

Glándulas
TIROIDES
Y PARATIROIDES
Órgano de difusión del
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"

Rosario, agosto 2007

Año VIII, Número 16

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 Echeury

Servicio de Endocrinología, Sanatorio Británico, Rosario

Marcela González García

Laboratorio de Patología, Rosario

Guillermo Juvenal

CONICET. CNEA

Julio Libman

Instituto Universitario Italiano
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 Tiroides "Dr. José Luis Novelli".

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

Redacción y Administración: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 (2000) Rosario, Argentina.

Tel-Fax: (0341) 482 0664 - novelli@novelli.com.ar - www.centrodetiroides.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 Tiroides "Dr. José Luis Novelli"

Rosario, agosto 2007

Año VIII, Número 16

Sumario	Contents
Artículo histórico	Historical note
• Semblanza del Dr. Arturo Oñativia <i>Sánchez A.</i> 7	• Short biography of Dr. Arturo Oñativia <i>Sánchez A.</i> 7
Artículo original	Original article
• Nivel de PTH como indicador de calidad en cirugías tiroideas <i>Chiarpenello J, Moloeznik L, Batallés S, Novelli J L</i> 9	• PTH level as a quality indicator in thyroid surgery <i>Chiarpenello J, Moloeznik L, Batallés S, Novelli J L</i> 9
• Indicaciones de conversión de la tiroidectomía mini-invasiva a cirugía clásica. Experiencia con 278 pacientes <i>Moloeznik L, Chiarpenello J, Batallés S, Novelli J L</i> 14	• Indications for the conversion of minimally invasive thyroidectomy into classic surgery. An experience of 278 cases <i>Moloeznik L, Chiarpenello J, Batallés S, Novelli J L</i> 14
• La ecografía bidimensional y doppler color en la identificación preoperatoria del microcarcinoma tiroideo <i>Batallés S, Moloeznik L, Chiarpenello J, Novelli J L</i> 21	• 2D ultrasound and color doppler in the preoperative identification of thyroid microcarcinomas <i>Batallés S, Moloeznik L, Chiarpenello J, Novelli J L</i> 21
• Evaluación del efecto de la suspensión de la hormona tiroidea en la calidad de vida de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides <i>Pitoia F, Licht S</i> 25	• Evaluation of the effect of thyroid hormone suspension on the quality of life in patients with differentiated thyroid cancer <i>Pitoia F, Licht S</i> 25
• Disfunción tiroidea en pacientes hemofílicos bajo tratamiento con interferón- α (IFN- α) por hepatitis C <i>Danilowicz K, Daruich J, Cross G, Salvioli E, Pérez Bianco R, Tezanos Pinto M.</i> 30	• Thyroid disorders in haemophilic patients with chronic hepatitis C (HCV) under Interferon- α (IFN- α) therapy <i>Danilowicz K, Daruich J, Cross G, Salvioli E, Pérez Bianco R, Tezanos Pinto M.</i> 30
Caso clínico	Case report
• Carcinoma diferenciado de tiroides en niños: carcinoma papilar variante esclerosante difuso con metástasis cervicales ganglionares bilaterales <i>Brunás O, González García M, Novelli J L.</i> 33	• Differentiated thyroid carcinoma in children: papillary cancer (diffuse sclerosing variant) with bilateral cervical metastatic nodes <i>Brunás O, González García M, Novelli J L.</i> 33
Artículo de revisión	Review
• Hipertiroidismo en el embarazo <i>Parma R</i> 38	• Hyperthyroidism during pregnancy <i>Parma R</i> 38
Instrucciones para los autores 42	Instructions for authors 42

Semblanza del Dr. Arturo Oñativia*

Ariel Sánchez
Centro de Endocrinología de Rosario

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 7-8



Dr. Arturo Oñativia

Nació en Salta en 1914. Se graduó de médico en la Universidad de Buenos Aires, donde luego se doctoró con la calificación de sobresaliente. Entró por concurso como médico endocrinólogo en el Hospital Rivadavia, donde su jefe fue el doctor Enrique del Castillo. Completó su formación de postgrado en endocrinología a través de cursos de capacitación y de su participación en muchos trabajos científicos (treinta y dos trabajos suyos fueron publicados en revistas nacionales y extranjeras). En ese mismo hospital se desempeñó como docente. Participó como coautor en varios libros sobre endocrinología, y también participó en traducciones al castellano de textos de la especialidad. En 1955 regresó a Salta.

Por aquellos años, las estadísticas señalaban una altísima prevalencia de bocio por carencia de yodo en la población del Noroeste andino: era del 41%, y en algunas regiones subía al 100%. Preocupado con las consecuencias humanas, sociales y económicas de esa enfermedad, se abocó a la creación del Instituto del Bocio, concitando múltiples apoyos: de la población local, de

la Universidad de Tucumán, de los gobiernos de las provincias afectadas y el de la Nación.

El Instituto cumplió con estudios epidemiológicos, con el tratamiento de innumerables enfermos, con tareas de investigación y de docencia, ya que en él se formaron numerosos especialistas, clínicos y cirujanos.

En 1963, durante la presidencia del doctor Arturo Illia, fue convocado para ejercer el cargo de Ministro de Salud Pública. Desde ese cargo, Oñativia pudo plasmar su objetivo de erradicar el cretinismo bocioso a través de la promulgación de la ley nacional 17.259, que obligaba a usar la sal enriquecida con yodo como profilaxis del bocio endémico. La sal yodada pasó a ser obligatoria para consumo alimentario humano y animal. Esta ley se fundamentó en estudios realizados en diferentes provincias, como Catamarca, Chaco, Formosa, Jujuy, La Pampa, La Rioja, Mendoza, Misiones, Neuquén, San Juan, San Luis, Salta, Tucumán y Tierra del Fuego, en las que el índice de bocio oscilaba entre 12 y 50%.

Oñativia impulsó toda una serie de iniciativas fundamentales: la ley de Reforma del Sistema Hospitalario Nacional y de Hospitales de la Comunidad, y la creación del Servicio Nacional de Agua Potable. Asimismo, fue de importancia estratégica las leyes de Medicamentos (Nº 16.462 y 16.463, de 1966), conocidas como "ley Oñativia", que le daban al medicamento un carácter social. Esta ley tocó importantes intereses económicos, y es considerada uno de los factores que llevaron al golpe de Estado que derrocó al gobierno de Illia.

Luego de la revolución regresó a Salta, desoyendo consejos y ofrecimientos para que siguiera desarrollando actividades profesionales en Buenos Aires (Houssay mismo quiso tentarlo para

Recibido para publicación: 09/03/07

Aceptado: 25/05/07

Correspondencia: Ariel Sánchez

e-mail: asanchez@cimero.org.ar

continuar su carrera científica en la capital del país). Su honestidad queda demostrada por el hecho de que sus coprovincianos debieron recolectar fondos para conseguirle casa y auto, para que pudiera trabajar como médico en su ciudad natal. Bajo la dictadura, fue dejado cesante en el Instituto del Bocio. Pero no se detuvo: dirigió su atención a la grave desnutrición infantil que asolaba el Noroeste. Creó el Instituto de Investigación en Enfermedades Nutricionales, la carrera de Licenciatura en Nutrición, y la de Enfermería Universitaria. Si bien tenía el apoyo de la Universidad de Salta y de la OPS, este valioso proyecto se interrumpió por falta de apoyo estatal.

Nunca abandonó la docencia, que ejerció a la par de sus notables estudios clínicos y epidemiológicos. Recibió numerosos premios y distinciones. Fue miembro de la Academia de Medicina de Córdoba y de la Academia Nacional de Medicina. Murió a los 69 años, antes de que se realizaran las elecciones en que competía como candidato a gobernador de Salta.

* Fuente: Storani, ME. Doctor Arturo Oñativia.

En "Homenaje a los Grandes Maestros de la Endocrinología Argentina" (Lutfi RJ, editor). Buenos Aires, 2001.



Hospital de Gestión Descentralizada "Dr. Arturo Oñativia" - Salta

Nivel de PTH como indicador de calidad en cirugías tiroideas

Javier Chiarpenello, Laura Moloeznik, Stella Batallés, José Luis Novelli
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Rosario, Argentina.

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 9-13

Resumen

La cirugía tiroidea implica necesariamente la manipulación de las glándulas paratiroides. Por esta isquemia, es frecuente observar una hiposecreción de Parathormona (PTH), y en consecuencia, de calcio sérico. La calidad de este tipo de cirugías enfatiza la menor injuria posible sobre las glándulas.

Objetivo: Utilizar los niveles de PTH pre y postquirúrgicos como indicador de la calidad de la técnica de tiroidectomías.

Material y Métodos: Período: febrero 2004 - febrero 2005, n= 50 pacientes consecutivos tratados con tiroidectomías, todas realizadas por un mismo cirujano, con dos mediciones de PTH (normal: 16-65 pg/ml): una pre-cirugía y otra post-resección, ambas dentro del quirófano, con el paciente anestesiado. Un descenso >75% y/o un nivel de PTH <10 pg/ml fue considerado alto riesgo de desarrollar hipocalcemia sintomática. Los pacientes fueron divididos: Grupo I (n= 19) tratados con hemitiroidectomía; Grupo II (n= 23) tratados con tiroidectomía total/subtotal; y Grupo III (n= 8) tratados con tiroidectomía total más vaciamiento céloganglionar.

Resultados: 45 mujeres y 5 hombres, de edades similares. El valor medio de PTH pretiroidectomía fue: 55.5 ± 7.5 pg/ml (rango: 8.8-260) y posttiroidectomía: 30.7 ± 4.8 pg/ml (rango: 1.0-160) ($P= 0.007$). La caída de PTH fue mayor en el Grupo II que en el Grupo I ($P= 0.02$), sin diferencias entre los grupos II y III ($P > 0.05$). El 20% mostró PTH <10 pg/ml y el 16% incrementos de PTH postquirúrgicos. El 62% tuvo un descenso de PTH <75%. Mayor extensión quirúrgica estuvo asociado con mayor caída de PTH ($P= 0.04$).

Conclusión: Nuestra incidencia de hipocalcemia postoperatoria es similar a los estándares internacionales, sugiriendo que el cuidado puesto en el manejo de las glándulas paratiroides mejora la calidad técnico-quirúrgica de la tiroidectomía. La medición de la PTH podría ser considerado uno de los indicadores de calidad de la técnica de tiroidectomía.

Palabras clave: PTH, tiroidectomía, calidad

Summary

PTH level as a quality indicator in thyroid surgery

A considerable percentage of patients who undergo thyroid surgery develop hypoparathyroidism in the post-operative period as a consequence of an injury to the parathyroid glands. PTH level could be used as an indication of how the parathyroid glands are handled during thyroid surgery (mobilization, injury, section and to monitor the evolution of the glands when they are implanted in muscle (if their own blood supply cannot be preserved). Therefore, it could be an indicator of surgical quality.

Objective: To analyze pre- and postoperative PTH levels as an indication of the quality of surgical technique.

Materials and Methods: From February 2004 to February 2005, 50 consecutive patients treated with thyroidectomy -performed by the same surgeon- had 2 PTH measurements (normal range: 16-65 pg/ml): one before surgery and the second immediately post resection; both blood samples were drawn in the operating room with the patient under anesthesia. A fall >75% and/or a PTH level <10 pg/ml was considered a sign of a high risk of developing symptomatic hypocalcemia. The patients were divided into 3 groups: Group I (n=19) patients treated with a hemithyroidectomy; Group II (n= 23) treated with a total or subtotal thyroidectomy; and Group III (n= 8) treated with a total thyroidectomy plus lymph node dissection.

Results: 45 females and 5 males of similar age; the mean PTH value before surgery was: 55.5 ± 7.5 pg/ml

(range: 8.8-260) and post-thyroidectomy: 30.7 ± 4.8 pg/ml (range: 1.0-160) ($P=0.007$). The PTH fall was greater in Group II than in Group I ($P=0.02$); no difference was found between Groups II and III ($P>0.05$). Twenty percent of the patients had a PTH <10 pg/ml and 16% of the patients actually had PTH increases post-surgery. Sixty-two percent of the patients had a PTH decrements $<75\%$. More extensive surgery was associated to larger PTH reductions ($P=0.04$).

Conclusion: Our incidence of postoperative hypocalcemia is similar to international standards, suggesting that meticulous care in the handling of the parathyroid glands improves the quality of the procedure. PTH measurement could be considered as one of the indicators of the quality of the thyroidectomy technique.

Key words: PTH, quality, thyroidectomy

Introducción

Un considerable porcentaje de pacientes que son tratados con cirugía tiroidea pueden desarrollar hipoparatiroidismo postoperatorio, como consecuencia de una lesión en las glándulas paratiroides.

La medición de parathormona (PTH) podría ser un indicador sobre cómo se conservan las glándulas paratiroides durante una cirugía tiroidea (su manipulación, lesión, resección y control de la evolución en los casos de implante en un músculo cuando no se puede conservar su irrigación); y en consecuencia, podría ser un indicador de la calidad de este tipo de cirugías¹.

En el presente estudio se propuso utilizar la medición de los niveles de PTH pre y postquirúrgicos como indicador de la calidad de la técnica de tiroidectomía.

Material y métodos

Entre febrero de 2004 y febrero de 2005 se estudiaron 50 pacientes consecutivos que fueron tiroidectomizados, todos por un mismo cirujano, a quienes se les realizaron dos mediciones específicas de PTH, a los efectos de evaluar la calidad de la técnica quirúrgica.

Se tomó como indicador de calidad de la técnica quirúrgica el porcentaje (%) de reducción de los niveles de PTH. La PTH fue medida mediante un ensayo de inmunoquimioluminiscencia, tomando como rango normal valores entre 16-65 pg/ml (C.V. intraensayo: 5.7 para un valor de 72 pg/ml). Una reducción en los niveles de PTH menor a 75% indicó riesgo nulo o bajo de hipocalcemia transitoria o definitiva. Por otra parte, la presencia de niveles de PTH sérica inferiores a 10 pg/ml resultó ser un buen predictor de hipocalcemia sintomática².

Todos los pacientes fueron evaluados pre-

quirúrgicamente para documentar normocalcemia. Además, se les tomaron dos muestras de sangre para la medición de PTH, ambas en el dorso del pie derecho, una inmediatamente antes de la cirugía y la otra inmediatamente después de completado el tratamiento quirúrgico (ambas dentro del quirófano, con el paciente anestesiado).

Los pacientes fueron divididos de acuerdo con el tipo de cirugía en tres grupos: Grupo I (n=19) incluyó a los pacientes que fueron sometidos a hemitiroidectomía; Grupo II (n= 23) pacientes tratados con tiroidectomía total o subtotal; y Grupo III (n= 8) pacientes tratados con tiroidectomía total más vaciamiento céluloganglionar del compartimiento anterior.

Todos los pacientes operados recibieron suplementos de calcio endovenoso en las primeras 24 horas del postoperatorio, y al alta hospitalaria se les prescribieron 2-3 g/día en forma de tabletas efervescentes, durante 2 a 3 semanas.

La evaluación de las diferencias se realizó con el test de Kruskal-Wallis. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos cuando el valor de probabilidad de ocurrencia por azar fuese inferior al 5% ($P<0.05$).

Resultados

El grupo en estudio estuvo conformado por 45 mujeres y 5 hombres. El promedio de edad de los pacientes incluidos (n=50) fue de 44.8 ± 2 años (\pm ES), mediana: 46 años, rango: 16-78 años.

Inicialmente se compararon, en todos los pacientes, los niveles de PTH pre y post-tiroidectomía: 55.5 ± 7.5 pg/ml (rango: 8.8-260) y 30.7 ± 4.8 pg/ml (rango: 1.0-160) respectivamen-

te; en promedio el descenso fue cercano al 50%, al igual que en su rango superior ($P=0.007$).

Considerando la extensión de la cirugía, la caída de los niveles de PTH fue significativamente mayor en el Grupo II que en el Grupo I ($P < 0.02$); no se encontraron diferencias esta-

dísticamente significativas entre los grupos II y III (cabe mencionar que los pacientes del Grupo III tuvieron mayor riesgo de conservación de las glándulas paratiroides debido al agregado del vaciamiento céluloganglionar del compartimento central) (Tabla 1).

Tabla 1. Niveles de PTH según la extensión de la tiroidectomía.

PTH	Grupo I (n=19)	Grupo II (n=23)	Grupo III (n=8)
PTH prequirúrgica (pg/ml)			
Media \pm ESM	44.9 \pm 7.0	72.2 \pm 14.5	32.9 \pm 5.6
Mediana	35.9	47.6	30.1
Rango	8.8 - 136.0	22 - 260	19.2 - 67
PTH postquirúrgica (pg/ml)			
Media \pm ESM	34.9 \pm 7.0	29.4 \pm 7.1	24.3 \pm 16.0
Mediana	31.4	14.8	9.2
Rango	2 - 143	5.8 - 160	1.0 - 136
REDUCCION (%)			
Media \pm ESM	22.1 \pm 9.1	50.2 \pm 7.3	45.7 \pm 22.5
Mediana	26.1	60.1	64.8
Rango	-75.8 a 78.6	-23.2 a 95.3	-103 a 97.4
P	P=0.02		P=NS

Del total de los pacientes, 10 (20%) presentaron al final de la cirugía niveles de PTH sérica <10 pg/ml (2 del Grupo I, 4 del Grupo II y 4 del Grupo III); 1 de ellos presentó valores prequirúrgicos similarmente bajos (perteneciente al Grupo I). El 62% de los pacientes tuvo un descenso en los niveles de PTH inferior al 75%.

No todos los pacientes presentaron caídas post-operatorias en los niveles de PTH: en 8 (16%) los valores posteriores fueron superiores a los basales pre-cirugía; 4 de esos pacientes recibieron hemitiroidectomía y 4 tiroidectomía total (1 con vaciamiento ganglionar).

Reagrupando los porcentajes de reducción, se observa en la Tabla 2 que una mayor extensión quirúrgica estuvo asociado con una mayor caída en los niveles de PTH ($P=0.04$).

Una vez suspendido el aporte de calcio indicado al alta hospitalaria, todos se mantuvieron normocalcémicos en el postoperatorio mediato y alejado.

Discusión

La cirugía de la glándula tiroides implica necesariamente la manipulación de las glándulas paratiroides. Es muy frecuente observar un descenso en los niveles secretados de PTH en el post-operatorio, producto de una isquemia transitoria. Por ello, midiendo cuánto descienden los niveles de PTH, es una indicación de sufrimiento paratiroideo, y en consecuencia, es un indicador de calidad del procedimiento quirúrgico.

En la experiencia en el Centro de Tiroides, en 1.544 tiroidectomías todas realizadas por un mismo cirujano, se registró un 3% de hipoparatiroidismo transitorio y un 0.3% del permanente; el promedio en grandes centros médicos, con más de 7.000 pacientes, sería del 2.4%³. Se puede deducir que incidencias superiores a estos valores estándares representarían un indicador de calidad de la cirugía tiroidea.

La manipulación de las glándulas paratiroides podría ser también el causante del aumen-

to de PTH circulante, como ocurrió en el 16% de los casos de este estudio.

La presencia de niveles de PTH sérica inferiores a 10 pg/ml resulta ser un buen predictor de hipocalcemia sintomática en alrededor del 78-80% de los pacientes². En nuestra experiencia, sólo el 20% presentó al final de la cirugía niveles de PTH <10 pg/ml y plausible de necesidad de administración de calcio; estos niveles se revirtieron luego de tres semanas. De no haberles administrado calcio a estos pacientes como indica nuestro protocolo de externación hospitalaria breve,

se hubieran convertido en casos de hipocalcemia sintomática.

También es cierto que una caída en los niveles de PTH inferior a 75% indica un riesgo nulo o bajo de hipocalcemia. En nuestros pacientes, sólo el 10.5% los pacientes con hemitiroidectomías y el 29% de aquellos con tiroidectomías totales mostraron descensos de PTH superiores al 75%. Es interesante destacar que, a pesar de realizar hemitiroidectomías, donde sólo dos paratiroides son manipuladas, hubo un descenso del nivel de PTH en algunos casos hasta del 79% (Tabla 2).

Tabla 2. Modificación de los niveles de PTH según extensión quirúrgica

Caída PTH	Hemitiroidectomía	Tiroidectomía Total*	Total
≤ 25%	5 (26.3%)	2 (6.5%)	7 (14%)
26 - 50%	6 (31.6%)	6 (19.4%)	12 (24%)
51 - 75%	2 (10.5%)	10 (32.2%)	12 (24%)
> 75%	2 (10.5%)	9 (29.0%)	11 (22%)
Aumento de PTH	4 (21%)	4 (13.0%)	8 (16%)
TOTAL	19	31	50 (100%)

* n=31 (23 sin vaciamiento ganglionar y 8 con vaciamiento ganglionar del compartimiento central). La caída fue calculada como $(PTH_{pre} - PTH_{post}) / PTH_{post} \times 100$.

Diversos estudios publicados evalúan la eficacia de la tiroidectomía (en relación con el riesgo de desarrollar hipocalcemia) mediante la medición de los niveles de PTH pre y post-cirugía⁴⁻¹¹. El objetivo de este estudio fue plantear la medición de PTH como indicador de calidad quirúrgica; lamentablemente no hemos podido comparar nuestros resultados con la de los otros centros, pero sí hemos ratificado que cuanto más extensa es la cirugía, mayor es el riesgo de hipocalcemia, aun cuando se tomen todos los recaudos y cuidados necesarios.

Los pacientes de la Institución que van a ser sometidos a una tiroidectomía total o más extensa son incorporados a un protocolo de internación breve (tienen el alta médica dentro de las 24 horas postquirúrgicas); dicho protocolo incluye la administración de suplementos de calcio como profilaxis de hipocalcemia postoperatoria. No dosamos PTH rápida y no disponemos, dentro del tiempo de internación, la información sobre el dosaje de PTH postquirúrgi-

co, información que podría utilizarse para seleccionar los enfermos, a los cuáles administraríamos calcio y a cuáles no hacerlo. Tampoco correlacionamos el descenso de PTH con variaciones en el Calcio sérico como se ha reportado^{12,13}; pero debe recordarse que ningún paciente desarrolló hipocalcemia en el seguimiento mediato (3 semanas - 6 meses).

Conclusiones

La palpación y movilización de las glándulas paratiroides durante el acto quirúrgico genera una caída en los niveles circulantes de PTH en la mayoría de los pacientes; esto se hace más manifiesto cuando son sometidos a cirugías más extensas.

Diversos reportes publicados coinciden en que los descensos mayores al 75% en los niveles de PTH sérica posteriores a la tiroidectomía constituyen un alerta en relación con la posibilidad de severos daños quirúrgicos de las glándulas paratiroides y riesgo aumentado de

padecer hipocalcemia¹⁴. En nuestra experiencia sólo el 22% de los pacientes presentó caídas de PTH mayores al 75%, mayoritariamente compuesto por aquellos tratados con tiroidectomías totales.

Este trabajo mostró, por un lado, que en nuestra Institución, la incidencia de hipocalcemia postoperatoria es similar a la de los estándares internacionales, sugiriendo el cuidado puesto en el manejo de las glándulas paratiroides, la calidad de la técnica quirúrgica y la necesidad de implementar la medición de PTH como rutina en todos los centros de cirugía, para verificarlos comparativamente, en beneficio de los pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Ariel Sánchez por su asistencia en la redacción y a la bioestadística Marta Alarcón por su asesoramiento metodológico.

Bibliografía

1. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, et al. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol* 2003; 32: 362-7.
2. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 2006; 140: 1016-23.
3. Bertotti J. Tratamiento de las parálisis laríngeas (Comentario del Dr. R. Pradier). En: Novelli, Piazza y Sánchez (Eds). *Patología Quirúrgica de la Glándula Tiroidea*. Rosario: UNR Editora 1997; pág. 245.
4. Capponi MG, Bellotti C, Cancrini G, et al. Intraoperative quick parathyroid hormone assay in thyroid surgery: preliminary experience on 36 cases. *G Chir* 2006; 27: 85-9.
5. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, et al. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992; 127: 854-8.
6. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single PTH measurement. *Surgery* 2004; 136: 1236-41.
7. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* 2002; 131: 515-20.
8. Roh JL, Park CI. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck* 2006; 28: 990-7.
9. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, et al. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 41-5.
10. Bourrel C, Uzzan B, Tison P, et al. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 496-501.
11. McLeod, et al. The measurement of rapid parathyroid hormone for predicting symptomatic hypocalcemia in postanesthesia care unit after total thyroidectomy is safe and effective (letter to the Editor). *Thyroid* 2006; 16: 1323.
12. Payne RJ, Hier MP, Cote V, et al. Postoperative parathyroid hormone levels in conjunction with corrected calcium values as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia: review of outcomes 1 year after the implementation of a new protocol. *J Otolaryngol* 2005; 34: 323-7.
13. Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, et al. Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 386-90.
14. Testa A, Fant V, De Rosa A, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia prevention. *Horm Metab Res* 2006; 38: 821-6.

Indicaciones de conversión de la tiroidectomía mini-invasiva a cirugía clásica. Experiencia con 278 pacientes

Laura Moloeznik, Javier Chiarpenello, Stella Batallés, José Luis Novelli
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Rosario, Argentina

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 14-20

Resumen

La experiencia acumulada con las técnicas mini-invasivas de abordaje tiroideo (TMINI) ha logrado extender su indicación a cánceres pequeños, pero aún falta evaluar su validez en el tratamiento de los ganglios del compartimiento anterior.

Objetivo: Determinar las indicaciones de conversión de la TMINI a una cirugía con cervicotomía clásica para el tratamiento de los ganglios del compartimiento anterior en el cáncer de tiroides, diagnosticado intraoperatoriamente.

Material y métodos: n=278 pacientes sometidos a tiroidectomía entre 2002 y 2006. **Criterios de Inclusión:** Nódulo <30 mm, glándula <25 ml y sin sospechas de cáncer de tiroides, antecedentes de irradiación ni cirugías previas; todos plausibles de TMINI. Se registraron factores de riesgo que aumentan el riesgo de recurrencias del carcinoma (edad, sexo, tamaño tumoral, multifocalidad, invasión extratiroidea), el resultado de la biopsia por congelación (BC) (tiroidea y ganglionar) y de la biopsia diferida (BD). Se consideraron como criterios para convertir una TMINI a la técnica convencional: a) BC del tumor (+) para carcinoma, con ganglios (+) (punzados prequirúrgicamente y/o confirmados por BC); o b) BC de ganglios (-), más alguna característica tumoral y/o del paciente que aumente el riesgo de recurrencia en el compartimiento anterior (multifocalidad, invasión de la cápsula, edad ≥45 años, sexo masculino).

Resultados: Se registraron 35/278 BC (+) en los pacientes candidatos a TMINI (12.6%); en 15 se convirtió a una cervicotomía clásica: 4 acompañando a un vaciamiento modificado (todos ganglios (+) en la BD) y 11 a uno recurrencial. En estos últimos 11, 1 tuvo una BC(+) con ganglios (+) en la BD, y los restantes 10 mostraron otros factores de riesgo asociados que sugirieron la conversión quirúrgica.

Conclusión: En esta experiencia, basándose en la evidencia de factores de riesgo no ganglionares, se convirtió la técnica TMINI en una tiroidectomía clásica en 11 casos, de los cuales el 27.3% resultaron ganglios metastásicos en la BD. Respecto del debate planteado sobre el tratamiento de los ganglios recurrenciales con la cirugía TMINI, los autores sugieren seguir utilizando la técnica TMINI, sabiendo que aproximadamente en el 5% de los pacientes será necesario convertir intraoperatoriamente la cirugía.

Palabras clave: tiroidectomía mini-invasiva, conversión.

Summary

Indications for the conversion of minimally invasive thyroidectomy into classic surgery. An experience of 278 cases

Experience gained with the minimally-invasive thyroid technique (MINIT) has extended its indication to small cancers, but its validity for the treatment of the central compartment lymph nodes is still pending evaluation.

Objective: To determine the indications to convert a MINIT into a classic neck dissection to treat the central compartment lymph nodes in thyroid cancer diagnosed intra-operatively.

Materials y methods: n=278 patients subjected to thyroidectomy between 2002 and 2006.

Inclusion Criteria: <30 mm nodules in thyroid glands <25 ml, no suspicion of thyroid cancer, without a history of prior irradiation or surgery, all eligible for MINIT.

The following risk factors for cancer recurrence were taken into account: age, sex, tumor size, multi-focal

lesions, extension of the lesion beyond the gland, findings of frozen section biopsy (FB) in thyroid tissue and/or lymph node, and deferred biopsy (DB).

The following criteria were used to convert a MINIT into a conventional technique: a) FB (+) of the tumor with FB (+) of the lymph nodes; or b) FB (+) of the tumor and FB (-) of the lymph nodes, plus any other characteristic of the tumor and/or the patient that could potentially increase the risk of recurrence at the central compartment (such as multi-focal lesions, capsule invasion, age >45 years, male sex).

Results: 35/278 patients eligible for MINIT had a FB (+) (12.6%); 15 were converted to a classic cervicotomy, of which 4 were treated with a modified dissection (all the lymph nodes were found to be positive at the DB). Eleven patients were treated with a recurrence type procedure; among these, one had a FB (+) of the lymph nodes ratified at the DB; the remaining 10 had other risk factors that suggested the need to convert to conventional surgery.

Conclusion: In our experience and based on the presence of other non-lymph node related risk factors, the MINIT procedure was converted to a classic thyroidectomy in 11 cases, of which, 27.3% turned out to have lymph node metastases at the DB. In terms of the current debate related to the treatment of recurrent lymph node lesions with MINIT, the authors' suggestion is to continue using the MINIT procedure in the understanding that about 5% of the MINIT will have to be converted intraoperatively to classic surgery.

Key words: minimally invasive thyroidectomy, conversion.

Introducción

A partir de 1997 se han propuesto diversas técnicas mini-invasivas para la cirugía de tiroides: clásicas, endoscópicas y video-asistidas. Tienen como objetivo la disminución de los requerimientos de analgésicos en el post operatorio, la búsqueda de mejores resultados cosméticos y la rápida recuperación clínica que permita una internación hospitalaria breve¹⁻⁶.

Al principio, los pacientes con diagnóstico preoperatorio de cáncer eran excluidos de estos tratamientos, pero actualmente algunos autores han demostrado que la tiroidectomía mini-invasiva (TMINI) es factible y segura en el caso de pequeños carcinomas^{1, 4, 7, 8}. Inclusive se ha referido que el vaciamiento central también es posible con esta técnica y sin riesgos adicionales^{1, 8-10}. Sin embargo, todavía existen dudas sobre la validez oncológica de este procedimiento teniendo en cuenta que el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides deben ser seguidos de por vida, por el riesgo latente de recidivas^{5, 11, 12}.

El objetivo de este trabajo fue determinar las características del paciente, del tumor y de los ganglios, que puedan indicar intraoperatoriamente la conversión de una TMINI a una cirugía con una incisión que permita un abordaje más amplio del compartimiento anterior, para realizar la disección anatómica de todo el tejido céluloganglionar, tratando de disminuir las recurrencias y evitando las complicaciones que podrían devenir en una reintervención en este área anatómica.

Material y métodos

Este fue un estudio cuali-cuantitativo aplicado en un diseño descriptivo, del tipo reporte de una serie de casos, tendiente a mostrar qué características intervienen en el momento intraoperatorio para decidir si una cirugía TMINI preestablecida debe ser convertida en una cirugía convencional, de cervicotomía más amplia.

Entre enero de 2002 y diciembre de 2006 se realizaron 973 consultas por patología tiroidea en el Centro de Tiroides Rosario, Argentina; de éstas, 433 derivaron en un tratamiento quirúrgico, todas realizadas por un mismo cirujano. Se seleccionaron 278 pacientes que cumplieran con los criterios para realizar una TMINI^{2, 4}:

- Cirugías posteriores a enero 2002
- Tumor <30 mm de diámetro mayor
- Punción aspirativa con aguja fina (PAAF) negativa (-) para carcinoma o no realizada
- Sin antecedentes de irradiación
- Sin diagnóstico preoperatorio de cáncer de tiroides
- Sin antecedentes de cirugías tiroideas previas
- Volumen tiroideo ≤25 ml.

Tanto la biopsia por congelación (BC) como la biopsia diferida (BD), del tejido tiroideo y de los ganglios se definió como BC(+) y BC(-) cuando eran compatibles con carcinoma y tejido benigno, respectivamente.

Se consideró TMINI cuando la incisión en el cuello fuese de aproximadamente 20 mm, pudiendo ser clásica (o a "ojo desnudo"), por vía endoscópica con gas o video asistida sin gas.

Se consideró tiroidectomía clásica cuando se realizó una cervicotomía en collar de 40 a 80 mm de extensión, desde el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo de un lado hasta el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo contralateral.

Se consideró conversión de la cirugía TMINI cuando, partiendo de una incisión de 20 mm se la

extendió hasta ≥ 40 mm, debido a la necesidad de realizar un vaciamiento ganglionar, dada una de las siguientes circunstancias: a) BC del tumor y de los ganglios (+) para carcinoma; o b) BC del tumor (+) y BC de ganglios (-), más alguna característica tumoral y/o del paciente que aumentase el riesgo de recurrencia en el compartimiento anterior (Tabla 1) (Figuras 1-4)^{3, 11-21}.

Tabla 1. Factores que aumentan el riesgo de recurrencia en el cáncer de tiroides

- Edad <20 o >45 años
- Sexo masculino
- Tumor > 40 mm
- Invasión extratiroidea
- Multifocalidad
- Metástasis ganglionares
- Metástasis a distancia



Figura 1. Tiroidectomía mínimamente invasiva. Cervicotomía de aproximadamente 20 mm.

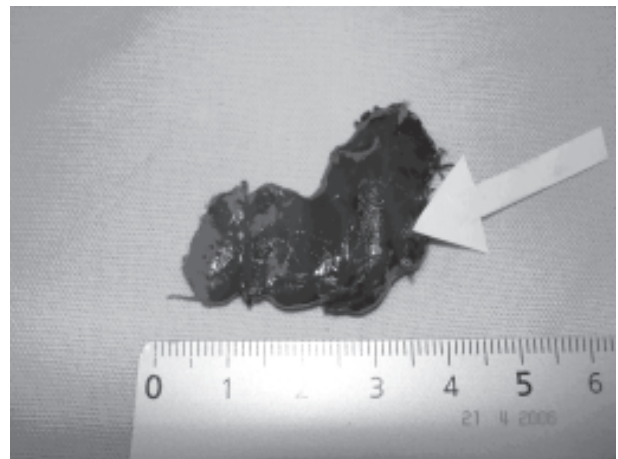


Figura 2. Hemitiroidectomía izquierda por bocio nodular. Biopsia por congelación positiva para carcinoma.



Figura 3. Conversión de MINIT a cirugía clásica. Vaciamiento de compartimiento anterior.

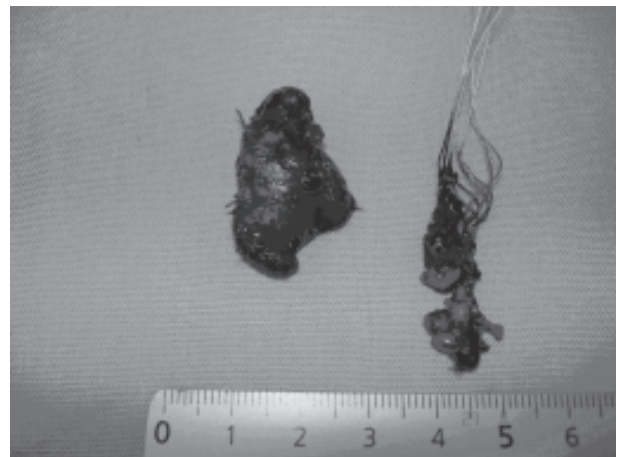


Figura 4. Lóbulo derecho. Vaciamiento célulo-ganglionar pre y laterotraqueal izquierdo.

En los casos de pacientes con vaciamiento del compartimiento anterior se realizó una disección anatómica de todo el tejido céluloganglionar pre y laterotraqueal del lado del tumor hasta el mediastino superior, con identificación del nervio recurrente y las glándulas paratiroideas.

En todas las cirugías, en el pre y post-operatorio inmediato se realizaron dosajes séricos de calcio y fósforo y una laringoscopia indirecta.

Todos los pacientes diagnosticados con cáncer de tiroides fueron tratados con una tiroidectomía total más una dosis ablativa de yodo radioactivo.

Tratándose de un estudio descriptivo, no se realizaron pruebas estadísticas. El análisis de los datos se presenta en un texto narrativo, acompañado de tablas y figuras.

Resultados

Los 278 pacientes seleccionados preoperatoriamente para realizar una TMINI representaron el 64.2% de las cirugías de la Institución.

El grupo estuvo compuesto por 27 hombres

y 251 mujeres, con una edad promedio de 44.9 \pm 0.7 (\pm ESM), mediana: 46 años, rango: 11 a 78 años.

En la BC del tejido tiroideo, 35 casos (12.6%) resultaron (+) para carcinoma.

En estos 35 pacientes se realizaron: 4 vaciamentos ganglionar modificados y 11 vaciamentos del compartimiento central (VCC); a los otros 20 no se les realizó vaciamiento ganglionar.

En los pacientes con vaciamiento ganglionar modificado (n=4) también se incluyó el VCC. Todos ellos contaban también con BC (+) de los ganglios y se procedió con una cervicotomía clásica. Estos casos no fueron evaluados en este trabajo.

En los 20 pacientes sin vaciamiento ganglionar se siguió con la técnica inicial TMINI.

En los 11 pacientes con VCC, 1 tenía una BC ganglionar (+). En los otros 10 casos se realizó el VCC porque contaron con al menos un factor de riesgo de recurrencias descriptos en Tabla 1. De los 11 VCC, 3 tuvieron BD ganglionar (+) y 1 con BC ganglionar (+) (Tabla 2).

Tabla 2. Características de pacientes sometidos a un Vaciamiento del Compartimiento Central

Nº	Edad	Sexo	BCGGLIO	BDGGLIO	Diagnóstico histológico
1	34	♀	(-)	(-)	Ca. papilar (variante folicular)
2	56	♀	(-)	(-)	Ca. papilar
3	41	♀	(-)	(+)	Ca. papilar (multifocal con invasión extratiroidea)
4	24	♀	(-)	(+)	Ca. papilar
5	59	♀	(+)	(+)	Ca. papilar
6	45	♀	(-)	(-)	Ca. papilar
7	19	♀	(-)	(-)	Ca. papilar
8	42	♀	(-)	(-)	Ca. papilar (variante folicular)
9	63	♀	(-)	(-)	Ca. papilar (folicular, multifocal)
10	31	♂	(-)	(-)	Ca. papilar (multifocal)
11	47	♀	(-)	(-)	Ca. papilar (multifocal)

BCGGLIO: biopsia por congelación de ganglio (+) y (-) para carcinoma

BDGGLIO: biopsia diferida de ganglio (+) y (-) para carcinoma

Cinco pacientes presentaron un solo factor de riesgo (Casos Nº 1, 2, 4, 6 y 7).

Otros cinco pacientes presentaron dos factores de riesgo simultáneos (Casos Nº 3, 5, 9, 10 y 11).

A un paciente se le realizó VCC por haber presentado en el preoperatorio una lesión quística de 43 mm de diámetro que se redujo a 20 mm posterior a la PAAF (Caso Nº 8).

Al momento de este análisis (marzo 2007) todos los pacientes estaban libres de recurrencia.

Discusión

En los últimos años se han ensayado técnicas TMINI en la cirugía de tiroides: TMINI con magnificación con lupas, videoasistida y endoscópica. Estos procedimientos se emplean si-

guiendo criterios de selección de pacientes: tipo de patología tiroidea, tamaño de la glándula y del nódulo tiroideo; también deben tenerse en cuenta los antecedentes de radiación y de cirugías previas¹⁻⁶.

Los carcinomas no están inicialmente dentro de los criterios de inclusión, aunque en muchos pacientes se encuentran carcinomas en la BC intraoperatoria; aquí es donde se plantea el tratamiento de los ganglios del compartimiento anterior.

Series recientes realizan el vaciamiento ganglionar mediante las técnicas TMINI; sin embargo, este procedimiento no se encuentra validado por el tiempo y el número de pacientes incluidos^{1, 3, 8-10}.

Estamos de acuerdo con la posibilidad de realizar una tiroidectomía total con la técnica TMINI; nosotros la utilizamos, pero nos preocupa el tratamiento oncológico de las metástasis ganglionares del compartimiento anterior por este método quirúrgico, ya que sólo se disecan los ganglios aumentados de tamaño, sospechosos de malignidad⁹.

El diagnóstico de metástasis en el compartimiento anterior se realiza durante la cirugía, ya que éstas no son palpables o no se visualizan en las ecografías preoperatorias^{11, 22}.

Nosotros no aplicamos ninguna técnica de identificación de ganglio centinela; a los pacientes incluidos se les diagnosticó su carcinoma de tiroides intraoperatoriamente²³.

Tomando como factores de riesgo de persistencia-recurrencia del cáncer de tiroides: la edad del paciente (<20 o ≥45 años), el sexo masculino, la multifocalidad, la invasión extratiroidea, el tamaño tumoral (>40 mm) y la presencia de ganglios positivos^{3, 11-21}, en todos estos casos consideramos de suma importancia la realización de un VCC mediante un abordaje amplio que nos facilite el acceso al compartimiento anterior hasta el mediastino superior, resecaando el tejido céluloganglionar aun en pacientes que no se pueda demostrar metástasis ganglionar por BC.

Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta durante la cirugía, para lo cual es indispensable contar con un patólogo experimentado en patología tiroidea y con un cirujano endocrino con capacidad para tomar la importante

decisión intraquirúrgica que modifica el curso de una técnica quirúrgica y cambia el pronóstico de un paciente determinado²⁵.

Las metástasis ganglionares regionales son frecuentes en los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) de estirpe papilar, variando la incidencia entre el 35 al 65% en las distintas series^{11, 17}. Se refiere a que ocurren casi en el 80% de los CDT papilares en pacientes jóvenes; se hallan más frecuentemente en el compartimiento central (paratraqueal), seguidos en orden de frecuencia por los ganglios medio yugulares, supraclaviculares y subdigástricos¹⁷.

La significación oncológica clínica de las metástasis ganglionares es controvertida. Algunos autores señalan que no alteran el pronóstico, pero que aumentan la posibilidad de recurrencia y posiblemente la sobrevida^{11, 14-17, 24, 25}. Efectivamente, en el análisis multivariado de toda nuestra serie (1975-2005) los ganglios cervicales en el momento del diagnóstico son un factor de riesgo de recurrencia, pero no en la muerte por cáncer de tiroides.

Algunos centros de referencia realizan el VCC de rutina^{16, 24, 26}. Nosotros sólo lo realizamos ante la presencia de ganglios clínicamente (+) confirmados por BC, o ante la presencia de factores de riesgo del paciente y/o del tumor que aumenten las probabilidades de presentar ganglios metastásicos. Esta conducta podría mejorar el control locoregional, disminuyendo el riesgo de ocurrencias y de reoperaciones del compartimiento central, lo cual incrementa la frecuencia de complicaciones quirúrgicas como lesión de los nervios recurrentes y/o laríngeo superior o de las glándulas paratiroides, entre otras^{11, 24, 27}.

La recurrencia local o el desarrollo de metástasis a distancia pueden deberse a un diagnóstico demorado o a la agresividad del tumor; sin embargo, también pueden deberse a una inadecuada resección quirúrgica inicial^{11, 22}.

En nuestra serie de 278 pacientes, en quienes no se sospechaba patología maligna y se procedería con la técnica TMINI, 35 tuvieron un informe de CDT intraoperatorio: 4 de ellos necesitaron que se le realizara un vaciamiento cervical modificado, a otros 11 se les practicó un VCC, abandonando la técnica TMINI y procediendo con abordajes más amplios; y los restantes 20 no se les realizó vaciamiento y se

continuó con el procedimiento quirúrgico inicial.

Es interesante recordar que en la BD encontramos ganglios metastásicos en el 33% con VCC (4/12).

Nosotros convertimos la TMINI a una tiroidectomía clásica en el 4% de los casos (11/278); pero si sumamos a los que les hicimos vaciamientos cervical lateral modificado, la frecuencia se eleva al 5.4% (15/278).

Se observa entonces que la BC y/o la presencia de factores de riesgo específicos permitieron identificar estos casos y condicionarían el cambio de rumbo de la técnica quirúrgica, en pos de evitar un mayor riesgo de persistencia-recurrencia, con mayor comorbilidad asociada en las reintervenciones de las recidivas^{24, 27}.

Conclusión

Las técnicas TMINI para el tratamiento de la patología tiroidea son factibles, reproducibles y seguras. Sin embargo, estos procedimientos deben aplicarse a pacientes bien seleccionados, y los hallazgos intraoperatorios deben tenerse en cuenta para decidir la continuación de la técnica TMINI o la conversión hacia un abordaje más amplio que nos facilite el acceso al compartimiento anterior hasta el mediastino superior, resecaando el tejido céluloganglionar en forma profiláctica.

Para que todo esto sea posible es imprescindible contar con un cirujano endocrino debidamente capacitado en patología tiroidea y con un patólogo experimentado.

Esta decisión de conversión no debería ser considerada como un fracaso sino como una optimización de los recursos técnicos, en pos de brindar el tratamiento más seguro para el paciente. En nuestra experiencia, esta decisión se observó en no más del 5% de los pacientes potencialmente seleccionados para realizar una TMINI.

Agradecimientos

*Bioestadística Marta Alarcón
Dr. Aníbal Rodríguez Pecora
Dr. Hugo Carretto*

Bibliografía

- Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Princ. P: Video-assisted thyroidectomy: Report on the Experience of a Single Center in More than Four Hundred Cases. *World J Surg*, 2006 Apr 17.
- Novelli JL, Forgo M, Poenitz F, Sánchez A, González García M: Tiroidectomía mini-invasiva video-asistida. *Gland Tir Paratir* 2004; (12): 17-21.
- Novelli JL, Forgo M, Sanchez A, Poenitz F, Bruná O: Tiroidectomía mini-invasiva y ganglios metastásicos en el compartimiento anterior. *Glánd Tir Paratir* 2004; 13: 27-32.
- Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, De Crea C, Alesia PF, Traini E, Princ. P, D'Amore AM: Video-Assisted thyroidectomy. *Glánd Tir Paratir* 2004; 12:11-15.
- Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Alesia PF, De Crea C, Traini E, Salvatori M: Video-Assisted thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Surg Endosc* 2003; 17: 1604-1608.
- Yeung HC, Ng WT, Kong CK: Endoscopic thyroid and parathyroid surgery. *Surg Endosc* 1997; 11: 135.
- Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, De Crea C, Traini E: Video-assisted thyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 610-614.
- Shimizu K, Kitagawa W, Akasu H, Tanaka S: Endoscopic hemithyroidectomy and prophylactic lymph node dissection for micropapillary carcinoma of the thyroid by using a totally gasless anterior neck skin lifting method. *J Surg Oncol* 2001; 77: 217-220.
- Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF, Princi P: Central neck lymph node removal during minimally invasive video-assisted thyroidectomy for thyroid carcinoma: a feasible and safe procedure. *J Laparoendosc Adv Sug Tech* 2002; 12: 181-185.
- Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, De Crea C: Minimally invasive video-assisted functional lateral neck dissection for metastatic papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg*. 2007 Jan; 193(1): 114-8.
- Novelli JL, Sánchez A, Parma R: Factores pronósticos de recurrencia y muerte en el carcinoma diferenciado de tiroides. En Novelli, JL Sánchez A (Eds) *Seguimiento en el Cáncer de Tiroides*. Rosario: UNR Editora 2005, pp. 51-63.
- Novelli JL: Cáncer diferenciado de tiroides: factores pronósticos. En Novelli JL, Piazza M, Sánchez A (editores) *Patología Quirúrgica de la glándula Tiroides*. Rosario: UNR Editora 1997; 145-156.
- Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL: Prognostic Factors in well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope*, 2004 Dec;114 (12): 2110-5.
- Mathonnet M: Lymph node dissection in non-medullary differentiated thyroid carcinoma. *Ann Chir*, 2006 Jul-Aug;131(6-7): 361-8.
- Reddy RM, Grigsby PW, Moley JF, Hall BL: Lymph node metastases in differentiated thyroid cancer under 2 cm. *Surgery*, 2006 Dec;140(6): 1050-4.
- Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M: Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90(10): 5723-5729.
- Mazzaferri EL, Kloos RT: Current Approaches to Primary therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1447-1463.
- Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M,

- Schreckenberger M, Bartenstein P: Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and after care at the same institution. *Thyroid*, 2003 Oct;13 (10): 949-58.
19. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL: Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jul;130 (7): 819-24.
 20. Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Ferrante A, Raffaelli M, Rubino F, Bossola M, Crucitti F: Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients. *J Surg Oncol* 1998; 68: 237-241.
 21. Mazzaferri E. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology* 1999;13(suppl 11A, NCCN proceedings): 390-442.
 22. Mazzaferri E, Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, McIver B, Sherman S, Tuttle R: Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1-33.
 23. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JF: Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2006 Feb;16 (2): 187-94.
 24. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F: The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jun;132 (6): 650-4.
 25. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A: Clinical significance of lymph node metastases of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg*. 2006 Oct; 30 (10): 1821-8.
 26. Montesani C, Gentili V, Pronio A: Lymphadenectomy in the differentiated thyroid carcinoma. *Ann Ital Chir*, 2004 May-Jun;75(3): 299-303.
 27. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L, Fish S, Weber RS: Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct; 130 (10): 1214-6.

La ecografía bidimensional y doppler color en la identificación preoperatoria del microcarcinoma tiroideo

Stella Batallés*, Laura Moloeznick, Javier Chiarpenello, José Luis Novelli
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli", Rosario, Argentina
*Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 21-24

Resumen

La ecografía de alta resolución ha permitido detectar nódulos de tiroides cada vez más pequeños.

Objetivo. Evaluar si las características ecográficas halladas en los nódulos ≤ 10 mm fueron útiles para detectar microcarcinomas tiroideos (MCT).

Material y métodos. 201 pacientes sometidos a tiroidectomía entre enero de 2005 y enero de 2007 en el Centro de Tiroides. Se recolectó información de las características clínicas y de los factores ecográficos de sospecha de malignidad: nódulo sólido, microcalcificaciones y vascularización intranodular.

Resultados. Se identificaron 20 MCT en 18 mujeres y 2 hombres de edades similares: 48.2 ± 3.4 años (\pm ESM), mediana: 53 años, rango: 19-69 años. Los MCT se presentaron clínicamente: 5 como bocios uninodulares y 15 como bocios multinodulares. Los 5 bocios uninodulares y 7/15 bocios multinodulares presentaron uno o más factores de sospecha de malignidad que fueron ratificados en el preoperatorio por una punción citológica sospechosa o positiva para carcinoma y luego confirmado por el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Los otros 8/15 MCT fueron hallazgos de la congelación o del estudio seriado anatomopatológico diferido.

Conclusión. La capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional y del Doppler color en la determinación prequirúrgica del riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos ≤ 10 mm de diámetro estuvo limitado, en nuestra experiencia, a los bocios uninodulares y al 50% en los bocios multinodulares. La indicación del tratamiento quirúrgico de los nódulos con factores ecográficos sospechosos de malignidad siempre fue ratificada con el diagnóstico citológico.

Palabras clave: ecografía, ecodoppler color, microcarcinoma tiroides

Summary

2D ultrasound and color doppler in the preoperative identification of thyroid microcarcinomas

High resolution ultrasound has allowed the detection of increasingly smaller thyroid nodules.

Objective. To evaluate if the ultrasound characteristics found in the ≤ 10 mm nodules were useful to detect thyroid microcarcinomas (TMC).

Materials and Methods. 201 patients subjected to thyroidectomy between January 2005 and January 2007 at our Thyroid Center. Information was gathered about the clinical characteristics and the ultrasound factors suspicious of malignancy: solid nodules, micro calcifications and intranodular vascularization.

Results. 20 TMCs were found in 18 women and 2 men of similar ages: 48.2 ± 3.4 years (\pm SEM), median: 53 years, range: 19-69 years. TMC's clinical presentation was 5 solitary nodule goiters and 15 multinodular goiters. All solitary nodule goiters and 7/15 multinodular goiters presented one or more clinical factors suspicious of malignancy that were verified at the preoperative stage through a cytological fine needle aspiration suspicious or positive for carcinoma and then confirmed by the histo-pathological exam of the surgical specimen. The other 8/15 TMCs were findings of the frozen section biopsy or the histology study done later.

Conclusion. The diagnostic capability of the 2D ultrasound and color Doppler studies in the pre-surgical determination of the malignancy risk of thyroid nodules ≤ 10 mm in diameter was limited, in our experience, to

the solitary nodule goiters and to 50% of the multinodular goiters. The indication of surgical treatment of the nodules with suspicious ultrasound factors of malignancy was always confirmed by cytology.

Key words: ultrasound, color doppler, thyroid microcarcinomas

Introducción

El bocio nodular es la patología más frecuente de la glándula tiroidea; alrededor del 67% de la población general asintomática presenta nódulos tiroideos no palpables¹.

Ecógrafos de mayor resolución de imágenes han permitido identificar nódulos de hasta 2 mm de diámetro². Entre el 5 y el 24% de los nódulos hallados son microcarcinomas de tiroides (MCT)³ y entre 1 y el 36% de las autopsias realizadas en pacientes fallecidos por cualquier causa también se han encontrado MCT⁴.

Al ponerse en evidencia una mayor cantidad de MCT con la ecografía de alta resolución, el manejo terapéutico de micronódulos, que antes se los controlaban clínicamente, ha cambiado⁵.

La pregunta que se plantea es: ¿Cuáles micronódulos deben ser tratados quirúrgicamente y cuáles solo controlados?

Existen características distintivas de los nódulos tiroideos que los convierten en sospechosos de malignidad, tanto en la ecografía bidimensional en escala de grises como en la secuencia Doppler color⁶.

El objetivo de este trabajo fue evaluar si las características ecográficas halladas preoperatoriamente en los nódulos ≤ 10 mm fueron útiles para detectar los MCT.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio cuali-cuantitativo observacional, empleando un diseño de tipo descriptivo (reporte de una serie de casos).

Fueron analizadas retrospectivamente las historias clínicas del Centro de Tiroides de 201 pacientes sometidos a tiroidectomía entre enero de 2005 y enero de 2007, cuyos informes finales de Anatomía Patológica informaron la presencia de MCT. Todos los pacientes fueron operados por el mismo cirujano (JLN).

En este estudio se definió MCT a todo tumor maligno de la glándula tiroidea que no supere el centímetro de diámetro (≤ 10 mm)^{3, 7-9}.

Se empleó un equipo de ecografía Philips

HD11 para realizar los exámenes ultrasonográficos, con transductor de alta resolución de 3-12 MHz. Los nódulos de tiroides fueron evaluados en forma bidimensional con escalas de grises y con secuencia vascular Doppler color.

Los nódulos de tiroides se presentaron clínicamente en forma uninodular o multinodular.

Los criterios de sospecha de malignidad de los nódulos estudiados en el preoperatorio tanto en la ecografía bidimensional como en el Doppler tiroideo fueron:

- Nódulo sólido (hipoecoico)
- Presencia de microcalcificaciones (definidas como calcificaciones menores a 2 mm de diámetro) en el nódulo
- Flujo intranodular en la secuencia vascular Doppler (Figura 1).

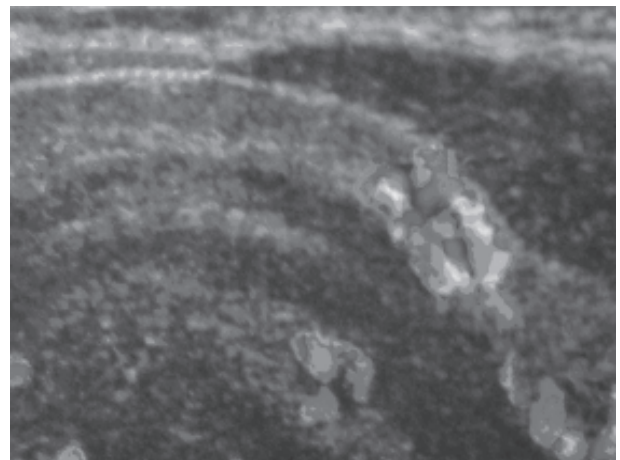


Figura 1. Micronódulo del lóbulo izquierdo tiroideo. Flujo intranodular en la secuencia Doppler vascular.

Para este estudio, estos criterios pudieron presentarse en forma única o en simultáneo. La presencia de estos factores indicó la realización de una punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía. No se realizó PAAF en todos los pacientes (Figuras 2a y 2b).

En los bocios multinodulares, cuando el factor de sospecha sólo fue la característica de ser un nódulo sólido, se encontraron rasgos morfológicos del mismo que lo distinguieron de los otros nódulos (borde irregular y márgenes difusos).

Se constató la asociación de patología benigna: tiroiditis crónica, hipertiroidismo, quistes, hiperplasia nodular, adenoma folicular, adenoma de paratiroides.

Dada la naturaleza del estudio, no se llevaron a cabo pruebas de significancia estadística.

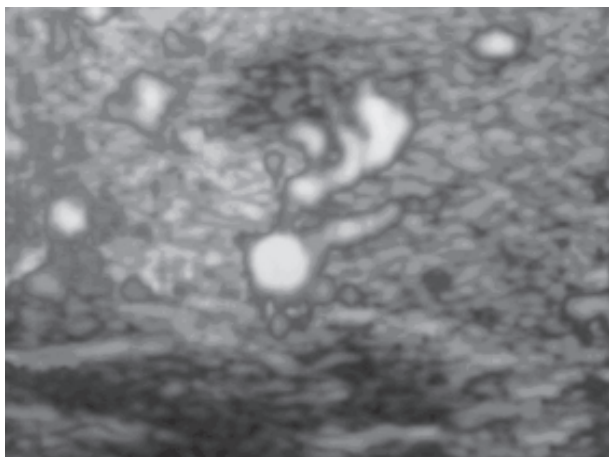


Figura 2a. Paciente de 22 años, mujer, micrónodulo, con flujo intranodular en la secuencia vascular Doppler

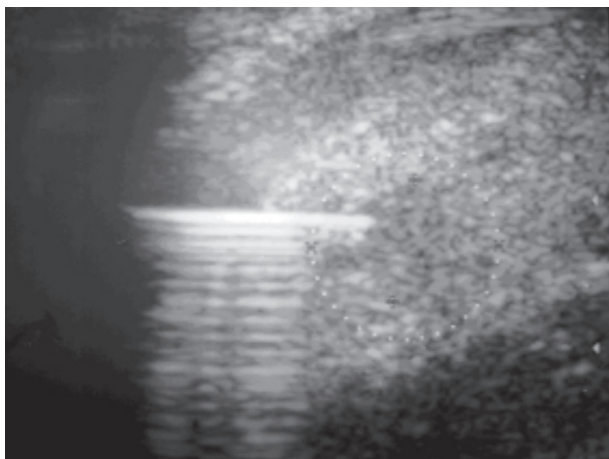


Figura 2b. Punción citológica con aguja fina guiada por ecografía

Resultados

En los 201 pacientes operados entre enero de 2005 y enero de 2007 se identificaron histológicamente 54 pacientes portadores de tumores ≤ 10 mm; de ellos, 21 fueron cánceres (MCT) (40.4%), representando el 10.6% del total de las cirugías tiroideas del período; 1 caso fue excluido por presentarse clínicamente con metástasis en el cuello.

El grupo en estudio incluyó 18 mujeres y 2

hombres, de edades similares: 48.2 ± 3.4 años (\pm ESM), mediana: 53 años, rango: 19-69 años.

Los MCT se presentaron clínicamente como 5 bocios uninodulares y 15 bocios multinodulares.

En los casos de bocios uninodulares ($n=5$), todos fueron diagnosticados preoperatoriamente por algún factor provisto por la ecografía (bidimensional y/o Doppler): 1 paciente presentó un sólo factor de sospecha de malignidad, 3 pacientes presentaron dos de estos factores y 1 paciente presentó los tres factores simultáneamente. Todos tenían una PAAF preoperatoria sospechosa o positiva para carcinoma y todos fueron confirmados en la biopsia anatomopatológica diferida de la pieza quirúrgica.

En los casos de bocios multinodulares ($n=15$), en 8 pacientes los MCT fueron hallazgos en la biopsia anatomopatológica por congelación o en el estudio seriado diferido. En los otros 7 pacientes, 2 presentaron un solo factor de sospecha de malignidad (nódulo sólido e irregular que se distinguía de los otros nódulos tiroideos), 4 presentaron dos factores y 1 paciente presentó los tres factores simultáneamente. Todos los MCT fueron nódulos sólidos ecográficamente; a todos se les realizó una PAAF bajo guía ecográfica y resultaron sospechosos o positivo para carcinoma; todos fueron confirmados en la biopsia anatomopatológica diferida de la pieza quirúrgica.

Discusión

La ecografía tiroidea permite el diagnóstico temprano de las lesiones nodulares no palpables cuando se emplean transductores de alta frecuencia (7 a 12 MHz)^{10, 11}. Existen características distintivas en los exámenes ultrasonográficos (en escala de grises y en secuencia Doppler) que nos permiten sospechar la naturaleza maligna de la lesión. Ellas son: nódulo hipoecoico (sólido), microcalcificaciones y patrón de circulación intranodular en la secuencia Doppler color^{4,12-14}. En nuestros pacientes con MCT, registramos uno o varios de estos factores de sospecha de malignidad que nos indujo a realizar una PAAF.

Todos los nódulos que resultaron ser MCT fueron tumores sólidos ecográficamente, pero este factor de sospecha, en los casos que se presentó como único elemento, tenía caracte-

rísticas morfológicas especiales (borde irregular y márgenes difusos).

Se ha reportado en distintas investigaciones que las microcalcificaciones son altamente específicas de malignidad; algunos elevan el porcentaje al 80% de los carcinomas papilares^{7, 15, 16}. En este estudio, este factor estuvo presente en el 25% (5/20) de los MCT.

En este trabajo, la vascularización intranodular hizo sospechar malignidad en 75% (6/8) de los MCT con informe de Doppler color.

En diversos estudios se ha demostrado que no existen hallazgos ecográficos que por sí mismos sean patognomónicos de malignidad^{12,17}; sin embargo, la combinación de la información brindada por la ecografía (sólidos, microcalcificaciones) y el Doppler color (alta vascularización) juegan un rol manifiesto para decidir realizar una PAAF bajo guía ecográfica o tratarlos quirúrgicamente⁷.

Es importante destacar que en 8/15 MCT en bocios multinodulares de nuestro estudio, la ecografía y el Doppler color no sugirieron patología maligna. Se los operó por la patología tiroidea asociada, fueron hallazgo de la congelación o del estudio seriado anatomopatológico diferido.

En esta experiencia, la ecografía aportó factores de sospecha de malignidad en los bocios nodulares que luego fue constatada con la PAAF y la biopsia diferida. No tuvimos los mismos resultados en los casos de bocios multinodulares y solamente la ecografía nos aportó sospecha de malignidad en casi el 50% de los casos (7/15).

Conclusión

La capacidad diagnóstica de la ecografía bidimensional y del Doppler color en la determinación prequirúrgica del riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos ≤ 10 mm de diámetro estuvo limitado, en nuestra experiencia, a los bocios uninodulares y al 50% de los bocios multinodulares.

La indicación del tratamiento quirúrgico de los nódulos con factores ecográficos sospechosos de malignidad siempre fue ratificada con el diagnóstico citológico.

Bibliografía

1. Pearce E, Braverman L. Editorial: Papillary Thyroid Microcarcinoma Outcomes and Implications for Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (8): 3710-3712.
2. Mosso G, Jiménez M, González DH, et al. Microcarcinoma tiroideo de evolución agresiva: Report of one case. *Rev Méd Chile* 2005; 3: 323-326.
3. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Chapter 2: Pathology of thyroid tumors. París, Editions Nucléon, 1999; pp. 33-46.
4. Yasuhiro I, Kobayashi K, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Ill - defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg* 2005; 29: 1007-1012.
5. Yasuhiro I, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Papillary microcarcinoma of the thyroid: How should it be treated? *World J Surg* 2004; 28: 1115-1121.
6. Lanfranchi M. Ecografía de tiroides. Capítulo 8: Tumores malignos tiroideos. Madrid, Marbán Libros, 2001; pp. 101-136.
7. Sánchez N, Gianguzzo M, Ponce G: Ecografía en el seguimiento del cáncer de tiroides. En: Novelli JL, Sánchez A. eds. Seguimiento en el cáncer de tiroides. Rosario, UNR Editora, 2007: 111-132.
8. Fardella B, Jiménez M, González et al. Características de presentación del microcarcinoma papilar del tiroides: Experiencia retrospectiva de los últimos 12 años. *Rev. Méd. Chile* 2005; 133 (11): 1305-1310.
9. Galano Stivens E, Cruz Elegía M. Neoplasmas de tiroides. *MEDISAN* 2003; 7(4): 61-68.
10. Blando A. Ultrasonografía tiroidea. Revisión y actualización (Parte 1). *Ultrasonus* 2000; 1: 1-23.
11. Wei-Hsin Y, Hong-Jen C, Yi-Hong C, Hui-Chen H, Chui-Mei T, Chang-Yen C, Chen-Hsen L. Gray - scale and color Doppler ultrasonographic manifestations of papillary thyroid carcinoma: analysis of 51 cases. *Clinical Imaging* 2006; 30: 394-401.
12. Appetecchia M, Solivetti F. The association of colour flow Doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res* 2006; 66: 249-256.
13. Frates M, Benson C, Doubilet P, Cibas E, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003; 22: 127-131.
14. Blando A. Paratiroides: ecografía de alta resolución y Doppler color. *Glánd Tir Paratir* 2004; (12): 29-33.
15. Giménez C, Stur M, Soler R, Sánchez N, Villavicencio R: Diagnóstico por Imágenes en carcinoma de tiroides. En: Novelli JL, Piazza M, Sánchez A. eds. Patología Quirúrgica de la glándula tiroides. Rosario, UNR Editora, 1997: 97-121.
16. Bianek-Bodzak A, Zaleski K, Studniarek M, Mechlinska-Baczowska J. Letters to the editor: Color Doppler sonography in malignancy of thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 753-758.
17. Blando A. Ultrasonografía tiroidea. Revisión y actualización (Parte 2). *Ultrasonus* 2000; 1: 79-107.

Evaluación del efecto de la suspensión de la hormona tiroidea en la calidad de vida de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides*

Fabián Pitoia¹, Sandra Licht²

¹División Endocrinología. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.

²Práctica Privada. Buenos Aires. Argentina

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 25-29

Resumen

Los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides deben suspender la terapia de reemplazo hormonal para realizar el tratamiento y/o seguimiento de su enfermedad. Para evaluar los efectos del estado hipotiroideo en pacientes con dicha patología, realizamos una encuesta online (a través del sitio www.cancerdetiroides.com.ar), tratando de establecer el impacto del hipotiroidismo en sus vidas. Sesenta y seis pacientes fueron encuestados. El 60% de los pacientes presentó un estado hipotiroideo muy sintomático. El 81% de los encuestados asalariados tuvo que dejar de concurrir al trabajo por un promedio de 8 días (rango 1-30 días). El hipotiroidismo causa una morbilidad importante y es percibido como una condición seria por la mayoría de los pacientes con antecedentes de cáncer de tiroides.

Palabras clave: calidad de vida, suspensión hormona tiroidea, carcinoma diferenciado, tiroides

Summary

Evaluation of the effect of thyroid hormone suspension on the quality of life in patients with differentiated thyroid cancer

Patients with diagnosis of differentiated thyroid cancer have to pass through several thyroid hormone withdrawals in their follow-up in order to receive radioiodine treatment or to define the free of disease status. To evaluate the effects of the hypothyroid state in patients with thyroid cancer, we made an online survey (through the web site www.cancerdetiroides.com.ar) to establish the impact of the hypothyroid state in their lives. Sixty six patients completed the survey. Sixty percent of patients suffered a very symptomatic hypothyroid state and 81% of workers reported missing a mean time of 8 days (range 1 to 30 days). Hypothyroidism causes important morbidity and it is perceived as a serious condition by most patients who have the diagnosis of thyroid cancer.

Key words: differentiated thyroid cancer, thyroid hormone withdrawal, quality life

Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) presenta un pronóstico excelente luego del tratamiento inicial que habitualmente incluye a la tiroidectomía total y a la ablación de los remanentes posquirúrgicos con radioyodo. Sin embargo, es necesario generar una elevación en los niveles de TSH para poder definir el estado libre de enfermedad o para administrar una dosis de radioyodo. Esta situación puede lograrse luego de la suspensión hormonal durante 3 a 6 semanas, lo que

generalmente determina un largo período de hipotiroidismo sintomático.

Hasta ahora, existen solo dos publicaciones internacionales que trataron de dilucidar los efectos generados por el hipotiroidismo^{1,2} en pacientes que deben realizar su seguimiento por cáncer diferenciado de tiroides.

Por otro lado, desde hace casi una década, se encuentra disponible para uso en seres humanos, la TSH recombinante (Thyrogen®)³, que evita la necesidad de suspensión para realizar el seguimiento de los pacientes con CDT. La

Recibido para publicación: 29/06/07

Aceptado: 20/07/07

Correspondencia: Fabián Pitoia, Esmeralda 961 PB "J",
1007, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
e.mail: fpitoia@intramed.net

rhTSH ha demostrado ser igualmente eficaz que el hipotiroidismo para determinar la presencia de enfermedad y /o definir el estado libre de enfermedad³, para ablacionar remanentes posquirúrgicos⁴ y, aunque aún no se encuentra aprobada por la FDA para uso adyuvante terapéutico en pacientes con enfermedad metastática. Nosotros hemos demostrado resultados muy alentadores en un número importante de pacientes con estadios avanzado de la enfermedad, que no podían suspender la terapia de reemplazo hormonal para recibir tratamiento con radioyodo⁵⁻⁷.

El objetivo del estudio fue dilucidar los efectos clínicos, sobre la calidad de vida (CV) y sobre la situación laboral de los pacientes que debían suspender la terapia supresiva con hormona tiroidea.

Materiales y Métodos

Cuestionario

Se designó un cuestionario anónimo *online* preguntándoles a los pacientes sobre las consecuencias del hipotiroidismo luego de la suspensión de la terapia hormonal tiroidea en sus vidas. Estaba enfocado a detectar el efecto sintomático y también el impacto laboral generado por la suspensión hormonal. Las preguntas se respondieron a través del sitio web: www.cancerdetiroides.com.ar (Apéndice 1).

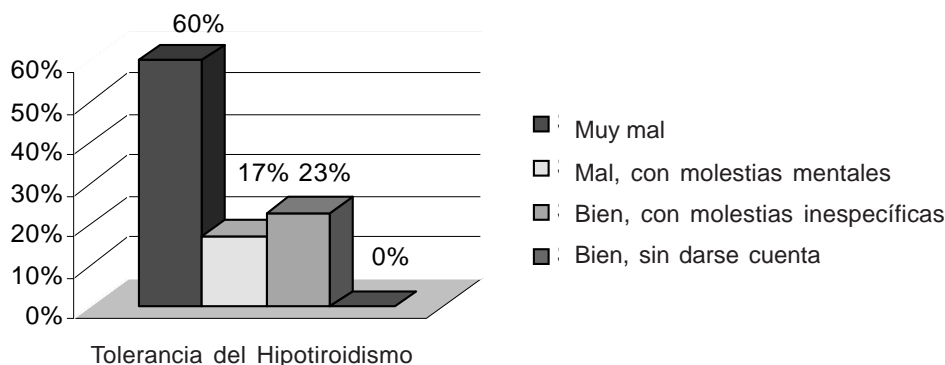


Gráfico 1: Tolerancia del estado hipotiroideo en 66 pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que suspendieron la terapia de reemplazo hormonal por lo menos durante 3 semanas para realizar su seguimiento o tratamiento.

Impacto en la actividad laboral

Cincuenta y cinco pacientes (77%) trabajaban en relación de dependencia, 45 (81%) tuvieron

Población encuestada

La población encuestada estaba constituida por 66 pacientes quienes habían recibido tratamiento quirúrgico inicial ente 1997 y 2003. Todos los pacientes incluidos debían haber suspendido la terapia hormonal para su seguimiento/tratamiento en el año previo, por al menos 4 semanas.

Resultados

Características de los pacientes encuestados

Sesenta y seis pacientes completaron la encuesta. La edad promedio de los pacientes encuestados fue de 46 años (rango 24-56 años), 60 eran mujeres y 6 hombres. Sesenta con carcinomas papilares y seis foliculares.

El tiempo promedio de suspensión fue de 32 días (rango 15-45 días).

Síntomas de hipotiroidismo

El hipotiroidismo fue muy sintomático en el 60% de los pacientes (n=40), 17% (n=11) solo refirieron alteraciones mentales y un 23% (n=15) refirió un hipotiroidismo oligosintomático (Figura 1). El 50% de los pacientes consideró a la suspensión hormonal como un problema serio en sus vidas.

Además, 33 pacientes (50%) tuvieron que realizar consultas con sus médicos generadas por la sintomatología hipotiroidea (promedio 2 visitas, rango 1 a 3 visitas) durante el estado hipotiroideo.

que dejar de trabajar por un promedio de 8 días (rango 1 a 30 días). De estos pacientes, 49 (89%) refirieron una disminución de su capaci-

dad laboral. Cinco pacientes (10%) tuvieron una disminución de al menos 20% en sus ingresos.

¿Nos cuenta alguna anécdota en relación a esta suspensión hormonal?

Lo más interesante pudo recabarse cuando les pedimos a los pacientes que contaran situaciones anecdóticas generadas por el estado hipotiroideo. A continuación transcribimos algunas de las situaciones descriptas por los pacientes:

...*“Tenía la sensación de que mis pies estaban congelados, no los sentía, pero al tocarlos se encontraban calientes, aún ahora que llevo un mes con la levotiroxina tengo esa sensación”...*

...*“Los 45 días que estuve sin medicación fue en mi segundo rastreo y tuve 40 días una gran hemorragia en la que tuvo que intervenir el ginecólogo”...*

...*“Era incapaz de calcular la duración de un viaje en tren, sabiendo la hora de salida y de llegada”...*

...*“Me ha creado inseguridad y miedo al próximo tratamiento”...*

...*“La sensación de frío y la de estar lejos de lo que pasa al lado, es como ser espectador”...*

...*“en pleno invierno, temblaba de frío, a mitad de la noche le pedía a mi mujer que me abraza para darme calor humano o tenía que levantarme a darme una ducha de agua bien caliente y tomar un té para calentarme por adentro”...*

...*“estaba manejando y de repente no podía responder, me llevé por delante un auto que estaba detenido en un semáforo”...*

...*“ya pasó, gracias a Dios”...*

Discusión

Esta es la primera encuesta de este tipo que se realiza en Argentina y demuestra que la suspensión hormonal no solo resulta en una situación desagradable para nuestros pacientes sino que además genera un costo en la sociedad relacionado con el ausentismo laboral. La mayoría de los pacientes encuestados refirió tolerar muy mal el estado hipotiroideo. De hecho, la mitad de los pacientes consideró a la suspensión hormonal como un problema realmente serio en sus vidas.

Considerando a los pacientes que trabajaban en relación de dependencia, más del 80% tuvo que dejar de trabajar, con un promedio de 8 días de ausentismo laboral. Esta situación podría no ser problemática cuando ocurre una única vez en el tiempo, pero como bien conocemos, los pacientes con diagnóstico de CDT deben pasar por esta situación con una frecuencia variable durante los primeros años, con el objeto de definir el estatus libre de enfermedad, o bien para recibir tratamiento con radioyodo cuando todavía existe enfermedad persistente. Esto, indudablemente, afectará la carrera profesional de estos pacientes, ya que dos suspensiones hormonales en el año, serán aproximadamente cerca de 3 meses de estado hipotiroideo que estos individuos deberán sufrir.

Aunque no preguntamos específicamente si durante el estado hipotiroideo, estos pacientes conducían vehículos, un paciente contó la anécdota de un accidente estando hipotiroideo. Es conocida la disminución en los reflejos que genera el estado hipotiroideo². Entonces, en el estado hipotiroideo severo, el paciente puede poner en peligro su vida y la de terceros. Es importante recomendar a estos pacientes que no conduzcan automóviles mientras se encuentren hipotiroideos.

El costo del ausentismo y de la productividad y, en menor medida, el uso del sistema de salud y los costos relacionados a accidentes en la publicación de Luster y col² igualó al costo de la rhTSH. La conclusión de estos autores fue que la mejoría de la calidad de vida y seguridad avala el uso de rhTSH en relación al estado hipotiroideo.

Estamos concientes de las limitaciones de esta encuesta piloto, por ejemplo, no hicimos responder dos veces la misma pregunta para asegurarnos la certeza en las respuestas y el cuestionario no fue un instrumento validado. Igualmente, los resultados fueron muy claros, demostrando que el hipotiroidismo secundario a la suspensión hormonal causa una morbilidad importante y es percibido como una condición seria por la mayoría de los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides. El uso de TSH recombinante podría ser una alternativa para incrementar la calidad de vida en estos pacientes.

Apéndice 1: Encuesta *online* respondida por 66 pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides. Los pacientes participantes completaron y/o respondieron el siguiente cuestionario:

<p>1) He suspendido la medicación de reemplazo tiroidea (levotiroxina/T₃) para realizar:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Un estudio diagnóstico con radioyodob) Medición de un nivel de Tiroglobulina y anticuerpos tras suspensión hormonalc) La administración de una dosis terapéutica de radioyodod) a + c <p>2) Días de suspensión de la terapia de reemplazo tiroidea (levotiroxina /T₃):_____</p> <p>3) Dosis de levotiroxina: _____ y/o T₃ _____ recibidas previo a la suspensión.</p> <p>4) La suspensión de la medicación de reemplazo tiroidea ha generado en su vida:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Problemas menoresb) Problemas seriosc) Problemas muy serios <p>5) Ud. ha tolerado el hipotiroidismo:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Bien, prácticamente no me he dado cuentab) Bien, con pocas molestias inespecíficasc) Mal, con molestias mentales (dificultad para concentrarme, alteraciones en la memoria, etc.)d) Muy mal, con molestias mentales y físicas (cansancio, piel seca, aumento de peso, hinchazón de los párpados, intolerancia al frío, etc.) <p>6) ¿Ha consultado Ud. a un médico durante el período de suspensión (ya sea por malestar o inquietudes varias)?</p> <ul style="list-style-type: none">a) Sí. ¿En cuántas oportunidades? _____b) No <p>7) ¿Trabaja Ud. en relación de dependencia?</p> <ul style="list-style-type: none">a) Síb) No (Pase a pregunta número 9) <p>8) ¿Cuántos días ha dejado de trabajar durante el período de suspensión, sin tener en cuenta los del estudio (Rastreo y análisis)? _____ días.</p> <p>9) ¿Trabaja Ud. por cuenta propia?</p> <ul style="list-style-type: none">a) Síb) No <p>10) ¿Cuántos días ha dejado de trabajar durante el período de suspensión, sin tener en cuenta los del estudio (Rastreo y análisis)? _____ días.</p> <p>11) ¿Han disminuido sus ingresos debido al ausentismo laboral?</p> <ul style="list-style-type: none">a) Síb) No (Pase a pregunta 13) <p>12) ¿En qué porcentaje teniendo en cuenta sus ingresos mensuales? _____ %</p> <p>13) ¿Cuál fue el nivel de TSH alcanzado previo a la administración del radioyodo? _____ mUI/ml</p> <p>14) ¿Podría relatar alguna anécdota en relación a este período de hipotiroidismo que ha tenido que pasar?</p>

* Este trabajo fue presentado en el 89th ENDO Congress, realizado en Toronto, junio de 2007.

Bibliografía

1. Nijhuis TF, van Weperen W, de Klerk JMH. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Tijd Nucl Geneesk* 1999; 21: 98-100.
2. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid Hormone Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A One Hundred Thirty-Patient Pilot Survey on Consequences of Hypothyroidism and a Pharmacoeconomic Comparison to Recombinant Thyrotropin Administration. *Thyroid* 2005; 15: 1147-56.
3. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-85.
4. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M y col. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926-932.
5. Pitoia F, El Tamer E, Schere D y col. Usefulness of recombinant human TSH (rhTSH) aided radioiodine doses administered in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) *Medicina (Bs As)* 2006; 66: 125-130.
6. Pitoia F, El Tamer E, Salvai ME, Zanchetta MB, Niepomniscze 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.
7. Pitoia F, El Tamer E, Zanchetta MB, Danilowicz K, Lucas S, Niepomniscze 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.

Thyroid disorders in haemophilic patients with chronic hepatitis C (HCV) under Interferon- α (IFN- α) therapy

Karina Danilowicz¹, Jorge Daruich², Graciela Cross¹,
Efrain Jorge Salvioli¹, Raúl Perez Bianco², Miguel Tezanos Pinto²

¹ División de Endocrinología, Hospital de Clínicas, ² Sección Hígado, Fundación de la Hemofilia, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 30-32

Summary

Introduction: Interferon therapy is frequently used for chronic HCV infection. An increased prevalence of thyroid dysfunction and thyroid autoantibodies has been reported with the use of this drug. Objective: Evaluate the overall incidence of thyroid dysfunction in the haemophilic population under IFN- α treatment for chronic HCV infection. Patients and methods: We retrospectively studied 119 male haemophilic patients, with chronic hepatitis C treated with IFN- α 2a. Results: Negative anti-thyroid antibodies and normal pretreatment thyroid function tests were found in all the patients. Two (0.59%) developed thyroid dysfunction during therapy. Conclusions: In this series, a lower prevalence of thyroid disease was found in the haemophilic population with chronic hepatitis C receiving IFN therapy (0.59%) compared to the overall thyroid dysfunction described in non-haemophilic patients.

Key words: Haemophilia, hepatitis C, interferon- α , thyroid, hypothyroidism.

Resumen

Disfunción tiroidea en pacientes hemofílicos bajo tratamiento con Interferón - α (IFN- α) por hepatitis C

Antecedentes: El tratamiento con interferón es utilizado con frecuencia en el tratamiento crónico de la infección por el virus de la hepatitis C. El uso de esta droga se acompaña de un aumento en la prevalencia de disfunción tiroidea y auto inmunidad tiroidea. Objetivos: Evaluar la incidencia de disfunción tiroidea en una población de pacientes hemofílicos bajo tratamiento con IFN α por hepatitis C. Pacientes y métodos: Analizamos retrospectivamente la función tiroidea de 119 pacientes hemofílicos tratados crónicamente con IFN α -2a por hepatitis C. Resultados: La función tiroidea fue normal en todos los pacientes antes del tratamiento. Ninguno tenía anticuerpos antitiroideos positivos. Dos pacientes (0.59%) desarrollaron disfunción tiroidea durante el tratamiento. Conclusiones: En esta serie observamos una menor prevalencia de disfunción tiroidea en la población hemofílica bajo tratamiento crónico con interferón por hepatitis C comparado a lo descrito en la población no-hemofílica.

Palabras clave: hemofilia, hepatitis C, Interferón- α , hipotiroidismo

Introduction

Interferon therapy is frequently used for chronic HCV infection. The interferons are a group of proteins with antiviral, antiproliferative and immunomodulatory effects. Adverse effects have been recognized with the use of this drug and the development or exacerbation of autoimmune diseases has been reported. An increased prevalence of thyroid dysfunction and thyroid

autoantibodies has been reported being the most frequent form of presentation hypothyroidism, which is autolimited in half of the cases.

Chronic HCV patients may show signs of autoimmune phenomena. It has been hypothesized that HCV might share partial sequences with thyroid tissue. HCV may infect thyroid tissue and lead to changes in the structure and immune reaction of the thyroid gland, as sug-

Recibido para publicación: 29/05/07

Aceptado: 20/07/07

Correspondencia: Danilowicz Karina. División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Avenida Córdoba 2351, 5º piso, 1120 Buenos Aires, Argentina.

Telefono: 011-595-08830

e.mail: kdaniowicz@hotmail.com

gested for the high prevalence of thyroid dysfunction in chronic HCV¹.

Haemophilia A and B, X-linked hemorrhagic disorders, affect 1 in 5,000 males and 1 in 30,000, respectively². Before the virus-inactivation procedures most patients with haemophilia who were treated with plasma factors became chronically infected with HCV. There are no reports as regards the overall incidence of thyroid dysfunction in the haemophiliac population under IFN- α treatment for chronic HCV infection.

Patients and methods

We retrospectively studied 119 male haemophiliac patients, with chronic hepatitis C defined by the presence of a positive test for anti-HCV antibody (ELISAII or ELISAIII) and HCV RNA positive (nr-PCR) at least in two opportunities in the last six months. All of them were treated with IFN- α 2a, 4,5MIU three times for 48 weeks. Thyroid function tests were assessed at the beginning, during and at the end of IFN- α therapy. Serum peripheral levels of TSH, free levothyroxine (T4f), total thyroxine (tT4) and triiodotironine (T3) were measured with standard radioimmunoassay techniques and anti-thyroid antibodies were assessed by hemagglutination assays.

Results

Negative anti-thyroid antibodies and normal pretreatment thyroid function tests were found in all the patients. Two (0.59%) developed thyroid dysfunction during therapy.

Case 1: A 21-year-old man with a history of haemophilia and chronic HCV infection received recombinant IFN- α 2a 4.5 MIU thrice weekly during 48 weeks with no thyroid dysfunction. He showed virologic response at the end of treatment (serum HCV RNA undetectable), but after a few weeks it became positive again. 2.5 years later he started a retreatment with IFN- α therapy again and, within 4 weeks, he experienced weight gain, asthenia, constipation, hair loss and edema. A minimally enlarged thyroid gland was found. Thyroid function tests showed: TSH >100 mIU/l (normal range 0.3 to 5.0), total thyroxine (tT4) 3 μ /dl (4.5 to 11.0), antimicrosomal antibodies (AMF) 1/102,400, antithyroglobulin (Tgab) 1/100. IFN- α therapy was stopped and he was

started on thyroxine. He remains on thyroxine replacement at 150 micrograms daily 3 years later.

Case 2: A 27-year-old man with haemophilia and HCV received IFN- α 2a 6 years ago. He had a family history of hypothyroidism. At the 11th month of treatment, he developed: TSH>100, tT4 4.1 μ /dl, triiodotironine 35ng/dl, AMF 1/25,600. He was started on thyroxine. When IFN- α was discontinued, he was ran out of thyroxine for evaluation. His thyroid function normalised and AMF became negative.

Discussion

The side effects of IFN therapy appear to be a consequence of immune enhancement or dysregulation state. Thyroid autoimmunity has been widely reported as a side effect of IFN- α treatment with a variable incidence (2.5 to 45.3%)³⁻⁵. The physiopathological mechanisms of thyroid dysfunction under IFN therapy remain unclear. Burman and col⁶ reported during long-term therapy of carcinoid tumors with the human leucocyte-derived IFN- α preparation an increased number of activated T-cells and the expression of HLADR on T-helper and T-suppressor cells in vitro. Besides IFN- α is known to increase MHC class 1 antigen expression on cell membranes⁷. In addition, IFN can affect directly both thyroid hormone synthesis and secretion *in vitro*⁸. This could explain the occurrence of hypothyroidism in the absence of antithyroid antibodies.

Koh and col⁹ reported in a literature review a mean incidence of thyroid dysfunction of 6%, the majority of whom had positive thyroid autoantibodies prior to treatment. A 16% of patients with hypothyroidism induced by IFN did not develop thyroid autoantibodies during treatment suggesting that IFN- α associated thyroid injury may also be mediated by a direct toxic mechanism.

Imagawa and col¹⁰ found a higher prevalence of thyroid dysfunction in patients with chronic HCV compared with those with HBV before and in the end of IFN- therapy. Conversely, Betterle and col¹¹ did not find an increased prevalence of thyroid autoantibodies in 70 patients with HCV chronic infection before IFN- α therapy compared with control subjects.

Marazuela and col¹ have not found an increa-

sed prevalence of thyroid dysfunction before IFN- α treatment in a series of 207 patients with HCV. During IFN- α therapy 14.8% of female patients (5.5% of all treated patients) without previous thyroid abnormalities developed thyroid dysfunction.

Taking into consideration the incidence of thyroid dysfunction during IFN- α treatment, it has been suggested that all patients receiving IFN- α therapy should have their thyroid function assessed before, during and for at least 6 months after IFN- α has been stopped⁹.

Between 60 to 95% of haemophiliac patients have HCV infection. In this series, a lower prevalence of thyroid disease was found in the haemophiliac population with chronic hepatitis C receiving IFN therapy (0.59%) compared to the overall thyroid dysfunction described in non-haemophiliac patients. Moreover, no prevalence of thyroid dysfunction or autoimmunity was detected basally in the haemophiliac patients, being significantly different with the prevalence of hypothyroidism of 2.5% and of positive thyroid autoimmunity of 10% which has been reported in a group of 40 healthy individuals who attended the blood bank of our hospital¹². The repeated administration of large amounts of blood products is thought to induce a subclinical immunodeficiency state. The extent of these abnormalities correlates to the amount of concentrated factor VIII administered. We can speculate that this state of immunosuppression is the reason for the lower prevalence of autoimmune thyroid disease.

Bibliografía

1. Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García Monzon C, Arranz A et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 635-642.
2. Tuddenham EGD, Cooper DN. The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders. Oxford monographs in medical genetics N° 25. Oxford Univ Press 1994.
3. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, Weintraub B, Murray LM, Hoofnagle JH. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon α . *Gastroenterology* 1992; 102: 2155-2160.
4. Carella C, Amato G, Biondi B, Rotondi M, Morisco F et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon α therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 1995; 44: 110-114.
5. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon α therapy. *Hepatology* 1997; 26: 206-210.
6. Burman P, Totterman TH, Oberg K, Karlsson FA. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1086-1090.
7. Saji M, Moriarty J, Ban T, Singer DS, Kohn LD. Major histocompatibility complex class I gene expression in rat thyroid cells is regulated by hormones, methimazole, and iodide as well as interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 871-878.
8. Yamazaki K, Kanaji Y, Shizume K, Yamakawa Y, Demura H et al. Reversible inhibition by interferons alpha and beta of 125 I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1439-1441.
9. Koh LKH, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon- α induced thyroid dysfunction: Three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997; vol 7, 6: 891-895.
10. Imagawa A, Itoh N, Hanafusa T, Oda Y, Waguri M et al. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon- α therapy for chronic active type C hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 922-926.
11. Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon- α therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* 2000; vol 23, 8: 1177-1181.
12. Niepomnyszcz H, Pitoia F, Katz SB, Chervin R, Bruno OD. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. *European J of Endocrinol* 2002; 147: 305,311.

Carcinoma diferenciado de tiroides en niños: carcinoma papilar variante esclerosante difuso con metástasis cervicales ganglionares bilaterales

Oscar M. Brunás¹, Marcela González García¹, José Luis Novelli²

¹Anatomopatólogos, "Laboratorio de Patología",

² Cirujano de Tiroides "Centro de Tiroides Jose Luis Novelli", Rosario, Argentina

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 33-37

Resumen

El cáncer de tiroides es infrecuente en los niños. Es imprescindible destacar la importancia del diagnóstico precoz, basado en un correcto examen del cuello por parte del pediatra general, a fin de la detección de nódulos de tiroides y metástasis cervicales. El tratamiento inicial debe ser agresivo y sin retraso.

Palabras clave: cáncer, tiroides, niños

Summary

Differentiated thyroid carcinoma in children: papillary cancer (diffuse sclerosing variant) with bilateral cervical metastatic nodes

Thyroid cancer is infrequent in children. Early diagnosis is very important, based on a correct physical examination of the neck, performed by the pediatrician. Initial treatment should be aggressive and without delay.

Key words: thyroid, cancer, children

Caso clínico

Paciente masculino de 7 años de edad con carcinoma papilar bilateral de tiroides y metástasis ganglionares linfáticas cervicales múltiples bilaterales.

El paciente consultó por tumoración tiroidea en lóbulo izquierdo e istmo. En el examen físico se constató además adenopatía yugular media izquierda de 2 cm de diámetro, de consistencia duro-firme.

Se realizó ecodoppler color de glándula tiroides y ganglios de cuello, y tomografía axial computada sin contraste de cuello y tórax.

En tales estudios se visualizó lesión neoplásica de tiroides, ganglios cervicales y látero-traqueales bilaterales, en mediastino y en ventana aórtico-pulmonar.

Mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF) preoperatoria se efectuó diagnóstico de carcinoma papilar tiroideo.

El laboratorio endocrino funcional fue normal, con TSH en el límite superior de la normalidad.

Los valores de calcemia, fosfatemia y magnesio se encontraban también en valores normales (Fotos 1, 2a, 2b).



Foto 1. Tumoración tiroidea

Recibido para publicación: 11/05/07

Aceptado: 29/06/07

Correspondencia: Oscar Brunás
e.mail: obrunas@fibertel.com.ar



Foto 2a. Punciones preoperatorias con aguja fina del nódulo de tiroides y de las adenopatías del cuello.



Foto 2b. Punción del nódulo de tiroides bajo guía ecográfica

El paciente fue tratado mediante tiroidectomía total, vaciamiento ganglionar de comparti-

mento anterior y vaciamiento cervical modificado bilateral (JLN) (Fotos 3 y 4).

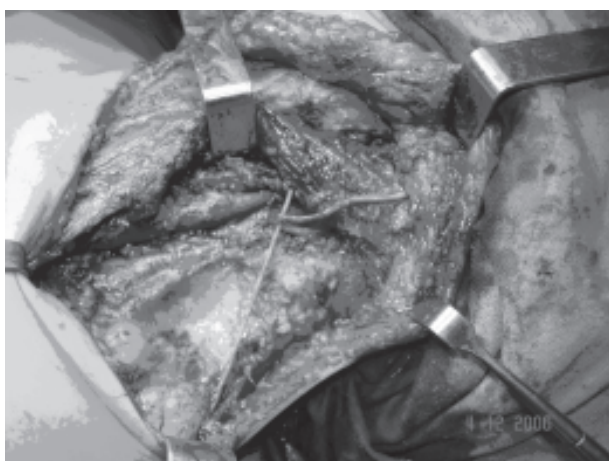


Foto 3. Vaciamiento cervical modificado izquierdo

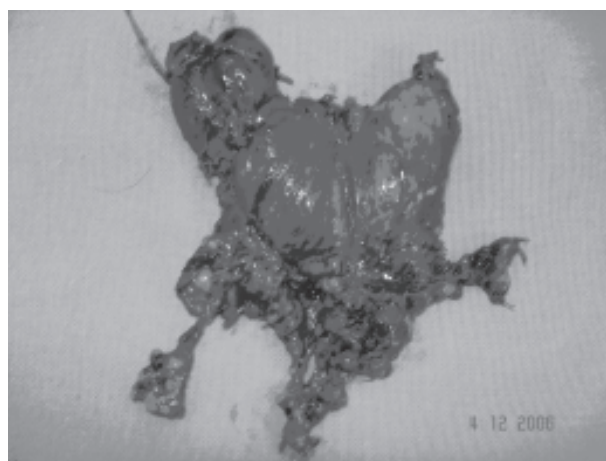


Foto 4. Pieza de tiroidectomía total con vaciamiento celulo-ganglionar del compartimiento anterior.

Se realizó interconsulta anatomopatológica intraoperatoria de la lesión en glándula tiroides y de adenomegalias cervicales derechas e izquierdas, con diagnóstico de carcinoma papilar tiroideo con metástasis ganglionares bilaterales (OMB y MGG).

Estudio anatomopatológico

Macroscopía

Pieza de tiroidectomía total de 6 x 4 x 1,5 cm en sus máximas dimensiones.

La superficie externa es lisa, con ocasionales adherencias fibrosas.

Al corte, se identifica un extenso tumor con compromiso glandular bilateral, de bordes irre-

gulares y mal definidos, de 5 cm en su máxima dimensión.

Es de estructura densa y blanquecina, de consistencia duro-firme.

Conjuntamente se recibe piezas de linfadenectomía cervical bilateral, en las que se observa la presencia de múltiples masas metastásicas (Fotos 5 y 6).

Microscopía

Al examen microscópico se observan múltiples focos infiltrativos de células epiteliales atípicas, de núcleos voluminosos y en general ópticamente vacíos, situados en citoplasmas amplios y acidófilos, que se disponen en secto-

res revistiendo estructuras papilares y en otros en nidos sólidos. Se asocian a frecuentes for-

maciones calcificadas, en láminas concéntricas, tipo cuerpos de psammoma.

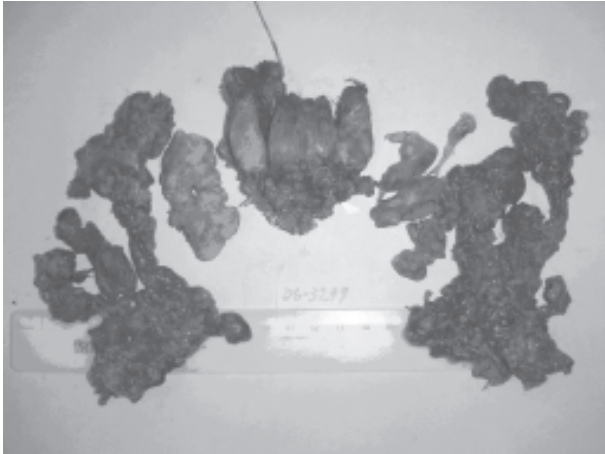


Foto 5. Glándula tiroides y vaciamiento cervical bilateral



Foto 6. Glándula tiroides con compromiso neoplásico difuso

El estroma exhibe intensa reacción desmoplásica, infiltrado linfocitario peritumoral y signos consistentes con permeación neoplásica de vasos linfáticos.

Se identifica cuatro (4) ganglios linfáticos metastáticos cervicales derechos y quince (15) ganglios linfáticos metastáticos cervicales izquierdos (Fotos 7-10).

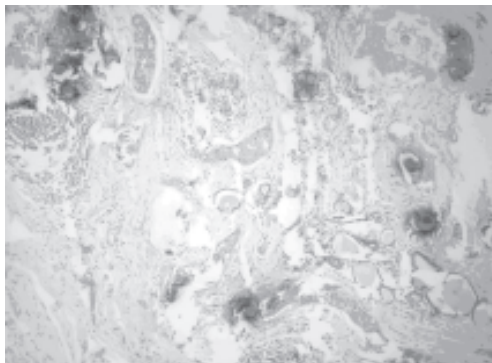


Foto 7. Microscopía 40x H. E. Focos múltiples de neoplasia infiltrativa con frecuente calcificación

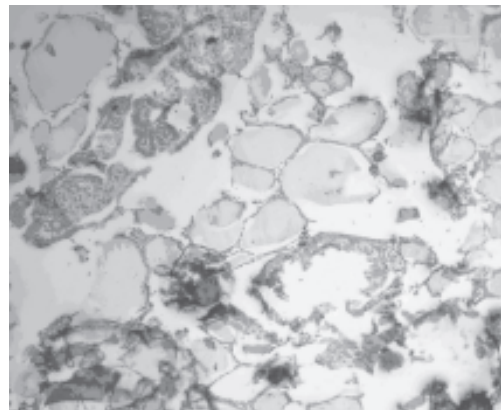


Foto 8. Microscopía 100x H. E.

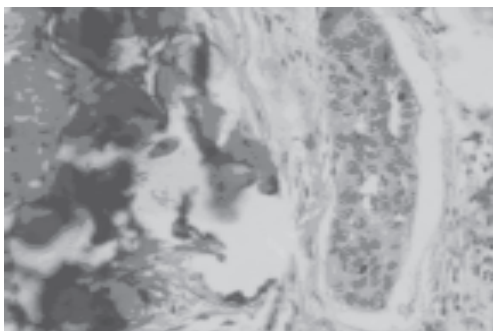


Foto 9. Microscopía 400x H. E.

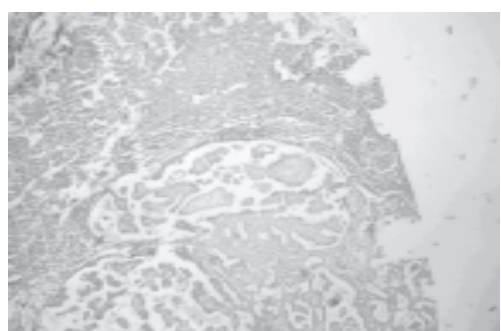


Foto 10. Microscopía 40 x. Metástasis ganglionar linfática

Diagnóstico

Carcinoma papilar esclerosante difuso bilateral, de 5 cm en su máxima dimensión.

Diecinueve (19) ganglios linfáticos cervicales metastásicos, cuatro (4) derechos y quince (15) izquierdos.

Consideraciones

El motivo de la presentación de este caso es mostrar que en los niños la forma de presentación clínica del carcinoma de tiroides, en el momento del diagnóstico, es más avanzado que en los adultos con metástasis cervicales e incluso en algunos otros casos metástasis a distancia y suelen recidivar más frecuentemente que los cánceres diagnosticados en la edad adulta.

El carcinoma de tiroides es una patología infrecuente en los niños. El carcinoma papilar es el tipo más habitual.

En Argentina esta patología presenta una incidencia anual de 0.8/1.000.000 en la población menor de 19 años de edad.

Según estadísticas del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", la relación mujer/hombre en la presentación de esta neoplasia, en menores de 9 años de edad, es en promedio de 1.2/1. Esta cifra contrasta con las estadísticas norteamericanas, en las cuales la relación es de 6/1.

Las metástasis ganglionares se presentan entre el 51 y el 90% de los casos pediátricos, destacándose una mayor recurrencia ganglionar postoperatoria, pero con un menor porcentaje de metástasis a distancia comparada con la población adulta.

El caso que nos ocupa corresponde a la variedad esclerosante difusa de carcinoma papilar, esta variedad también es poco frecuente, representa el 3% de todos los carcinomas papilares. Se suele asociar con radiación ionizante, tiroiditis crónica, bocio preexistente y síndrome de Gardner.

La lesión neoplásica suele comprometer la glándula en forma multicéntrica, con numerosos cuerpos de psammoma, reacción fibrosa, inflamación crónica y permeación de vasos linfáticos, lo cual se asocia con frecuente presencia de metástasis ganglionares regionales.

El tratamiento quirúrgico de elección es la tiroidectomía total, acompañada por vaciamiento cervical modificado en el caso de confirmarse ganglios linfáticos metastásicos. No realizamos vaciamentos ganglionares electivos (Foto 11).

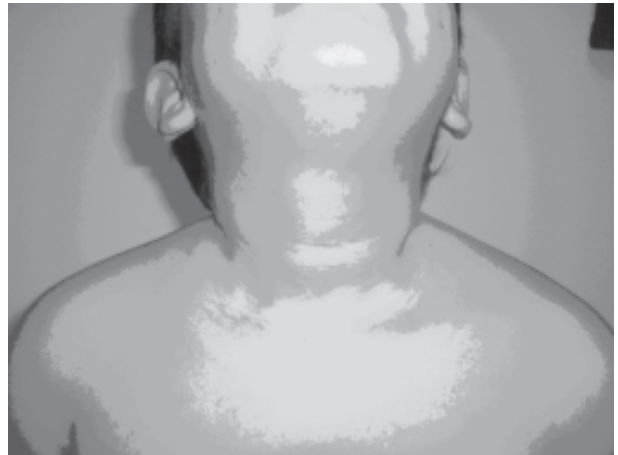


Foto 11. Post operatorio alejado. Cervicotomía en collar permite realizar la tiroidectomía total, el vaciamiento compartamental anterior y el vaciamiento cervical modificado bilateral.

Una de las complicaciones más temida de la tiroidectomía es el riesgo de hipoparatiroidismo.

Se realiza una dosis ablativa de yodo radiactivo postoperatoria.

Resumen

Es imprescindible destacar la importancia del diagnóstico precoz, basado en un correcto examen del cuello por parte del pediatra general, a fin de la detección de nódulos de tiroides y metástasis cervicales. El tratamiento inicial debe ser agresivo y sin retraso.

Bibliografía

1. Iorcansky S, Herzovich V, Pitoia F, Carcinoma diferenciado de tiroides en niños y adolescentes en Novelli JL, Sánchez A, "Seguimiento en el cáncer de Tiroides" Rosario, UNR Editora, 2007, 87-101.
2. Collini P, Maximino M, Leite SF, Mattavelli F, Seregini E, Zucchini N, Spreafico F, Ferrari A, Castellani MR, Cantu G, Fossati-Bellani F, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan Pediatric Blood Cancer. 2006 Mar; 46(3): 300-6.
3. Thompson LD, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a clinico-

- pathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases *Endocr Pathol.* 2005 Winter; 16(4): 331-48.
4. Rosai J, Thyroid Gland Chapter 9. In Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, 9th edition. Mosby 2004, 538-39.
 5. Balloch ZW, Livolsi VA. Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease Chapter 13. in *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Stoler MH. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2004, 571-72.
 6. Elsner B, Patología de la Glándula Tiroides en Novelli J L, Piazza M V, Sánchez A, Patología quirúrgica de la Glándula Tiroides Rosario, UNR Editora, 1997, 55-63.
 7. Kowalski LP, Santos CR, Scopel A, Cáncer de Tiroides en niños y adolescentes en Novelli J L, Piazza M V, Sánchez A, Patología quirúrgica de la Glándula Tiroides Rosario, UNR Editora, 1997, 270-287.

Hipertiroidismo en el embarazo

Ricardo B I Parma

Docente, Cátedra de Endocrinología, Nutrición y Metabolismo;
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.
Centro de Endocrinología, Rosario

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 38-41

Resumen

El hipertiroidismo durante el embarazo es una enfermedad poco frecuente; la causa más común es la enfermedad de Graves, y sin bien es cierto que el resto de las etiologías son muy raras, en conjunto representan una patología que plantea un gran desafío para endocrinólogos, obstetras y neonatólogos, por lo que es importante conocer sus características clínicas y bioquímicas y adoptar las modalidades terapéuticas acordes al conocimiento actual.

Palabras clave: hipertiroidismo, tirotoxicosis, embarazo, hiperemesis

Summary

Hyperthyroidism during pregnancy

Hyperthyroidism during pregnancy is an infrequent disorder; the most common cause is Graves' disease. In general, it poses a challenge for endocrinologists, obstetricians and neonatologists; it is very important to be aware of its clinical and biochemical characteristics and to indicate modern therapeutic measures.

Key words: hyperthyroidism, thyrotoxicosis, pregnancy, hyperemesis

Introducción

La fisiología tiroidea está afectada por varios factores durante el embarazo normal: un incremento en la depuración renal de yodo, la disminución del transporte del yodo placentario y plasmático al feto, el incremento en el consumo de oxígeno por la unidad feto-placentaria, un brusco incremento en los niveles séricos de gonadotropina coriónica (hCG) con un pico al final del primer trimestre, los incrementos en la globulina ligadora de tiroxina (TBG) que modifica los niveles de hormonas tiroideas totales, incrementos en la volemia y una tasa acelerada de degradación y producción de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) por incrementos en la deiodinación placentaria^{1, 2}.

La hCG tiene una actividad tiro-estimulante específica por la que hacia el final del primer trimestre, cuando se produce su pico máximo, hay una recíproca caída de la tirotrófina (TSH), que a veces puede llegar hasta valores sub-

normales, que no deben confundirse con hipertiroidismo³⁻⁶. Debido al marcado incremento de la TBG y del espacio de distribución de la T4 extra-tiroidea, la maquinaria tiroidea debe aumentar la producción de T4 para mantener estable los niveles de T4 libre^{3, 5}. Por dichas razones, y dado que los valores van cambiando según progresa el embarazo, es que recientemente varios autores han propuesto usar, para TSH y hormonas tiroideas libres, rangos de referencia *trimestre-específicos*^{4, 6}.

Etiología

En cuanto a la etiología del hipertiroidismo en el embarazo, la enfermedad de Graves explica más del 85% de los casos y resulta ser la causa más frecuente de hipertiroidismo en mujeres de edad reproductiva. Su prevalencia es muy baja y está en el rango de 1-4 por cada 1.000 embarazos. Otras causas de hipertiroidismo son muy infrecuentes durante la gesta-

ción. La enfermedad molar (mola hidatiforme y coriocarcinoma), si bien son extremadamente infrecuentes, pueden ser causa de severa tirotoxicosis en algunos casos. En años recientes se ha descrito el cuadro de "tirotoxicosis transitoria gestacional" (TTG) que puede ocurrir en la primera mitad del embarazo como resultado, presumiblemente, de la acción estimuladora de la hCG; tiene una prevalencia mayor que la enfermedad de Graves, pero es mucho menos severa clínicamente^{3, 5}.

Clínica

En cuanto a las características clínicas que sugieren enfermedad de Graves, a los síntomas típicos como pérdida de peso (o dificultad en ganarlo), palpitaciones, debilidad muscular y labilidad emocional, se agregan los signos oculares o el mixedema pretibial y el bocio. La onicolisis es bastante típica de esta enfermedad en el embarazo; por otra parte la intolerancia al calor, diaforesis, fatiga y prurito resultan en una exacerbación de los síntomas normales del embarazo, por lo que representan más bien un desafío. Cobran importancia también la historia previa de hipertiroidismo o enfermedad tiroidea autoinmune en el paciente o su familia^{1, 4}.

Laboratorio

El laboratorio se transforma en la clave del diagnóstico en la mayoría de los casos: virtualmente todas las pacientes tendrán una TSH < de 0,1 mU/L, con concurrente elevación de hormonas tiroideas libres⁷. Los anticuerpos anti-peroxidasa (TPO-Ab) y anti-tiroglobulínicos (TG-Ab) son positivos en el 80-90% de pacientes con enfermedad de Graves; dan idea del origen autoinmune del trastorno, pero los anticuerpos al receptor de TSH (TRAb), que son positivos en más del 80% de los casos, son etiológicos y pueden variar de acuerdo a la etapa gestacional. Estos TRAb, realizados por ensayos de unión con un 10-100% de inhibición, son propios de la enfermedad de Graves y deben ser medidos al principio del embarazo, y en el segundo y tercer trimestres. Títulos muy altos al principio del embarazo predicen enfermedad fetal o neonatal; lo mismo si no disminuyen sustancialmente en la segunda mitad de la gestación.

La incidencia de aborto espontáneo –respecto a controles sanas– se cuadruplica con TPO-Ab y TG-Ab positivos (13,3% vs. 3,3%)^{8, 9}.

Complicaciones

El riesgo de complicaciones para la madre y el feto está directamente relacionado a la duración y adecuado control del hipertiroidismo materno. El efecto adverso más común es la hipertensión arterial; además de la preeclampsia, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la tormenta tiroidea, el parto prematuro y el bajo peso al nacer (< 2.500 g) son riesgos que se dan en porcentaje variable de acuerdo al grado de control de la enfermedad materna^{10, 11}.

El hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves usualmente tiende a mejorar gradualmente según progresa el embarazo, aunque puede haber exacerbaciones en las primeras semanas de la gestación, con una liberación post-parto. Esto es debido a la inmuno-modulación que ocurre normalmente en el embarazo y que conduce a una disminución de la producción de los TRAb¹².

Tratamiento

Las guías para el tratamiento son: usar la menor dosis posible de drogas antitiroideas (DAT) para mantener a la paciente en el límite superior del eutiroidismo o levemente hipertiroides, evitando el tratamiento combinado con T4, ya que el pasaje transplacentario de esta hormona es muy bajo, lo cual obligaría a aumentar la dosis de DAT. El propiltiouracilo (PTU) es preferible al metilmercaptoimidazol (MMI), ya que por razones de liposolubilidad y ligadura proteica el primero tiene menos pasaje transplacentario y menor difusión a la leche, pero pueden usarse ambas drogas. Se debe monitorear a la paciente cada 2-4 semanas, con clínica y dosajes hormonales, no intentando normalizar los valores de TSH, ya que valores entre 0,1 y 0,4 mU/L son apropiados, pero pueden aceptarse valores menores, si son bien tolerados.

Los agentes beta-adrenérgicos pueden ser usados a baja dosis hasta el segundo trimestre, finalmente se debe considerar la cirugía cuando las dosis de DAT requeridas son muy altas, hay falta de cumplimiento o aparecen

serios efectos adversos de las DAT; en caso de ser necesario se hará en el segundo trimestre¹⁴.

Tanto la tirotoxicosis en sí misma como el tratamiento con DAT pueden dar lugar a teratogenicidad: hay reportes de dos patentes teratogénicas asociadas al uso del MMI: *aplasia cutis* y *atresia de coanas/esofágica*, pero aunque son exclusivas de esta droga, su prevalencia es extremadamente baja, por lo que no se contraindicaría su uso, aunque, de ser posible, es preferible optar por el PTU¹³.

En cuanto a la lactancia, en el estado actual del conocimiento no hay razones para proscribirla en madres en tratamiento con DAT, aunque se aconseja monitorear la función tiroidea del bebé periódicamente^{14, 15}.

Riesgos fetales

En lo que se refiere a los aspectos neonatales y fetales podemos decir que 1-5% de neonatos de madres con enfermedad de Graves tienen hipertiroidismo neonatal por pasaje transplacentario de TRAb. Otros factores de riesgo incluyen: historia de un bebé afectado anteriormente, tratamiento con yodo radiactivo previo y elevación de los títulos de TRAb en el momento del parto. El riesgo fetal puede ser evaluado por ecografía fetal: buscando la presencia de bocio fetal, taquicardia, retardo en el crecimiento, incremento en la motilidad fetal y maduración ósea acelerada¹⁶.

El bocio fetal puede resultar de los efectos estimuladores del crecimiento de los TRAb transferidos y también de los efectos inhibitorios directos de las DAT sobre la tiroides fetal^{17, 18}.

Los signos de tirotoxicosis neonatal incluyen ICC, bocio, proptosis, ictericia, hiper-irritabilidad, falla en la ganancia de peso y taquicardia; el diagnóstico, habitualmente, se hace en el momento del parto o poco tiempo después¹⁹.

Hiperemesis gravídica

La hiperemesis gravídica se define como prolongadas náuseas y severos vómitos en el embarazo temprano que causan una pérdida de peso mayor del 5%, deshidratación y cetonuria²⁰⁻²². Ocurre en 0,5-10 casos/1.000 embarazos, está asociada a altos niveles de hCG

(>100.000 UI/L)²³⁻²⁶. Una pequeña proporción de estas pacientes tienen hipertiroidismo clínico denominado tirotoxicosis transitoria gestacional; la prevalencia del síndrome es del 2-3% de todos los embarazos (10 veces más prevalente que la enfermedad de Graves), pero usualmente hay mínimo bocio, ausencia de TRAb y de historia anterior de enfermedad de Graves. Estos casos por lo general no requieren de un tratamiento específico. Los tests de función tiroidea deben ser medidos en todas las pacientes con hiperemesis gravídica^{24, 25}.

Bibliografía

1. The thyroid and its diseases-Book chapters, Chapter 14, Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. Daniel Glinoe. <http://www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm>. Last Revised: April 4, 2006.
2. Liberman CS, Pino SC, Lieh Fang S, Braverman LE, Emerson CH: Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3545-9.
3. Glinoe D, Gershengorn MC, Dubois A, et al: Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 100:807.
4. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B: Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276-87.
5. Glinoe D: The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18:404-33
6. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ: The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004; 11:170-4.
7. Panesar NS, Li CY, Rogers MS: Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:329-32.
8. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM: Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; 24:41-71.
9. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:421-7.
10. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S: Fetal loss associated with excess of thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292:691-5.
11. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O : Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease. *Obstet Gynecol* 1992; 80:359-64.

12. Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, Takeoka K, Nakata Y, Tatsumi KI, Nagata A, Takano T: No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5871-4.
13. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, Occupati B, Robert E, Bellemin B, Addis A, Arnon J, Clementi M: Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001; 64:262-6.
14. Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27: 127-49.
15. Azizi F: Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:301-4.
16. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:584-6.
17. Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS, Fisher DA, Berdon WE, Oberfield SE: Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' disease during pregnancy: a problem revisited. *J Pediatr* 2001; 139:896-900.
18. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Léger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tébéka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M: Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6093-8.
19. McKenzie JM, Zakarija M: Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2:155-9.
20. Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem RA, Omu AE, Al Kandari F: Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:218-22.
21. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC: Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Brit J Obstet Gynecol* 2002; 109:683-8.
22. Goodwin TM, Hershman JM: Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:32-44.
23. Glinoe D: Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8:859-64.
24. Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kintthaert J, Meuris S.: Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993; 16:881-8.
25. Yoshikawa N, Nishikawa M, Horimoto M, Yoshimura M, Sawaragi S, Horikoshi Y, Sawaragi I, Inada M. Thyroid-stimulating activity in sera of normal pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:891-5.
26. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:519-24.

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:

Dr. José Luis Novelli
Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"
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

GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES
Órgano de difusión del Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli"

Diseño Gráfico Integral

UNR EDITORA

Editorial de la Universidad Nacional de Rosario
Secretaría de Extensión Universitaria

Urquiza 2050 - (S2000AOB) Rosario - Santa Fe - República Argentina
Edición de 2.000 ejemplares
Agosto 2007

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"
<i>Apellido y Nombres:</i>
<i>Especialidad:</i>
<i>Título académico o cargo:</i>
<i>Dirección:</i>
<i>Teléfono:</i>
<i>e-mail:</i>
Enviar datos a: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.centrodetiroides.com.ar / novelli@novelli.com.ar

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"
<i>Apellido y Nombres:</i>
<i>Especialidad:</i>
<i>Título académico o cargo:</i>
<i>Dirección:</i>
<i>Teléfono:</i>
<i>e-mail:</i>
Enviar datos a: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.centrodetiroides.com.ar / novelli@novelli.com.ar

Ficha de suscripción a la revista "Glándulas Tiroides y Paratiroides"
<i>Apellido y Nombres:</i>
<i>Especialidad:</i>
<i>Título académico o cargo:</i>
<i>Dirección:</i>
<i>Teléfono:</i>
<i>e-mail:</i>
Enviar datos a: Centro de Tiroides "Dr. José Luis Novelli" - Avda. Pellegrini 1085 - (2000) Rosario - Argentina, www.centrodetiroides.com.ar / novelli@novelli.com.ar