

Glándulas TIROIDES Y PARATIROIDES

Órgano de difusión del
Centro de Estudios de la Tiroides y Paratiroides (C.E.T. y P.)

Rosario, noviembre 2006

Año 7, Número 15

Editor

José Luis Novelli

Prof. Adjunto Área Instrumental: Metodología de la Investigación Científica
Docente Investigador, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Rosario

Comité Editorial

José Luis Novelli
Ariel Sánchez

Ex Presidente Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología y
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Comité Científico Nacional

Oscar Brunás

Laboratorio de Patología, Rosario

Mario Echechury

Servicio de Endocrinología, Sanatorio Británico, Rosario

Marcela González García

Laboratorio de Patología, Rosario

Guillermo Juvenal

CONICET. CNEA

Julio Libman

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Rosario

Hugo Niepomniszcz

Hospital de Clínicas "José de San Martín",
Universidad de Buenos Aires

Ricardo Parma

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Rosario

Héctor A. Perinetti

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Fabián Pitoia

Hospital de Clínicas "José de San Martín",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Diego Schwarzstein

Centro de Diagnóstico Médico y Especialidades, Rosario

Alicia Gauna

Hospital "Ramos Mejía"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Comité Científico Internacional

Alfredo Antonaci

Universidad "La Sapienza". Roma, Italia

Fernando Arroyo Arellano

Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador

Cristina Belzarena

Facultad de Medicina de la Universidad de la República.
Montevideo, Uruguay

Juan R. Cassola Santana

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología,
La Habana, Cuba

Jorge Cervantes

Universidad Nacional Autónoma de México,
Hospital ABC, Ciudad de México, México.

Alberto Ferraz

Facultad de Medicina de la Universidad de San Pablo, Brasil

Hans Graf

Universidad Federal de Paraná (S.E.M.P.R.). Curitiba, Brasil

Nilton Tabajara Herter

Fundación Facultad Federal de
Ciencias Médicas de Porto Alegre, Brasil

Rinaldo Lampugnani

Div. Cirugía General Hospital de Fiorenzuola, Piacenza, Italia

José Félix Patiño

Presidente de la Academia Nacional de Medicina,
Santa Fe de Bogotá, Colombia

Felipe Plaza Fernández

Universidad San Martín de Porres, Lima, Perú
Vice-presidente de la Academia Peruana de Cirugía.

Pedro Sánchez E Ingunza

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú

Luis Soto Díaz

Universidad de Valparaíso, Hospital DIPRECA. Santiago, Chile

Esta revista ha sido incorporada a Latindex: directorio y catálogo.

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

La revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" es el órgano de difusión del Centro de Estudios de la Tiroides y Paratiroides.

Es una publicación periódica cuatrimestral. Precio por ejemplar: \$15.- en Argentina; u\$s15.- en el exterior.

Redacción y Administración: C.E.T.y P. (Centro de Estudio de la Tiroides y Paratiroides) - Avda. Pellegrini 1085 (2000) Rosario.

Tel-Fax: (0341) 482 0664 - novelli@novelli.com.ar - www.novelli.com.ar

Propietario de la publicación: José Luis Novelli

Registro de la propiedad intelectual N° 221781

ISSN 1666-2121

Edición de 2.000 ejemplares.

Glándulas
TIROIDES
Y PARATIROIDES

Órgano de difusión del
Centro de Estudios de la Tiroides y Paratiroides (C.E.T. y P.)

Rosario, noviembre 2006

Año 7, Número 15

Sumario

Contents

Artículo histórico

- Monte Arnold Greer y la Glándula Tiroides 7
Sánchez A

Historical note

- Monte Arnold Greer and the thyroid gland 7
Sánchez A

Artículo original

- Ablación con THS recombinante: un nuevo protocolo para ablación... 10
Pitoia F

Original article

- Recombinant human TSH-aided radiodine ablation: a novel protocol for ablation... 10
Pitoia F

Consensos

- Primer Consenso Argentino sobre patologías endocrinológicas. Área Tiroides 14
Gauna A
- Primer Consenso Argentino sobre patologías endocrinológicas. Área Metabolismo Fosfocálcico. Hiperparatiroidismo 31
Sánchez A

Consensus Reports

- Thyroid 14
Gauna A
- Primary Hyperparathyroidism 31
Sánchez A

Instrucciones para autores 43

Instructions for authors 43

Monte Arnold Greer y la Glándula Tiroides*

Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología de Rosario

Glánd Tir Paratir 2006; (15): 7-9

El Dr. Monte A. Greer, conocido investigador de la tiroides, falleció junto con su esposa Peggy en un accidente de auto el 22 de marzo de 2002, a los 79 años. Era miembro *senior* del cuerpo de profesores de la Universidad de Ciencias de la Salud de Oregón, ubicada en Portland, ciudad que lo había visto nacer.

En su infancia sufrió muchas fracturas. Quizá el repetido contacto con médicos haya influido en su decisión de convertirse en cirujano ortopeda. Durante el secundario mostró gran interés en química y biología. Ya en la universidad, tomó un curso en endocrinología y luego encaró un proyecto de investigación sobre el efecto de la tiroxina (T4) sobre el desarrollo de las patas en renacuajos. Este proyecto fracasó, pues todos los renacuajos murieron; Greer les había dado demasiada T4, por lo que hubo involución branquial prematura. En 1943, en plena 2ª guerra mundial, entró a la facultad de medicina de Stanford (no fue enrolado por sufrir de asma); eligió esa universidad en parte para estar más cerca de su novia Peggy, y en parte por haber sido rechazado en la facultad de medicina de su propio estado, Oregón. Completó sus estudios de medicina en 3 años y comenzó su internado rotatorio en el Hospital General de San Francisco. Su experiencia con la endocrinología había sido casi nula hasta ese momento. Pronto decidió que la cirugía no era para él, y se volcó a la clínica.

Durante el internado había visto un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Razonó que si el recuento de plaquetas aumenta durante el estrés, y siendo la ACTH una hormona de estrés, quizá la inyección de ACTH podría mejorar la PTI. Pero no completó ese proyecto de investigación. Era el momen-

to de comenzar una residencia, pero no consiguió un puesto, ya que todos estaban reservados para los médicos que regresaban luego de su destino militar. Esto lo decidió a buscar un trabajo como investigador en endocrinología. Luego de escribir y recibir varias cartas, la única que le ofrecía un puesto remunerado venía de Boston, al otro lado del país. Era del Dr. Ted Astwood, profesor de medicina en Tufts, a cargo de endocrinología en el Centro Médico de Nueva Inglaterra. Astwood era famoso por su invención de la terapia con drogas antitiroideas para el hipertiroidismo, pero Greer no tenía muchas noticias de ello. El caso es que a los 24 años marchó en auto con Peggy a Boston, ciudad que no le causó una buena impresión. Pero encontró una linda casa en el suburbio de Waltham y allí se instaló. Astwood le preguntó en qué quería trabajar, y como no le interesaba la tiroides (quizá estaba fresco en su memoria el fracaso con los renacuajos) le contó sus ideas sobre la ACTH y las plaquetas. Astwood le autorizó el proyecto. No había una preparación comercial de ACTH: tenía que obtenerla él mismo. Para eso necesitaba armar un bioensayo con ratas hipofisectomizadas. Afortunadamente recibió un regalo de la compañía Armour: una preparación activa de ACTH. Con eso, por fin, comenzó su estudio, que también tuvo resultados negativos: la hormona no aumentó el número de plaquetas. Sin embargo, facilitó la primera publicación endocrina de Greer.

A continuación colaboró activamente con un proyecto de Astwood sobre la existencia de bociógenos naturales en alimentos. Trabajando con voluntarios sanos (en su mayoría enfermeras y técnicos) y usando la captación de

Recibido para publicación: 01/06

Aceptado: 04/06

Correspondencia: Ariel Sánchez
e-mail: asanchez@cimero.org.ar

* Fuente: Sawin CT. Monte Arnold Greer and the thyroid gland: a 50-year view. *Endocrinologist* 12:477-82, 2002.

yodo radiactivo, descubrió que el nabo y la rutabaga (ambos de la familia *Brassica*) tenían clara actividad antitiroidea; el siguiente paso fue descubrir la naturaleza química de la goitrina. Más adelante se interesó en un estudio sobre la relación entre la obesidad y las hormonas sexuales, basado en la observación de que algunas mujeres obesas desarrollan amenorrea. Para conseguir un modelo animal pensaron en producir lesiones hipotalámicas en ratas: esto causó otro problema, ya que debían inventar un aparato estereotáctico *ad hoc*; como eso era muy difícil, la idea fue abandonada. A todo esto el *fellowship* de 2 años estaba por terminar. Greer inició una residencia en medicina interna de 2 años en el Hospital General de Massachusetts. Allí pudo concretar, en conjunto con Joseph Ross, una idea que se le había ocurrido hacía un año: la función tiroidea de personas normales (siempre evaluada mediante la captación de yodo radiactivo) podía casi abolirse si ingerían 65-195 mg de tiroides desecada (equivalentes a 60-180 microgramos de L-T4). También pudo demostrar que, independientemente de la duración de la ingesta de hormona tiroidea, al interrumpirse ésta la función glandular retornaba a lo normal, en la mayoría de las personas, a las 2 semanas. Aunque esto ahora nos resulta obvio, nadie lo había probado hasta entonces.

Con 11 artículos publicados, luego de su primer año de residencia médica volvió al Servicio de Astwood para hacer un *fellowship* postdoctoral, financiado por el Instituto Nacional del Cáncer. El tema de su proyecto era estudiar el efecto de lesiones hipotalámicas sobre la función gonadal, y también sobre la función tiroidea. De nuevo tropezó con el problema de desarrollar un aparato estereotáctico. El taller fue el sótano de la casa de Astwood, donde éste mismo acabó por hacer el equipo. Las primeras ratas intervenidas engordaban, pero no perdían el estro. Greer se concentró en los efectos tiroideos, y allí sí los experimentos dieron sus frutos. El método consistía en dar propiltiouracilo (PTU) a las ratas para que desarrollaran bocio. Las ratas hipofisectomizadas tratadas con PTU no lo desarrollaban pues carecían de TSH. Como las ratas con lesiones hipotalámicas (pero con pituitaria intacta) tam-

poco hacían bocio bajo PTU, la conclusión fue que el hipotálamo controlaba la secreción pituitaria de TSH.

Durante los años de la guerra de Corea, Greer fue a Washington a trabajar en los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Expandió a ratones sus experiencias en ratas con lesiones hipotalámicas selectivas. Mostró que el bocio difuso en humanos podía tratarse con hormona tiroidea, y que este enfoque era útil también en algunos casos de bocio nodular (aunque esto había sido ensayado a fines del S. XIX, había caído en el olvido). Las regulaciones en los NIH resultaban demasiado incómodas para Greer, que decidió seguir su carrera en la Administración de Veteranos. Ya había arreglado para trabajar en Nueva York e incluso había comprado allí una casa, cuando un ex-compañero de la Universidad de Boston lo llamó desde California, de modo que se convirtió, casi sin pensarlo, en jefe del servicio de Radiosótopos del Hospital de Veteranos de Long Beach. Trabajando allí con pacientes portadores de la enfermedad de Graves, en algún artículo sugirió que en esta entidad había un exceso de TSH, lo que eventualmente se descartó.

A los 33 años se hizo cargo como jefe de la división de Endocrinología de la Universidad de Ciencias de la Salud de Oregón. Continuó con sus estudios hipotalámicos en relación con el control no sólo de la función tiroidea sino con el de la suprarrenal. Ganó reconocimiento nacional, recibió varias distinciones, y llegó a ser Presidente de la Asociación Americana de Tiroides (ATA).

En un estudio interesante, pensó que un precursor de la goitrina, la progoitrina, podría ser usado para tratar el bocio tóxico, con la ventaja sobre el PTU de que podía administrarse una sola vez al día, mientras que el PTU requería administración cada 8 horas. Hizo el estudio testigo apropiado, y suministró tanto progoitrina como PTU una vez cada 24 horas: lo sorprendente fue que un número alto de pacientes mejoraron con PTU. De modo que halló una nueva manera de administrar este anti-tiroideo, aunque no llegó a cambiar la arraigada costumbre de darlo en 3 tomas diarias. Finalmente abandonó la idea de patentar la progoitrina.

Durante sus estudios fisiológicos, descubrió que la perfusión de células pituitarias con agua causaba picos de secreción de LH, mientras que la solución salina hiperosmolar provocaba inhibición de la misma. Lo mismo pasaba con la prolactina, la TSH, la GnRH y la TRH. El fenómeno es real, pero aún no tiene una explicación válida.

Hacia el final de su carrera de investigador se interesó en la historia de su profesión. Colaboró en una biografía de Astwood, y trabajó en el Comité de Historia y Archivos de la ATA.

Hemos delineado someramente las contribuciones, muchas veces origen de controversias, de este hombre afable, capaz de atraer la atención de los que le rodeaban y hacerlos pensar.

Ablación con TSH recombinante

Un nuevo protocolo para ablación de remanentes tiroideos postquirúrgicos luego de la administración de TSH Recombinante (rhTSH) en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: Resultados iniciales de un estudio prospectivo

Fabián Pitoia*, Elías El Tamer**, Eugenia Salvai*, Hugo Niepomniszcze*

* División Endocrinología - Hospital de Clínicas UBA; ** Centro de Medicina Nuclear CNEA-UBA; Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Glánd Tir Paratir 2006; (15): 10-13

Resumen

Para efectuar la ablación postoperatoria con rhTSH generalmente es necesario confirmar que la tiroidectomía fue casi completa, ya que una dosis elevada de radioyodo podría originar una tiroiditis actínica del remanente, por lo que sería necesario emplear 2 kits de rhTSH. Nosotros proponemos un esquema alternativo para ablación con el uso de un único kit (2 ampollas) de rhTSH. Para ello hemos evaluado la eficacia de la ablación luego del empleo de este protocolo en 2 pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides.

Palabras clave: TSH recombinante, cáncer, tiroides, ablación.

Summary

Recombinant human TSH-aided radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): A novel protocol to detect thyroid remnant before the radioiodine dose.

In order to perform rhTSH-aided thyroid remnant ablation (TRA) after surgery, it is generally necessary to confirm that the total thyroidectomy has been almost complete. Otherwise, a high radioiodine dose might be hazardous due to the possibility of thyroid remnant actinic thyroiditis. Considering this, it would be necessary to use two rhTSH kits (one for diagnostic purposes and the other one to administer the ¹³¹I dose). In this study, we propose an alternative protocol for TRA after the use of one kit of rhTSH in two patients to evaluate the efficacy of such a protocol.

Key words: recombinant human TSH, cancer, thyroid, ablation.

Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) que incluye a las variedades papilar y folicular, presenta un pronóstico excelente luego del tratamiento inicial, que habitualmente incluye la tiroidectomía total y la ablación con radioyodo de los remanentes tiroideos post quirúrgicos¹. Para la administración del radioyodo es necesario obtener un nivel adecuado de captación por el tejido tiroideo remanente, canceroso o no, luego de la cirugía, o por los focos metastáticos. Para lograr este objetivo es necesario suspender la terapia hormonal supresiva tiroidea

(THST), la cual se logra generalmente por la administración de dosis suprafisiológicas de levotiroxina. La suspensión del tratamiento con hormona tiroidea determina una elevación progresiva de los niveles endógenos de TSH. La mayoría de los investigadores consideran que el valor necesario para lograr este estímulo del tejido tiroideo se logra luego de 4 a 6 semanas de suspensión de la THST (niveles de TSH superiores a 25 mUI/L)^{2,3}. La suspensión de la levotiroxina puede estar asociada con signos y síntomas de hipotiroidismo severo, el cual generalmente es pobremente tolerado. El uso de rhTSH evita la suspensión de la THST, a la vez que permite de manera eficaz realizar el seguimiento de los pacientes con CDT.

Debido a la disponibilidad de esta droga, en

Recibido para publicación: 04/06

Aceptado: 10/06

Correspondencia: Fabián Pitoia
e.mail: fpitoia@intramed.net

el período comprendido desde 1997 hasta 2004 más de 30 centros alrededor del mundo presentaron más de 400 pacientes con CDT a los que se les administró rhTSH antes de una dosis de RI para ablación de remanentes normales, o para el tratamiento de enfermedad local o metastática. Recientemente, Luster y col.⁴ analizaron y resumieron los datos presentados en la bibliografía hasta el momento con respecto al uso de la rhTSH como adyuvante terapéutico en el CDT.

Para efectuar la ablación postoperatoria con rhTSH generalmente es necesario confirmar que la tiroidectomía total fue casi completa, ya que una dosis elevada de radioyodo podría originar una tiroiditis actínica del remanente, por lo que sería necesario emplear 2 kits de rhTSH, uno para realizar el estudio diagnóstico y el otro para administrar la dosis ablativa.

Realizamos este estudio con el objeto de proponer un esquema alternativo para ablación con el uso de un único kit (2 ampollas) de rhTSH y evaluar la eficacia de la ablación luego del empleo de este protocolo.

Sujetos y Métodos

Hasta el momento, se incluyeron dos pacientes de sexo femenino con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides estadio I, de 24 y 78 años de edad, respectivamente.

Luego de la tiroidectomía total, se inició terapia de reemplazo con triyodotironina 40 ug/día. Esta terapia se continuó hasta 2 días después de la administración de la dosis ablativa de I¹³¹ cuando se inició el tratamiento con levotiroxina. Con el resultado de la anatomía patológica confirmando la presencia de neoplasia, se inició una dieta con bajo contenido en yodo 10 días antes de la administración de la dosis de radioyodo. Se administró 0,9 mg de rhTSH (Thyrogen®) por vía intramuscular el primer día (Día 1), se repitió una nueva dosis de 0,9 mg de rhTSH el Día 2. El mismo día 2, cada paciente recibió una dosis trazadora de I¹³¹ de 100 µCi. Al tercer día se efectuó el centellograma tiroideo (Fig. 1). Al comprobarse la presencia de pequeños remanentes posquirúrgicos en el lecho tiroideo, se administró inmediatamente después, una dosis ablativa de radioyodo de 100 mCi en ambos pacientes. Se

determinó el nivel de tiroglobulina (Tg) en el Día 5. A la semana de administrada la dosis ablativa de I¹³¹, se realizó un rastreo corporal total (RCT) (Fig. 2).

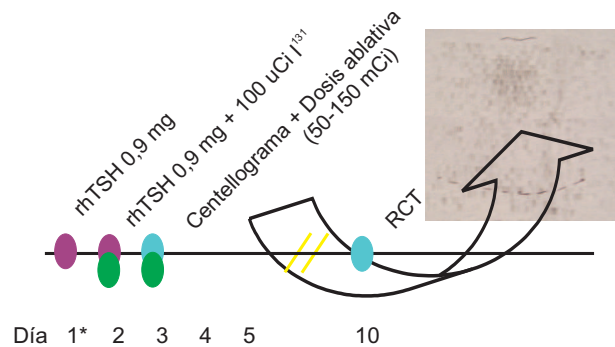


Figura 1: Protocolo empleado para ablación posquirúrgica utilizando TSH recombinante (rhTSH). Centellograma tiroideo luego de la administración de 100 µCi de radioyodo en la primer paciente demostrando captación en el lecho tiroideo. RCT: rastreo corporal total.

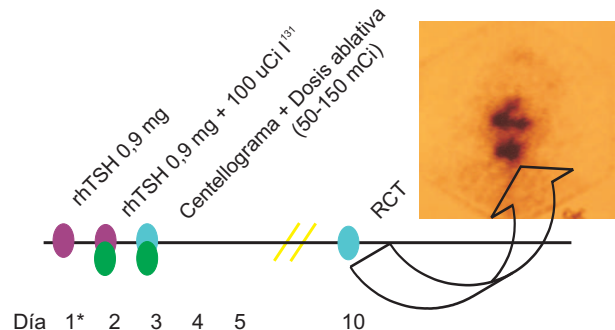


Figura 2: Protocolo empleado para ablación posquirúrgica utilizando TSH recombinante (rhTSH). Rastreo corporal total (RCT) luego de la administración de 100 µCi en la primer paciente confirmando la captación en el lecho tiroideo.

Resultados

Los niveles de Tg estimulados fueron de 3 y 1,2 ng/ml, respectivamente. El centellograma tiroideo inicial demostró la presencia de pequeños restos tiroideos en el lecho que fue confirmada posteriormente con el RCT luego de la administración de la dosis ablativa de radioyodo (100 mCi I¹³¹). Un nuevo RCT luego de 100 mCi I¹³¹, administrado luego de rhTSH entre 6 y 8 meses después, confirmó la eficacia de la ablación postquirúrgica con radioyodo en am-

bos casos. El nivel estimulado de Tg en ese momento fue indetectable, por lo que se consideró que ambos pacientes se encontraban libres de enfermedad.

Discusión

En la experiencia publicada hasta el momento, la ablación luego de la administración de rhTSH ha sido eficaz en la mayoría de los casos cuando se utilizaron dosis iguales o superiores a 30 mCi⁵⁻¹².

Recientemente, Pacini y col.¹³ presentaron los resultados del primer estudio prospectivo, randomizado y multicéntrico luego de la administración de 100 mCi en 2 situaciones: después de rhTSH o luego de la suspensión de la terapia hormonal de reemplazo tiroidea. Los resultados publicados demostraron que los porcentajes de ablación fueron similares en ambas situaciones. Sin embargo, Pacini y col.⁸ previamente, habían demostrado que una dosis estándar de 30 mCi de I¹³¹ era menos efectiva para ablacionar remanentes tiroideos cuando los pacientes fueron preparados con rhTSH (54%) que cuando fueron preparados luego de la suspensión hormonal (84%). Estos autores explicaron esta diferencia debido al *clearance* acelerado del radioyodo observado habitualmente en los pacientes eutiroideos, lo que seguramente llevaría a una disminución del efecto terapéutico del yodo radioactivo en estos casos. Nosotros pensamos que la razón principal para tal diferencia podría tener que ver con el contenido de yodo orgánico presente en la hormona sintética de levotiroxina. Este yodo orgánico competiría con el radioyodo y podría disminuir su eficacia. Es por ello que cuando utilizamos una dosis de radioyodo luego de rhTSH rotamos la levotiroxina por T₃ aproximadamente 1 mes antes, debido a que esta última posee un menor contenido de yodo estable que el de la levotiroxina. Probablemente, esto lleve a una mayor captación por el remanente tiroideo y por ende, a una mejor ablación del mismo¹⁴. Siguiendo esta misma lógica, Bárbaro y col.⁹ administraron una dosis ablativa de 30 mCi y compararon a dos grupos similares de pacientes. Los pacientes que recibieron la ablación luego de rhTSH, discontinuaron la terapia con levotiroxina desde el día antes de la primera inyec-

ción de rhTSH hasta el día de la administración de la dosis terapéutica. La yoduria fue significativamente menor que la observada en 16 pacientes que recibieron Thyrogen® para uso diagnóstico y comparable a la observada en los pacientes hipotiroideos. En el seguimiento, el éxito de la ablación fue similar en ambos grupos (rhTSH e hipotiroideos), una diferencia importante considerando el estudio de Pacini⁸. Por otro lado, se ha demostrado una mayor permanencia del radioyodo en los remanentes y menor efecto sistémico luego de realizar estudios dosimétricos después del uso de rhTSH¹⁵. Toda esta evidencia sugiere que la dosis de radioyodo necesaria para ablacionar correctamente los remanentes postquirúrgicos no debiera ser superior a la que se requiere en el estado hipotiroideo, como también lo hemos demostrado en algunas de nuestras investigaciones¹⁶⁻¹⁷.

En conclusión, la ablación postoperatoria luego de la administración de rhTSH parece ser una modalidad efectiva. El uso de este novedoso protocolo que combina centellograma y administración posterior de una dosis terapéutica tras la administración de rhTSH evitaría la necesidad de utilizar 2 *kits* para llevar a cabo la ablación, permitiendo disminuir los costos asociados con su uso, a la vez que mejoraría notablemente la calidad de vida de los pacientes con CDT.

Bibliografía

1. Schlumberger MJ. "Papillary and follicular thyroid carcinoma". *N Engl J Med* 1998; 338:297-306.
2. Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. "Influence of triiodothyronine withdrawal time on ¹³¹I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; 50:734-739.
3. Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Gardet P, Lumbruso J, Parmentier C, Tubiana M. "Relationship between thyrotropin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 57:148-151.
4. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F. "rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review". *Endocrine Related Cancer* 2005; 12:49-64.
5. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, et al. "Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin". *Thyroid* 2001; 11:865-9.
6. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, et al. "A retrospective review of the effectiveness of recombinant hu-

- man TSH as preparation for radioiodine thyroid remnant ablation (brief communication)". *J Nucl Med* 2002; 43:1482-8.
7. Berg G, Lindstedt G, Suurkula M, Jansson S. "Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH)". *J Endocrinol Invest* 2002; 25:44-52.
 8. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. "Ablation of thyroid residues with 30 mCi ¹³¹I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4063-8.
 9. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. "Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4110-5.
 10. Kovatcheva RD, Hadjieva TD, Kirilov GG & Lozanov BS. "Recombinant human TSH in radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer". *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2004; 7:13-9.
 11. Rizzo L, Sala M, Niepomnisczce H. "TSH recombinante humana: su valor en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides". En: Novelli JL, Sanchez A. *Seguimiento en el cáncer de tiroides*. UNR Editora. 2005:257-268.
 12. Pitoia F, Tamer EE, Schere DB, Passerieu M, Bruno OD, Niepomnisczce H. "Usefulness of recombinant human TSH aided radioiodine doses administered in patients with differentiated thyroid carcinoma". *Medicina (Buenos Aires)*. 2006; 66:125-30.
 13. Pacini F, Ladenson P, Schlumberger M, et al. "Preparation with thyrotropin alfa is equivalent to thyroid hormone withdrawal as preparation for thyroid remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma". *Turk J Endocrinol Metab* 2004; 8:21.
 14. Pitoia F, Degrossi OJ, Niepomnisczce H. "Why should the radioiodine dose be different in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human TSH?". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:924; author reply: 924-5.
 15. Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, et al. "Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1371-7.
 16. Pitoia F, El Tamer E, Zanchetta MB, Danilowicz K, Lucas S, Niepomnisczce H. "Niveles séricos de TSH luego de la administración de TSH recombinante en un paciente con carcinoma diferenciado de tiroides e insuficiencia renal terminal". *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2006; 43 (2):83-89.
 17. Pitoia F, El Tamer E, Salvai ME, Zanchetta MB, Niepomnisczce H. "Comparison of whole body scans (WBS) uptakes after the administration of therapeutic radioiodine doses in patients with metastatic thyroid cancer prepared firstly after thyroid hormone withdrawal and then by using rhTSH". *Thyroid* 2006; 16 (9):901-2.

Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas*

Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología

Coordinador General: Dr. Oscar Levalle

Glánd Tir Paratir 2006; (15): 14-30

ÁREA TIROIDES

Coordinadora: Dra. Alicia Gauna

PANEL DE EXPERTOS: **Buenos Aires:** Marcos Abalovich, Alicia Gauna, Silvia Gutiérrez, Alicia Lowenstein, Hugo Niepomnische, Ana Orlandi, Marta Schnitman, María del Carmen Silva Croome; **Córdoba:** Alejandra Gerez, Mirta Miras, Gustavo Ortiz; **Mendoza:** Eduardo Pusiol, Jorge Rezzónico; **Rosario:** Ricardo Parma.

MESA 1. TRATAMIENTO DEL BOCIO NODULAR Y POLINODULAR NO TÓXICO BENIGNO EUTIROIDEO

Alejandra Gerez, Ana Orlandi, Jorge Rezzónico, Marta Schnitman y María del Carmen Silva Croome (*en representación del Panel de Expertos*)

Introducción

La patología nodular tiroidea en la población general es frecuente con una prevalencia de alrededor del 5% cuando es diagnosticada por palpación¹. La misma detectada por ecografía aumenta de 19 a 67%². Dicha prevalencia varía según el área geográfica estudiada dependiendo de la yodosuficiencia, así como de otros factores ambientales. Su frecuencia es mayor en el sexo femenino, y aumenta con la edad.

La mayoría de estos nódulos son benignos, siendo la punción aspiración con aguja fina el método más sensible y específico para el diagnóstico diferencial entre patología benigna y maligna³. El objetivo de este consenso es evaluar los lineamientos para el tratamiento y seguimiento de nódulos tiroideos únicos y múltiples benignos eutiroideos.

Control, no tratamiento

A) Indicaciones

Existen controversias acerca de las ventajas del control sin tratamiento comparado con el tratamiento inhibitorio con LT4 en bocios nodulares y polinodulares eutiroideos. No existe acuerdo sobre la utilidad de indicar tratamiento inhibitorio en todos los pacientes. Las evidencias de múltiples trabajos randomizados controlados y varios metaanálisis, sugieren que el tratamiento con levotiroxina para alcanzar niveles subnormales de TSH tendría utilidad en áreas yododeficientes⁴. Contrariamente, en áreas yodosuficientes los datos son menos categóricos. Las guías de la ATA y de la AACE, ambos de febrero de 2006, no recomiendan el tratamiento supresivo con L-T4 en forma rutinaria, argumentando que con el control sin tra-

* Parte del Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas, organizado por la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. El encuentro de expertos se realizó en Valle Hermoso (Córdoba) en junio de 2006, con la Coordinación general del Dr. Oscar Levalle. Reproducido por cortesía de la *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, que publicó los Consensos en su vol. 43, N° 3 (2006).

tamiento se obtienen similares resultados y se evitarían los efectos deletéreos de un eventual hipertiroidismo subclínico^{5,6}.

Sin embargo, esto no es absoluto. Hay evidencias que avalarían la implementación del tratamiento con L-T4 para intentar la reducción del tamaño nodular, prevenir su crecimiento y evitar la aparición de nuevos nódulos^{7,8}.

Recomendaciones: debido a la falta de evidencias concluyentes, este panel considera que:

1) La conducta expectante (control sin tratamiento) estaría indicada en las siguientes situaciones:

- Pacientes con TSH < 0,5 ó 1 mUI/L (en disenso)
- Intolerancia o negativa del paciente a recibir hormona tiroidea
- Pacientes cardiópatas
- Nódulos autónomos con TSH normal
- Nódulos que han permanecido estables sin tratamiento durante más de 5 años⁹

2) Conducta expectante preferencial en las siguientes situaciones:

- Incidentalomas < 10 mm sin factores de riesgo¹⁰
- Pacientes añosos.

B) Seguimiento

Este panel recomienda:

a) Control clínico cada 3-6 meses. Advertir al paciente que concurra a la consulta ante la aparición de síntomas locales (aumento del tamaño, dolor, síntomas compresivos, etc.) o ante la aparición de síntomas de disfunción o embarazo.

Remarcamos la importancia de la palpación tiroidea y del cuello para la detección y control de cambios semiológicos.

b) Laboratorio:

• Determinación de TSH cada 4-12 meses o ante la presencia de síntomas o signos de disfunción

• De acuerdo al criterio del médico tratante podría incluirse el dosaje de T4 total / T4 libre

• Si en la evolución la TSH se inhibe, se aconseja determinación de T4 y T3 (totales o libres)

• Si en la evolución la TSH está aumentada, se aconseja determinación de T4 total / T4 libre.

c) Imágenes:

• Control ecográfico semestral de alta resolución los primeros 12-24 meses; luego de este tiempo, ecografía anual. Considerando la varia-

ción operador dependiente, se aconseja en lo posible realizarla en las mismas condiciones

• Ante una TSH inhibida solicitar captación y centellograma tiroideo

• Si hay síntomas compresivos o sospecha de compresión a estructuras vecinas solicitar Rx cuello con relleno esofágico, TAC o RNM.

d) Repunción:

• En el seguimiento de patología benigna debería repetirse el procedimiento en una a dos oportunidades adicionales para confirmar el patrón citológico de benignidad

• La repunción es aconsejada ante la presencia de cambios clínicos o ecográficos sospechosos¹¹, recurrencia quística¹² y/o aparición de nuevos nódulos en aquellos nódulos que tengan un tamaño que justifique el estudio citológico.

C) ¿Cuándo cambia la conducta?

a) Ante la aparición de cambios clínicos (crecimiento, dolor, disfonía, tos permanente, adenopatías regionales, aumento de consistencia, etc.).

b) Ante la aparición de cambios ecográficos (bordes irregulares, halo incompleto, microcalcificaciones, presencia de adenopatías, aparición de nuevos nódulos, etc.).

El panel recomienda que en presencia de alguno de estos cambios se solicite repetición de PAAF. Uno de los panelistas aconseja la realización de Ecodoppler color para evaluar la vascularización intranodular.

Frente al hallazgo de una TSH inhibida en algún momento de la evolución, confirmar hipertiroidismo subclínico o clínico y proceder al tratamiento si corresponde.

Tratamiento con hormona tiroidea

A) Indicaciones

Las consideraciones en relación a la indicación o no de tratamiento inhibitorio con L-T4 y las evidencias sobre la efectividad del mismo han sido ya mencionadas en el punto 1.

El panel considera que el tratamiento con hormona tiroidea debería ser preferencialmente indicado:

• En presencia de anticuerpos antitiroideos positivos

• Si la TSH está en rango normal alto

• Pacientes jóvenes sin evidencia de autonomía¹³

• En áreas iododeficientes⁴.

B) Contraindicaciones

- Pacientes con contraindicación cardiológica para recibir L-T4 (contraindicación absoluta)
- Añosos y pacientes con osteoporosis severa (contraindicación relativa).

C) Dosis

El panel recomienda la indicación de dosis crecientes de LT4 titulada para cada paciente con el objetivo de mantener niveles de TSH entre 0,2 y 0,5 μ UI/mL.

D) Tiempo de tratamiento

La literatura aconseja que el tiempo de tratamiento no debería ser menor de seis meses ni mayor de 24 meses¹⁴.

Este panel considera que el mismo podría mantenerse según la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.

Se considera respuesta satisfactoria a la disminución de tamaño nodular (50% o más), y/o la no aparición de nuevos nódulos. En cuanto a nódulos que permanecen estables bajo tratamiento, la opinión sobre mantener o no el tratamiento no es unánime.

E) Seguimiento

El panel recomienda:

a) Control clínico una vez iniciado el tratamiento a los 30-45 días (buscar síntomas o signos de efectos adversos)

- Segundo control entre 60 y 90 días
- Ulteriores controles cada 3-6 meses.

b) Laboratorio:

• Determinación de TSH y T4 total / T4 libre entre 45 y 120 días después del inicio del tratamiento

- Si la TSH está en el rango deseado con T4 normal, seguimiento cada 4-6 meses
- Si se debe modificar dosis de T4, volver al esquema inicial.

c) Imágenes:

• Control ecográfico semestral los primeros 12-24 meses; luego de este tiempo, ecografía anual. Considerando la variación operador dependiente, se aconseja dentro de lo posible realizarlo en las mismas condiciones

• En caso de producirse inhibición de TSH con bajas dosis de LT4, y ante sospecha de autonomía, pedir captación y centellograma tiroideo bajo inhibición.

d) Repunción:

Se siguen las mismas pautas del punto 1¹².

F) ¿Cuándo cambia de tratamiento?

- Ante cambio citológico a sospechoso o maligno
- Ante aparición de intolerancia a LT4
- Si se produce crecimiento nodular bajo tratamiento
- Aparición de adenopatías y/o signos clínicos de sospecha de malignidad
- Ante la aparición de autonomía
- En un paciente que abandonó tratamiento y permaneció estable varios años, optar por control.

Tratamiento quirúrgico

A) Indicaciones

El panel recomienda en coincidencia con la literatura que la cirugía estaría indicada en las siguientes situaciones:

- Cambios a citología sospechosa o maligna
- Cambios clínicos sospechosos (nódulo de crecimiento rápido, aparición de adenopatías, dureza, fijación a tejidos vecinos, compresión de vías aéreas, etc.)
- Quiste recidivante
- Bocio con prolongación endotorácica demostrada por TAC sin contraste y/o RMN con contraste con gadolinio
- Razones cosméticas
- Autonomía tiroidea en nódulos > 4 cm. En opinión de uno de los integrantes de la mesa, el tamaño no es criterio absoluto de cirugía ya que no invalida el uso previo de I¹³¹ y evaluar la respuesta (dado que no impide cirugía posterior)
- Ecodoppler con vascularización intranodular, descartada autonomía (en disenso).

B) Contraindicaciones

- Riesgo quirúrgico elevado
- Negativa del paciente

En el caso de no disponer de equipo quirúrgico experimentado en cabeza y cuello, derivar al paciente a un centro especializado.

C) Tratamiento posterior

La literatura al respecto es controvertida^{15,16}.

Algunos integrantes de la mesa coinciden en el tratamiento preventivo posquirúrgico con LT4

a fin de intervenir sobre el único factor de crecimiento que a la fecha es factible controlar. Esto no invalida que según criterio del médico tratante, con TSH normal pueda observarse. Otros panelistas no recomiendan el tratamiento sistemático con LT4 (en disenso).

El panel obviamente coincide en mantener las mismas recomendaciones del punto 1 para control postquirúrgico sin tratamiento.

En el caso de BPNNT la extensión de la cirugía marcará la necesidad de tratamiento con LT4 posterior y la dosis a administrar.

Las indicaciones, contraindicaciones, dosis y pautas de seguimiento clínico, ecográfico y de laboratorio siguen los lineamientos del punto 2.

Se agrega recomendación de control de metabolismo fosfo-cálcico y lesión recurrencial según normas para pacientes tiroidectomizados.

Respecto a la duración del tratamiento, el mismo se continuará en la medida que no aparezcan contraindicaciones a LT4.

Tratamiento con yodo radioactivo

A) Indicaciones

En la literatura europea, el yodo radiactivo es utilizado en pacientes con bocios uni o poli nodulares con y sin evidencias de autonomía^{17,18}. La desventaja de este tratamiento es la imposibilidad de obtener citología e histología en bocios grandes y con prolongación endotorácica. Otra de las objeciones es que el I¹³¹ actuaría en BPN sobre tejido captante y no en masas con captación ausente. Por ello se ha propuesto que el tratamiento del BPNNT con I¹³¹ puede verse favorecido con la administración previa de dosis bajas de TSH humana recombinante, la cual aumenta la efectividad del mismo, permitiendo disminuir la dosis de I¹³¹ administrada¹⁹.

El panel recomienda que podría indicarse tratamiento con I¹³¹ en:

- Pacientes con nódulos autónomos con TSH inhibida y con TSH dentro del rango normal. Cabe destacar que esta última situación es frecuente en algunas áreas, particularmente yododeficientes, y no en otras. La opinión de la mesa estuvo dividida entre administrar la dosis bajo inhibición o no del parénquima sano (si prima el objetivo de eliminar focos de autonomía y no disminuir tamaño global).

- En pacientes añosos y/o con contraindicación quirúrgica.

Se aconseja realizar interconsulta previa al cardiólogo para prevención de complicaciones cardiológicas post-dosis terapéutica.

En pacientes con bocios con prolongación endotorácica y/o compresión de tejidos vecinos, no hay consenso en la literatura sobre beneficios del tratamiento radiante. Uno de los integrantes del panel considera importante remarcar que la administración de I¹³¹ puede aumentar el tamaño del bocio y provocar fenómenos compresivos (especialmente si se aplica rhTSH). Si hay ese riesgo (por ejemplo si hay compromiso traqueal) se debe internar al paciente.

Los restantes integrantes del panel no dan recomendaciones sobre este punto.

B) Contraindicaciones

- Embarazo
- Lactancia

La presencia de captaciones ausentes o bajas, constituyen una limitación para la indicación del tratamiento.

C) Seguimiento

En caso de que se efectúe el tratamiento con I¹³¹ recomendamos:

a) Control clínico:

- Luego de finalizado el aislamiento, a las 3 semanas

- Posteriormente trimestral durante el primer año.

b) Laboratorio:

- Determinación de TSH a los 3-6 meses según clínica

- Si aparecen evidencias de hipertiroidismo autoinmune, solicitar TRAb y hormonas tiroideas²⁰.

c) Imágenes:

- Ecografía a los 6 meses y según evolución posterior

- Captación y centellograma con I¹³¹ de 6 a 12 meses post DT

- En BPNNT agregar TAC y/o RMN de cuello y tórax de 6 a 12 meses post DT cuando la ecografía no aporte la información suficiente (ejemplo: bocios con prolongación endotorácica).

REFLEXIÓN FINAL

En la bociogénesis están involucrados dis-

tintos mecanismos fisiopatológicos. Los tratamientos disponibles para la patología nodular benigna no son etiológicos, a excepción de un porcentaje de nódulos que dependen de TSH. Es por ello que en las encuestas la proporción de profesionales que en la práctica optan por control, tratamiento con LT4 o cirugía es similar. Pensamos que además de las recomendaciones previas es fundamental consensuar con el paciente cuál es el tratamiento adecuado para cada uno.

Bibliografía

- Hegedus L. "Clinical practice: the thyroid nodule". *N Engl J Med* 2004; 351:1764-1771.
- Tan G, Gharib H. "Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging". *Ann Intern Med* 1997; 126:226-231.
- Gharib H. "Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect". *Mayo Clin Proc* 1994; 69:44-49.
- La Rosa G, Ippolito A, Lupo L, et al. "Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics". *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4385-4387.
- Cooper D, Doherty G, Haugen B, et al. "Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer". *Thyroid* 2006; 16:109-142.
- AACE/AME Guidelines. "American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules". *Endocr Pract* 2006; 12:63-102.
- Zelmanovitz F, Genro S, Gross J. "Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses". *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3881-3885.
- Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, et al. "Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules". *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:780-783.
- Kuma, K, Matsuzaka F, Kobayashi A, et al. "Outcome of long standing solitary thyroid nodules". *World J Surg* 1992; 16:583-587.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. "Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-1946.
- Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. "Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: Critical evaluation of long-term follow-up". *Thyroid* 2005; 15:274-278.
- Gharib H, Goellner J, Zinsmeister A, Grant C, van Heerden J. "Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: the problem of suspicious cytologic findings". *Ann Intern Med* 101:25-28; 1984.
- Rezzonico J, Bossa N, Rezzonico M, Pusiol E. "Evaluación ecográfica de la respuesta al tratamiento con levotiroxina sódica en mujeres adultas con bocio uninodular. Influencia de la disminución de TSH. Valor predictivo de los resultados de laboratorio y de las características nodulares". *Rev Arg Endocrinol Metab* 1998; 35:3-12.
- Brenta G, Schnitman M, Fretes O, et al. "Comparative efficacy and side effects of the treatment of euthyroid goiter with levo-thyroxine or triiodothyroacetic acid". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5287-5292.
- Gharib H, Mazzaferri E. "Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease". *Ann Intern Med* 1998; 128:386-394.
- Fogelfeld L, Wiviott M, Shore-Freedman E, et al. "Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions". *N Engl J Med* 1989; 320:835-840.
- Hegedus L, Hansen B, Knudsen N, Hansen J. "Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre". *Brit Med J* 1988; 297:661-662.
- Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen J. "Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre". *Brit Med J* 1993; 307:828-832.
- Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, et al. "Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2775-2780.
- Nygaard B, Knudsen J, Hegedus L et al. "Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side effect of ¹³¹I treatment in patients with nontoxic goiter". *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2926-2930.

MESA 2. CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

Alicia Gauna, Silvia Gutiérrez, Mirta Miras, Hugo Niepomnische y Ricardo Parma (en representación del Panel de Expertos)

Definir bajo y alto riesgo: en inicio y evolución ¿cambia?

Bajo y alto riesgo de muerte son estableci-

dos por el TNM, estadificación utilizada por los integrantes de este consenso^{1,2}.

CARCINOMA DE TIROIDES - TNM

T: Tumor primario

Tx: No puede ser determinado

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor menor a 2 cm limitado a la glándula tiroides

T2: Tumor mayor de 2 cm pero menor de 4 cm de diámetro mayor, limitado a la glándula tiroides

T3: Tumor mayor de 4 cm limitado a la glándula tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima

T4a: Tumor de cualquier tamaño que invada el tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente

T4b: Tumor que invade la fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastinales

N: Ganglios linfáticos regionales

Nx: No puede ser determinado

N0: No hay evidencia de metástasis ganglionares

N1: Metástasis ganglionares regionales

N1a: Metástasis a ganglios pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos

N1b: Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o mediastinales superiores.

M: Metástasis a distancia

Mx: No puede ser determinado

M0: No hay evidencia de metástasis

M1: Metástasis a distancia

Esta estadificación se define con la finalización del barrido post ablación. Se consideran

bajo riesgo de muerte a los estadios 1 y 2, y alto riesgo a los estadios 3 y 4.

CDT - ESTADIFICACIÓN

Menor de 45 años

Estadio I: Cualquier T Cualquier N M0

Estadio II: Cualquier T Cualquier N M1

45 años o mayores

Estadio I: T1 N0 M0

Estadio II: T2 N0 M0

Estadio III: T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Estadio IV A: T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M

T2 N1b M0

T3 N1b M0

Estadio IV B: T4b Cualquier N M0

Estadio IV C: Cualquier T Cualquier N M 1

El carcinoma diferenciado tiroideo en los pacientes pediátricos tiene un comportamiento tanto más agresivo cuanto menor es la edad. Los tumores más agresivos se desarrollan hacia los 2 a 4 años de edad³.

Cabe remarcar que en los niños la menor edad al diagnóstico del CDT se relaciona con peor pronóstico³.

Debe tenerse en cuenta que esta estadificación no es absoluta y un porcentaje de los pacientes jóvenes con bajo riesgo de muerte, obitan por la enfermedad.

Paralelamente a esto, es fundamental definir Bajo y Alto riesgo de recurrencia/persistencia.

Este consenso considera como sistema de estadificación el TNM y que el concepto de riesgo de recurrencia/persistencia debe adecuarse a la etapa de seguimiento, dado que se deben tener en cuenta otros parámetros. El grado de riesgo puede cambiar durante la evolución.

a) Hasta la ablación con I¹³¹ sólo cuentan las variables del tumor y del tratamiento inicial (tiroidectomía total con vaciamiento de los ganglios de la línea media –nivel VI–, Dosis Ablativa de I¹³¹).

Bajo Riesgo: tumor < 2 cm con resección macroscópica total, sin invasión local ni vascular, sin M locales o a distancia y del tipo histológico de bajo riesgo (papilar clásico y folicular mínimamente invasivo)

Riesgo Intermedio: tumor de 2-4 cm, con invasión local microscópica o del tipo agresivo (*tall cell*, columnar, insular) o invasión vascular

Alto Riesgo: tumor > 4 cm o sin resección macroscópica completa o con invasión local o vascular o con M local o a distancia o del tipo histológico agresivo.

- En microcarcinomas, el tamaño > 0,8 cm y la invasión capsular tiroidea deben considerarse como signos de mayor riesgo.

b) Post-ablación, en el primer año, se tienen en cuenta otras variables: la ecografía de partes blandas de cuello, la tiroglobulina bajo inhibición y estímulo y eventualmente el RCT.

El paciente de bajo riesgo de recurrencia se mantendrá como tal si la tiroglobulina bajo inhibición y estímulo es < 1 ng/ml, con TgAb negativos, RCT (de realizarse), ecografía de partes

blandas de cuello y clínica negativos (este paciente puede considerarse “libre de enfermedad demostrable”, lo cual no significa necesariamente que esté curado).

c) En el seguimiento posterior, el paciente de bajo riesgo TgAb negativo considerado libre de enfermedad demostrable se mantendrá en esta categoría si la tiroglobulina bajo inhibición y eventualmente bajo estímulo, son no dosables y la clínica es negativa, al igual que la ecografía de partes blandas de cuello.

Los pacientes de riesgo alto e intermedio de inicio pueden considerarse, según este consenso, con bajo riesgo de recurrencia/persistencia si en el seguimiento presentan tiroglobulinas indetectables bajo inhibición y estímulo (con TSHrh o TSH endógena mayor de 30, valor convencionalmente aceptado con suspensión de hormonoterapia), RCT, TgAb, ecografía de partes blandas de cuello y clínica negativas.

Uno de los panelistas considera que este último RCT debe ser post-DT y ser negativo.

¿Solicitar RCT y Tg bajo estímulo o sólo Tg bajo estímulo?

Para analizar su empleo, los RCT podrían ser divididos en:

A) diagnósticos (RCTdx):

- 1) preablación
- 2) durante el seguimiento

B) post altas dosis (RCTDT):

- 1) ablativas
- 2) terapéuticas

A 1) RCTdx preablación

Dada la escasa sensibilidad de los RCT efectuados con dosis trazadoras (2 a 5 mCi) de I¹³¹ y al temor al “atontamiento” que éstas puedan producir, tanto los consensos americanos como europeos^{1,4,5} proponen evitarlos en pacientes de bajo riesgo con TgAb negativos, porque luego de la tiroidectomía por un cirujano entrenado, la captación en lecho es generalmente < 2%^{5,6}. En tanto, las guías del consenso de la ATA 2006 para manejo de pacientes con nódulos y CDT¹ establecen que la captación y el centellograma pueden ser útiles cuando:

a) La extensión del remanente no puede ser

exactamente establecida por el parte quirúrgico y/o ecografía (máxime con las limitaciones que ésta posee en esta etapa)

b) El resultado puede alterar la decisión de tratar o no tratar

c) La captación puede contribuir a establecer la actividad de I^{131} a ser administrada.

Si se hace RCTdx, el mismo debe realizarse con baja dosis de I^{131} (1-3 mCi).

En la experiencia de los panelistas, esta práctica efectuada con 100 a 500 μ Ci I^{131} permitió detectar grandes remanentes, indicar vaciamientos ganglionares y emplear corticoterapia previa a ciertas dosis ablativas, sin que se haya observado "atontamiento" en ninguna ocasión.

A 2) RCTdx durante el seguimiento

Se definen tres posturas:

1) La convencional, que es seguimiento con Tg y RTCdx

2) Hay francas evidencias de que después del primer RCT post-ablación sin captación fuera del lecho, los pacientes de bajo riesgo TgAb negativos, clínicamente libres de enfermedad y con Tg TSH estimulada y eco cervical negativas, no requieren RCTdx durante el seguimiento.

En los pacientes de mediano o alto riesgo, las Guías de la ATA 2006¹ consideran que el RCTdx a los 6-12 meses de la ablación puede ser de valor en el seguimiento de estos pacientes, pero deben ser hechos con bajas dosis de I^{131} o I^{123} .

Cabe remarcar que un RCTdx (-) puede positivizarse post altas DT de I^{131} .

3) La postura de uno de los panelistas es realizar solamente rastreo post dosis "diagnóstica/terapéutica" con 30 mCi en pacientes de bajo riesgo y con 100-200 mCi en mediano y alto riesgo evitando los RCT de bajas dosis.

B) RCTDT

Debe realizarse siempre.

1) Existe unanimidad en considerar que el RCT post-Dosis Ablativa es un parámetro fundamental para establecer la estadificación y riesgo de un paciente y en ciertos casos también para decidir una conducta complementaria.

2) Similar utilidad poseen los RCT post-DT que deben ser suministradas, en lo posible, sin RCTdx previo.

Este consenso considera:

- No realizar RCT en forma sistemática pre-dosis ablativa.

- Efectuar captación en cuello pre-dosis ablativa con 100 a 500 μ Ci de I^{131} en los casos en que la extensión del remanente no puede ser exactamente establecida, el resultado determine la decisión de tratar, la captación pueda contribuir a establecer la actividad de I^{131} a ser administrada y opcionalmente en el resto de los casos.

En pacientes de bajo riesgo TgAb (-) en los que no se demostró captación fuera del lecho en RCT post-ablación y que a los 6-12 meses del tratamiento inicial presentan:

a) ausencia de enfermedad clínicamente detectable

b) ecografía cervical normal

c) Tg con TSH estimulada indetectable.

Se puede prescindir del RCT con dosis trazadoras durante el seguimiento. El mismo debe hacerse con determinaciones de Tg con TSH estimulada por un período que puede no superar los 2 años, siempre y cuando los anticuerpos sean negativos y no haya evidencia de enfermedad. Las ecografías anuales y la tiroglobulina bajo inhibición semestral-anual serán realizados de por vida. Luego de los primeros cinco años de seguimiento, la frecuencia puede espaciarse.

Uno de los panelistas realiza un RCT con 30 mCi de I^{131} a los 6 meses post-ablación y si es negativo junto con tiroglobulina bajo estímulo no dosable y anticuerpos negativos, continúa el seguimiento con tiroglobulina bajo inhibición y palpación de cuello.

El RCTdx durante el seguimiento puede ser de cierta utilidad en pacientes:

a) Con Tg negativa y con anticuerpos positivos

b) Con grandes restos post-Cx que dificultan la interpretación del 1° RCT

c) Con riesgo intermedio o alto*.

* Se deberá evaluar el riesgo/beneficio del eventual atontamiento y según el nivel de Tg y el tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial, las posibles ventajas de recurrir a un RCTDT. Por ejemplo, con la aparición de Tg detectables bajo inhibición de TSH y estudios por imágenes negativos, se plantea efectuar dosis terapéutica con 100-200 mCi de I^{131} y rastreo post-dosis.

¿Qué consideramos Tg elevada con y sin estímulo? ¿Esto depende del tiempo de cirugía?

Las guías de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea⁷ para pacientes TgAb negativos establece que no existe "rango normal" de Tg sérica para un paciente tiroidectomizado. Los pacientes completamente atireóticos no deben presentar Tg detectable en suero, incluso si la TSH está elevada.

Cuando hay tejido tiroideo diferenciado se produce un aumento superior a 5 veces en la Tg sérica con respecto a los valores bajo supresión con LT4, luego del estímulo con TSH (endógena o con TSHrh). Estudios comparativos muestran que las respuestas de la Tg estimulada con TSHrh son aproximadamente la mitad que las observadas con TSH endógena siguiendo a la suspensión de la hormona tiroidea⁷.

Por "detectable" debe entenderse: superior a la sensibilidad funcional del método.

Dado que existe unanimidad en considerar que se debe trabajar con modernos ensayos inmunométricos con una sensibilidad funcional < 1 ng/ml, la mayoría de los investigadores trabaja con este límite de corte para considerar a una Tg "detectable".

A los fines comparativos siempre se deberá tener en cuenta con qué nivel de TSH (y mantenido durante cuánto tiempo) fueron obtenidas las muestras en las que se medirá Tg.

O sea que a los fines de seguimiento sólo podrán ser comparadas entre sí las Tg obtenidas con TSH suprimida o elevada.

Con estas pautas podemos considerar niveles de corte de Tg dependiendo del tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial, porque los mismos pueden diferir en relación con esta variable. En pacientes con completa resección tumoral, ausencia de captación fuera del lecho en el RCT post-dosis ablativa y ecografía cervical normal, una Tg efectuada aproximadamente a los 3 meses del tratamiento inicial, que resulte indetectable, es una fuerte evidencia de "paciente libre de enfermedad" y supone en general un excelente pronóstico. Esta situación representa más del 80% de la población con CDT. En cambio, valores elevados de Tg a los 3 meses tienen escasa especificidad como marcador tumoral, ya que pueden estar relacionados con enfermedad persistente o con

residuos post-cirugía que sufrirán una lenta destrucción, sin otro tratamiento, en 2/3 de los pacientes⁸. El 38% de los pacientes referidos por Baudin⁹ evaluados a los 6-12 meses del tratamiento inicial tuvieron Tg estimulada >1 ng/ml y presentaron curvas descendentes de Tg. Una curva creciente, en cambio, tuvo un VPP de persistencia de la enfermedad del 83%.

En lo que respecta a Tg-TSH estimulada, ya sea mediante suspensión de hormona tiroidea o TSHrh es necesaria su investigación, porque la Tg-TSH suprimida tiene una tasa de falsos negativos del 20% en pacientes con adenopatías y del 5% en pacientes con metástasis a distancia con radiología normal.

Para la mayoría de los autores europeos el nivel de corte de Tg-TSH estimulada en la evaluación a los 6-12 meses del tratamiento inicial es de 1 ng/ml mientras que en el Consenso americano del 2003⁵ se adoptó un nivel de corte de 2 ng/ml porque consideraron que con este valor fueron capaces de identificar más del 90% de las metástasis ocurridas entre los 1.028 pacientes reunidos en 8 trabajos.

Este consenso considera conveniente, en pacientes de bajo riesgo

- No evaluar Tg-TSH estimulada antes del año o, de hacerlo, ser cauto en su interpretación dado su pobre valor pronóstico predictivo positivo.
- No suministrar nuevas DT hasta no descartar un descenso espontáneo de Tg.

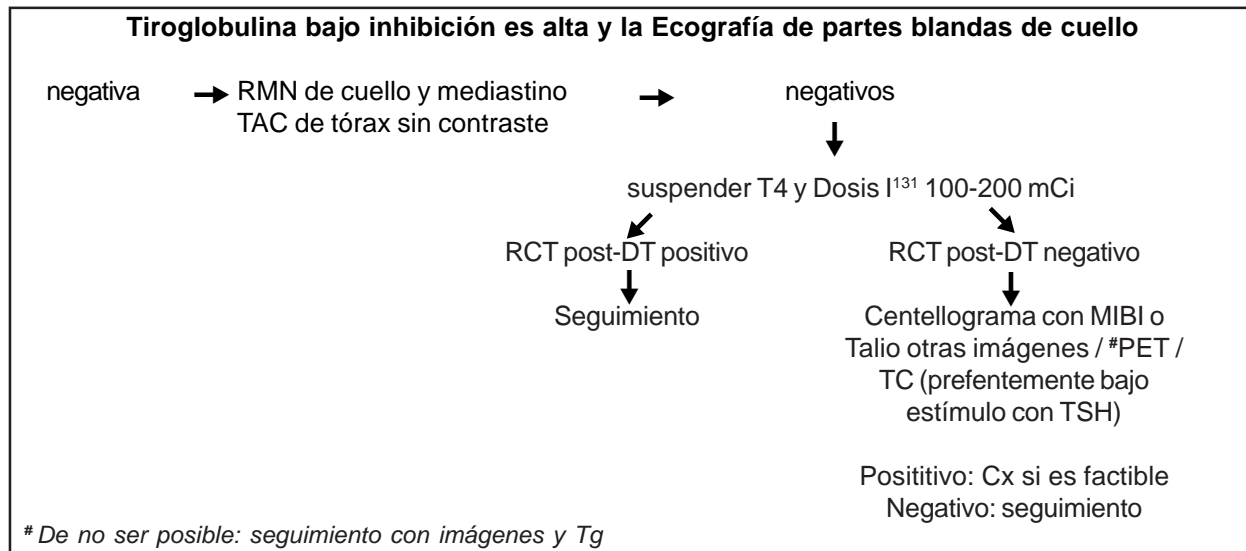
Respecto a la Tg-TSH inhibida, independiente de alto y bajo riesgo, este consenso considera, dada su alta especificidad como marcador de persistencia o recurrencia de enfermedad, que toda tiroglobulina detectable después del año de seguimiento debe considerarse elevada y amerita mayor evaluación.

Nuestro consenso considera como nivel de corte una tiroglobulina indetectable bajo inhibición y < 2 ng/ml bajo estímulo, con anticuerpos antitiroglobulina negativos.

Conducta: a) si Tg es alta bajo inhibición; b) si Tg bajo estímulo es elevada y el RCT negativo

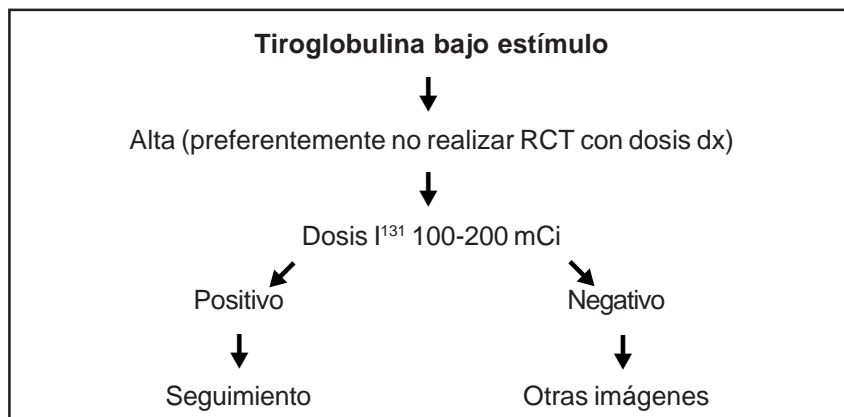
a) Este consenso considera que durante el seguimiento, si la tiroglobulina bajo inhibición es

alta, conforme al resultado de la ecografía de partes blandas de cuello¹⁰ se definirá si se efectúa cirugía¹¹ o si hay que continuar el estudio de localización:



Este consenso considera que si:
 b) La tiroglobulina bajo inhibición es no dosable en el primer control post-ablación y la eco-

grafía es negativa, y el paciente está en etapa de seguimiento bajo estímulo, este valor definirá la conducta a seguir:



En cualquiera de estas situaciones (a o b) si la ecografía es positiva, realizar PAAF, y de confirmarse M evaluar factibilidad quirúrgica.

Este consenso considera que, para validar sus recomendaciones, es necesario que los dosajes de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina sean realizados con metodología ultrasensible y que la ultrasonografía sea de alta resolución.

Bibliografía

1. Cooper D, Doherty G, Haugen B, et al. "Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer". *Thyroid* 2006; 16:109-141.

2. Basic N, Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic Grazio S. "Is patients' age a prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system?" *Thyroid* 2005; 15:439-448.

3. Novelli J, Sánchez A (eds). "Seguimiento en el cáncer de tiroides". Rosario; UNR Editora, 2005.

4. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. "Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective". *Eur J Endocrinol* 2004; 150:105-112.

5. Mazzaferri E, Robbins R, Spencer C, et al. "A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433-1441.

6. Wartofsky L and the rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. "Management of low-risk well-dife-

- rentiated thyroid cancer only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin". *Thyroid* 2002; 12:583-590.
7. Bergoglio L, Mestman J. "Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea". The National Academy of Clinical Biochemistry. Presentación de la edición en español. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2005; 42:3-66 (Parte I); 67-129 (Parte II).
 8. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga W, et al. "Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice". *Eur J Endocrinol* 2004; 151:539-548.
 9. Baudin E, Do Cao C, Cailleux A, et al. "Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1107-1111.
 10. Stulakjm J, Grant C, Farley D, et al. "Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer". *Arch Surg* 2006; 141:489-496.
 11. Watkinson J, Franklyn J, Olliff J. "Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer". *Thyroid* 2006; 16:187-194.

MESA 3: CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Marcos Abalovich, Alicia Lowenstein, Gustavo Ortiz y Eduardo Pusiol (en representación del Panel de Expertos)

Introducción

Los integrantes de esta Mesa han utilizado las recomendaciones de la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), reflejando la fuerza de la recomendación y la magnitud del beneficio neto (beneficio menos riesgo) según la medicina basada en la evidencia¹:

A: *Se recomienda claramente*: La recomendación se basa en buena evidencia que la medida mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los beneficios superan ampliamente a los riesgos.

B: *Se recomienda*: Se ha encontrado evidencia moderada que la medida mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los beneficios superan a los riesgos.

C: *Se recomienda*: La recomendación está basada en la opinión del experto.

D: *Se recomienda en contra*: La recomendación está basada en la opinión del experto.

E: *Se recomienda en contra*: Se ha encontrado evidencia moderada que la medida es ineficaz o que los riesgos superan a los beneficios.

F: *Se recomienda claramente en contra*: La recomendación está basada en buena evidencia que la medida no mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los riesgos superan ampliamente a los beneficios.

I: *No se recomienda ni a favor ni en contra*: Se concluye que la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra de la intervención. No existe evidencia que la intervención es ineficaz, o de calidad insuficiente, o conflictiva y que el balance entre los riesgos y los beneficios no se puede determinar.

En nódulo tiroideo sin antecedentes familiares: a) ¿cuándo solicitar inmunomarcación con calcitonina en la PAAF?, b) ¿cuándo dosar calcitonina sérica?

Evidencia

a) La punción con aguja fina (PAF) ha mostrado ser en general poco sensible para el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides (CMT). Estudios de *screening* en nódulos, revelaron que la PAF fue efectiva sólo entre el 15,3% y el 45,5% de los pacientes que resultaron tener CMT²⁻⁶. Sin embargo, más recientemente Bugalho y col.⁷ y Thien-Chun⁸ analizaron retrospectivamente individuos operados por CMT, y demostraron diagnóstico por PAF en el 74,5% y 82,4% de los mismos respectivamente. Frente a este panorama, surge la pregunta si la inmunomarcación para CT puede ser útil y en qué circunstancias para mejorar la efectividad de la PAF.

Debería indicarse inmunomarcación para CT para confirmar el diagnóstico de CMT, en citología dudosa para CMT o positiva para carcinoma sin especificación de estirpe o indiferenciado. También en casos de proliferación folicular con recomendación quirúrgica y elementos de sospecha de CMT. Puede realizarse en extendidos, como también en material de coágulos, este último se incluye en parafina, mejorando la calidad del material.

Si bien la inmunohistoquímica para CT es altamente sensible y específica, existe un 23% de CMT en donde la misma es débil o borderline y definir el diagnóstico puede ser dificultoso. El

CMT de estas características puede estar asociado a desdiferenciación y peor pronóstico.

Recomendación

La inmunomarcación para CT en la PAF no debe realizarse rutinariamente. Dado el bajo porcentaje de sensibilidad de la PAF en el diagnóstico de CMT, podría ser útil para confirmar el diagnóstico y en casos de sospecha de CMT por una punción dudosa, y cuando las determinaciones en sangre de CT basal o estimulada no puedan realizarse o fueron datos indeterminados (Recomendación C).

Evidencia

b) Utilizada como *screening* en pacientes con patología nodular con la intención de lograr un diagnóstico precoz de CMT, la CT se halló elevada, por encima de 10 pg/mL, 14 pg/mL o 20 pg/mL de acuerdo al corte utilizado por los diversos autores, en 0,4-3,9% de los 1.385 a 10.864 pacientes con nódulos tiroideos evaluados²⁻⁶.

En los pacientes con calcitonina elevada pero menor a 100 pg/mL los autores realizan habitualmente un test de estímulo (pentagastrina fue el más usualmente empleado) para confirmar hiperrespuesta (la respuesta normal no debería superar los 30 ng/mL; un valor mayor de 100 pg/mL sugiere fuertemente CMT pero picos entre 30 y 100 pg/mL no permiten descartarlo)³⁻⁶.

El *screening* de CT permitió el diagnóstico de CMT, confirmado histológicamente, en 0,3-1,4% de los casos.

Cuando se comparó el valor de la medición rutinaria de CT vs la PAF, el diagnóstico de CMT se confirmó en 41-100%^{2,3,6} de los pacientes con CT elevada basal o estimulada vs. el 15-45% de los diagnosticados por PAF^{2-4,6}.

La medición de CT basal y estimulada tiene más alta sensibilidad que la PAF para el diagnóstico del CMT.

Cuando Elisei y col.⁶ compararon los pacientes diagnosticados por *screening* de CT (grupo 1) vs. los que se diagnosticaron por cirugía o PAF (grupo 2), observaron en el grupo 1: a) el estadio de la enfermedad era significativamente menos avanzado (Estadio I 18% vs. 0% en el grupo 2; Estadio IV 2,3% vs. 15,5% en el Grupo

2; p=0,0004), b) El 18% de los pacientes en los que se halló CMT, tenían nódulos < 1 cm descubiertos por ecografía vs. 0% en el grupo 2, c) CT indetectable a 2 ó 3 meses de la Cirugía en el 66% de los pacientes vs. el grupo 2 en el que la CT era detectable en todos excepto en uno (p<0,0001), d) La mortalidad fue menor (4,5%) en el grupo 1 vs. el grupo 2 donde existían 69,6% de fallecidos.

Vierhapper y col.⁴ coinciden en el frecuente hallazgo de estadios tempranos en pacientes diagnosticados por *screening* (T1 o T2 en 11 de 13 pacientes) y en el 26,3% eran nódulos ecográficos < 1cm. Luego de la CX, 24/32 (75%) tenían CT estimulada < 10 pg/ml, 14 de ellos con CT < 1 pg/ml. Nicolli y col.³ también observaron que 8/14 pacientes con CMT diagnosticados por *screening* de CT tenían microcarcinomas.

Inconvenientes de la medición rutinaria de CT en pacientes con nódulos:

Falsos positivos: Algunos autores no los encuentran^{2,6} y los que los describen lo hallan entre el 42% y el 81%^{3,5}. Pero 33-40% de esos falsos positivos correspondía a otros carcinomas^{3,5} y un porcentaje significativo a hiperplasia de células C, cuyo significado como potencial fuente de CMT no está totalmente aclarado, con lo cual podríamos señalar que sólo un 20% aproximadamente podría tener cirugías no justificadas (enfermedad tiroidea autoinmune, adenoma folicular, tumores neuroendócrinos, insuficiencia renal, etc.)³. La realización de tests de estímulo permitiría disminuir el porcentaje de falsos positivos.

Costo-beneficio: El valor de la medición de CT sérica en EUA y Europa oscila entre 35 y 100 dólares dependiendo del país que se trate. Si consideramos la incidencia hallada por Elisei y col.⁶ de 1 CMT cada 250 nódulos, el gasto estimado al valor en Italia de 50 dólares por ensayo, sería de 12.500 dólares para diagnosticar un CMT. En Argentina, donde el valor de CT es de aproximadamente \$30 (10 USD), el costo total para diagnosticar un paciente con CMT se estima en \$7.500 (2.500 USD).

Pero ¿qué gasto implicaría el mismo paciente al cual se le diagnostica el CMT en estadios más avanzados, se le realizan varias cirugías,

estudios de laboratorio e imágenes de por vida por lo menos anualmente?

Recomendación

Si pudiéramos prescindir de los costos de la medición de CT, probablemente elevados para nuestro medio, el *screening* de CT en patología nodular tiroidea podría ser una herramienta útil para el diagnóstico precoz del CMT esporádico, permitiendo su reconocimiento en estadios tempranos (aun en etapa de microcarcinoma), su tratamiento quirúrgico adecuado y un cambio en el pronóstico de la enfermedad aumentando el porcentaje de curación clínica y bioquímica. Sin embargo, la mayoría de los estudios utilizan tests dinámicos para aumentar la especificidad de la CT basal y algunos de ellos, como el de pentagastrina, no se hallan disponibles; asimismo, el tema costo-beneficio no está resuelto.

Este panel no puede recomendar a favor o en contra de la medición rutinaria de CT en patología nodular tiroidea (Recomendación I). Sin embargo, resulta útil realizar el dosaje de CT en casos de citología dudosa para CMT o positiva para carcinoma sin especificación de estirpe o indiferenciado, en casos de proliferación folicular con recomendación quirúrgica y elementos sospechosos de CMT y cuando exista citología positiva para CMT, con el fin de confirmar el diagnóstico que brinda la PAF (Recomendación B).

**En el seguimiento: a) ¿cuál es el valor de calcitonina basal indicativo de MTS en el primer año poscirugía y posterior a éste?
b) Importancia del dosaje de CEA.
c) Indicaciones del test de pentagastrina y/o gluconato de calcio**

Evidencia

a) Sobre 226 pacientes con CMT a los que se evaluó CT basal dentro de los 6 meses previos a su tiroidectomía total (con linfadenectomía del compartimiento central y bilateral en la mayoría de los casos) se observó que los niveles de CT prequirúrgicos correlacionaban significativamente con el tamaño del tumor (< 100 pg/ml con media de 3 mm vs. > 100 pg/ml con media de 20 mm) y con el hallazgo de metástasis

a distancia (< 1.000 pg/ml: 3,3% de M vs. > 1.000 pg/ml: 10,5%). Niveles de CT prequirúrgicos < 50 pg/ml son predictivos de normalización postoperatoria (97,8% de los casos). Niveles > 50 pg/ml no impiden la posibilidad de normalización post-quirúrgica pues el 42% pudo normalizarlos. Cuando son > 4.000 pg/ml ningún paciente normaliza la CT post Cx⁹.

Niveles de CT basal levemente elevados, de 10 a 40 pg/ml, pueden asociarse con metástasis ganglionares, mientras que niveles de 150 a 400 pg/ml serían indicativos de metástasis a distancia¹⁰.

Respecto de la CT basal postquirúrgica ella no debería pedirse antes de las 6 semanas (idealmente a los 2 ó 3 meses) por su lenta depuración. Un valor basal mayor de 10 pg/ml en ese lapso indica persistencia de enfermedad.

Existen pacientes (3,3%) con adecuada cirugía tiroidea y ganglionar en quienes la CT evidenciaba criterio de curación post-quirúrgico y sin embargo mostraron elevación más allá de los 6 meses (media 3,2±2,2 años) indicando recurrencia de la enfermedad¹¹.

Algunos autores le dan importancia al tiempo de duplicación de la CT post-quirúrgica como pronóstico de supervivencia. Cuando es < 6 meses, la supervivencia es del 25% a los 5 años y 8% a los 10 años; cuando es de 6 meses a 2 años la supervivencia es 92% a los 5 años y 37% a los 10 años, y si es > 2 años el tiempo de duplicación, el 100% estaba vivo a los 25 años¹².

b) El antígeno CEA es un marcador pronóstico para el seguimiento del CMT. Altas concentraciones de CEA o que se incrementen rápidamente con el tiempo, indican desdiferenciación de la enfermedad^{12,13}.

c) El test de pentagastrina (PG) fue el más frecuentemente utilizado, pero en muchos países, como Argentina, ya no es accesible por haberse discontinuado la producción de PG a nivel internacional. El test de gluconato de calcio, aunque accesible, es menos sensible, y es el que se utiliza actualmente para el diagnóstico y seguimiento del CMT.

Su uso en el seguimiento es útil cuando la CT es < 10 pg/ml a fin de confirmar que los valores no pican luego del estímulo. Pacientes con CT estimulada < 10 pg/ml pueden considerarse portadores de "cura bioquímica" y son

los que tienen mayor probabilidad de estar libres de enfermedad. Sin embargo un 3-5% de dichos pacientes pueden recidivar a mediano plazo^{9,14}.

Recomendación

Previo a cirugía un valor de CT basal < 50 pg/ml es predictivo de normalización luego de una adecuada intervención (tiroidectomía total con linfadenectomías central y bilateral) en el 98 % de los casos. Un nivel > 150 pg/ml podría ser indicativo de metástasis a distancia (Recomendación B).

Luego de la cirugía, la CT basal y el CEA deben ser medidos, preferentemente: a los 2 ó 3 meses, cada 6 meses los primeros 2 años y luego anualmente.

Si la CT es > 10 pg/ml se considerará persistencia o recurrencia de la enfermedad; si además el CEA es elevado o en crecimiento ello indica mal pronóstico. Si la CT es < 10 pg/ml, debe ineludiblemente realizarse una prueba de estímulo de CT con gluconato de calcio para confirmar la «cura bioquímica» (Recomendación B).

Estudios por imagen: a) cuando calcitonina está elevada (basal o estimulada). ¿En qué orden? b) Si calcitonina está normal (basal y estimulada), ¿realiza algún estudio por imagen?

Evidencia

a) La hipercalcitoninemia postquirúrgica indica actividad tumoral. Su causa más frecuente es la cirugía incompleta con la habitual persistencia de adenopatías no resecaadas en cuello y/o mediastino. Otra posibilidad es la recidiva tumoral luego de cirugía exitosa y metástasis a distancia descriptas en el 5% de los casos. Para la investigación de la hipercalcitoninemia postquirúrgica debe recurrirse a imágenes.

Procedimientos de uso rutinario:

1) Ecografía de cuello: En manos expertas y con un equipo adecuado es muy útil para detectar tanto masa persistente o recidivada como adenopatías. Los ganglios sospechosos son en general > 1,5 cm, con desplazamiento de la grasa, microcalcificaciones, degeneración quística y vascularización predominantemente

periférica. En caso de formaciones sospechosas, estaría indicada la PAF ecoguiada con eventual medición de CT en lavado de la aguja o inmunomarcación.

2) Resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía axial computada (TAC): En cuello, son menos útiles que la ecografía. Adquieren mayor relevancia para la investigación de adenopatías mediastinales y de metástasis a distancia. La sensibilidad y especificidad se ha estimado en 82% y 67% para la RMN, siendo inferiores para la TAC¹⁵. En tórax la TAC puede tener ventajas sobre la RMN en la demostración de imágenes parenquimatosas, y en abdomen ambas son utilizables.

3) Ecografía de abdomen: es un método accesible especialmente útil para investigar compromiso hepático.

4) Centellograma óseo: Se emplea habitualmente para descartar metástasis óseas.

Procedimientos radio-isotópicos de uso no rutinario:

- *Octreoscan*: Utiliza un análogo de somatostatina, el octreotide, unido químicamente a un radioisótopo emisor gamma, el In¹¹¹, y es capaz de obtener imágenes de la distribución de receptores de somatostatina en el organismo con imágenes a las 4 y 24 hs, idealmente asociadas a imágenes tomográficas (SPECT).

Si bien trabajos iniciales¹⁶ señalaban muy baja sensibilidad –del 30 al 50%–, experiencias más recientes han permitido elevarla hasta un 75% con especificidad del 80%¹⁷. Su principal limitación es el tamaño tumoral mínimo detectable de aproximadamente 1 cm. Se lo puede utilizar como herramienta terapéutica.

- *DMSA Pentavalente (DMSA-V)*: Marcado con Tc^{99m} tiene afinidad por tumores de estirpe neuroendocrina. Se realiza el barrido a las 3 horas. Si bien algunos trabajos señalaban alta sensibilidad en M óseas, de tejidos blandos y en pulmón¹⁸, otros no pudieron confirmarlo¹⁶. Su sensibilidad promedio se ha estimado en 50-60% y su especificidad es del 78%¹⁹.

- *Fluoro-desoxiglucosa (F¹⁸-FDG)* con centellografía tomográfica por emisión de positrones (PET), refleja el metabolismo celular de la glucosa. Se obtienen imágenes entre 30 y 60 minutos de la inyección del radionucleido.

Su sensibilidad se calcula de 78% y su especificidad de 79%¹⁵, aunque trabajos más recientes refieren porcentajes aún más altos²⁰.

Nuevos trazadores como el F¹⁸-DOPA podría aumentar su sensibilidad y especificidad especialmente para detectar formaciones ocultas.

- I¹³¹-MIBG: Ha mostrado baja sensibilidad de detección²¹. Su utilidad terapéutica es también pobre.

- Anti-CEA: Marcados con Tc⁹⁹, In¹¹¹ o I¹³¹, podrían identificar sitios de actividad tumoral. En un estudio sobre 26 pacientes (10 con enfermedad conocida y 14 con enfermedad oculta), todos con CEA elevado en plasma, el barrido con anti-CEA mostró sensibilidad de detección similar al Octreoscan en enfermedad oculta, pero fue mayor (86%) en los casos de enfermedad conocida especialmente cuando ella era rápidamente progresiva o agresiva con mayor desdiferenciación²².

Procedimientos No-radioisotópicos no rutinarios²³:

- Laparoscopia hepática
- Cateterismo venoso selectivo con medición de CT.

Recomendación

a) Si pudiéramos disponer para el seguimiento del CMT de un radionucleido tan accesible, sensible y específico como lo es el I¹³¹ para el carcinoma diferenciado, un barrido corporal total mediante técnicas radioisotópicas sería de elección para identificar sitios de acumulación anormal del nucleido y poder realizar luego sobre esas áreas otros estudios de imágenes como ecografías, TAC o RMN tendientes a determinar la jerarquía anatómica de los sitios captantes. Lamentablemente, al no tener un marcador tan sensible como el I¹³¹ y los costos ser elevados, creemos que la secuencia de estudios a realizar según su accesibilidad sería:

1) Descartar enfermedad residual o recidiva en cuello y mediastino mediante ecografía de cuello, a través de un profesional experto y con un equipo de alta resolución, y mediante RMN de cuello y mediastino.

2) Si la localización cérvico-mediastinal se ha descartado y la cirugía inicial es considerada adecuada, deberá comenzarse la búsqueda

de M a distancia mediante TAC helicoidal de tórax, Ecografía, RMN o TAC de abdomen y Centellograma óseo.

3) Si ello resulta negativo, deberá recurrirse a los estudios radioisotópicos. Creemos, de acuerdo a la evidencia existente, que el PET-F¹⁸DG y el octreótido, en ese orden, serían los que nos podrían ofrecer mejores resultados. EL DMSA-V, si bien es más accesible, parece tener menor sensibilidad que los anteriores aunque los resultados son variables. El MIBG-I¹³¹ tiene poca sensibilidad pero podría utilizarse en caso de no disponerse de los anteriores. Para tumores poco diferenciados, la posibilidad de la utilización de anticuerpos anti-CEA es a tener en cuenta como perspectiva futura (Recomendación C).

b) En caso de pacientes con CT basal y estimulada negativa: si el CEA es también negativo, no consideramos necesario la realización de imágenes, sólo el seguimiento bioquímico. Podría considerarse eventualmente la realización de una ecografía de cuello (Recomendación C).

Estudios genéticos, a) Si se descartaron en línea germinal las mutaciones más frecuentes, ¿se considera esporádico? ¿O requiere estudio genético del tumor para determinar mutación y luego descarte de la misma en línea germinal? b) En un paciente con MEN o no descartado: ¿cada cuánto solicitar control para descartar asociación con feocromocitoma y/o hiperparatiroidismo? ¿Qué estudios utilizar?

Evidencia

a) Se estima que 5-10% de los pacientes con aparente CMT esporádico pueden tener mutaciones en la línea germinal y consecuentemente CMT familiar. Ello puede deberse a mutaciones *de novo*, o de baja penetrancia o antecedentes familiares poco claros. Por lo tanto, existe consenso en la necesidad de explorar en sangre periférica las mutaciones del proto-oncogen RET²³. El estudio debe abarcar inicialmente las mutaciones más frecuentes: exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16, aunque en nuestro medio, las mutaciones 10, 11 y 16 son las usualmente investigadas. Si este estudio da negati-

vo, la posibilidad que se trate de un CMT familiar se considera <1%²⁴. Se ha recomendado secuenciar los exones restantes en caso de persistir la sospecha²⁵.

Si no se dispone de un laboratorio de Biología Molecular de investigación para este último estudio y si hay sospecha de que el caso aparentemente esporádico fuera familiar (edad joven al diagnóstico, multifocalidad y bilateralidad, hiperplasia de células C) puede efectuarse un test de calcio como *screening* familiar. La investigación de mutaciones somáticas en la pieza tumoral se ha descrito en los codones 883, 768 y 918, siendo esta última indicadora de mal pronóstico, pero no aporta al diagnóstico.

Recomendación

a) Frente a un paciente con un aparente CMT esporádico por no tener antecedentes familiares que sugieran MEN 2, recomendamos inicialmente investigar las mutaciones más frecuentes del proto-oncogén RET (exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16) por cuanto un 5-10% de dichos pacientes pueden tener mutaciones en la línea germinal. Descartadas dichas mutaciones, se puede afirmar que el paciente tiene CMT esporádico con un 99% de confianza. Sólo recomendamos realizar la evaluación del resto de los exones en caso de que existan fuertes elementos de sospecha de CMT familiar (Recomendación B).

No recomendamos para uso clínico la búsqueda de mutaciones somáticas en la pieza tumoral (Recomendación E).

Evidencia

b) El *screening* para feocromocitoma e hiperparatiroidismo debe realizarse periódicamente en casos de MEN 2 pues dichas entidades pueden presentarse en un 10-50% y 10-25% respectivamente en los pacientes con MEN 2, años después del diagnóstico de CMT^{23,26}.

Recomendación

El *screening* para feocromocitoma e hiperparatiroidismo debe realizarse anualmente con mediciones de catecolaminas urinarias, calcio iónico y/o PTH respectivamente a los portadores de las mutaciones correspondientes (Recomendación C).

Bibliografía

1. Surks M, Ortiz E, Daniels GH, et al. "Subclinical thyroid disease: scientific review guidelines for diagnosis and management". *JAMA* 2004; 291:228-238.
2. Pacini F, Fontanelli M, et al. "Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 78:826-829.
3. Nicolli P, Wion-Barbot N, et al. "Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients". *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:328-341.
4. Vierhapper H, Niederle B, et al. "Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders". *Thyroid* 2005; 15:1267-1272.
5. Hahm J, Myung-Shik L, et al. "Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases". *Thyroid* 2001; 11:73-80.
6. Elisei R, Bottichi V, et al. "Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders". *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:163-168.
7. Bugalho M, Santos J, et al. "Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement". *J Surg Oncol* 2005; 91:56-60.
8. Tien-Chun Chang, Shih-Lu W, et al. "Medullary thyroid carcinoma. Pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationships of cytomorphology to RET proto-oncogen mutations". *Acta Cytol* 2005; 49:477-482.
9. Cohen R, Campos J, et al. "Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 85:919-921.
10. Machens A, Schneyer U, et al. "Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2029-2034.
11. Franc S, Niccoli-Sire P, et al. "Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma". *Clin Endocrinol* 2001; 55:403-409.
12. Barbet J, Campion L, et al. "Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 90:6077-6084.
13. Mendelsohn G, Wells S, et al. "Relationship of carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma". *Cancer* 1984; 54:657-662.
14. Kebebew E, Ituarte A, et al. "Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors and comparison of staging systems". *Cancer* 2000; 88:1139-1148.
15. Diehl M, Risse J, et al. "Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid carcinoma: results of a multicentre study". *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1671-1676.
16. Berna L, Cabezas R. "111In-octreotide and 99 mTc (V) dimercaptosuccinic acid studies in the imaging

- of recurrent medullary thyroid carcinoma". *J Endocrinol* 1995; 144:339-345.
17. Arslan N, Illgan S, et al. "Comparison of In 111 octreotide and Tc 99m-(V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery". *Clin Nucl Med* 2001; 26:683-688.
 18. Ugur O, Kostakglu L, et al. "Comparison of 99mTc (V)DMSA, TI 201 and Tc 99m-MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid". *Eur J Nucl Med* 1996; 23:1376-1371.
 19. Adams S, Baum R, et al. "Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings". *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1277-1283.
 20. De Groot J, Links T, et al. "Impact of 18FDG positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer". *Ann Surg Oncol* 2004; 11:786-794.
 21. Hoefnagel C, Delprat C, et al. "Role of ¹³¹I metaiodobenzylguanidine therapy in medullary thyroid carcinoma". *J Nuclear Biol Med* 1991; 35:334-336.
 22. Behr T, Gratz S, et al. "Anti-carcinoembryonic antigen antibodies vs. somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. Are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors?". *Cancer* 1997; 80:2436-2457.
 23. Sherman S, Angelos P, Ball D, et al. "Thyroid carcinoma". *J Natl Compr Canc Network* 2005; 3:404-457.
 24. Wohllk N, Cote G, et al. "Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3740-3745.
 25. Lebolleux S, Baudin E, et al. "Medullary thyroid carcinoma". *Clin Endocrinol* 2004; 61:299-310.
 26. Brandy M, Gagel R, et al. "Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type I and Type II". *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-5671.

Primer Consenso Argentino sobre patologías endocrinológicas*

Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología

Coordinador General: Dr. Oscar Levalle

Glánd Tir Paratir 2006; (15): 31-42

ÁREA METABOLISMO FOSFOCÁLCICO. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Coordinador: Dr. Ariel Sánchez

PANEL DE EXPERTOS: Buenos Aires: Mónica Ercolano, Adriana Frigeri, Luisa Plantalech, Josefina Pozzo, Helena Salerni, Marcelo Sarli, Claudia Sedlinsky, Rodolfo Spivacow; **La Plata:** José Luis Mansur; **Rosario:** José Luis Novelli, Irene Rosillo, Ariel Sánchez.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad caracterizada por hipercalcemia debida a la sobreproducción autónoma de hormona paratiroidea (PTH). Algunos pacientes con HPP pueden tener concentraciones normales de calcio sérico, aunque la mayoría son hipercalcémicos.

No hay datos epidemiológicos argentinos sobre HPP. La prevalencia de esta enfermedad en los Estados Unidos y Europa oscila entre 1:1.000 y 1:4.000. Es rara en jóvenes. Es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en varones. La base anatomopatológica más común es el adenoma de una de las glándulas; otras causas son la hiperplasia multiglandular, el doble adenoma y el carcinoma¹.

MESA 1

Mónica Ercolano, José Luis Mansur, Irene Rosillo y Ariel Sánchez

(en representación del Panel de Expertos)

Pesquisa de hipercalcemia: ¿Siempre? ¿En pacientes seleccionados? ¿En qué casos concretos?

Se considera que la calcemia debería formar parte del estudio de laboratorio de rutina, por ser un recurso sensible y costo-efectivo para la detección de HPP en la población ambulatoria. La determinación de calcio es con-

fiable con métodos espectrofotométricos adecuadamente validados. Es evidente que el HPP es detectado con mucha menor frecuencia en nuestro país que en otros donde la calcemia forma parte de la rutina bioquímica. Los casos actualmente diagnosticados en la Argentina presentan formas clínicas más severas, y menos formas asintomáticas: en un estudio co-

* Parte del Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas, organizado por la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. El encuentro de expertos se realizó en Valle Hermoso (Córdoba) en junio de 2006, con la Coordinación general del Dr. Oscar Levalle. Reproducido por cortesía de la *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, que publicó el Consenso sobre Hiperparatiroidismo en su vol. 43, N° 3, pp. 160-174 (2006).

Recibido para publicación: 09/06

Aceptado: 10/06

Correspondencia: Ariel Sánchez

e-mail: asanchez@cimero.org.ar

laborativo realizado por el Departamento Fosfocálcico de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) en 1998, en casi un centenar de pacientes hubo sólo 20% sin sintomatología². Sin embargo, en centros especializados donde se estudian pacientes con osteoporosis, los casos asintomáticos descubiertos en los últimos años representan aproximadamente la mitad del total, lo que coincide con lo reportado en series modernas europeas y norteamericanas^{1,3}.

La pesquisa debería ser de rigor en aquellas subpoblaciones consideradas de riesgo:

- Mujeres postmenopáusicas
- Pacientes con urolitiasis
- Pacientes con osteopenia/osteoporosis
- Familiares de pacientes jóvenes con HPP o con endocrinopatías relacionadas (sobre todo síndromes de neoplasia endocrina múltiple)⁴.

Diagnóstico diferencial de hipercalcemias

Ante una calcemia total elevada, ésta debe ser confirmada repitiendo la determinación en dos o tres oportunidades. Si se dispone en el medio de la tecnología para medir calcio iónico en forma confiable, este dato puede resultar muy útil, ya que existen pacientes con calcemia total normal pero calcemia iónica elevada. Es importante que la muestra sea manejada de manera correcta: venipuntura sin estasis, obtención y conservación en anaerobiosis, mantención en frío (4°C), y procesamiento rápido^{5,6}.

Conviene recordar el efecto que las alteraciones de las proteínas séricas puede tener sobre el valor de calcemia total. Hay muchas fórmulas para la corrección; acá se sugieren sólo dos:

a) *Calcio corregido por albúmina*: agregar 0,8 mg/dL a la calcemia medida por cada gramo de reducción de albúmina sérica por debajo de 4 g/dL.

b) *Calcio corregido por proteínas totales*: calcemia medida, dividida por un factor que se obtiene sumando 0,55 al cociente proteinemia total / 16.

Debe advertirse que estas correcciones son polémicas y sólo resultan aplicables en condiciones normales de pH y temperatura^{5,6}.

Una vez confirmada la hipercalcemia, hay que determinar el nivel sérico de PTH, ya que resulta central para el diagnóstico. Una PTH baja descarta el HPP; una elevada lo confirma. Un valor de PTH en la parte media o alta del rango de referencia debe interpretarse, en vista de la hipercalcemia, como una ruptura del equilibrio fisiológico, y es indicativa de hiperfunción paratiroidea⁶.

Cuando hay hipercalcemia con PTH baja, deberá establecerse el origen de la elevación del calcio considerando las siguientes entidades⁷:

Comunes

Enfermedades malignas

No comunes

Hipertiroidismo, granulomatosis, drogas (tiazidas, vitamina D o vitamina A), inmovilización, síndrome de leche/alcalinos, etc.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), si bien se trata de una entidad rara, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias con PTH inapropiadamente normal o poco elevada^{8,9}. Estos pacientes presentan hipocalciuria absoluta (<100 mg/día) o relativa para la hipercalcemia (cociente depuración de calcio sobre depuración de creatinina < 0,01). La mitad de los afectados cursan con hipermagnesemia. Las personas afectadas no tienen compromiso de los órganos blanco. Es un trastorno autosómico dominante, por eso es recomendable determinar la calcemia en familiares de primer grado.

Los métodos de medición de PTH sérica disponibles actualmente reconocen la molécula intacta, aunque algunos centros tienen sus propios ensayos que reconocen molécula media. En ausencia de enfermedad renal y en pacientes menores de 70 años, todos resultan de utilidad diagnóstica. Recientemente se han introducido equipos comerciales que miden la molécula entera (PTH₁₋₈₄) o la bioactiva, aunque aún no se ha demostrado que presenten ventajas diagnósticas con respecto a los anteriores¹⁰.

Métodos complementarios de laboratorio

En sangre periférica y en orina de 24 horas debe solicitarse: calcio, fósforo, creatini-

na, magnesio. La fosfatemia generalmente es normal baja o baja. La reabsorción tubular de fósforo (RTP) da una idea más cabal del impacto de PTH sobre el manejo renal del mismo; la RTP se encuentra disminuida en la mayoría de pacientes con HPP.

La calciuria de 24 horas es otro dato indispensable; resulta elevada en 40-50% de los casos. La determinación simultánea de la natruria contribuye a la interpretación correcta del dato de calcio urinario.

Con esta información se calcula también la tasa de depuración de creatinina, como indicador de la función glomerular.

La fosfatasa alcalina sérica es un buen marcador del compromiso óseo¹¹.

El dosaje de 25(OH)vitamina D no es indispensable, pero puede resultar útil en población con riesgo o sospecha de deficiencia; en particular en pacientes con PTH alta y calcemia en el límite superior del rango normal, en los cuales la corrección de una deficiencia pondrá de manifiesto la franca hipercalcemia, que confirme el diagnóstico hasta ese momento enmascarado¹².

**Una vez hecho el diagnóstico positivo:
¿cómo evaluar el impacto que ha tenido el trastorno (a nivel óseo, renal, cardiovascular, etc.) en el paciente?**

¿Qué método(s) de localización utilizaría?

La radiografía simple tiene poco valor en la evaluación del estado óseo por su escasa sensibilidad; esta aseveración se refiere a las formas leves, más comúnmente encontradas en la actualidad. En las formas severas (p. ej., las debidas a cáncer de paratiroides), las radiografías de cráneo, manos, etc., pueden ser de utilidad.

En cambio, la densitometría ósea es un método sensible y preciso para detectar baja masa ósea. Idealmente, deberían evaluarse los tres sitios tradicionales de medición (columna lumbar, cadera y radio distal). Se acepta que el hueso más afectado en el HPP es el cortical, por lo que debería prestarse atención preferencial a sitios ricos en ese tipo de hueso (diáfisis del radio –radio 1/3, ó 33%–, o cuello femoral). Debe recordarse que un subgrupo de pacientes puede tener un patrón de osteopenia preferentemente trabecular¹³.

Dentro de los marcadores del recambio óseo, los valores muy elevados de fosfatasa alcalina sugieren osteítis fibrosa quística. El resto de los marcadores tienen limitada utilidad en la evaluación del *status* óseo en los pacientes sintomáticos con HPP.

La radiografía simple de abdomen y la ecografía renal son métodos sencillos y no invasivos para detectar nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

El HPP es reconocido como causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular excesivas. Las complicaciones cardiovasculares (hipertensión arterial, calcificación de válvulas cardíacas y del miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez de la pared arterial, etc.) son más frecuentes en pacientes con HPP más severo y de mayor duración. No todas estas complicaciones son reversibles luego del tratamiento quirúrgico del HPP^{14,15}. La evaluación de las posibles complicaciones cardiovasculares deberá estar a cargo de un cardiólogo.

Se conoce la asociación del HPP con otros factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, hiperuricemia, gota, intolerancia glucídica y resistencia a la insulina^{3,16,17}.

En el HPP suele haber una disfunción neuromuscular que se manifiesta por astenia, fatiga fácil, debilidad muscular, etc. La electromiografía es útil para la evaluación; las enzimas séricas marcadoras de la función muscular son normales.

Suele haber una disfunción neuropsicológica manifestada sobre todo por depresión, pero no es específica y no siempre revierte después de la cirugía¹⁶.

¿Qué métodos de localización utilizar?

Tanto la ecografía de cuello con un equipo de alta sensibilidad manejado por un operador entrenado, como la centellografía de paratiroides con sestamibi-tecnecio^{99m} son métodos útiles y con buen perfil costo-beneficio (detectan más del 90% de los adenomas)¹⁸. Si ambos métodos son negativos en pacientes no operados, no hace falta efectuar otros estudios de imágenes más complejos y de mayor costo (TAC, RNM), sino que corresponde enviarlos para exploración a un cirujano experimentado.

¿En qué pacientes está indicada la cirugía?

De manera prácticamente universal se siguen los criterios del Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de 1990¹⁹, reformulado en 2002²⁰.

El tratamiento quirúrgico del HPP está indicado en:

1. Pacientes con síntomas clásicos o complicaciones del HPP^{1,20}
2. Pacientes asintomáticos que cumplan al menos con uno de los siguientes requisitos:
 - Edad <50 años
 - Calcemia que supere en 1 mg/dl el límite superior normal
 - Calciuria > 400 mg/24 horas
 - Descenso de la tasa de filtración glomerular (>30% con respecto a la normal para la edad^{**})
 - Densidad mineral ósea (DMO) reducida en columna lumbar, cadera o radio distal ($T\text{-score} < -2,5$)
3. Algunos expertos participantes de este Consenso sugieren contemplar otras situaciones en donde podría considerarse el tratamiento quirúrgico²¹:
 - Pacientes que no puedan o no quieran someterse a los controles médicos periódicos

para el seguimiento de la enfermedad que padecen^{1,21}

- Pacientes con HPP en la postmenopausia reciente
- Pacientes con HPP que presenten marcadores de recambio óseo elevados
- Pacientes con HPP que tengan DMO baja ($T\text{-score} < -2$)
- Pacientes con HPP con disfunción neuromuscular o neuropsicológica
- Pacientes con HPP asociado a déficit de vitamina D. Esta deficiencia podría agravar el grado de HPP y el compromiso óseo, y aumentar el tamaño del adenoma. Algunos autores han comprobado la seguridad de reemplazar el déficit mediante dosis moderadas de vitamina D²². Pero la calcemia y la calciuria deben ser cuidadosamente monitoreadas durante la repleción. El agravamiento bioquímico constituiría una indicación quirúrgica²³.

En todos los pacientes con HPP con niveles de calcio en el límite superior del rango de referencia, el médico debe confirmar estos resultados con el fin de descartar un valor espurio y tomar un tiempo de observación antes de decidir el tratamiento definitivo.

** Varones

de 20-30 años: 115-160 ml/min;
40-50 años: 115-140;
60 años: 90-130;
70 años: 70-110;
80 años: 60-100.

Mujeres

de 20-30 años: 110-140;
40-50 años: 100-130;
60 años: 90-120;
70 y más años: 75-110 (rangos).

De: Wesson L. *Physiology of the human kidney*. N. York; Grune & Stratton, 1969.

MESA 2

Adriana Frigeri, José Luis Novelli, Helena Salerni y Claudia Sedlinsky
(en representación del Panel de Expertos)

Decidida la cirugía, ¿qué recaudos conviene tomar? ¿Tiene lugar la determinación intraoperatoria de PTH? Elección del tipo de cirugía

La cirugía realizada por cirujanos experimentados en la visualización de paratiroides cura el HPP en 90-95% de los casos. El abordaje quirúrgico está sujeto a la experiencia y a la estrategia de cada cirujano, dependiendo de las características clínicas del paciente

y de la disponibilidad de las nuevas tecnologías. No existe consenso sobre la necesidad del uso de alguna de las nuevas modalidades de diagnóstico por imágenes para el éxito de la cirugía paratiroidea, cuyo objetivo final es la normalización de los niveles de calcio y PTH séricos con mínima morbilidad asociada. La técnica quirúrgica convencional consiste en la exploración bilateral del cuello con identificación de todas las parati-

roides y remoción del adenoma (o adenomas) paratiroideo(s), o resección subtotal de tres glándulas y media en pacientes con hiperplasia paratiroidea. Requiere la evidencia de tejido paratiroideo patológico en la biopsia por congelación de la(s) glándula(s) macroscópicamente afectada(s) y de tejido paratiroideo normal o patológico en por lo menos una glándula macroscópicamente normal *in situ*^{1,24}.

Recientes avances en la cirugía paratiroidea han llevado a un abordaje distinto del paciente que presenta un adenoma único. La paratiroidectomía mínimamente invasiva (endoscópica o videoasistida) es una táctica quirúrgica que se apoya en una adecuada localización previa del tejido paratiroideo y en el monitoreo intraoperatorio de PTH^{25,26}. Tanto esta técnica como el abordaje unilateral clásico se pueden utilizar sólo si se logra localizar el tejido patológico, en ausencia de enfermedad tiroidea concomitante, de enfermedad paratiroidea multiglandular y/o de formas familiares de HPP^{1,4}.

El valor de los métodos de diagnóstico por imágenes para la localización prequirúrgica en pacientes que van a ser operados con la técnica convencional por HPP es discutido; sin embargo, existen evidencias de una mayor eficiencia cuando se los usa. Puede utilizarse ultrasonido o centelleografía según la disponibilidad de equipamiento y operador en el medio de trabajo, o ambos métodos, con lo que aumenta la eficiencia diagnóstica¹⁸. Cabe destacar que la ecografía es un método altamente dependiente de la experiencia del operador. La realización de una ecografía es de rutina para diagnosticar nódulos tiroideos que pueden dar imágenes falsas positivas en la centelleografía con sestamibi-Tc^{99m}. La centelleografía con SPECT tiene una mayor sensibilidad y especificidad. La punción paratiroidea no es un método utilizado en la práctica habitual para el diagnóstico preoperatorio.

Tomando en consideración que la decisión quirúrgica se sustenta sólo en criterios clínicos y bioquímicos, la negatividad de los estudios por imágenes obliga a la exploración bilateral del cuello.

Recaudos antes del acto quirúrgico

Tratamiento de la hipercalcemia

En aquellos casos en que el paciente con HPP presente sintomatología clínica de hipercalcemia, o cuando –siendo asintomático– la calcemia total supere un valor de 12 mg/dL o el calcio iónico sea superior a 6 mg/dL, se requerirá tratamiento médico previo. El objetivo del mismo es llegar a la cirugía con la menor calcemia posible de obtener. El hecho de no lograr el descenso esperado no contraindica la operación, ya que puede intervenir con valores muy altos de calcemia. El tratamiento consiste en:

- *Asegurar hidratación oral o parenteral.* En el caso de hipercalcemia severa (mayor de 14 mg/dL) se administrarán 300-500 mL/hora de solución fisiológica, antes de indicar bifosfonatos

- *Bifosfonatos.* Se sugiere el uso de pamidronato en dosis de 60-90 mg a pasar por infusión endovenosa en tres horas, lo que generalmente disminuye la calcemia con un período de latencia de 48-72 horas. En el caso de existir demoras en la resolución quirúrgica de la patología puede reiterarse la infusión. Aunque en nuestro medio se dispone de otros bifosfonatos –zoledronato e ibandronato–, que se administran también en infusión (a dosis de 4 mg), la mayor experiencia se ha realizado con pamidronato

- *Calcitonina.* Se reserva su uso para el día previo a la cirugía en caso de que el paciente persista con calcemia elevada o frente a la necesidad de intervenir rápidamente, ya que la acción de esta droga comienza a las pocas horas, pero su efecto es breve²⁷

- *Aporte de fósforo.* En los casos de hipofosfatemia severa se sugiere aportar fósforo por vía oral, hasta 3 g del elemento por día²⁸. El aporte parenteral de fósforo incrementa el riesgo de calcificación metastásica, por lo que se desaconseja su uso

- *Aporte de magnesio.* La hipercalcemia promueve la pérdida renal de magnesio; dicha hipermagnesuria puede persistir en el posquirúrgico y agravar el cuadro de hueso hambriento (*hungry bone*) por lo que se sugiere el aporte de magnesio tempranamente en el período prequirúrgico²⁹.

¿Tiene lugar la determinación intraoperatoria de PTH?

El descenso de PTH permite la confirmación del éxito de la exéresis. La posibilidad de constatar un descenso de PTH intraoperatoria mayor al 50% le permitiría al cirujano dar por terminado el procedimiento quirúrgico en los adenomas únicos. Cabe destacar la existencia de falsos positivos en el descenso de PTH, como en los casos en que simultáneamente se interviene la glándula tiroides. Se recomienda interpretar con cautela los resultados de la PTH intraoperatoria^{6,30}.

Otra técnica auxiliar de búsqueda de tejido paratiroideo patológico durante el acto quirúrgico es la ecografía intraoperatoria.

En el postoperatorio, ¿dar suplementos de calcio vía venosa u oral? ¿Cómo manejar una hipocalcemia severa por síndrome de “hueso hambriento”? En pacientes con hipocalcemia postoperatoria, ¿cuánto tiempo es prudente esperar antes de considerar definitivo el hipoparatiroidismo?

Luego de la paratiroidectomía se observa una rápida normalización de la calcemia, la cual debió ser monitoreada en el preoperatorio inmediato y diariamente luego de la cirugía, junto con la fosfatemia y la magnesemia. En el período posquirúrgico inmediato, modestos niveles de hipocalcemia asintomática no deberían ser tratados más allá de asegurar un aporte oral de calcio de 1-1,5 g/día, para permitir el estímulo de las glándulas paratiroideas remanentes.

Una hipocalcemia marcada y prolongada se puede desarrollar luego de la paratiroidectomía por las siguientes causas:

1. Hueso hambriento: captación acelerada de calcio, fosfato y magnesio por parte del esqueleto luego de la cesación abrupta de la reabsorción excesiva estimulada por los niveles previamente elevados de PTH. La severidad y duración de este fenómeno dependerá del grado de desmineralización y del volumen de osteoide no mineralizado apuesto por la actividad osteoblástica. Su magnitud se pone en evidencia mediante los niveles de fosfatasa alcalina total y/u ósea.

2. Hipoparatiroidismo transitorio: la hipercalcemia prolongada provocada por el HPP puede ocasionar la supresión y atrofia de las paratiroides remanentes y la remoción del tejido patológico puede acompañarse de un período de hipocalcemia hasta que las glándulas normales reasuman su función, período caracterizado por una tendencia al aumento del fósforo. La caída del calcio sérico también puede ser ocasionada por maniobras quirúrgicas sobre las glándulas remanentes.

3. Depleción de magnesio: el hiperparatiroidismo prolongado con marcada hipercalcemia puede llevar a la depleción de magnesio. Luego de la paratiroidectomía la hipocalcemia puede presentarse como consecuencia de la hipomagnesemia que interfiere con la secreción y acción de la PTH de las glándulas residuales.

4. Hipoparatiroidismo definitivo: puede desarrollarse hipoparatiroidismo posquirúrgico debido a las excesivas biopsias realizadas para la identificación de las glándulas, atrofia por desvascularización o por exceso de resección en las hiperplasias. Es más frecuente en las reintervenciones.

Cabe destacar, por último, que el pretratamiento del paciente con bifosfonatos puede atenuar la hipocalcemia del síndrome postoperatorio de hueso hambriento³¹.

Manejo de la Hipocalcemia

Hipocalcemia leve asintomática (> 8 mg/dL):

- Aporte oral de Ca con o sin aporte de calcitriol (0,25-0,50 µg/día) según el caso.

Hipocalcemia < 8 mg/dL o sintomática: el paciente debería permanecer internado y asistido por un profesional entrenado.

- General:

- Iniciar infusión con 15 mg/kg de Ca elemento en dextrosa 5% por 6-24 horas

- Suplemento de Ca oral 1-2 g/día (en caso de ser necesario pueden utilizarse dosis mayores)

- Calcitriol 0,25-1,0 µg/día (puede ser necesario usar dosis mayores)

- Ergocalciferol según los valores de 25(OH) vitamina D sérica

Hipomagnesemia:

- Suplemento oral de Mg: 200-600 mg/día
- En caso de ser necesario usar por vía endovenosa 50-100 mEq de Mg a pasar en 24 h (las ampollas de SO₄Mg contienen 1 mEq/mL de ion magnesio)^{32,33}

Hipofosfatemia:

- En los casos de hipofosfatemia severa (menor de 2 mg/dL) se sugiere aportar fósforo por vía oral, hasta 3 g del elemento por día²⁸
- En presencia de una fosfatemia por debajo de 1 mg/dL indicar infusión de 1.000 mg de fósforo inorgánico en 1 litro de dextrosa al 5% en agua, cada 12 horas³⁴.

Se considera hipoparatiroidismo definitivo al que persiste luego de los 6-12 meses después de la cirugía.

En los fracasos quirúrgicos, ¿qué métodos de localización usar antes de una 2ª cirugía?

En el HPP recurrente y/o persistente la tasa de éxito de la cirugía sin estudios de localización previa es de 60-70%, lo que obliga al uso de métodos de diagnóstico por imágenes para localizar las paratiroides patológicas.

Cada cirugía fallida reduce un 30% las posibilidades de curación.

Además de la ecografía y el centellograma con sestamibi-Tc^{99m}, se utilizan la RNM, la TAC y la PET-TAC para localizar glándulas no encontradas. En estos casos ninguna de las técnicas por sí sola es suficiente por su sensibilidad y especificidad relativamente bajas. Esto justifica la combinación de por lo menos dos métodos para alcanzar sensibilidades cercanas al 95%; los más eficaces son la centellografía y la ecografía. Si ambos métodos coinciden en la localización de tejido paratiroideo patológico, se someterá al paciente a una exploración quirúrgica que deberá considerar, además, el tipo de cirugía previa y la anatomía patológica (revisión de protocolo operatorio y preparados histológicos). Si no coinciden se puede recurrir a la angiografía digital o a técnicas de dosaje venoso selectivo de PTH. De existir imágenes dudosas se puede utilizar la punción del tejido con dosaje de PTH en el líquido de lavado de la aguja. En la reintervención se podrían utilizar como métodos auxiliares la ecografía intraoperatoria y el dosaje intraoperatorio de PTH³⁵.

MESA 3

Luisa Plantalech, Josefina Pozzo, Marcelo Sarli y Rodolfo Spivacow
(en representación del Panel de Expertos)

En pacientes que no cumplen con los requisitos quirúrgicos, o en aquellos con mucho riesgo, o en los que no quieren operarse, ¿qué alternativas terapéuticas se les pueden ofrecer?

La cirugía es el tratamiento de elección del HPP sintomático y el control clínico periódico es la alternativa aceptada en las variantes asintomáticas^{1,20}. El tratamiento no quirúrgico del HPP es motivo de controversias. En los últimos años se han publicado estudios sobre las distintas modalidades terapéuticas, que constituyen una alternativa alentadora para los pacientes que no pueden ser tratados de manera convencional. Por otro lado, existen pacientes asintomáticos no contemplados en los lineamientos del Consenso

de Expertos de 2002²⁰ que podrían beneficiarse con el tratamiento médico.

Entre las drogas utilizadas para el tratamiento del HPP cabe mencionar:

- Bifosfonatos
- Calcimiméticos
- Terapia hormonal de reemplazo (THR)
- Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM).

Se destacan los siguientes grupos de pacientes que se favorecerían con estos tratamientos:

- Los que rechazan el tratamiento quirúrgico.
- Aquellos con muy alto riesgo quirúrgico y/o anestésico.

- Con persistencia del HPP sin posibilidades de cirugía
- Los que están en espera del tratamiento quirúrgico
- Los que presentan cáncer de paratiroides no resuelto (con recidiva local y/o metástasis no abordables por cirugía).

Algunos expertos de este Consenso consideran que el tratamiento médico también podría ser de utilidad en algunos pacientes con HPP asintomático, que presenten alguna(s) de estas características:

- Pacientes con alto recambio óseo
- Pacientes con *T-score* en densitometría de columna lumbar y/o fémur proximal igual o menor a -2,0
- Mujeres con menopausia reciente y síndrome climatérico asociado
- Individuos con sintomatología proteiforme marcada (trastornos neuromusculares, neuropsiquiátricos y anorexia, entre otros) en los que se sospecha que los síntomas referidos están asociados a un HPP.

Tratamiento médico

1) Medidas generales:

Movilización; hidratación que asegure una diuresis diaria de 2 litros; evitar medicaciones que puedan empeorar la hipercalcemia (tiazidas y litio); dar aporte de vitamina D en dosis fisiológicas (entre 400-800 UI/día), y 1.000-1.200 mg/día de calcio procedente de la dieta (evitar la restricción).

2) Opciones farmacológicas:

Bifosfonatos

Orales: Alendronato

Se han publicado cuatro estudios prospectivos de dos años de duración, aleatorios y controlados entre 2001 y 2004³⁶⁻³⁹. En todos ellos se evaluó la utilidad de 10 mg diarios de alendronato por vía oral más aporte de 800-1000 mg/día de calcio. Los resultados mostraron aumento de la DMO en hueso trabecular, escasa ganancia en el hueso mixto (cadera total) y preservación del hueso cortical. Los aumentos de DMO obtenidos con alendronato en HPP son similares a los logrados en el tratamiento de la osteoporosis posme-

nopáusica⁴⁰. Los marcadores de recambio óseo disminuyeron significativamente. Se observó descenso leve de la calcemia e incremento de la PTH, aunque estas variaciones no se mantuvieron en el tiempo.

El alendronato, a las dosis citadas, es una alternativa válida para recuperar o preservar la masa ósea. Hasta ahora no se ha demostrado su utilidad en la incidencia de fracturas. A criterio del panel, la dosis de 70 mg por semana es homologable a la de 10 mg por día, de acuerdo con las experiencias realizadas en osteoporosis en estudios internacionales y en nuestro medio⁴¹.

La experiencia adquirida con los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis, en nuestro país, facilitó su utilización en el HPP. En la práctica de los miembros del panel de expertos, la administración de distintos bifosfonatos en pacientes con HPP disminuyó la calcemia y los marcadores de remodelación ósea, con resultados variables en la DMO (algunos grupos han observado mejoría; otros, estabilización del parámetro). Otra observación en la que coinciden es que los pacientes de mayor edad responden mejor. Por lo dicho anteriormente, se recomienda el tratamiento con alendronato como primera elección dentro de los tratamientos médicos.

Parenterales: pamidronato y otros bifosfonatos

Están indicados en:

- Preoperatorio de pacientes con hipercalcemia marcada
- Crisis hipercalcémica
- Hipercalcemia por cáncer paratiroideo
- Pacientes que no desean recibir bifosfonatos orales o tengan intolerancia digestiva a los mismos.

Las dosis aconsejadas son:

- Pamidronato, 60-90 mg con frecuencia entre mensual y trimestral, de acuerdo con la gravedad del caso
- Ibandronato, 2-4 mg siguiendo el esquema y criterios del tratamiento anterior.

Calcimiméticos

Desde el descubrimiento del receptor-sensor del calcio se han desarrollado varias dro-

gas capaces de modularlo. El cinacalcet es un calcimimético de segunda generación, que aumenta la sensibilidad del receptor de calcio, disminuyendo los niveles circulantes de PTH y Ca de manera dosis-dependiente, sin incrementar la calciuria.

El uso del cinacalcet está aprobado para el tratamiento del cáncer paratiroideo e hiperparatiroidismo urémico, tanto en los Estados Unidos como en Europa⁴².

Se han publicado dos trabajos prospectivos, aleatorios y controlados con cinacalcet en HPP. El mayor seguimiento fue de 52 semanas, y las dosis utilizadas fueron de 30-50 mg dos veces por día. La calcemia se normalizó en 88% de los pacientes y la PTH disminuyó un 7,6% durante la fase de mantenimiento. La calciuria no se modificó en forma significativa. No se constataron cambios en los niveles de DMO^{43,44}.

En los trabajos publicados de carcinoma paratiroideo tratado con cinacalcet se observó una disminución franca de la calcemia en 75% de los pacientes, con escasa reducción en los niveles de PTH, pero con mejoría del síndrome hipercalcémico. Cabe destacar que el número de pacientes estudiados es pequeño y el seguimiento no mayor de tres años.

A nuestro criterio, esta droga parece promisoriosa. Presenta escasos efectos adversos, siendo la intolerancia digestiva el más frecuente; como limitación actual debe recordarse que no se encuentra disponible en nuestro país.

De acuerdo con las evidencias se aconseja su prescripción en HPP grave, como el carcinoma de paratiroides.

Tratamiento de Reemplazo Hormonal (THR)

El tratamiento del HPP con estrógenos fue evaluado en estudios observacionales en las décadas de 1970 y 1980. Estas comunicaciones mostraron incremento de la DMO y disminución de la calcemia, resultados logrados con altas dosis de estrógenos equinos conjugados. En estudios aleatorios y controlados realizados posteriormente, con dosis menores de estrógenos conjugados, se verificó un incremento de la DMO en todos los

sitios analizados siendo de mayor magnitud en el hueso trabecular. Este efecto se asoció a descenso de los marcadores de recambio óseo y a ligera disminución de la calcemia sin cambios significativos de PTH y calciuria^{45,46}.

Luego de la publicación de los resultados del estudio *Women's Health Initiative*⁴⁷ se limitó el tratamiento con estrógenos a las mujeres con síntomas climatéricos floridos en la posmenopausia reciente. De acuerdo con lo anterior, los expertos del actual consenso aconsejamos el uso de THR exclusivamente en aquellas mujeres con HPP y menopausia sintomática reciente que no deseen cirugía.

No se han comunicado en la literatura estudios acerca de la utilidad de otros tipos y vías de administración de estrógenos en el HPP.

Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos

Constituyen otra alternativa posible, luego de descartar los tratamientos médicos anteriores.

Se han publicado dos trabajos con raloxifeno, uno de ellos aleatorio y controlado⁴⁸ y el otro observacional⁴⁹. En ambos estudios se comprobó disminución de los marcadores de remodelación ósea y mejoría de la DMO, pero fueron de corta duración y con escaso número de pacientes. Ésta es una opción para casos excepcionales pues no se cuenta, hasta el presente, con estudios de mayor relevancia estadística.

¿Qué estudios de laboratorio y otros deben pedirse?

Estudios que deben realizarse inicialmente:

Bioquímicos.

Calcemia total corregida y/o calcio iónico, fosfatemia, creatininemia.

Calcio, fósforo, creatinina y sodio en orina de 24 horas.

Depuración de creatinina, índice Ca/creat en orina de 24 h y en orina de ayuno PTH y 25(OH)vitamina D séricas.

Marcadores de remodelamiento óseo: es necesario medir por lo menos un marcador de formación (fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina) y uno de

resorción (hidroxiprolina urinaria, desoxipiridinolina urinaria, N-telopéptidos, C-telopéptidos, *beta-Crosslaps* séricos, fosfatasa ácida tartrato-resistente).

La elección del marcador se hará de acuerdo a la disponibilidad y confiabilidad metodológica de cada centro.

- Radiología: Rx de columna dorsal perfil, y de columna lumbosacra frente y perfil
- Densitometría de columna lumbar y fémur proximal
- Ecografía renal.

¿Con qué asiduidad deben hacerse los controles de seguimiento?

Controles bioquímicos:

- Pacientes con HPP asintomático no tratados.

Se seguirán los criterios del Consenso de Expertos de 2002²⁰:

- Calcemia bianual y creatinemia anual
- Pacientes tratados
- Calcemia, calciuria, creatinemia, fosfatemia cada 4-6 meses
- Marcadores de recambio óseo a los 3 meses de iniciado el tratamiento y luego anualmente
- 25(OH)vitamina D, depuración de creatinina y PTH anualmente.

Otros controles:

- Radiología del raquis dorsal y lumbar cada dos años
- Densitometría ósea en raquis lumbar, fémur proximal y/o radio medio anual
- Ecografía renal anual.

Se adecuará la frecuencia de controles de los pacientes sintomáticos y/o con cáncer de paratiroides a cada caso en particular.

Las presentes recomendaciones son guías generales de diagnóstico y tratamiento, pero no normas para las decisiones clínicas en pacientes individuales. El médico debe adaptarlas a situaciones y pacientes puntuales, incorporando factores personales que trascienden los límites de este Consenso. La responsabilidad del médico tratante y de quienes en forma subrogante regulan su actividad pro-

fesional en los diferentes ámbitos, es exclusivamente de quien(es) esté(n) implicado(s) en su aplicación y no de los profesionales y la asociación científica que consensuaron y redactaron estas guías.

Bibliografía

1. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. "The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism". *Endocr Pract* 2005; 11:49-54.
2. Departamento de Metabolismo Fosforocálcico de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. "Hiperparatiroidismo primario. Características clínicas". *Rev Arg Endocrinol Metab* 1999; 36:179-181.
3. Fuleihan G. "Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism". En: UpToDate. Rose, BD. UpToDate; Wellesley, 2004.
4. Sánchez A. "El hiperparatiroidismo en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM)". En: Paratiroides. Sánchez A. Novelli J. UNR Editora; Rosario, 2000; 87-94.
5. Larsson L, Magnusson P. "Ionized calcium or corrected total calcium?" (carta). *J Bone Miner Res* 2003; 18:1554-1555.
6. Rosillo I, González A. "El laboratorio bioquímico en el estudio de la patología de las glándulas paratiroides". En: Paratiroides. Sánchez, A.; Novelli, J.L. UNR Editora; Rosario, 2000; 27-52.
7. Shane E. "Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis and management". En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fourth edition). Favus, M. Chicago; Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 183.
8. Heath D. "Hypercalcemia familiar benigna". En: Paratiroides. Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, 2000; 81-86.
9. Fuleihan G. "Familial benign hypocalciuric hypercalcemia". *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2): N51-56.
10. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, y col. "Third- or fourth generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6370-6372.
11. Peacock M. "Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum". *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2):N87-94.
12. Rao D, Agarwal G, Talpos G, y col. "Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a perspective". *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2):N75-80.
13. Silverberg S, Locker F, Bilezikian J. "Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4007-4012.
14. Stefanelli T, Abella C, Frank H, y col. "Cardiac abnormalities in patients with PHPT: implicatio-

- ns for follow-up". *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:106-112.
15. Cormier C, Souberbielle J, Kindermans C. "Hyperparathyroidism: the limits of surgery in cases of bone and cardiovascular involvement". *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:349-353.
 16. Bilezikian J, Silverberg S, Gartenberg F, y col. "Clinical presentation of primary hyperparathyroidism". En: *The Parathyroids (Second edition)*. Bilezikian, J.P.; Marcus, R. Academic Press; San Diego, 1994; 451.
 17. Procopio M, Magro G, Cesario F, y col. "The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism". *Diabet Med* 2002; 19:958-961.
 18. Haber R, Kim C, Inabnet W. "Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with ^{99m}technetium sestamibi scintigraphy". *Clin Endocrinol* 2002; 57:241-249.
 19. Field J, Lohr K (eds.). "Clinical Practice Guidelines: Directions for a new Program Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice". *National Academic Press*; Washington DC, 1990.
 20. Bilezikian J, Potts J Jr, Fuleihan G, y col. "Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5353-5361.
 21. Kouvaraki M, Greer M, Sharma S, y col. "Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery". *Surgery* 2006; 139:527-534.
 22. Grey A, Lucas J, Horne A, y col. "Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2122-2126.
 23. Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, y col. "Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual". *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 297-304.
 24. Novelli J. "Cirugía de las glándulas paratiroides". En: *Paratiroides*. Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, 2000; 111-126.
 25. Bilezikian J, Silverberg S. "Primary hyperparathyroidism". En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fifth edition)*. Favus, M. ASBMR; Washington DC, 2003; 230-235.
 26. Gagner M. "Endoscopy parathyroidectomy". *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 429-0.
 27. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. "Current management strategies for hypercalcemia". *Treat Endocrinol* 2003; 2:273-292.
 28. Hruska K, Lederer E. "Hyperphosphatemia and hypophosphatemia". En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fifth edition)*. Favus, M. ASBMR; Washington DC, 2003; 296-305.
 29. Tambyah P, Rauff A, Lee K. "Persistent hypomagnesaemia following parathyroid surgery, hypermagnesiuria as a possible cause". *Ann Acad Med Singapore* 1990; 19:536-539.
 30. Phillips I, Kurzawinski T, Honour J. "Potential pitfalls in intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroid surgery". *Ann Clin Biochem* 2005; 42:453-458.
 31. Lee I, Sheu W, Tu S, y col. "Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism". *J Bone Miner Res* 2006; 24:255-258.
 32. Aurbach G, Marx S, Spiegel A. "Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols". En: *Textbook of Endocrinology (Seventh edition)*. Williams, Wilson & Foster, eds. Saunders; Philadelphia, 1985; 1137.
 33. Mezzadri N. "Complicaciones de la cirugía de las glándulas paratiroides". En: *Paratiroides*. Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, 2000; 141-6.
 34. Hodgson S, Hurley D. "Acquired hypophosphatemia". En: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Obert, K.P. Saunders; Philadelphia, 1993; 397.
 35. Lambertini R. "Glándulas paratiroides". En: *Diagnóstico por Imágenes en Endocrinología*. Eleta F. Parada Obiol Artes Gráficas; Buenos Aires, 2002; 189.
 36. Rossini M, Gatti D, Isaia G, y col. "Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism". *J Bone Miner Res* 2001; 16:113-119.
 37. Parker C, Blackwell P, Fairbairn K, y col. "Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4482-4489.
 38. Chow C, Chan W, Li J, y col. "Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:581-587.
 39. Khan A, Bilezikian J, Kung A, y col. "Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial". *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3319-3325.
 40. Cummings S, Black D, Thompson D, y col. "Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial". *J Am Med Ass* 1998; 280:2077-2082.
 41. Rizzoli R, Greenspan S, Bone G. 3rd. y col. (Alendronate Once-Weekly Study Group). "Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis". *J Bone Miner Res* 2002; 17:1988-1996.
 42. Dong B. "Cinacalcet: an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism". *Clin Ther* 2005; 27:1725-1751.
 43. Shoback D, Bilezikian J, Turner S, y col. "The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5644-5649.
 44. Peacock M, Bilezikian J, Klassen P, y col. "Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 135-41.
 45. Grey A, Stapleton J, Evans M, y col. "Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism". *Ann Intern Med* 1996; 125:360-368.

46. Orr-Walker B, Evans M, Clearwater J, y col. "Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow up and comparison with healthy postmenopausal women". *Arch Intern Med* 2000; 160:2161-2166.
47. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, y col. (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators). "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial". *J Am Med Ass* 2002; 288:321-333.
48. Zanchetta J, Bogado C. "Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism". *J Bone Min Res* 2001; 16:189-190.
49. Rubin M, Lee K, McMahon D, y col. "Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1174-1178.

Instrucciones para los autores

La revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" publica (en español, portugués o inglés) trabajos originales, artículos de revisión, reportes de casos clínicos y cartas al editor, relacionados con los aspectos clínicos, epidemiológicos y básicos afín con las glándulas tiroides y paratiroides y patologías asociadas.

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo a los Requerimientos Uniformes para el Envío de Manuscritos a Revistas Biomédicas desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revista Médicas (N Engl J Med 1997; 336:309-315).

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados serán propiedad de la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides" y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Los artículos son sometidos a revisión de árbitros experimentados anónimos. Los manuscritos originales recibidos no serán devueltos. El autor principal debe guardar una copia completa.

Los manuscritos inadecuadamente preparados serán regresados al autor sin revisión.

Preparación de manuscritos

- Envíe dos copias completas escritas a doble espacio con márgenes de 2.5 cm en papel tamaño carta (21.5 x 28 cm). El texto también deberá ser enviado en formato electrónico en disco de 3.5 pulgadas, o bien en disco zip o en disco compacto. El disco deberá tener una etiqueta en la que especifique el nombre del archivo, el procesador empleado (word, word perfect, word de microsoft, etcétera, así como la versión utilizada).

- Presente el manuscrito iniciando cada componente en una página separada:

- (1) Página del título,
- (2) Resúmenes,
- (3) Texto del artículo (Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones),
- (4) Referencias,
- (5) Cuadros,
- (6) Leyenda de las figuras.

- Anexe fotocopia a página completa de cada una de las figuras al final de cada manuscrito.

- Ponga el número de página en la esquina superior derecha de cada página.

- Cite referencias, cuadros y figuras consecutivamente y conforme aparezcan en el texto.

- Carta del Primer autor de transferencia de derechos a la Revista. También deberá confirmar que tienen el permiso escrito de todas las personas a las que se ofrezca reconocimiento y sean mencionadas en el artículo.

1) **Página de Título**

- Título. Límite: 120 caracteres. No utilizar abreviaturas.

- Título corto (para cornisa). Límite: 45 caracteres.

- Autores. Incluya los primeros nombres de todos los autores, así como el nombre y la localización del departamento o institución donde se efectuó el trabajo.

- Abreviaturas. Ponga en orden alfabético las abreviaturas no convencionales utilizadas en el manuscrito.

- Correspondencia. Incluya dirección, teléfono, número de fax y correo electrónico del autor responsable.

2) **Resúmenes**

- Límite: 200 palabras. Organícelo de acuerdo a: antecedentes, métodos, resultados y conclusiones. Al elaborar el resumen, no utilice abreviaturas ni cite referencias.

- En español e inglés (Incluir título del artículo en inglés).

- Palabras clave: en español e inglés.

3) **Texto**

- Describa las guías éticas seguidas para los estudios realizados en humanos o animales. Cite la aprobación de los comités institucionales de investigación y ética.

- Describa los métodos estadísticos utilizados.

- Identifique drogas y químicos utilizados por su nombre genérico.

4) **Referencias**

- Cite las referencias de acuerdo al orden de aparición en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis.

- Las comunicaciones personales y datos aún no publicados, cítelos directamente en el texto. No los numere ni los incluya en la lista de referencias.

- Las abreviaturas de las publicaciones deben ser las oficiales y estar de acuerdo a las utilizadas en el Index Medicus.

- Artículo (ponga todos los autores), ejemplo:

Gramática L, Martinessi M, Verasay G, Bono D, Mercado Luna A: "Tratamiento quirúrgico del Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica" Rev Argent Cirug, 2002; 82(5-6): 241-247.

- Libro, ejemplo:

Novelli JL, Piazza MV, Sánchez A: "Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroides". Rosario, UNR Editora, 1997.

- Artículo en libro, ejemplo:

Tavares M: "Carcinoma paratiroideo". En: Novelli JL, Sánchez A eds. Paratiroides. Rosario; UNR Editora, 2000:147-150.

5) **Cuadros**

- A doble espacio, cada uno en hoja separada.

- Numerarlos de acuerdo a su orden de aparición en el texto.

- El número y título del cuadro aparecen arriba del mismo y las notas explicatorias abajo de éste.

6) **Leyendas de las figuras**

- A doble espacio y numeradas de acuerdo a su orden de aparición.

- Provea suficiente información para permitir la interpretación de la figura sin necesidad de referirse al texto.

7) **Figuras**

- Envíe tres juegos de fotografías de alta calidad o generadas en impresora láser, cada juego en sobre separado. Deben tener dimensiones adecuadas para su publicación (tamaño postal). Idealmente, las fotografías deberán ser enviadas en impresión en color.

- Anexe un juego de fotocopias de las figuras con cada copia del manuscrito.

- Identifique cada figura en el apellido del primer autor, número de la figura y flecha indicando la parte superior. Escriba estos datos sobre etiquetas autoadhesivas y péguelas después en la parte posterior de cada figura.

- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapada sobre la fotografía.

- En el caso de que las figuras estén procesadas en archivo electrónico deberán incluirse en un disco distinto al que incluye el texto. Las imágenes deberán estar digitalizadas en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 150 ppp.

- Dirija los manuscritos a:

Prof. Adj. José Luis Novelli
C.E.T.y P.
Av. Pellegrini 1085
2000 Rosario - Argentina

• **Transferencia de Derechos de Autor**

Título del artículo:

Autor(es):
.....
.....
.....

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides", los derechos de autor serán transferidos al editor de la misma.

.....
.....
.....

Nombre y firma de todos los autores

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"	
Apellido y Nombres:	
Especialidad:	
Título académico o cargo:	
Dirección:	
Teléfono:	
e-mail:	
Enviar datos a: C.E.T. y P. - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.novelli.com.ar / novelli@novelli.com.ar	

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"	
Apellido y Nombres:	
Especialidad:	
Título académico o cargo:	
Dirección:	
Teléfono:	
e-mail:	
Enviar datos a: C.E.T. y P. - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.novelli.com.ar / novelli@novelli.com.ar	

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"	
Apellido y Nombres:	
Especialidad:	
Título académico o cargo:	
Dirección:	
Teléfono:	
e-mail:	
Enviar datos a: C.E.T. y P. - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.novelli.com.ar / novelli@novelli.com.ar	

GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES
Órgano de Difusión del C.E.T. y P.

Procesado gráfico integral
UNR EDITORA
EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
Secretaría de Extensión Universitaria

Urquiza 2050 - (S2000 AOB) Rosario - Santa Fe - República Argentina
Edición de 2.000 ejemplares
Noviembre 2006