un 40% de los pacientes del grupo DUN, cinco veces más que en el grupo HEMI (38,7% vs. 7,3%; P=0,0001). No hubo diferencias entre grupos ni en la calcemia mínima ni en la fosfatemia máxima, si bien cabe decir que en el grupo HEMI se obtuvieron sólo fosfatemias en 10 pacientes, pues no era una exigencia del estudio *a priori* (Tabla 21).

La proporción de pacientes que requirió tratamiento con calcio, o calcio y calcitriol, en el momento del alta fue inferior al 3% sin diferencias entre grupos (Tabla 21).

No se detectó ningún paciente con infección de la herida. Dos pacientes del grupo DUN desarrollaron hematomas no asfíxiantes que no requirieron reintervención ni drenaje adicional.

Tras la intervención, los pacientes del grupo DUN estuvieron casi un día más en el hospital que los pacientes con hemitiroidectomía, con desviaciones típicas muy reducidas en ambos casos.

**Tabla 21.** Datos del postoperatorio inmediato.

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
Hipocalcemia clínica	2 (2,8%)	1 (2,4%)	1 (3,2%)	1,0 <sup>(1)</sup>
Hipocalcemia bioquímica	15 (20,8%)	3 (7,3%)	12 (38,7%)	0,0001 <sup>(1)</sup>
Calcemia mínima (mg/dL)	8,43 ± 0,58	8,61 ± 4,88*	8,50 ± 0,60	0,626 <sup>(2)</sup>
Fosfatemia máxima (mg/dL)	3,90 ± 0,6	3,55 ± 0,93**	3,94 ± 0,39	0,500 <sup>(3)</sup>
Infección de herida	0	0	0	
Equimosis	2 (2,8%)	0	2 (6,5%)	0,75 <sup>(1)</sup>
Tratamiento al alta <sup>†</sup>				0,068 <sup>(3)</sup>
Ninguno	78 (86,7%)	44 (93,6%)	34 (79,1%)	
Calcio	5 (5,6%)	0	5 (11,6%)	
Calcio y vitamina D	1 (1,1%)	0	1 (2,3%)	
Estancia media (días)	1,66 ± 0,85	1,32 ± 0,65	2 ± 0,93	0,0001 <sup>(2)</sup>

(1) Prueba exacta de Fisher por elementos esperados <5. (2) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (test de Levene y doble cola). (3) Chi cuadrado, corrección de Yates.

\* Se obtuvieron calcemias en 10 pacientes del grupo HEMI. \*\*Se obtuvieron 10 fosfatemias en el grupo HEMI. † Seis pacientes (3 en cada grupo) sin datos sobre el tratamiento al alta.

## 5.5 Resultados de seguimiento

Se realizó un seguimiento entre 3 y 11 años, con una media global de 5 años, sin diferencias entre grupos, lo que significó unas 8 visitas de seguimiento de media en ambos grupos.

Durante la fase inicial del seguimiento se diagnosticaron 9 pacientes con cáncer papilar en el tiroides extirpado. Cinco de ellos, pertenecientes al grupo HEMI, se sometieron a una tiroidectomía totalizadora y fueron excluidos del seguimiento. De los otros cuatro pacientes, incluidos en el grupo DUN, tres recibieron tratamiento con <sup>131</sup>I y uno se sometió a una tiroidectomía totalizadora. Considerando al paciente en el que el cáncer fue detectado

intraoperatoriamente, un total de 10 pacientes (9,9%) fueron excluidos del protocolo por presentar un carcinoma papilar de tiroides (Figura 5).

Hubo 16 pérdidas incluyendo las autoexclusiones, las violaciones de protocolo y las pérdidas de seguimiento significando el 13,56% del total, quedando finalmente 90 pacientes para el análisis.

### **5.5.1 Metabolismo fosfocálcico**

Doce pacientes del grupo DUN experimentaron una hipocalcemia bioquímica (<8,5 mg/dL), seis de los cuales siguieron tratamiento con calcio oral en el postoperatorio inicial que durante el seguimiento se pudo retirar.

Dos pacientes del grupo HEMI recibieron calcio oral pero no en el periodo postoperatorio inmediato. Uno de ellos lo tomó durante 1 año por hipoparatiroidismo transitorio al cuarto año de seguimiento tras la intervención para completar la tiroidectomía. La segunda paciente inició tratamiento con calcio por osteoporosis al sexto año de seguimiento, sin estar afectada de hipoparatiroidismo. Cabe detallar que ninguno de los pacientes presentó paratiroidectomía accidental. Tanto las calcemias como las fosfatemias medias durante el seguimiento fueron similares entre grupos.

En definitiva, durante el seguimiento, no se pudieron demostrar diferencias en cuanto al tratamiento con calcio sustitutivo a largo plazo. Sólo hubo un paciente con hemitiroidectomía que presentó PTHi de 11,3 pg/mL en el momento del cierre del seguimiento si bien no había recibido ni recibía calcio en ese momento. Tampoco en este caso se trató de ningún paciente con extirpación accidental de glándulas paratiroides. Ninguno de los pacientes presentó hipoparatiroidismo permanente (Tabla 22).

### **5.5.2 Función tiroidea postoperatoria**

Durante cada visita de seguimiento se evaluó la función tiroidea con las determinaciones de T4L y TSH. Se prescribió tratamiento con T4 para mantener niveles de TSH entre 1UI/mL y 5UI/mL.



**Tabla 22.** Resultados de seguimiento a largo plazo del metabolismo fosocálcico.

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN n=43)	P
Calcemia (mg/dL)	8,99 ± 0,39	8,996 ± 0,37	8,985 ± 0,42	0,890 <sup>(1)</sup>
Fosfatemia (mg/dL)	3,968 ± 0,68	3,964 ± 0,74	3,972 ± 0,51	0,957 <sup>(1)</sup>
PTHi mín (pg/mL)	31,75 ± 15,9	31,16 ± 16,17	32,30 ± 2,66	0,759 <sup>(1)</sup>

(1) Prueba de Chi cuadrado (2) Prueba exacta de Fisher por elementos esperados <5.

Más del 95% de los pacientes de grupo DUN recibieron tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. La dosis de T4 recibida osciló ampliamente alrededor de una media de 92 mcg/día. En el grupo HEMI, un 30% de los pacientes también requirió tratamiento con T4 durante algún momento del seguimiento. Las diferencias en cuanto a la proporción de pacientes tratados con T4 en cada grupo fue significativa (P=0,0001).

La dosis media de T4 prescrita a los pacientes del grupo DUN fue significativamente mayor que la prescrita a los pacientes del grupo HEMI (108±24 vs. 66±30 mcg; P=0,0001).

Con la suplementación de hormona tiroidea descrita, ambos grupos exhibieron niveles casi superponibles de hormonas tiroideas periféricas. La TSH media de ambos grupos fue muy semejante, demostrando un nivel promedio de suplementación adecuado en ambos grupos durante todo el periodo de seguimiento. Los valores máximos de TSH fueron algo más elevados en el grupo DUN (P=0,060) y los mínimos significativamente más elevados en el grupo HEMI (P=0,001), manifestando el efecto de unos pocos valores extremos (determinaciones aisladas en algún paciente en algún momento del seguimiento) en ambos sentidos (Figura 6).

A lo largo del seguimiento, el 15% de los pacientes presentó anticuerpos antitiroideos, un 5% niveles de Anti-TPO y un 10% Anti-Tg.

### 5.5.3 Crecimiento del remanente

Se valoró el tamaño del remanente inicial tras la cirugía (primer volumen postoperatorio) en el grupo HEMI y en el grupo DUN. Se observaron diferencias, pues en el grupo HEMI correspondió a un lóbulo tiroideo normal (entre 5cm<sup>3</sup> y 6 cm<sup>3</sup>) mientras que en el grupo DUN se midió el volumen inicial del remanente inferior, usualmente alrededor de 1cm<sup>3</sup> (Tabla 24).

**Tabla 23.** Datos de la función tiroidea durante el seguimiento.

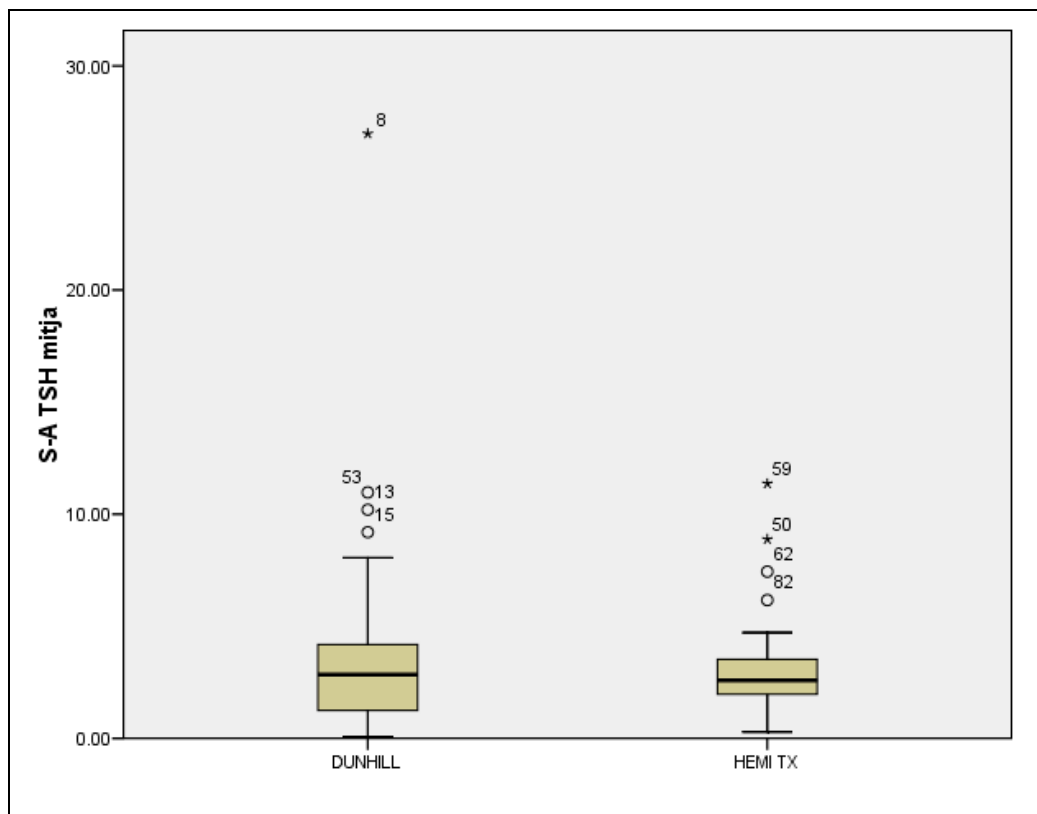
VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
Dosis media T4 sustitutiva (mcg)	96,3 ± 31,4	66,3 ± 29,8	107,7 ± 23,6	0,0001 <sup>(1)</sup>
Pacientes con T4 sustitutiva	55 (61,1%)	14 (29,8%)	41 (95,3%)	0,0001 <sup>(2)</sup>
T4 libre (ng/dL)	1,160 ± 0,33	1,074 ± 0,25	1,255 ± 0,37	0,100 <sup>(3)</sup>
TSH media (mcU/mL)*	3,385 ± 0,36	3,030 ± 0,29	3,772 ± 0,68	0,856 <sup>(4)</sup>
TSH máx. (mcU/mL) *	7,04 ± 1,11	4,20 ± 0,52	10,15 ± 2,20	0,060 <sup>(4)</sup>
TSH mín. (mcU/mL) *	1,745 ± 0,22	2,100 ± 0,24	1,390 ± 0,38	0,0001 <sup>(4)</sup>
<b>Ac. Anti-Tiroglobulina</b>				0,800 <sup>(4)</sup>
<b>Negativo</b>	71 (83,53%)	39 (84,78%)	32 (82,05%)	
<b>Bajo</b>	10 (11,64%)	4 (8,70%)	6 (15,40%)	
<b>Positivo</b>	4 (4,7%)	3 (6,52%)	1 (2,56%)	
<b>Ac Anti-Peroxidasa</b>				0,943 <sup>(4)</sup>
<b>Negativo</b>	73 (85,88%)	40 (83,33%)	33 (84,61%)	
<b>Bajo</b>	2 (2,35%)	2 (4,16%)	2 (5,13%)	
<b>Positivo</b>	10 (11,76%)	6 (12,6%)	4 (10,25%)	

(1) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (test de Levene) y simple cola.

(2) Prueba de Chi cuadrado. (3) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (test de Levene y doble cola). (4) U de Mann-Witney. \*Media ± Error estándar de la media. (5) Prueba de Chi Cuadrado con la corrección de Yates

Se evidenciaron diferencias entre grupos en cuanto al tamaño medio del remanente siendo en el grupo HEMI aproximadamente 6 veces mayor que en el grupo DUN. Así mismo, se evidenciaron diferencias entre grupos en cuanto al volumen máximo medio y al volumen mínimo medio del remanente siendo en el grupo HEMI tres y siete veces más que en el grupo DUN respectivamente. (Tabla 24).

Durante el seguimiento, el volumen de los remanentes de cada grupo experimentó una evolución dispar. Los hemitiroides del grupo HEMI experimentaron un crecimiento medio de aproximadamente 1,1 cm<sup>3</sup> durante el seguimiento, mientras que la mayoría de los diminutos remanentes del grupo DUN permanecieron prácticamente invariables en su volumen, que mantuvo un volumen global por debajo de 1 cm<sup>3</sup> con un crecimiento medio de tan sólo de 0,34 cm<sup>3</sup> (Figura 7).

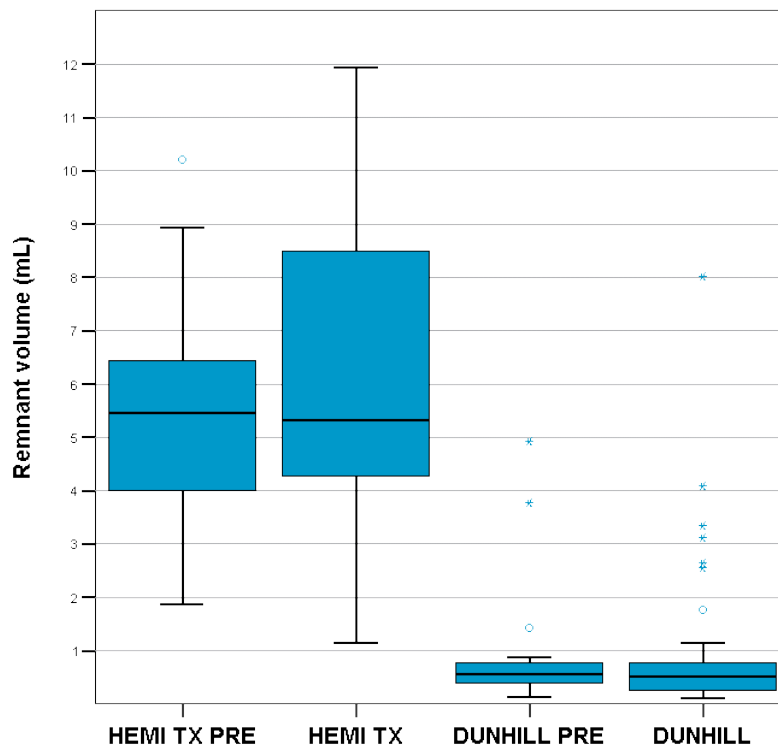


**Figura 6.** Comparación de las distribuciones de TSH de todas las determinaciones durante el seguimiento entre los grupos DUN y HEMI. Los *outliers* señalados con el número de caso.

**Tabla 24.** Volumen del remanente determinado por ecografía.

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
Primer volumen post-operatorio (mL)	2,91 ± 2,70	5,20 ± 2,05	0,89 ± 1,10	0,0001 <sup>(1)</sup>
Volumen medio del remanente (mL)*	3,25 ± 3,03	5,68 ± 2,44	0,95 ± 1,14	0,0001 <sup>(1)</sup>
Volumen máximo del remanente (mL)*	3,94 ± 3,65	6,68 ± 3,15	1,34 ± 1,62	0,0001 <sup>(1)</sup>
Volumen mínimo del remanente (mL)*	2,61 ± 2,66	4,71 ± 2,26	0,62 ± 0,87	0,0001 <sup>(1)</sup>

(1) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas no equivalentes (test de Levene) y doble cola.  
\* Volúmenes durante todo el seguimiento.



**Figura 7.** Evolución del volumen de los remanentes de ambos grupos (Hemitiroidectomía: HEMI TX y Dunhill: DUN) desde la primera ecografía postoperatoria (columnas “PRE”) hasta el final del seguimiento.

### 5.5.4 Evolución de los nódulos en el remanente

#### 5.5.4.1 Evolución en el número de nódulos

El máximo número de nódulos del remanente fue cuatro veces mayor en el grupo HEMI que en el grupo DUN, con un promedio de casi tres nódulos de media en el primer grupo y menos de uno en el segundo.

A lo largo del seguimiento se detectaron asimismo un mayor número de nódulos en el grupo HEMI respecto al grupo DUN. También se detectaron diferencias entre grupos en cuanto al mínimo número de nódulos.

La mitad de los pacientes analizados presentaron nódulos en el remanente al cierre del estudio, si bien hubo clara diferencia entre grupos siendo el grupo HEMI el que presentó cuatro veces más presencia de nódulos al final del seguimiento.

Es destacable el hecho de que en dos pacientes del grupo HEMI y en cinco del grupo DUN que habían presentado nódulos durante el seguimiento, la ecografía no los detectó al cierre del estudio.

#### 5.5.4.2 Evolución en el volumen de los nódulos

Durante el seguimiento no se observaron diferencias entre los tamaños medios del nódulo mayor presente en el remanente. Sin embargo, en el grupo HEMI predominó el crecimiento de nódulos (el 50% de los pacientes) mientras que en el grupo DUN hubo un predominio del decrecimiento (el 23% de los pacientes). (Tabla 25)

**Tabla 25.** Evolución del número de nódulos en los remanentes de ambos grupos entre el inicio y el final del seguimiento.

VARIABLE	GLOBAL (n=90)	GRUPO HEMI (n=47)	GRUPO DUN (n=43)	P
Número medio de nódulos detectados por ecografía	1,35 ± 1,41	2,19 ± 1,28	0,39 ± 0,79	0,0001 <sup>(1)</sup>
Número máximo de nódulos detectados por ecografía	1,738 ± 1,71	2,71 ± 1,54	0,61 ± 1,09	0,0001 <sup>(1)</sup>
Número mínimo de nódulos detectados por ecografía	0,916 ± 1,17	1,53 ± 1,20	0,20 ± 0,98	0,0001 <sup>(1)</sup>
Presencia de nódulos al final del seguimiento	50 (55,6%)	41 (87,2%)	9 (20,9%)	0,001 <sup>(2)</sup>
Tamaño del nódulo mayor detectado por ecografía (mm)	8,67 ± 6,79	9,86 ± 6,64	6,06 ± 6,54	0,037 <sup>(3)</sup>
Crece nódulo (ECO)				0,061 <sup>(4)</sup>
Crece	29 (32,2%)	24 (51,1%)	5 (11,6%)	
Decrece	21 (23,3%)	14 (29,8%)	7 (16,3%)	
Estable	7 (7,8%)	5 (10,6%)	2 (4,7%)	
Tiempo máximo de seguimiento (días)	1667 ± 1039	1598 ± 1072	1742 ± 1010	0,519 <sup>(3)</sup>
Número de seguimientos	4,53 ± 2,88	4,28 ± 2,88	4,81 ± 2,89	0,380 <sup>(3)</sup>

(1) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas no equivalentes (test de Levene) y doble cola. (2) Prueba de Chi cuadrado. (3) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas equivalentes (test de Levene) y doble cola. (4) Prueba de Chi cuadrado con la corrección de Yates.

### 5.5.5 Reintervenciones

Sólo una paciente se reintervino por recurrencia de la enfermedad multinodular en el remanente. Fue una paciente del grupo HEMI que requirió completar la tiroidectomía por multinodularidad tres años después de la primera intervención. Hubo otro de los pacientes del grupo DUN, que se intervino cuatro años después por un adenoma de paratiroides, sin relación con la patología tiroidea.

En la pieza quirúrgica se diagnosticaron 9 carcinomas papilares, 5 en el grupo HEMI (10,6%) y 4 en el grupo DUN (9,3%). De ellos, se sometieron a una reintervención totalizadora 6 pacientes: los 5 del grupo HEMI y sólo 1 en el grupo DUN, siendo tratados los tres pacientes restantes del grupo DUN mediante  $^{131}\text{I}$ .

Globalmente pues, si se considera la reintervención por intención de tratar, los pacientes del grupo HEMI precisaron 6 reintervenciones mientras que sólo un paciente del grupo DUN precisó someterse a una reintervención (12,8% vs. 2,3%;  $P=0.113$ ).

**Tabla 26.** Determinantes del crecimiento del remanente en el grupo HEMI, segregados por grupos de edad.

	≤ 45 años (n=33)	>45 años (n=14)	P
Remanente final (mL)	6,8 ± 3,1	4,2 ± 2,5	0,032 <sup>(1)</sup>
Variación de volumen del remanente	43%	5%	0,04 <sup>(2)</sup>
TSH máxima (mcU/mL)	4,1 ± 3,6	4,5 ± 3,5	0,722 <sup>(1)</sup>
TSH media (mcU/mL)	2,7 ± 1,6	3,7 ± 2,8	0,113 <sup>(1)</sup>
TSH mínima (mcU/mL)	1,7 ± 1,0	3,0 ± 2,4	0,059 <sup>(3)</sup>

(1) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas no equivalentes (test de Levene) y doble cola. (2) Prueba de Chi cuadrado. (3) Prueba de t de Student-Fisher para datos no apareados, varianzas no equivalentes (test de Levene) y doble cola.

## **5.6 Factores determinantes del crecimiento del remanente**

Dado que el grupo HEMI fue el que presentó un aumento significativo de volumen respecto al grupo DUN, se evaluaron los posibles condicionantes de crecimiento nodular en el primero.

La edad en el momento de la cirugía fue el dato que determinó una diferencia significativa en el aumento de volumen final, presentando un mayor aumento de volumen los pacientes intervenidos antes de los 45 años. Significó una variación del volumen prácticamente nueve veces mayor en los pacientes intervenidos a los 45 años o previamente.

Entre los grupos de mayores y menores de 45 años, no se apreciaron diferencias significativas en las concentraciones media, máxima y mínima de TSH, reflejando que la evolución del volumen del remanente es probablemente independiente de la estimulación hipofisaria (Tabla 26).





# 6 Discusión

## 6.1 Denominaciones de la patología nodular tiroidea.

### 6.1.1 Bocio multinodular asimétrico clínicamente uninodular

Como en las demás ramas de la ciencia, la exactitud en la nomenclatura constituye la base irrenunciable para elaborar el conocimiento. En el caso de la patología multinodular de la glándula tiroidea, la variabilidad de términos bajo los que se han englobado las alteraciones morfológicas benignas de esta glándula ha sido notable. No se trata solamente de la obsesión por la concisión en las definiciones si no que las definiciones o clasificaciones tienen sentido porque tienen trascendencia clínica. Por eso que una de las definiciones que inquieta es la de “bocio multinodular unilateral” cuando se conoce que, una vez manifiesta la multinodularidad aunque sea en sólo un lóbulo, se trata de toda la glándula la que está predispuesta a ello. Por lo que respecta a la recidiva del bocio no es tal, sino que se trata de progresión de la enfermedad y cabría hablar de recidiva clínica.

En nuestro trabajo hemos acuñado la definición de “bocio multinodular asimétrico” para denominar la afectación benigna de la glándula tiroidea que morfológicamente presenta un nódulo palpable en uno de los lóbulos y uno o varios nódulos infracentimétricos y, por lo tanto subclínicos, en el lóbulo contralateral. Responde a una preocupación por conseguir la máxima efectividad quirúrgica, con la mínima iatrogenia a la hora de intervenir un paciente con glándula tiroidea conocida como multinodular aunque dicha multinodularidad sea subclínica.

A pesar que la determinación parece arbitraria, responde a la situación de una glándula tiroidea que presenta un nódulo significativo que según los estándares actuales debe recibir PAAF y resección y otros nódulos de tamaño menor que, aisladamente, por si mismos podrían no ser clínicamente trascendentes y requerir sólo seguimiento pero en éste contexto clínico traduce una situación de parénquima multinodular.

### **6.1.2 Utilización del término “Bocio asimétrico”**

Se ha realizado un búsqueda con los términos asociados a “bocio multinodular asimétrico” en Google Académico (<http://scholar.google.es>) y en la base de datos bibliográfica PubMed de la *US National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

En la literatura científica en español el término “bocio multinodular asimétrico” no se ha utilizado específicamente para denominar la patología que nos ocupa. El calificativo de asimétrico se utiliza en diversos tratados generalistas para referirse bien a la descripción de la exploración física donde se palpa un nódulo claramente bilateral con uno de los lóbulos de mayor tamaño que otro. Los únicos documentos en revistas indexadas en los que aparece este término son notas clínicas o casos clínicos aislados en los que el autor describe rutinariamente la morfología de una única glándula tiroidea como asimétrica (65, 66).

En los artículos en inglés tampoco se halla como término asociado ni disociado en Pubmed y, en la búsqueda como término disociado en Google Académico se encuentra, como término disociado, en documentos sobre endocrinología (67, 68) mientras que en las revistas quirúrgicas, aparece como adjetivo en un bocio multinodular palpable bilateral, tal como ocurría en los artículos en español (69,70).

En resumen, la denominación “bocio multinodular asimétrico” se ha venido utilizando para designar la diferencia entre los tamaños de los lóbulos correspondientes a un bocio clínica y ecográficamente bilateral. Es decir, la asimetría en éste caso sólo corresponde a descripción

morfológica sin influir en la intervención a realizar pues se trataría de una intervención bilateral.

### **6.1.3 Prevalencia**

Los 90 pacientes incluidos en este estudio se han recogido, de forma no estrictamente consecutiva en siete unidades de Cirugía Endocrina de las que no disponemos datos para estimar la prevalencia en los mismos. En nuestro centro, donde el reclutamiento ha sido realizado de forma rigurosa en pacientes consecutivos, se ha intervenido a 1040 pacientes por tiroidectomía en el periodo de estudio, por lo que los 36 pacientes de nuestro centro representan una incidencia del 3,5 %. Cada año en Catalunya se realizan unas 2500 tiroidectomías lo que significa que aproximadamente unos 90 pacientes anuales son intervenidos por bocio asimétrico.

Wadström (27), en la época previa a la generalización de la ecografía, y el grupo de Larrad, en nuestro país, se inquietaron por esta entidad. El primero, llegaba al diagnóstico de BMN tras la intervención. Identificó que el 11,5% de los pacientes a los que se les había realizado hemitiroidectomía por nódulo simple presentaban BMN en la anatomía patológica. El segundo, identificó por ecografía una multinodularidad no palpable en el 30% de los pacientes que habían sido remitidos al cirujano como nódulo simple (71).

Ninguno de estos trabajos retrospectivos relata la involución de nódulos no resecaados. En nuestro caso, al cierre del estudio, la ecografía no identificó alguno de los micronódulos que sí habían sido identificados durante el seguimiento (en 2 y 5 pacientes en los Grupo HEMI y DUN respectivamente). No identificamos otros trabajos que relataran involución de micronódulos en remanentes de tiroidectomías no totales. Se trata del 7,7% de los pacientes estudiados, más de la mitad de los cuales corresponde al grupo DUN.

## **6.2 Características de la población estudiada**

### **6.2.1 La variable principal**

La elección de la variable principal resulta de capital importancia para cualquier ensayo clínico. Este es un estudio sobre patología benigna orientado a balancear las consecuencias de la extensión de la tiroidectomía con la probabilidad de recidiva. Parecería pues que la variable principal debería ser precisamente la aparición o no de recidiva y consecuentemente la tasa reintervenciones. Sin embargo, existen tres razones de índole práctica que aconsejan no escoger la tasa de reintervenciones como variable principal.

En primer lugar el concepto de “recidiva” es eminentemente subjetivo y escapa así a la deseable “dureza” de una variable principal. Dependiendo de la definición operativa de crecimiento que se considere como “recidiva” obtendremos un resultado variable. La variable recidiva será forzosamente arbitraria pues debería integrar al menos criterios como el volumen del remanente, número de nódulos, porcentaje de crecimiento, manifestaciones clínicas y resultados de la prueba de las pruebas de imagen.

En segundo lugar, la tasa de reintervenciones, que en principio parece una variable incontrovertible, adolece en la práctica de una variabilidad importante. La tasa de reintervenciones dependerá, por una parte, de la combinación de los criterios para indicar la reintervención ante el crecimiento del remanente y, por otra, de la voluntad del paciente para someterse a una reintervención (72). Esta variabilidad en la tasa de reintervenciones está bien documentada en la literatura que analiza retrospectivamente los resultados a medio y largo plazo de la tiroidectomía por enfermedad multinodular. Así, Wadström refiere una tasa de reintervención del 50% de las recidivas tras hemitiroidectomía por bocio multinodular que se habían presentado como nódulos solitarios(27). En el otro extremo, Rodjmark *et al.* sólo reintervino a menos del 10% de los pacientes con recidiva tras tiroidectomía subtotal para tratar el bocio multinodular no tóxico (73).

En tercer lugar, el tiempo medio en que se manifiestan las recidivas tras la tiroidectomía no total para el tratamiento del bocio multinodular está entre 12 y 15 años (73). Para obtener un seguimiento medio de 12 años se precisaría un tiempo de seguimiento máximo de entre 24 y 28 años, lo que sitúa el diseño fuera del alcance de un ensayo clínico si añadimos que la entidad evaluada en nuestro estudio es menos prevalente que el bocio multinodular bilateral.

Es por estos motivos que para el presente estudio se ha escogido como variable principal el crecimiento del remanente en lugar de la tasa de reintervenciones, ya que la indicación de reintervención estos pacientes depende del criterio de cada cirujano y además tiene su máxima frecuencia probablemente a los 15-18 años tras la tiroidectomía inicial. El crecimiento del remanente, traduce el efecto de la intervención sobre el parénquima tiroideo de una forma objetivable.

### 6.2.2 Tamaño muestral

El tamaño de la muestra se calculó en función de la variable principal del ensayo: el crecimiento esperable del remanente a los 5 años, que se estimó en un 30% para el grupo de hemitiroidectomía y el 1% para grupo de tiroidectomía tipo Dunhill.

A la hora de estimar el crecimiento del remanente como porcentaje, tuvimos que hacer una inferencia de los estudios de recidiva nodular publicados ya fuera recidiva clínica, como el de Wadström (27), ya ecográfica como el de Yetkin (43). En el estudio de Wadström, se analizaron los pacientes intervenidos por nódulo simple en los que el análisis histopatológico diagnosticaba de un bocio multinodular. Se identificó recurrencia clínica del bocio en el 12% de los pacientes tras un seguimiento medio de 14 años (rango 1-33). En zona endémica y con tan solo 39 meses de seguimiento, Yetkin identificó una recurrencia ecográfica del 61% de los pacientes a quienes se había realizado hemitiroidectomía por bocio multinodular unilateral.

En nuestro país, Lozano-Gómez (74), en un estudio casos control, detectó la presencia por ecografía de uno o varios nódulos en el hemitiroides remanente a los diez años de la hemitiroidectomía, entre un 60% y un 71% respectivamente sin diferencias entre los dos grupos de estudio: hemitiroidectomía por adenoma simple o hemitiroidectomía por bocio multinodular unilateral. Cabe decir que clínicamente, por palpación, no se apreciaban nódulos en ninguno de los grupos. Por otra parte, varios autores situaron la tasa de recurrencia del bocio multinodular tras la resección tipo Dunhill entre el 4,71% y del 33% (30, 32, 33, 48). Dichos estudios incluyen pacientes cuya recurrencia es clínica, ecográfica y en ocasiones, no descrita.

En nuestro estudio el seguimiento medio fue de aproximadamente 5 años (55 meses  $\pm$  34; rango 1-10 años). Sólo uno de los pacientes del grupo HEMI requirió reintervención por recurrencia del bocio multinodular si bien otro de los pacientes presentaba clara progresión en el momento de cierre del estudio con más que probable próxima reintervención.

La baja incidencia de pacientes con criterios de inclusión hizo que el tiempo de recogida de pacientes fuera inevitablemente largo, prolongándose 10 años. La lenta evolución del bocio multinodular obligó a un seguimiento asimismo prolongado. Sabido es que la dilación en el tiempo así como el hecho de tratarse de patología benigna facilita las pérdidas. Todo esto, añadido a la multicentricidad del estudio hizo que se estimara una previsión de pérdidas del 15%.

Posteriormente a la asignación aleatoria, eliminadas las pérdidas por la no respuesta, pérdida de seguimiento, abandono de seguimiento y desviaciones del protocolo y tras la exclusión por carcinoma tiroideo, la población estudiada presentó una muestra a demanda para asegurar una potencia suficiente para aceptar la hipótesis nula. Esta potencia diseñada inicialmente como de un 80% para la variable principal, ha sido recalculada *post hoc*, y su nivel es del 99% asumiendo una diferencia clínicamente significativa mayor de 21% de crecimiento entre los grupos.

### 6.2.3 Perfil demográfico

Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayoritariamente mujeres (proporción hombre: mujer 9:1) con una edad media de 43 años (rango de 41 a 46). Esta proporción es comparable a la reportada por la mayoría de series de bocio multinodular tanto en nuestro país (75) como en estudios internacionales (15, 76, 77,78).

No hubo diferencias entre los grupos en los antecedentes potencialmente bociógenos. Posteriormente al inicio del estudio, varios autores han intentado identificar los factores de riesgo de recidiva tras cirugía del bocio multinodular (29, 42, 43, 60). La mayoría de los estudios son retrospectivos a excepción del de Yetkin. Bellantone identificó el sexo femenino, la ausencia de terapia supresiva con LT4 y la multinodularidad. Gibelin identificó la edad temprana en el momento de la cirugía y la mayor multinodularidad del bocio como factores de riesgo de recidiva mientras Yetkin, el tamaño tiroideo en el momento de la cirugía y el número de nódulos. En el estudio de casos control de Erbil no se consiguió identificar los factores que llevaban a la recidiva por mala estrategia estadística.

En nuestro estudio se detectó una edad media más alta en el grupo DUN siendo ésta una de sus limitaciones. Por lo que respecta a los otros posibles factores condicionantes de la recidiva, no hubo diferencias entre grupos en lo que respecta a la distribución entre sexos. Tampoco se identificaron diferencias en número de nódulos, factor de riesgo de recidiva del bocio identificado por Bellantone, Gibelin y Yetkin (29, 42, 43). No se registraron en nuestro estudio los otros factores de riesgo de recidiva como el peso del tiroides resecaado o el tamaño tiroideo preoperatorio respectivamente.

En su día Bellantone identificó como factor de riesgo para la recidiva la falta de tratamiento supresivo con LT4 (29). En nuestro estudio, los pacientes que recibieron tratamiento postoperatorio con tiroxina lo hicieron con el objetivo de mantener su eutiroidismo y a ninguno de ellos se le prescribió dosis de LT4 supresora de la TSH. La práctica de

administrar dosis supresoras parece más prevalente en áreas geográficas con alta prevalencia de bocio multinodular por ser de baja yodización. Esta práctica, de eficacia nunca demostrada para reducir permanentemente el tamaño de los nódulos tiroideos, ha sido prácticamente abandonada. Recientemente, sin embargo, el ensayo clínico del grupo de Barczynski ha despertado el interés en la administración postoperatoria de LT4 a dosis supresivas, que según este autor sería de utilidad para evitar la recidiva del bocio multinodular en pacientes operados por bocio multinodular unilateral (lóbulo contralateral estrictamente normal) pero este efecto es significativo en el mejor de los casos en la subpoblación perteneciente a zonas de baja yodización (59).

### **6.3 Variables preoperatorias**

#### **6.3.1 Clínica**

La mayoría de pacientes incluidos en el presente estudio no presentaron clínica y, entre los que la presentaron, no hubo diferencias entre grupos. De los pacientes que presentaron clínica que sugería hiper o hipofunción, ninguno de ellos presentó realmente alteración en parámetros analíticos del perfil tiroideo.

El tiempo de evolución de los síntomas o del conocimiento de la existencia del nódulo por parte del paciente fue similar entre grupos. Lo que motivó la cirugía en la mayoría de los casos fue en resultado de la PAAF en el grupo HEMI y la clínica local en el grupo DUN. Esto significó diferencias entre grupos sin datos que sugieran la posibilidad de sesgo.

#### **6.3.2 Función tiroidea**

Los pacientes estudiados presentaron una la función tiroidea normal. Esta precondition de eutiroidismo se establece de forma rutinaria en todos los estudios que analizan los resultados de distintas estrategias terapéuticas en el tratamiento del bocio multinodular (59, 74). Este aspecto ha sido muy importante en la selección de los pacientes de este estudio. Las conclusiones serán pues aplicables exclusivamente a pacientes sin hipertiroidismo; por tanto a los pacientes con enfermedad de Plummer, aunque pudieran presentar una distribución asimétrica de su nodularidad, no se les podrá aplicar las conclusiones de este estudio. Existe un consenso bien aceptado en la comunidad de cirujanos endocrinos sobre la idoneidad del la tiroidectomía total o casi total para el tratamiento del bocio multinodular tóxico o pretóxico para evitar la recurrencia (79).

### 6.3.3 Diagnóstico citológico

En 2008, entre el inicio del estudio y su finalización, se publicó la normativa para interpretación de la citopatología tiroidea de la “*National Cancer Institute's Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference*” (18) que se adoptó por la ATA y se conoce popularmente como “Sistema Bethesda”. Sin embargo, en nuestro estudio se mantuvo la clasificación propuesta desde el inicio del mismo que, descartada la sospecha o confirmación de malignidad, permitió distribuir a los pacientes en tres grupos según el informe citológico de la PAAF:

- a) **Benigna**
- b) **Tumoración folicular:** que correspondería a “Sospechosa de neoplasia folicular/neoplasia folicular” de la clasificación de Bethesda.
- c) **Otras:** que incluyó material hemático y coloide (que hoy correspondería a “Punción no diagnóstica o insatisfactoria” de la clasificación de Bethesda) y un tumor de células de Hürthle (que correspondería “Sospechosa de neoplasia folicular/neoplasia folicular” de la clasificación de Bethesda).

Si bien nuestro estudio no tiene como objeto revisar el manejo del nódulo simple tiroideo, sí cabe comentar que no se realizó PAAF en los nódulos entre 5-10 mm pues no recogieron las características ecográficas de los micronódulos.

Si en el momento actual realizáramos PAAF de los nódulos infracentimétricos con características de malignidad podría decantar la balanza hacia una cirugía más extensa (80).

## 6.4 Intervención quirúrgica

En su momento, los estudios sobre detección de los factores de riesgo de recidiva que se identificaron en estudios retrospectivos no ayudaron a plantear cambios en la estrategia quirúrgica que permitiera plantear resección limitada en el bocio multinodular (29, 42, 43, 81). Posteriormente, ni estudios genéticos, como la determinación del origen monoclonal o policlonal de los nódulos (82), o de biología molecular, como la detección de menor expresión de Ki-67 en los nódulos de tiroides con bajo índice de proliferación (83), han influido a que la poca probabilidad de recidiva pudiera inclinar la estrategia quirúrgica hacia una resección unilateral.



### 6.4.1 Extensión de la tiroidectomía

Al iniciar nuestro estudio existía una miscelánea de propuestas técnicas para el BMN claramente bilateral sin un consenso respecto la extensión de la tiroidectomía (84-87).

La iatrogenia potencial de la tiroidectomía total en el inicio de la tiroidectomía junto a la constatación de la misma iatrogenia en manos no experimentadas llevó repetidamente a la comunidad científica a apoyar tiroidectomías no totales para patología benigna hasta tiempos recientes (29, 59, 88).

La disminución de la tasa de complicaciones en la intervención inicial ha facilitado la aceptación de la tiroidectomía total en el BMN bilateral a la vez que disminuye la práctica de tiroidectomías no totales (89). En 2007 las guías de la BTA propusieron descartar las diversas nomenclaturas utilizadas para tiroidectomías no totales aceptando solamente la hemitiroidectomía (a la que ellos llaman lobectomía) y tiroidectomía casi totales o *near total thyroidectomy* (aquella que deja remanente en la entrada del nervio recurrente a la laringe de 1ml ipsilateral o en cada uno de los lados respectivamente) y estipulando que las otras tiroidectomías no tendrían una nomenclatura según tamaño del remanente sino que cirujano debía decir el tamaño aproximado del remanente en la hoja quirúrgica (80).

En nuestro estudio se abogó por comparar la hemitiroidectomía con la tiroidectomía tipo Dunhill, una tiroidectomía no total pero extensa y con el objetivo de disminuir la iatrogenia derivada de la resección del lóbulo con afectación nodular subclínica.

#### 6.4.1.1 Tiroidectomía bilateral frente a unilateral

En nuestro estudio, al grupo de resección tiroidea extensa se le realizó una tiroidectomía tipo Dunhill. Se trata de una técnica que implica una resección extensa sin los riesgos de la tiroidectomía total, pues creemos que no tiene sentido exponer a los pacientes con patología benigna, en estadio subclínico, a una tasa superior de iatrogenia.

Si bien en origen esta técnica implicaba resección de aproximadamente 2/3 de de la glándula, posteriormente se definió como tiroidectomía no total con un remanente de 2-3 ml para generalizar la dificultad en la medida de dicho remanente. Se utilizó la medida ya estipulada para dicha resección definida para tiroidectomía tipo Dunhill en la enfermedad de Graves (90) a sabiendas que las medidas antropométricas no son aconsejables y claramente no homogeneizables pues, hasta el momento, no se había definido otro método que facilitara el pragmatismo propio del estudio.

Olson (61), en su trabajo observacional retrospectivo, comparó la cirugía unilateral con la bilateral en el bocio multinodular. El 59% de los pacientes fueron tratados con hemitiroidectomía tras identificar, por clínica y confirmación ecográfica, que se trataba de un bocio multinodular sin nódulos en uno de lóbulos. El grupo de cirugía bilateral fue más heterogéneo: incluía pacientes que recibieron tiroidectomía subtotal, casi total y tiroidectomías totales sin concretar la proporción de pacientes en cada uno de los subgrupos. Además, por elección de uno de los cirujanos, algunos pacientes que presentaban enfermedad en un solo lóbulo también recibieron tiroidectomía total. Indicó los datos de iatrogenia así como de reintervención por recurrencia de la multinodularidad que comportaba clínica. A los 10 años de seguimiento, se reintervino el 11% de los pacientes del grupo de hemitiroidectomía frente al 3% de los pacientes del grupo de tiroidectomía bilateral. La tasa de complicaciones de la reintervención fue del 5,5%, sin diferencias respecto a la intervención inicial ni entre grupos.

No solamente es muy alta la tasa de reintervenciones en el grupo de hemitiroidectomía (pues supera el 10%) si no que el 3% de reintervención responde a resecciones no totales que el autor sólo aclara en la discusión.

Finalizan recomendando la hemitiroidectomía en la patología multinodular unilateral pues consideran que dada la baja tasa de recurrencias que requieren reintervención y la aceptable incidencia de complicaciones en las reintervenciones es la mejor opción. Resulta muy difícil aceptar la recomendaciones de este estudio pues, además de ser un análisis observacional retrospectivo, la distribución de los pacientes depende del cirujano por lo que no se pueden atribuir las complicaciones únicamente a la técnica.

Algunos estudios (29, 74) aportan datos sobre la evolución de los pacientes con bocio multinodular clínicamente unilateral en el momento de la intervención a los que se les realiza hemitiroidectomía sin comparativa con otras técnicas. El primero, tras un seguimiento superior a 6 años, detectó un 34% de recidiva y reintervino el 7,4% (29). El segundo aporta datos de las dimensiones del remanente así como de la aparición de nuevos nódulos y las dimensiones de los mismos detectando la aparición de uno o varios nódulos hasta en un 71% a los 10 años de la intervención sin que ello significara reintervención (74).

A pesar de la limitación que generan los estudios observacionales, identificamos en nuestro grupo de pacientes del grupo HEMI una tasa de reintervención más parecida a éste último

grupo pues sólo uno de los pacientes se reintervino por recidiva mientras que el resto lo fueron por cáncer (ver el apartado 6.5.9).

#### 6.4.1.2 Tiroidectomías no totales frente a tiroidectomía total

Las revisiones sistemáticas de Agarwal (49) y Moalem (34) han evaluado las diferentes propuestas técnicas en el BMN manifiestamente bilateral incidiendo en los aspectos de recidiva y en las complicaciones. A pesar que la heterogeneidad de procedimientos y la inclusión, en ocasiones, de pacientes con bocio tóxico o enfermedad de Graves dificultan la comparación, apoya la propuesta de Clark *et al.* cuando hace 25 años consideraba que la tasa de morbilidad permanente de la tiroidectomía total por bocio multinodular bilateral realizada por cirujanos expertos era aceptable (84).

Barczynski *et al.* también recomienda la tiroidectomía total en el bocio claramente bilateral (32). En un trabajo retrospectivo (25) este autor compara la tiroidectomía total con la tiroidectomía subtotal bilateral. Respecto a las complicaciones, sólo identifica diferencias en el hipoparatiroidismo transitorio y, respecto a la recidiva, muestra diferencias en la reintervención (0,07% vs. 6,99%, en el grupo de tiroidectomía total y tiroidectomía subtotal respectivamente;  $P < 0,001$ ) (44).

En resumen, sopesando la tasa de recidiva, de complicaciones y la eficacia en el caso de carcinoma incidental, la tiroidectomía total el bocio clínicamente bilateral está establecida.

Delbridge propuso la tiroidectomía total para todos los pacientes con BMN, reservando la la hemitiroidectomía para el nódulo simple (que requiere tiroidectomía diagnóstica). La cirugía no total (sin especificar cuál) la reservaría para el BMN macroscópicamente confinado a un lóbulo (31).

Por tanto, a día de hoy, para el tratamiento del bocio multinodular asimétrico se acepta la tiroidectomía no total. En concreto, la tiroidectomía tipo Dunhill es la que aporta la menor morbilidad respecto a tiroidectomías no totales más extensas y menos necesidad de reintervención por progresión de la nodularidad del remanente o por hallazgo de carcinoma incidental en el lóbulo índice que se daría en la tiroidectomía subtotal bilateral (32).

#### 6.4.2 Duración de la intervención

En los últimos años, pocos estudios comparan el tiempo operatorio de intervenciones tiroideas según los estándares recientes. En concreto, los estudios que comparan

**Tabla 27.** Revisión sistemática sobre la recidiva del bocio multinodular tratado con tiroidectomías no totales.\*

Reference	N	Level of evidence	Design	Primary disease	Operation	Mean follow-up (years)	Determination of recurrence	Recurrence
Anderson et al. [35]	185	III	Retro	MNG	LT	10.3	H&P, U/S	15 (8.1%)
Bellantone et al. [18]	268	III	Retro	Unilateral goiter	LT	6.7	H&P, U/S	91 (34.0%)
Cohen-Kerem et al. [6]7	124	III	Retro	MNG	ST	7.8	H&P, U/S, RAI, FNA, surgery	21 (16.9%)
Guberti et al. [59]	99	III	Retro	MNG, UNG	LT	8.8	U/S	29 (29.3%)
Kraimps et al. [8]	1456	III	Retro	Benign goiter	ST	>5	H&P	36 (2.5%)
Marchesi et al. [24]	24	III	Retro	Single nodule	LT	3.3 <sup>b</sup>	U/S	5 (20.8%)
Pappalardo et al. [17]	59	I	RCT	MNG	TT	14.5 <sup>b</sup>	H&P, U/S, RAI	0 (0.0%)
	69				TT			0 (0.0%)
Piraneo et al. [68]	60	III	Retro	Benign goiter	LT	7.5	H&P, U/S, FNA	18 (30.0%) <sup>a</sup>
	24				ST			1 (4.2%) <sup>a</sup>
Reeve et al. [69]	853	III	Retro	MNG	ST	?	Surgery	64 (7.5%)
Rios et al. [70]	19	III	Retro	Compressive MNG	LT	8.2	H&P	5 (26.3%)
	13				ST			4 (30.8%)
	120				TT			0 (0.0%)
Rios et al. [71]	11	III	Retro	Toxic MNG	LT	8.2	?	2 (18.2%)
	6				ST			2 (33.3%)
	95				TT			0 (0.0%)
Rojdmark et al. [72]	43	III	Retro	Benign goiter	ST	30.0	H&P	18 (41.9%)
Snook et al. [25]	3044	III	Retro	MNG	TT	4.8	H&P	10 (0.3%) <sup>a</sup>
Subbiah et al. [37]	402	III	Retro	Benign radiation-related nodules	LT	17.7	U/S, RAI, FNA, surgery	122 (30.3%) <sup>a</sup>
	77				ST			6 (7.8%) <sup>a</sup>
	149				TT			0 (0.0%)
Wadstrom et al. [38]	229	III	Retro	MNG presenting as single nodule	LT	14	H&P	28 (12.2%)

Retro = retrospective analysis; RCT = prospective randomized controlled trial; MNG = multinodular goiter; UNG = uninodular goiter; LT = limited thyroidectomy; ST = subtotal thyroidectomy; TT = total thyroidectomy; H&P = history and physical exam; U/S = ultrasound; RAI = radioactive iodine scan; FNA = fine-needle aspiration biopsy; ? = not stated

<sup>a</sup> Significant in original publication

<sup>b</sup> Median values provided in original publication

\* Reproducido de: *Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. World J Surg 2008;32:1301-12.*

intervenciones unilaterales y bilaterales de tiroides no aportan datos. Barczynski (32) muestra una duración alrededor de los 68 minutos en grupo Dunhill, similar a los 78 minutos de media que se dio en los pacientes incluidos en nuestro estudio. Rayes(21), no identifica diferencias en el tiempo quirúrgico de la tiroidectomía subtotal respecto a la intervención de Dunhill. Si bien ambas son intervenciones bilaterales, sus datos cobran importancia al ver el tiempo que relata Rayes para el grupo con intervención de Dunhill, 151±44 minutos, que duplica el obtenido en nuestro ensayo. Este estudio es coetáneo al nuestro y se realizó en Europa con lo que la intervención no debería diferir mucho técnicamente entre países. Una de las posibles justificaciones de la diferencia en el tiempo quirúrgico podría ser que en el ensayo de Rayes el 60% de las intervenciones de Dunhill fueron realizadas por residentes.

Contra lo que parecería intuitivo, en nuestro estudio no se detectaron diferencias entre grupos respecto al tiempo quirúrgico medio. Sin ser objeto de éste estudio, esta información es relevante en el caso de querer valorar la repercusión económica global del procedimiento.

### **6.4.3 Identificación de glándulas paratiroides**

Pocos estudios describen la tasa de identificación de paratiroides en el procedimiento de Dunhill o en hemitiroidectomía.

En el ensayo de Erbil (80) en el grupo de la tiroidectomía casi total la tasa de identificación es del 76,34% de las paratiroides en riesgo, significando una media de 1,31 paratiroides identificadas a pesar del propósito inicial de identificarlas todas. No aporta datos de la tasa de paratiroidectomía accidental. Todo ello repercutió en un 9,8% de hipoparatiroidismo transitorio.

Los datos que aporta Barczynski sobre la intervención de Dunhill no incluyen la tasa de identificación de paratiroides mientras sí indica la de autotrasplante de paratiroides (3,17%) y manifiesta ausencia de paratiroidectomía accidental en los 570 pacientes del estudio. En el grupo Dunhill en concreto significará un 4,23% de hipoparatiroidismo transitorio. En nuestro caso, la tasa de identificación de paratiroides en riesgo fue del 64% y del 49% en grupo DUN y en el grupo HEMI. Este hecho no conllevó diferencias entre grupos respecto al autotrasplante de paratiroides que fue, sin embargo, seis veces más utilizado que en el estudio de Barczynski (32).

Sorprende la diferencia entre las paratiroidectomías accidentales realizadas pues, de entre los 570 pacientes participantes en el estudio de Barczynski, no se detecta tejido paratiroideo en ninguno de los casos mientras que nuestro estudio refleja un 8% de paratiroidectomía accidental sin diferencias entre grupos a pesar que en el grupo DUN, las glándulas paratiroides están doblemente expuestas respecto al grupo HEMI. Asimismo, la dedicación y habilidad de los patólogos para hallar e informar de la existencia de paratiroides en la pieza, constituye sin duda un factor decisivo.

### **6.4.4 Calcemia postoperatoria**

Otros estudios que reflejan datos referidos a la intervención de Dunhill como el ensayo clínico de Barczynski mostró una tasa de hipocalcemia del 4,23% (32), Rayes (91), del 3% mientras que la revisión Koyunku (53) identificó hasta el 27% a pesar de tratarse de

remanentes mayores. Por otra parte, en el que sería paralelo a nuestro al grupo HEMI del estudio de Wadström, los pacientes con BMN a quien realizó hemitiroidectomía, se identificó una tasa de hipocalcemia del 1,31% (27). Vemos como Erbil, en su ensayo en el que realiza una tiroidectomía casi total en uno de los grupos, presenta una tasa de hipocalcemia transitoria de un 9,8%. Globalmente, los diferentes estudios muestran mayor tasa de hipocalcemia a mayor extensión de la resección (80).

La diferencia en la tasa de hipocalcemia de nuestro trabajo respecto a otros podría estar motivada por el límite marcado para la hipocalcemia biológica siendo de 8,5 g/dL por nuestra parte mientras que los otros grupos de investigación citados (a excepción de Wadström) cifran la hipocalcemia a partir de 8g/dL.

## 6.5 Evolución postoperatoria

### 6.5.1 Seguimiento medio

Se realizó un seguimiento medio de unos 5 años con algunos pacientes seguidos durante 9 ó 10 años. Estudios previos cifraban el tiempo medio de recidiva que oscilaba entre 4,5 y 8 años (92, 93) por lo que, a priori, este intervalo debía ser suficiente para detectar aumentos significativos del tiroides o de la nodularidad.

Pappalardo (30), en 1990, mostró los datos de su ensayo clínico con seguimiento medio de 10 años donde obtuvo un 14% de recurrencias tras tiroidectomías subtotales equivalentes a la intervención de Dunhill. Posteriormente Barczynski (32) identifica, en el grupo con intervención de Dunhill, casi un 5% de recidivas dos tercios de las cuales se dan a partir de los 48 meses de seguimiento. Recientemente, Rayes (91), que realiza un seguimiento a 10 años solo detectará un 6% de pacientes con nódulos en el remanente tras intervención de Dunhill sin que ninguno de ellos muestre aumento del tamaño ni necesidad de reintervención.

La revisión Bellantone (29) detectó un 34% de recidiva a los 70 meses de seguimiento tras hemitiroidectomía por bocio, mientras que Olson (61) detectó el 11% a los 10 años pero al ser análisis retrospectivos sus datos no orientan sobre la latencia. Yetkin (43) refiere un 60% de recidivas a los 40 años no por tratarse de zona endémica sino por su definición de recidiva.

Una de las limitaciones de nuestro estudio radica obviamente en la duración relativamente corta del seguimiento. A pesar de que los seguimientos a 10 años son la excepción en este

tipo de patología benigna, se ha documentado ampliamente en estudios retrospectivos que la recidiva de bocio tras tiroidectomía por patología benigna aparece entre 15 y 20 años (48).

### **6.5.2 Eutiroidismo postoperatorio**

Dado que la recidiva del bocio multinodular (o la progresión de la enfermedad) depende de la cantidad del tejido remanente, la hemitiroidectomía con la pretensión del eutiroidismo no tiene indicación alguna en el BMN con la pretensión de eutiroidismo.

En nuestro estudio no hubo sorpresas respecto a la tasa de hipotiroidismo en el grupo DUN pues, a diferencia de algunas revisiones donde un tercio de los pacientes permanecían eutiroides (53), la casi totalidad de pacientes requirieron tratamiento sustitutivo tras la intervención. Sin embargo, sí cabe destacar la tasa de hipotiroidismo del grupo HEMI pues, en el momento de cierre del ensayo, el 30% requerían tratamiento con tiroxina. Concuera esto con los datos de la revisión de Phitayakorn (39) y con los que obtuvo Barczynski (59) en el grupo de pacientes con hemitiroidectomía que no recibían tiroxina de forma profiláctica pues en dicho grupo se precisó tratamiento sustitutivo hasta el 23,6% o el 36,6% de Koyunku (53) o incluso el 50% de Farkas (94). Esta prevalencia relativamente alta de hipotiroidismo tras hemitiroidectomía se ha reconocido recientemente en una revisión comunicada en el 34<sup>th</sup> *Annual Meeting* de la *American Association of Endocrine Surgeons* (Chicago, 2013)(95).

En nuestro estudio, no hubo diferencias entre grupos en el valor medio de TSH, estando la concentración media dentro de los parámetros de la normalidad. Sin hipotiroidismo subclínico ni supresión de TSH, los dos grupos eran equivalentes en cuanto al estímulo hormonal alejando la posibilidad de que éste fuera la causa del crecimiento del remanente tal como sugirió Berglund (96).

### **6.5.3 Hipoparatiroidismo postoperatorio**

La tasa de hipoparatiroidismo permanente descrita en otros estudios en que se ha realizado intervención de Dunhill oscila entre el 0% y el 1% (30, 32, 91). Respecto al hipoparatiroidismo transitorio, las tasas oscilaron entre del 4% al 18% en los referidos estudios.

La tasa de hipoparatiroidismo de hemitiroidectomía reportada en la literatura es baja. De hecho, es nula para el hipoparatiroidismo permanente y prácticamente nula para el

hipoparatiroidismo transitorio excepto algunos estudios que detectan tasas de hipoparatiroidismo transitorio del 1,5% (94).

No se detectaron casos hipoparatiroidismo transitorio dentro del primer año postoperatorio. Sí se dio el caso de determinaciones aisladas de PTH inferiores 10 pg/mL a lo largo del seguimiento sin esto significara ni siquiera hipocalcemia bioquímica.

No hubo ningún caso de hipoparatiroidismo postoperatorio permanente siendo este dato congruente con otros estudios (27, 32).

#### **6.5.4 Lesión recurrencial**

Las complicaciones derivadas de la lesión del nervio recurrente no eran el objetivo inicial de nuestro estudio sin embargo sí procedimos al registro de la identificación de nervios laríngeos recurrentes en riesgo.

No realizamos fibrolaringoscopia para evaluar las cuerdas vocales de forma preoperatoria pues no era práctica habitual en el momento del estudio. Se proponía realizarla en el postoperatorio en el caso de detectar cambios en la voz tal como se procedía en la práctica cotidiana. No se detectaron cambios de voz que la motivaran en ninguno de los casos. Por una parte, se conoce que la clínica únicamente no es fiable. Por otra, la muestra no es suficientemente grande como para evaluar este dato.

En los pacientes intervenidos con intervención de Dunhill, Barczynski (32) presenta una tasa de lesión del nervio recurrente temporal y permanente del de 4,23% y 0,70% de los nervios en riesgo respectivamente, constatada por fibrolaringoscopia. Por otra parte, Rayes refiere un 3% y 1% de los pacientes respectivamente mientras Koyunku (53) presenta únicamente un 1% de lesión recurrencial temporal en su grupo Dunhill (que en realidad presenta remanente mayor).

Wadström refiere una tasa de lesión temporal del nervio recurrente del 0,44% sin lesiones permanentes, de forma similar al estudio de Sánchez-Blanco, en nuestro país. Farkas (94), en otra latitud, observó un 4,6% de lesión temporal y un 0,8% de lesión definitiva en el grupo de hemitiroidectomía.

En nuestro ensayo no se detectaron alteraciones en la voz ni objetivas ni subjetivas por lo que no se requirió ulterior estudio. Quizá a más volumen de pacientes hubiera aumentado la probabilidad de lesión recurrencial.



### 6.5.5 Diagnóstico de neoplasia

El diagnóstico de cáncer en los pacientes intervenidos por bocio oscila entre el 3% y el 16% (31, 48, 97, 98). El carcinoma incidental y el microcarcinoma requerirán o no reintervención según la intervención inicial. Pocos estudios reportan la detección de microcarcinoma y de carcinoma incidental según la técnica quirúrgica. Es más habitual reportar el requerimiento de reintervención por cáncer en el caso de hemitiroidectomía que oscila entre el 3% y 4% (43, 94). En la intervención de Dunhill se duplica la tasa de carcinoma incidental (32), probablemente porque la prevalencia de carcinoma incidental es proporcional a la masa de tiroides resecada.

En nuestro caso se diagnosticó microcarcinoma papilar en 3 pacientes del grupo HEMI y en 5 del grupo DUN que no fueron reintervenidos pudiendo permanecer en el estudio.

El diagnóstico de carcinoma incidental se dio en 10 pacientes de los sometidos a asignación aleatoria motivando su exclusión. Seis pacientes del grupo HEMI (la mitad de ellos variante folicular) y cuatro del grupo DUN (la mitad de ellos variante folicular) significando 9,2% y un 7,5% respectivamente según grupos.

No se procedió a reintervención del remanente en tres de los casos de carcinoma papilar (aplicándoles radioyodo) mientras sí se procedió a la totalización de la tiroidectomía en uno de los casos sometidos a Dunhill. Se actuó según la recomendación de la BTA en que se administró radioyodo en pacientes con carcinoma incidental hallados en el grupo DUN.

La ATA aceptó, *a posteriori* del inicio del estudio, la tiroidectomía casi total como única cirugía no total para el carcinoma papilar incidental (T1 o T2 de la clasificación TNM), no invasivo y sin adenopatías clínicas sin ulteriores tratamientos (47).

### 6.5.6 Evolución del remanente

La evolución del remanente tiroideo tiene relevancia por la posibilidad de crecimiento del parénquima, del número de nódulos y por la clínica puedan generar. Muchos estudios han tratado de definir qué aumento de tamaño o qué tamaño nodular significaba recidiva (29, 32, 43, 60, 99, 100) mientras que otros (60,61) se centraron de nuevo en las consecuencias clínicas como antaño (27).

Son interesantes los datos del estudio observacional de Ríos Zambudio (33) sobre la evolución, tras un seguimiento medio de 10 años, de pacientes intervenidos por BMN en una edad inferior a 30 años con técnicas de tiroidectomía no totales. La **¡Error! No se**

**encuentra el origen de la referencia.** detalla la tasa de recidiva de cada una de las técnicas. Hubiera sido interesante que el autor reportara la definición de recidiva. Sea como fuere, se observaron el doble de recidivas en los jóvenes con hemitiroidectomía respecto a los que fueron sometidos tiroidectomía tipo Dunhill.

La tasa de reintervención fue del 89% siendo la causa, en el 41% de los casos, la petición del paciente ya fuera por estética, cancerofobia o deseo de no recibir repetidas PAAF en el seguimiento. No detalló la proporción de pacientes que se reintervinieron en cada una de las subcategorías de cirugía no total detalle que hubiera sido útil en la discusión que nos ocupa.

En nuestro estudio, evaluamos el crecimiento del remanente por ecografía en el grupo HEMI identificando un aumento de tamaño que no superó los 28 mL que Hegedüs (36) proponía como tamaño glandular diagnóstico de recidiva. Sin embargo, sí se identificó crecimiento del remanente en el grupo HEMI que experimentó un de crecimiento proporcional del 20% sin llegar a ser del 30%, que era el porcentaje de crecimiento que se había estimado para el cálculo de la muestra.

En el grupo HEMI, identificamos como factor condicionante de crecimiento del remanente la edad. Aquellos pacientes intervenidos a los 45 años o antes presentaron mayor crecimiento respecto a los pacientes intervenidos a partir de los 45 años. Hemos constatado que tal crecimiento no se vio influido por la TSH tal como Berglund indicó en su momento (96) (Tabla 26). Este dato es extraordinariamente útil pues la edad podría ser en el futuro una variable decisiva a la hora de proponer una u otra tiroidectomía. Se escogió en principio 45 años para segregar a la subpoblación de pacientes del grupo HEMI por analogía con la edad que marca los dos grandes grupos de riesgo en el cáncer bien diferenciado de tiroides (47).

### **6.5.7 Evolución de los nódulos del remanente**

La generalización de la ecografía colaboró a detectar nódulos no palpables y así etiquetar multinodularidad en la glándula (5). También la ecografía redefinió la recidiva o progresión en el remanente. Anteriormente, la identificación de la recidiva se realizaba exclusivamente por palpación (27).

Son varios los estudios que han definido la recidiva del BMN tras tiroidectomía según el tamaño del nódulo que progresaba en el parénquima remanente libre de nódulos. Yetkin (43) consideró recidiva la aparición de nódulos  $\geq 3$  mm mientras Bellantone, Marchesi o

Barczynski consideraron recidiva la aparición de nódulos mayores o iguales a 5 mm (29, 32, 100).

En nuestro trabajo no se puso empeño en la clasificación de recidiva según la definición de los autores citados sino que se estudió el crecimiento del remanente. Por los criterios de inclusión, los pacientes del ensayo presentaban micronódulos contralaterales que, en el caso del grupo HEMI, permanecerían en el remanente tras la cirugía. Evaluamos la evolución de los nódulos con la idea de registrar las variaciones de tamaño, mantenimiento o aumento del número de nódulos así como la posibilidad de involución de los mismos.

Al final del seguimiento identificamos el 87,2% de pacientes del grupo HEMI con nódulos. Esto significa que los micronódulos que llevaron a la inclusión como BMA no fueron detectables en un 12,8% de los pacientes. Sólo nueve de los pacientes del grupo DUN presentaron nódulos al final del seguimiento, significando un 21% del grupo. Entre los nódulos identificados crecieron en el 51,1% de los del grupo HEMI mientras que entre los escasos nódulos al final del seguimiento en el grupo DUN, lo que hicieron la mayoría (16,3%) fue decrecer (Tabla 25).

No hubo diferencias entre la media de los tamaños máximos del nódulo si bien el grupo HEMI se acercaba a 1 cm. Según los autores previamente citados dicho crecimiento se hubiera etiquetado como recidiva (Tabla 25).

### 6.5.8 Reintervención

Wadström identificó que el 11,5% de los pacientes a los que se les había realizado hemitiroidectomía por nódulo simple presentaban BMN en la anatomía patológica. De ellos consiguió un seguimiento completo del 49% observando un 12% de recidiva palpable del bocio, la mitad de los cuales se reintervino (27). Larrad *et al.* (101), identificó por ecografía una multinodularidad no palpable en el 30% de los pacientes que habían sido remitidos al cirujano como nódulo simple con una tasa de reintervención a los 10 años tras la tiroidectomía inicial del 14,5%.

Las reintervenciones precoces fueron motivadas por el diagnóstico de cáncer. Se reintervinieron cinco de los pacientes del grupo HEMI pues una de las neoplasias de diagnóstico intraoperatoriamente con lo que no hubo reintervención sino cambio de actitud intraoperatoria. De los pacientes del grupo DUN se reintervino a uno de los pacientes permitiendo completar el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  el en el resto.

Con tiempos medios de seguimiento no tan diferentes tenemos el análisis observacional de Vaiman (102) que, en el subgrupo de hemitiroidectomía por bocio multinodular (n=1051) y tras un seguimiento medio de 7 años y 9 meses, identificó recidiva del bocio tras hemitiroidectomía en el 37,6% (n=395) cifrando el tiempo medio de detección de recidiva en 3,5 años. Entre dichas recidivas se requirió reintervención en casi la mitad de los casos (49,11%, n=194) significando un 18,5% en el global de hemitiroidectomías analizadas. Se identificó cáncer en análisis histológico de la pieza de la reintervención en 13 casos significando el 6,7% de los reintervenidos. A pesar que no indica si se trata carcinoma incidental o de microcarcinoma no deja de sorprender la diferencia respecto a nuestro estudio en la tasa de reintervención así como en la detección de cáncer tras la misma.

En el estudio observacional de Wadström (27) se identificó un 12% de recurrencia clínica en las hemitiroidectomías practicadas por clínica de nódulo simple cuando en realidad la histología indicaba bocio multinodular. Se reoperaron la mitad de los pacientes pues la otra mitad siguieron tratamiento con tiroxina (aceptado en la época) o bien se desestimó la reintervención.

Ya iniciado nuestro ensayo clínico, el estudio, Lozano-Gómez (74) identificó hasta un 60-70% de lo que él llamaba recurrencia ecográfica en pacientes intervenidos de hemitiroidectomía por BMN unilateral siendo la aparición de nodularidad en el parénquima el que consideraba recidiva.

Aparecieron otros estudios de pacientes con hemitiroidectomía por BMN que cifraron las tasas de recidiva según características ecográficas. Éstos son el estudio de Bellantone (con un nivel de evidencia III) (29) y el de Barczynski (con nivel de evidencia Ib) (59) que identificaron un 33,9% y un 16,6% de recidiva tras seguimientos de 6 y 5 años respectivamente (en el estudio de Barczynski se cita el subgrupo equivalente al grupo HEMI de nuestro estudio). Se reintervinieron por ecografía con nódulo sospechoso o por clínica compresiva el 22% y el 25% de las recidivas respectivamente. En el otro extremo tenemos a Phitayakorn (39) quien en su análisis observacional retrospectivo, con seguimiento mediano de 8 años, sólo identificó recidiva en el 1,9% de los pacientes con hemitiroidectomía por BMN unilateral sin indicar requirieron reintervención.

En definitiva, comparado con los dos primeros estudios que compartían la hemitiroidectomía para tratamiento del BMN, en nuestro estudio se detectó menor tasa de reintervención, un 1,9%, en el grupo que a priori tenía más riesgo de recidiva, el grupo HEMI asemejándose a los datos de Phitayakorn.

Extrayendo los datos del otro ensayo clínico de Barczynski (32) referentes al grupo con intervención de Dunhill, identificamos un 1,57% de reintervenciones siendo 0,53% las reintervenciones por recidiva (cifrada ésta en 4,71% del grupo).

En el grupo DUN ninguno de los pacientes requirió reintervención por recidiva ninguno de los pacientes asemejándose a la baja tasa de reintervención por recurrencia identificada por Barczynski en el subgrupo de pacientes con intervención de Dunhill.

Desde el punto de vista práctico, el grupo de pacientes sometidos inicialmente a HEMI precisó cinco veces más reintervenciones, la mayoría tiroidectomías totalizadoras por un carcinoma papilar descubierto en la tiroidectomía inicial. Con una tasa de carcinoma semejante, el grupo DUN sólo requirió una reintervención por cáncer papilar, pudiéndose tratar el resto mediante ablación con yodo radioactivo. Aunque no se contemplaba entre los objetivos iniciales del estudio, la reintervención por cáncer grava el grupo HEMI más que la propia recidiva esperable por crecimiento del remanente. Con la prolongación del seguimiento, esta asimetría en la proporción de reintervenciones sólo puede acentuarse aún más puesto que el grupo HEMI sufrirá la mayoría de recidivas tardías por progresión de la hiperplasia nodular.

## 7 Conclusiones

1. Se define como bocio multinodular asimétrico al nódulo tiroideo unilateral detectado clínicamente y acompañado de nodularidad subcentimétrica impalpable contralateral.
2. El remanente de los pacientes sometidos a una hemitiroidectomía experimenta un crecimiento mayor que el de los pacientes con la intervención de Dunhill.
3. Los pacientes sometidos a una hemitiroidectomía presentan un mayor número de nódulos y mayor proliferación de los mismos.
4. Los pacientes con intervención de Dunhill sufren una mayor prevalencia de hipocalcemia postoperatoria.
5. Las complicaciones postoperatorias definitivas fueron nulas en ambos grupos.
6. Se ha reintervenido al 12,8% de los pacientes con hemitiroidectomía y al 2,3% de los pacientes con intervención de Dunhill, la mayoría de ellos en ambos grupos por cáncer diferenciado de tiroides.

7. Los pacientes con edad igual o inferior a 45 años en el momento de la hemitiroidectomía experimentan mayor crecimiento del remanente.
8. Proponemos la intervención de Dunhill como la más apropiada para el bocio multinodular asimétrico, especialmente para los pacientes menores de 45 años.

## 8 Bibliografía

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328(8):553-9.
2. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(2):109-42.
4. Sancho JJ. Nódulo tiroideo. En: Sitges-Serra A, Sancho JJ, editores. *Cirugía Endocrina*. 2ª ed. Madrid: Aran; 2009. p. 15-26.
5. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995;155(22):2418-23.
6. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1938-40.



7. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351 (17):1764-71.
8. Mortensen JD, Bennett WA, Woolner LB. Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies. *Surgical Forum* 1955;5:659-63.
9. DeGroot LJ. Clinical review 2: Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. *J Clin Endoc Metab* 1989;69(5):925-8.
10. Sancho JJ. Nódulo tiroideo. In: Sitges-Serra A, Sancho JJ, editors. *Guía de Cirugía Endocrina*. 2ª ed. Madrid: Ediciones Aran; 2009. p. 1-14.
11. Larrard A. Carcinoma diferenciado de tiroides. In: Sitges-Serra A, Sancho JJ, editors. *Guía de Cirugía Endocrina*. 2a ed. Madrid: Aran; 2009. p. 27-44.
12. Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(10):1443-9.
13. Chao TC, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves disease. *Ann Surg Oncol* 2004;11(4):407-12.
14. Duh QY. Thyroid cancer in Graves disease: incidental cancer versus clinical cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(4):356-7.
15. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102-32.
16. Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J Surg* 2008;32(7):1253-63.
17. Mazzaferri EL, Sipos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extent of tumor invasion? *Thyroid* 2008;18(6):597-602.
18. Cibas ES, Ali S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
19. Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Sekulla C, Dralle H. An update on thyroid surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:S447-52.
20. Cheung PS-Y. Medical and surgical treatment of endemic goiter. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editors. *Textbook of Endocrine Surgery*. 2a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 16-23.
21. Gavilán I, Sillero Sánchez A, Escobar Jiménez L, Espinosa Rosso R. Bocio. *Medicine* 2000;8(17):887-94.

22. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3071-5.
23. Al-Fehaily M, Clark OH. Sporadic non toxic goiter. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editors. *Textbook of endocrine surgery*. 2a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 24-33.
24. Hegedus L, Brix TH, Paschke R. Etiology of simple goiter. *Thyroid* 2009;19(3):209-11.
25. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15(10):1270-80.
26. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1838-40.
27. Wadstrom C, Zedenius J, Guinea A, Reeve T, Delbridge L. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? *ANZ J Surg* 1999;69(1):34-6.
28. Pasiaka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992;16(4):711-6.
29. Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Raffaelli M, Tondolo V, Alesina PF, et al. Predictive factors for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in an endemic area: results of a multivariate analysis. *Surgery* 2004;136(6):1247-51.
30. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg* 1998;164(7):501-6.
31. Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ J Surg* 2003;73(9):761-8.
32. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Cichon S, Nowak W. Five-year Follow-up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy versus Dunhill Operation versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Nontoxic Goiter. *World J Surg* 2010;34(6):1203-13.
33. Rios A, Rodriguez JM, Galindo PJ, Montoya MJ, Canteras M, Parrilla P. Surgical treatment of multinodular goiter in young patients. *Endocrine* 2005;27(3):245-52.
34. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. *World J Surg* 2008;32(7):1301-12.

35. Fast S, Bonnema SJ, Hegedus L. The majority of Danish nontoxic goitre patients are ineligible for Levothyroxine suppressive therapy. *Clinical Endocrinology* 2008;69(4):653-8.
36. Hegedus L, Hansen JM, Veiergang D, Karstrup S. Does prophylactic thyroxine treatment after operation for non-toxic goitre influence thyroid size? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6575):801-3.
37. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000;24(11):1335-41.
38. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg* 2004;91(5):569-74.
39. Phitayakorn R, Narendra D, Bell S, McHenry CR. What constitutes adequate surgical therapy for benign nodular goiter? *J Surg Res* 2009;154(1):51-5.
40. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003;133(2):180-5.
41. Sosa JA, Bowman H, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1999;228(3):320-30.
42. Gibelin H, Sierra M, Mothes D, Ingrand P, Levillain P, Jones C, et al. Risk factors for recurrent nodular goiter after thyroidectomy for benign disease: case-control study of 244 patients. *World J Surg* 2004;28(11):1079-82.
43. Yetkin G, Uludag M, Onceken O, Citgez B, Isgor A, Akgun I. Does Unilateral Lobectomy Suffice to Manage Unilateral Non-Toxic Goiter? *Endocr Pract* 2009:1-19.
44. Snook KL, Stalberg PL, Sidhu SB, Sywak MS, Edhouse P, Delbridge L. Recurrence after total thyroidectomy for benign multinodular goiter. *World J Surg* 2007;31(3):593-8.
45. Ozbas S, Kocak S, Aydintug S, Cakmak A, Demirkiran MA, Wishart GC. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. *Endocr J* 2005;52(2):199-205.
46. Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, Buyankin A, Olevson J, Shlamkovich N. Subtotal and near total versus total thyroidectomy for the management of multinodular goiter. *World J Surg* 2008;32(7):1546-51.
47. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-213.

48. Agarwal G, Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World J Surg* 2008;32(7):1313-24.
49. Bakiri F, Hassaim M, Bourouba MS. Subtotal thyroidectomy for benign multinodular goiter: a 6-month postoperative study of the remnant's function and sonographic aspect. *World J Surg* 2006;30(6):1096-9.
50. Seiler CA, Vorburger SA, Burgi U, Candinas D, Schmid SW. Extended resection for thyroid disease has less operative morbidity than limited resection. *World J Surg* 2007;31(5):1005-13.
51. Thomusch O, Sekulla C, Dralle H. Is primary total thyroidectomy justified in benign multinodular goiter? Results of a prospective quality assurance study of 45 hospitals offering different levels of care. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* 2003;74(5):437-43.
52. Scerrino G, Cocorullo G, Paladino NC, Salamone G, Gulotta G. La quantificazione del rischio di recidiva dopo lobo-istmectomia tiroidea per patologia nodulare benigna. *Ann Ital Chir* 2005;76(4):321-8.
53. Koyuncu A, Dokmetas HS, Turan M, Aydin C, Karadayi K, Budak E, et al. Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease. *Endocr J* 2003;50(6):723-7.
54. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjon H, Duenas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010;97(11):1687-95.
55. del Valle A. Complicaciones postoperatorias de la cirugía tiroidea y paratiroidea. En: Sitges-Serra A, editor. *Guía de Cirugía endocrina*. 2a ed. Madrid: Aran ediciones s.l.; 2009. p. 107-16.
56. Ruppe M, Zeiger MA, de Beur SJ. Hipoparathyroidism and pseudo-hipoparathyroidism. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editors. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 527-29.
57. Sancho JJ, Pascual-Damieta M, Pereira JA, Carrera MJ, Fontané J, Sitges-Serra A. Risk factors for transient vocal cord palsy after thyroidectomy. *Br J Surg* 2008;95(8):961-7.
58. Miccoli P, Antonelli A, Iaconi P, Alberti B, Gambuzza C, Baschieri L. Prospective, randomized, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year of follow-up. *Surgery* 1993;114(6):1097-101.
59. Barczynski M, Konturek A, Golkowski F, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Five-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial of Unilateral Thyroid Lobectomy with or Without Postoperative Levothyroxine Treatment. *World J Surg* 2010;34(6):1232-8.

60. Erbil Y, Bozborra A, Yanik BT, Ozbey N, Salmaslioglu A, Ozarmagan S. Predictive factors for recurrent non-toxic goitre in an endemic region. *J Laryngol Otol* 2007;121(3):231-6.
61. Olson SE, Starling J, Chen H. Symptomatic benign multinodular goiter: unilateral or bilateral thyroidectomy? *Surgery* 2007;142(4):458-61.
62. Phitayakorn R, McHenry CR. Follow-up after surgery for benign nodular thyroid disease: evidence-based approach. *World J Surg* 2008;32(7):1374-84.
63. Marrugat J, Vila J. GRANMO. Sample Size and Power Calculator. 7.12 ed. Barcelona: IMIM; 2012.
64. Reinartz P, Sabri O, Zimny M, Nowak B, Cremerius U, Setani K, et al. Thyroid volume measurement in patients prior to radioiodine therapy: comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Thyroid* 2002;12(8):713-7.
65. Roldán-Valdez E, Ortega-López N, Cervera-Ceballos E, Valdivieso-Cárdenas G, Vega-González I, Granados-García M. Whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid associated with Hashimoto's thyroiditis and bilateral kidney infiltration. *Rev Esp Med Nucl* 2008;27(1):34-9.
66. Hayes Dorado JP, Montero Justiniano W. Tiroiditis de Hashimoto en niños y adolescentes con bocio. *Rev Bol Ped* 2006;45(2):95-7.
67. Figuereido MD, Cadroso LC, Ferreira AC, Campos DV, da Cruz Domingos M, Corbo R, et al. Goiter and hypothyroidism in two siblings due to impaired Ca(+2)/NAD(P)H-dependent H(2)O(2)-generating activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4843-8.
68. Gourgiotis L, Darlis NJ, Reynolds JC, VanWaes C, Merino MJ, Pacak K. Localization of medullary thyroid carcinoma metastasis in a multiple endocrine neoplasia type 2A patient by 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):637-41.
69. Ieiri T, Cochaux P, Targovnik HM, Suzuki M, Shimoda S, Perret J, et al. A 3'splice site mutation in the thyroglobulin gene responsible for congenital goiter with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1991;86(6):1901-5.
70. Echeverria-Zumarraga M, Kaiser C, Gavilan C. Nasal septal carcinoma: initial symptom of nasal septal perforation. *J Laryngol Otol* 1988;102(9):834-5.
71. Ramos García MI, Larrad Jiménez A, De Quadros Borrajo PP, López de la Riva M. Incidencia de enfermedad multinodular en el nódulo tiroideo solitario. *Cir Esp* 1999;66 (Supl 1):62.

72. Dralle H, Lorenz K, Machens A. State of the art: surgery for endemic goiter-a plea for individualizing the extent of resection instead of heading for routine total thyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg* 2011;396(8):1137-43.
73. Rojdmarm J, Jarhult J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goitre. *Eur J Surg* 1995;161(10):725-7.
74. Lozano-Gómez MJ, Sánchez-Blanco JM, Vázquez-Morón M, Parra-Membrives P, Torres-Arcos C, Jurado-Jiménez R, et al. Hemitiroidectomía en el bocio unilateral: una opción terapéutica válida. Revisión del hemitiroides contralateral a los diez años del tratamiento. *Cir Esp* 2006;80(1):23-6.
75. Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg* 2004;240(1):18-25.
76. Delbridge L, Guinea AI, Reeve TS. Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice. *Arch Surg* 1999;134(12):1389-93.
77. Cohen-Kerem R, Schachter P, Sheinfeld M, Baron E, Cohen O. Multinodular goiter: the surgical procedure of choice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(6):848-50.
78. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg* 2001;25(3):307-10.
79. Smith JJ, Chen X, Sneider DF, Nookala R, Broome JT, Sippel RS, et al. Toxic Nodular Goiter and Cancer: A Compelling Case for Thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1336-40.
80. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer Perros P, ed 2ª edición. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians, 2007.
81. Erbil Y, Barbaros U, Salmaslioglu A, Yanik BT, Bozbora A, Ozarmagan S. The advantage of near-total thyroidectomy to avoid postoperative hypoparathyroidism in benign multinodular goiter. *Langenbeck's Arch Surg* 2006;391(6):567-73.
82. Harrer P, Brocker M, Zint A, Derwahl M, Barbera L, Zumtobel V. The clonality of nodules in recurrent goiters at second surgery. *Langenbeck's Arch Surg* 1998;383(6):453-5.
83. Tekin K, Yilmaz S, Yalcin N, Coban S, Aydin C, Kabay B, et al. What would be left behind if subtotal thyroidectomy were preferred instead of total thyroidectomy? *Am J Surg* 2010;199(6):765-9.
84. Clark OH. Total thyroidectomy: the preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg* 1988;208(2):244-5.

85. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, van Trotsenburg P, Smits NJ, van der Gaag RD, et al. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol* 1989;31(2):193-9.
86. Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia F, Biancari F, Campana FP. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter. *Int Surg* 1998;83(3):202-4.
87. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P. Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg* 1987;206(6):782-6.
88. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998;338(20):1438-47.
89. Ho TW, Shaheen AA, Dixon E, Harvey A. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year population-based study. *Am J Surg* 2011;201(5):569-73.
90. Moreno P. Hipertiroidismo. En: Sitges-Serra A, Sancho JJ, editores. *Cirugía Endocrina*. 2ª ed. Madrid: Aran; 2009. p. 68-76.
91. Rayes N, Steimuller T, Schröder S, Klötzler A, Bertram H, Denecke T. Bilateral subtotal thyroidectomy versus hemithyroidectomy plus subtotal resection (Dunhill procedure) for benign goiter: long-term results of a prospective randomized study. *World J Surg* 2013;37(1):84-90(10):4843-8.
92. Kraimps JL, Marechaud R, Gineste D, Fieuzal S, Metaye T, Carretier M, et al. Analysis and prevention of recurrent goiter. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176(4):319-22.
93. Bistrup C, Nielsen JD, Gregersen G, Franch P. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up. *Clinical Endocrinology* 1994;40(3):323-7.
94. Farkas EA, King TA, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. *Am Surg* 2002;68(8):678-82.
95. Abraham C, Carsello C, Chapman A, Snyder C, Beyer T, editors. Risk of Hypothyroidism Following Hemithyroidectomy: An Examination of Age, Gender, Obesity and Features of Metabolic Syndrome. 34th Annual Meeting de la American Association of Endocrine Surgeons 2013; Chicago.
96. Berglund J, Aspelin P, Bondeson AG, Bondeson L, Christensen SB, Ekberg O, et al. Rapid increase in volume of the remnant after hemithyroidectomy does not correlate with serum concentration of thyroid stimulating hormone. *Eur J Surg* 1998;164(4):257-62.
97. 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(3):400-5.

98. Koh KB, Chang KW. Carcinoma in multinodular goitre. *Br J Surg* 1992;79(3):266-7.
99. Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Origazzi J, Cousty C, et al. Effects of Thyroid-Stimulating Hormone Suppression with Levothyroxine in Reducing the Volume of Solitary Thyroid Nodules and Improving Extranodular Non-palpable Changes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4928-34.
100. Marchesi M, Biffoni M, Faloci C, Biancari F, Campana FP. High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. *Eur J Surg* 2002;168(7):397-400.
101. Larrad A, Ramos MI, de Cuadros PP, Gálvez F, López de la Riva M. Evolución ecográfica del hemitiroides residual tras hemitiroidectomía por bocio nodular. *Cir. Esp* 2003;74:70.
102. Vaiman M, Nagibini A, Olevson J. Complications in Primary and Completed Thyroidectomy. *Surg Today* 2010;40:114-8.



## Índice de Tablas

---

Tabla 1. Etiología del nódulo tiroideo no funcionante.* .....	3
Tabla 2. Antecedentes, síntomas y signos que sugieren malignidad en un nódulo tiroideo..	6
Tabla 3. Características ecográficas asociadas de forma significativa a malignidad en un nódulo tiroideo. ....	6
Tabla 4. Clasificación histológica de los resultados de la PAAF. ....	8
Tabla 5. Factores que sugieren carcinoma tiroideo en pacientes con enfermedad nodular tiroidea según grado de sospecha.* .....	10
Tabla 6. Lesiones iatrogénicas postoperatorias en la tiroidectomía tipo Dunhill.* .....	15
Tabla 7. Prevalencia de recurrencia tras tiroidectomía subtotal tipo Dunhill por BMN.*...	16
Tabla 8. Iatrogenia en la tiroidectomía total inicial y la de totalización.* .....	16
Tabla 9. Tasas de complicaciones en tiroidectomía total (TT) y casi total (NT).*	25
Tabla 10. Tasas de complicaciones en tiroidectomía subtotal bilateral.* .....	27
Tabla 11. Recurrencia del BMN en la tiroidectomía subtotal.* .....	28
Tabla 12. Criterios de inclusión .....	41
Tabla 13. Criterios de exclusión.....	41
Tabla 14. Determinaciones plasmáticas y valores de referencia.....	45
Tabla 15. Antecedentes patológicos globales y comparabilidad entre grupos.....	50
Tabla 16. Clínica y tiempo de evolución de los síntomas en el momento del diagnóstico. Comparabilidad entre grupos. ....	51
Tabla 17. Antecedentes patológicos globales y comparabilidad entre grupos.....	52
Tabla 18. Características en los estudios de imagen preoperatorios.....	52
Tabla 19. Motivos de intervención y datos intraoperatorios.....	55
Tabla 20. Anatomía patológica de la pieza quirúrgica.....	56
Tabla 21. Datos del postoperatorio inmediato. ....	57
Tabla 22. Resultados de seguimiento a largo plazo del metabolismo fosocálcico. ....	59

Tabla 23. Datos de la función tiroidea durante el seguimiento. ....	60
Tabla 24. Volumen del remanente determinado por ecografía. ....	61
Tabla 25. Evolución del número de nódulos en los remanentes de ambos grupos entre el inicio y el final del seguimiento. ....	63
Tabla 26. Determinantes del crecimiento del remanente en el grupo HEMI, segregados por grupos de edad. ....	64
Tabla 27. Revisión sistemática sobre la recidiva del bocio multinodular tratado con tiroidectomías no totales.* ....	78

## Índice de Figuras

---

Figura 1. Algoritmo de actuación en el nódulo tiroideo. Reproducido de: <i>Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003;24(1):102-32.</i> .....	18
Figura 2. Reproducido de: <i>Cooper D S et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-213.</i> .....	19
Figura 3. Datos de seguimiento a cinco años del volumen medio del tejido del remanente tiroideo en el grupo tiroidectomía subtotal bilateral por bocio multinodular (comprobado anualmente mediante ecografía). El volumen del remanente tiroideo en los 22 pacientes con recurrencia fue significativamente mayor respecto al grupo de los 168 pacientes sin recurrencia desde los 24 a los 60 meses de seguimiento (t de Student para datos apareados; $p < 0,001$ ). Adaptado de Barczynski et al. <i>World J Surg 34(6);2010.</i> .....	32
Figura 4. Centros participantes. ....	40
Figura 5. Diagrama CONSORT del flujo de pacientes en el estudio.....	49
Figura 6. Comparación de las distribuciones de TSH de todas las determinaciones durante el seguimiento entre los grupos DUN y HEMI. Los <i>outliers</i> señalados con el número de caso.....	61
Figura 7. Evolución del volumen de los remanentes de ambos grupos (Hemitiroidectomía: HEMI TX y Dunhill: DUN) desde la primera ecografía postoperatoria (columnas “PRE”) hasta el final del seguimiento. ....	62

## ANEXO 1: Formulario de recogida de datos inicial.

ESTUDIO ESPAÑOL SOBRE EL BOCIO NODULAR UNILATERAL			
<b>Hoja de entrada de datos de la intervención inicial</b>		<b>D-1</b>	Número de Registro
<b>Filiación</b> <small>1-9</small>			
1 Nº RANDOMIZACIÓN <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>		2 GRUPO <input checked="" type="radio"/> Hemitiroidectomía <input type="radio"/> Dunhill	
3 Hospital <input style="width: 100%;" type="text"/>			4 Iniciales <input style="width: 50%;" type="text"/>
5 Sexo <input type="radio"/> Hombre <input checked="" type="radio"/> Mujer		6 Edad <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> años	7 Lugar de nacimiento <input style="width: 100%;" type="text"/>
8 Nº HISTORIA CLINICA <input style="width: 100%;" type="text"/>		9 Fecha entrada <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> día <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> mes <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> año	
<b>Antecedentes</b>			
10 Historia familiar <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		11 Historia familiar especificar <input style="width: 100%;" type="text"/>	
12 Zona Bociógena <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		13 Zona Bociógena especificar <input style="width: 100%;" type="text"/>	
14 Climaterio <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		15 Menopausia desde hace <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> años	
16 Alcohol <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Intenso		17 Tabaco <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Intenso	
18 Otros hábitos tóxicos <input style="width: 100%;" type="text"/>			
19 Anovulatorios <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		20 Beta-bloqueantes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
21 Jarabes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		22 Jarabes especificar <input style="width: 100%;" type="text"/>	
23 Sal yodada <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si			
24 Otros medicamentos <input style="width: 100%;" type="text"/>			
<b>Clínica</b>			
25 Localización del nódulo <input checked="" type="radio"/> Izquierdo <input type="radio"/> Derecho		26 Tiempo de evolución <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> meses	
27 Dolor <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		28 Disnea <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
29 Disfagia <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		30 Disfonía <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
31 Hiperfunción <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		32 Hipofunción <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
33 Otros síntomas <input style="width: 100%;" type="text"/>			
<b>Laboratorio</b>			
34 T4 Libre <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> ng/dl		35 TSH <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> µU/ml	
36 Calcemia <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> mg/dl		37 Fosfatemia <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> mg/dl	
38 Ac Anti-tiroglobulina <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> UI		39 Ac Anti-peroxidasa <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> UI	
Formulario D-1. Versión 1.2. (15-03-2008)			
CONTACTO: Sra. Arantxa Goñi. Tel 93 2483208 y FAX : 93 2483406			

**Exploraciones complementarias**

40 ECO Nódulo palpable Tamaño <input type="text"/> <input type="text"/> mm		41 ECO Nódulo palpable Características	
42 ECO Contralateral Número de nódulos <input type="text"/>		43 ECO Contralateral Tamaño del mayor <input type="text"/> mm	
44 ECO Contralateral Tamaño del menor <input type="text"/> mm			
45 ECO Contralateral Características			
46 Gammagrafía		47 Gammagrafía especificar	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
48 Resultados PAAF		Otras (especificar)	
<input type="checkbox"/> Compatible con lesión benigna <input type="checkbox"/> Tumor folicular			

**Indicación quirúrgica** (marcar todas las que proceda)

49 Por resultado de la PAAF <input type="checkbox"/>	50 Clínica local <input type="checkbox"/>	51 Hiperfunción <input type="checkbox"/>
52 A petición del paciente <input type="checkbox"/>	53 Otra (especificar) <input type="checkbox"/>	

**Intervención**

54 Fecha intervención	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	55 Duración intervención	<input type="text"/> <input type="text"/> min	56 Técnica	<input type="radio"/> Hemitiroidectomía <input type="radio"/> Dunhill <input type="radio"/> Otra (*)
57 Identificación NLR D	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	58 Identificación NLRI	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	59 Paratiroides trasplantadas 0 1 2 3 4	
59 Identificación GPSD	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	60 Identificación GPSI	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		
61 Identificación GPID	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	62 Identificación GPII	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		
64 AP peroperatoria	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	65 AP perop especificar			

\* "Otra" implica la exclusión post-randomización del caso. Se debe rellenar igualmente el formulario. Ver manual.

**Diagnóstico histopatológico definitivo**

66 Diagnóstico final nódulo
66b Diagnóstico final lóbulo contralateral (si Dunhill)

**Curso postoperatorio**

67 Hipocalcemia clínica	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	68 Calcemia mínima	<input type="text"/> , <input type="text"/> mg/dL	69 Sustitución calcio	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sólo calcio <input type="radio"/> Calcio y Vit D
70 Calcemia < 8,5 mg/dL	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	71 Fosfatemia máxima	<input type="text"/> , <input type="text"/> mg/dL	74 Fecha alta	
72 Hematoma asfixiante	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	73 Infección herida	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		
75 Observaciones					

ANEXO 2: Formulario de recogida de datos del seguimiento.

<b>ESTUDIO ESPAÑOL SOBRE EL BOCIO NODULAR UNILATERAL</b>			
<b>Hoja de entrada de datos de SEGUIMIENTO</b>		<b>S</b>	Número de Registro
<b>Filiación</b> <span style="float: right;">1-9</span>			
1 N° RANDOMIZACION <input style="width: 40px;" type="text"/>	2 GRUPO		
3 Hospital		4 Iniciales	
5 Sexo	6 Edad <input style="width: 20px;" type="text"/> años	7 Lugar de nacimiento	
8 N° HISTORIA CLINICA <input style="width: 100px;" type="text"/>		9 Fecha entrada <input style="width: 20px;" type="text"/> día <input style="width: 20px;" type="text"/> mes <input style="width: 20px;" type="text"/> año	
<b>Seguimiento</b> <span style="float: right;">76-77</span>			
76 Fecha de seguimiento <input style="width: 20px;" type="text"/> día <input style="width: 20px;" type="text"/> mes <input style="width: 20px;" type="text"/> año		77 Número de seguimiento	
<b>Datos Seguimiento</b> <span style="float: right;">76-77</span>			
Parálisis cuerda Derecha	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Parálisis cuerda Izquierda	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Disfonía sin parálisis	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Tratamiento sustitutivo con calcio	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Calcemia <input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl
Tratamiento sustitutivo con Vit D	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Fosfatemia <input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl
			iPTH <input style="width: 40px;" type="text"/> pg/dl
Tratamiento sustitutivo con Tiroxina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	TSH <input style="width: 40px;" type="text"/> µU/ml
Dosis diaria			T4Libre <input style="width: 40px;" type="text"/> ng/dl
Ac Anti TPO1:	<input style="width: 60px;" type="text"/>		UI
Ac Anti TG1:	<input style="width: 60px;" type="text"/>		UI
ECO realizada	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
El nódulo mayor crece	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	El nódulo mayor mide <input style="width: 30px;" type="text"/> milímetros
Aumenta el n° de nódulos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Ahora hay <input style="width: 30px;" type="text"/> nódulos
El remanente mide*	<input style="width: 30px;" type="text"/> x <input style="width: 30px;" type="text"/> x <input style="width: 30px;" type="text"/> milímetros		
*Altura, profundidad, y anchura en cualquier orden (para calcular el volumen)			
Observaciones: <input style="width: 100%; height: 30px;" type="text"/>			
Formulario S. Versión 30 . (15-03-2008)			
<b>CONTACTO: Sra. Arantxa Goñi. Tel 93 2483208 y FAX : 93 2483406</b>			

