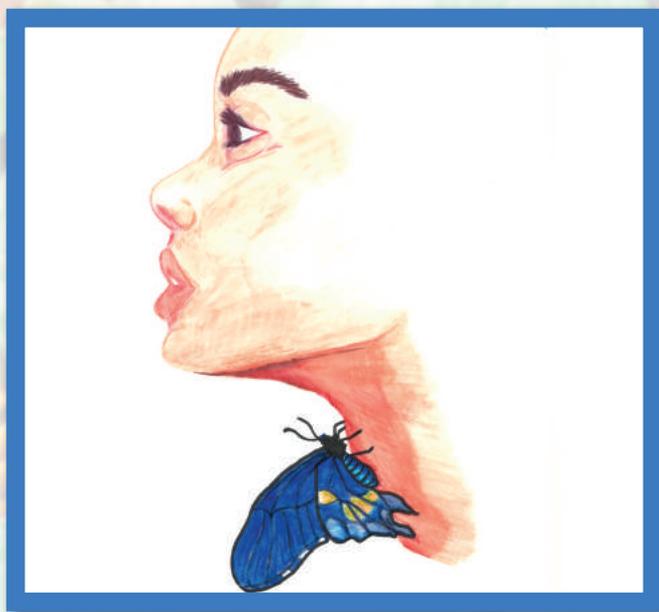


CIRUGÍA ENDOCRINA



Joaquín Gómez Ramírez



3^a
edición

ARÁN

*Guías Clínicas de la Asociación Española
de Cirujanos*



CIRUGÍA ENDOCRINA

EDITOR

Joaquín Gómez Ramírez

SECCIÓN DE CIRUGÍA ENDOCRINA

ARÁN

© Copyright 2020. Joaquín Gómez Ramírez
© Copyright 2020. Asociación Española de Cirujanos
© Copyright 2020. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

Ilustración de portada realizada por Raquel Arranz Jiménez.

ISBN 978-84-18116-81-0
Depósito Legal: M-24136-2020

Impreso en España
Printed in Spain

CIRUGÍA ENDOCRINA

EDITOR

Joaquín Gómez Ramírez

AUTORES

T. Alonso Gordo	P. Moreno Llorente
I. Amunategui Prats	N. Muñoz Pérez
E. Bollo Arocena	E. Navarro González
M. Durán Poveda	I. Osorio Silla
Í. García Sanz	J. L. Porrero Carro
E. Glückmann Maldonado	A. Quintana de la Basarrate
J. Gómez Ramírez	A. Ríos Zambudio
I. Larrañaga Blanc	J. M. Rodríguez González
L. Lorente Poch	J. Sancho Insenser
E. Martín Pérez	A. Sitges-Serra
C. Martínez Santos	P. Valderrábano Herrero
J. M. Martos Martínez	Ó. Vidal Pérez
E. Mercader Cidoncha	J. M. Villar del Moral
D. Morales García	

Presentación

Es para mí un honor y una gran satisfacción presentar esta nueva edición de la *Guía de Cirugía Endocrina* de la Asociación Española de Cirujanos. Las guías de la Asociación Española de Cirujanos (AEC) constituyen un proyecto que empezó hace veinte años, liderado por el profesor Parrilla, y que ha mantenido las sucesivas juntas directivas de la AEC por la utilidad que han demostrado para los cirujanos españoles. Sabemos que las guías son libros de estudio para la preparación de oposiciones y de consulta diaria para resolver problemas de nuestros pacientes. Con la publicación de esta 3.^a edición de la *Guía de Cirugía Endocrina* se inicia el ciclo de las terceras ediciones y ello es señal inequívoca del papel importante que desempeñan entre nosotros.

Si analizamos el índice y el contenido de esta guía, se puede comprobar que recoge lo importante y esencial de la subespecialidad en Cirugía Endocrina. Los temas elegidos son abordados por un amplio grupo de cirujanos expertos, desde las bases hasta los últimos avances contrastados por la evidencia científica, con gran nivel y rigor científico. Se trata de una obra completa que debe estar en manos de los cirujanos generales y de los cirujanos especialistas de Cirugía Endocrina de nuestro país, pero también debe ser un libro de referencia para residentes y cirujanos en formación.

En nombre de la Junta Directiva, quiero expresar mi sincera felicitación a la Sección de Cirugía Endocrina de nuestra asociación, coordinada por el Dr. Joaquín Gómez Ramírez, editor, y a todos los autores por el excelente trabajo realizado. Y finalmente, una vez más felicitamos a la editorial Arán por su profesionalidad en la elaboración de las guías.

Eduardo García-Granero Ximénez
Presidente de la Asociación Española de Cirujanos

Prólogo

Como coordinador de la Sección de Cirugía Endocrina es un honor encabezar la nueva edición de la *Guía de Cirugía Endocrina* de la Asociación Española de Cirujanos. La cirugía endocrina ha sido siempre ejemplo de técnica quirúrgica meticulosa y delicada. Hace más de un siglo que Theodor Kocher ganó el Premio Nobel de Medicina por sus estudios sobre la fisiopatología y la cirugía de la glándula tiroidea, y los cirujanos que nos dedicamos a esta especialidad nos seguimos esforzando en su estudio y entrenamiento quirúrgico.

Probablemente sea esa parte “no quirúrgica” la que nos haga sensiblemente diferentes al resto de los cirujanos. La fisiología del complicado sistema endocrino es parte imprescindible para entender y llevar a cabo los diferentes procesos quirúrgicos. Esta guía nace con la ilusionante idea de acercar al cirujano general al mundo de la patología endocrina de una forma sencilla, cercana y sin perder el rigor científico necesario. Esto ha sido posible gracias a la colaboración, esfuerzo y dedicación de todos y cada uno de los autores, grandes expertos en la materia, además de grandes amigos, que han colaborado de forma maravillosa en la elaboración de este manual en un tiempo récord. Quiero agradecer de la misma forma a la Asociación Española de Cirujanos por darnos la oportunidad de desarrollar esta nueva edición y a la editorial Arán por su gran capacidad de trabajo.

Tampoco quiero perder la oportunidad de rendir un pequeño homenaje a los editores de las dos anteriores ediciones, grandísimos profesionales y referentes de la cirugía endocrina que abrieron el camino que hoy continuamos. Esperamos de todo corazón que sea de vuestro agrado y utilidad para conseguir el fin último que tiene nuestra profesión: tratar de la mejor forma posible a los pacientes.

Joaquín Gómez Ramírez

*Coordinador de la Sección de Cirugía Endocrina.
Asociación Española de Cirujanos*

Autores

Editor

Joaquín Gómez Ramírez

Coordinador de la Sección de Cirugía Endocrina. Asociación Española de Cirujanos. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Autores

Teresa Alonso Gordo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Iñaki Amunategui Prats

Servicio de Cirugía General. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Elisabeth Bollo Arocena

Sección de Cirugía Endocrina. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario de Donostia. Donostia, Guipúzcoa

Manuel Durán Poveda

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Íñigo García Sanz

Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Enrique Glückmann Maldonado

Unidad de Cirugía Endocrina. Instituto Quirúrgico Endocrinológico Avanzado. Málaga

Joaquín Gómez Ramírez

Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Itziar Larrañaga Blanc

Servicio de Cirugía General. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrasa, Barcelona

Leyre Lorente Poch

Servicio de Cirugía General. Hospital del Mar. Barcelona

Elena Martín Pérez

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Cristina Martínez Santos

Servicio de Cirugía General. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Juan Manuel Martos Martínez

Unidad de Cirugía Endocrina. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Enrique Mercader Cidoncha

Servicio de Cirugía General. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dieter Morales García

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Pablo Moreno Llorente

Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital General Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Nuria Muñoz Pérez

Sección de Cirugía Endocrina. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Elena Navarro González

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Irene Osorio Silla

Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

José Luis Porrero Carro

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid

Aitor Quintana de la Basarrate

Unidad de Cirugía Endocrina. Servicio de Cirugía General. Hospital de Cruces. Baracaldo, Bilbao

Antonio Ríos Zambudio

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

José Manuel Rodríguez González

Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Juan Sancho Insenser

Servicio de Cirugía General. Hospital del Mar. Barcelona

Antonio Sitges-Serra

Unidad de Cirugía Endocrina. Hospital del Mar. Barcelona

Pablo Valderrábano Herrero

Unidad de Cáncer de Tiroides. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Óscar Vidal Pérez

Servicio de Cirugía General. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Jesús María Villar del Moral

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Índice

SECCIÓN I: TIROIDES

Capítulo 1. Manejo diagnóstico del nódulo tiroideo

Introducción	24
Evaluación inicial	24
Ecografía tiroidea	27
Evaluación citológica	30
Decisión terapéutica	32

Capítulo 2. Bocio multinodular

Introducción	40
Definición de bocio multinodular.....	40
Epidemiología	40
Patogenia	40
Anatomía patológica.....	42
Formas anatomoclínicas de presentación del bocio multinodular.....	42
Historia natural del bocio multinodular.....	44
Diagnóstico del bocio multinodular	45
Indicaciones de cirugía en el bocio multinodular.....	47
Técnica quirúrgica en el bocio multinodular.....	49
Situaciones especiales en la cirugía del bocio multinodular: <i>tips and tricks</i>	50
Reflexión final.....	51

Capítulo 3. Carcinoma papilar

Introducción	54
La era Mazzaferri: lo bueno, lo malo y lo peor.....	54
Dos décadas (y más) de controversia quirúrgica.....	56
Tiroidectomía total y algo más (¡con cuidado!).....	57

¿Qué riesgo hay que estadificar?.....	59
Desescalando: el programa de la Clínica Mayo.....	60
Declive del tratamiento con radioyodo.....	60
Menos rastreos, más ecografías.....	61
Uso de tiroglobulina.....	61
Cáncer papilar de tiroides: una enfermedad quirúrgica.....	62
La supresión de la TSH bajo escrutinio.....	62
Conclusión y perspectivas.....	63

Capítulo 4. Carcinoma folicular. Carcinoma de células de Hürthle

Introducción.....	66
Carcinoma folicular.....	66
Carcinoma de células de Hürthle.....	69

Capítulo 5. Tratamiento posquirúrgico y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

Introducción.....	74
Herramientas para la estadificación de riesgo.....	74
Tratamiento con radioyodo.....	79
Seguimiento inicial y a largo plazo.....	81
Seguimiento a medio y largo plazo.....	83

Capítulo 6. Manejo de la enfermedad metastásica yodorrrefractaria

Introducción.....	88
Carcinoma diferenciado de tiroides: biología molecular.....	88
Definición de la refractariedad al radioyodo.....	90
Fármacos aprobados en CDT. Ensayos clínicos de fase III: DECISION y SELECT.....	90
Otras estrategias terapéuticas: últimos avances y ensayos clínicos en marcha en el tratamiento de pacientes con CPT.....	91
Cáncer medular de tiroides: biología molecular.....	95
Fármacos aprobados en CMT. Ensayos clínicos de fase III: ZETA y EXAM.....	96
Nuevos fármacos para CMT. Ensayos clínicos en marcha en el tratamiento del CMT.....	97
Carcinoma anaplásico de tiroides.....	98
Conclusiones.....	99

Capítulo 7. Carcinoma medular de tiroides. Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples

Introducción.....	102
Carcinoma medular de tiroides esporádico.....	102

Síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN 2).....	108
Tiroidectomía profiláctica	110

**Capítulo 8. Carcinoma pobremente diferenciado.
Carcinoma anaplásico. Linfoma tiroideo**

Introducción	114
Carcinoma pobremente diferenciado	114
Carcinoma anaplásico de tiroides.....	116
Linfoma primario de tiroides.....	118

Capítulo 9. Cirugía en recidiva y cáncer avanzado de tiroides

Introducción	122
Tratamiento del cáncer localmente avanzado y de la recidiva visceral.....	122
Tratamiento del cáncer de tiroides recidivado.....	127

Capítulo 10. Hipertiroidismo

Introducción	132
Definición.....	132
Etiopatogenia.....	133
Manifestaciones clínicas.....	134
Diagnóstico.....	136
Tratamiento.....	138

**Capítulo 11. Técnica quirúrgica de la tiroidectomía
y vaciamientos ganglionares**

Introducción	142
Anatomía y embriología de la glándula tiroides	142
Preparación preoperatoria.....	143
Gestos comunes	143
Posoperatorio.....	149
Procedimientos tiroideos.....	149
Vaciamiento ganglionar central	150
Vaciamiento ganglionar laterocervical	151

**Capítulo 12. Complicaciones posquirúrgicas en cirugía
tiroidea**

Introducción	156
Hipoparatiroidismo.....	157
Lesión del nervio laríngeo superior.....	160
Parálisis recurrential	161
Hematoma asfíctico.....	164
Linforragia.....	165
Lesión traqueal	166

Obstrucción respiratoria por edema-espasmo laríngeo	167
Traqueomalacia	167
Lesión esofágica	167
Infección de la herida quirúrgica.....	168
Alteraciones en la cicatrización.....	168
Seroma.....	169
Complicaciones muy infrecuentes.....	169

Capítulo 13. Cirugía videoasistida tiroidea

Introducción	172
Terminología, situación actual y justificación.....	172
Abordajes	174
Conclusiones	182

SECCIÓN II: PARATIROIDES

Capítulo 14. Hiperparatiroidismo primario

Introducción	188
Fisiopatología.....	188
Formas de presentación.....	189
Diagnóstico.....	190
Localización	191
Indicaciones quirúrgicas.....	192
Tratamiento médico.....	192
Formas histopatológicas.....	193
Resultados de la paratiroidectomía.....	193
Hiperparatiroidismo persistente/recidivado	194

Capítulo 15. Hiperparatiroidismo secundario y terciario

Introducción	198
Fisiopatología.....	198
Manifestaciones clínicas.....	199
Indicaciones de paratiroidectomía.....	199
Estudio de localización preoperatoria	200
Procedimientos de paratiroidectomía.....	201
Paciente trasplantado renal: hiperparatiroidismo terciario.....	203
Resultados de la cirugía.....	204
Morbimortalidad.....	204
Paratiroidectomía no quirúrgica	205

Capítulo 16. Síndromes genéticos en hiperparatiroidismo

Introducción	208
Aspectos etiopatogénicos	208

Diagnóstico.....	209
Causas de hiperparatiroidismo de base genética.....	209
Hiperparatiroidismo primario aislado familiar.....	211
Síndrome de hiperparatiroidismo familiar-tumor de mandíbula.....	211
Síndrome MEN 2A.....	212
Síndrome MEN 4.....	214
Consideraciones en el diagnóstico diferencial.....	215

Capítulo 17. Técnica quirúrgica en la cirugía de las glándulas paratiroides

Introducción.....	222
Objetivos.....	222
Anatomía y embriología de las glándulas paratiroides.....	222
Preparación preoperatoria.....	224
Abordaje selectivo en el hiperparatiroidismo primario.....	224
Exploración cervical bilateral en el hiperparatiroidismo primario.....	228
Cuidados posoperatorios.....	230
Exploración cervical en el hiperparatiroidismo secundario.....	230
Táctica ante la falta de localización de una paratiroides.....	231
Paratiroidectomía con patología tiroidea asociada.....	231

Capítulo 18. Manejo de la hormona paratiroidea y de la calcemia perioperatoria en el hiperparatiroidismo primario

Introducción.....	234
Hormona paratiroidea intraoperatoria.....	234
Otras medidas predictivas de enfermedad multiglandular.....	237
Calcemia y hormona paratiroidea posoperatoria.....	238

Capítulo 19. Cirugía tiroidea y paratiroidea en régimen ambulatorio

Introducción.....	240
Criterios de selección en cirugía tiroidea y paratiroidea.....	240
Técnica anestésica y quirúrgica.....	241
Posoperatorio y sus complicaciones.....	242
Criterios de alta.....	244

SECCIÓN III: SUPRARRENALES

Capítulo 20. Incidentaloma suprarrenal

Introducción.....	250
Definición, prevalencia y sustrato histopatológico. Incidentaloma bilateral.....	250

¿Cuáles son los objetivos básicos en su diagnóstico y tratamiento?.....	251
¿Qué no debemos pasar por alto en su evaluación clínica?	252
¿Qué estudio hormonal se debe solicitar ante un incidentaloma adrenal?	252
¿Qué técnicas de imagen se deberían realizar?	253
¿Hay que biopsiar los incidentalomas suprarrenales?	255
¿Cuáles son las indicaciones quirúrgicas?.....	255
¿Cuál es el abordaje quirúrgico más apropiado?.....	257
¿Debe realizarse seguimiento de los incidentalomas no operados?.....	257
¿Cuál es el impacto de un incidentaloma no intervenido sobre la salud del paciente?.....	258

Capítulo 21. Feocromocitoma

Introducción	262
Conceptos, localización y secreción.....	262
Incidencia	263
Presentación	263
Diagnóstico y localización	264
Preparación farmacológica preoperatoria.....	265
Tratamiento del feocromocitoma/paraganglioma.....	267
Seguimiento.....	270

Capítulo 22. Hiperaldosteronismo primario

Introducción	274
Epidemiología y formas de presentación	274
Fisiopatología.....	274
Presentación clínica.....	275
Diagnóstico.....	275
Tratamiento del hiperaldosteronismo primario	280

Capítulo 23. Hiperkortisolismo. Síndrome de Cushing

Introducción	286
Concepto y tipos.....	286
Evaluación clínica	286
Diagnóstico (laboratorio e imágenes).....	287
Tratamiento del hiperkortisolismo.....	290
Resultados del tratamiento quirúrgico.....	292

Capítulo 24. Carcinoma suprarrenal

Introducción	294
Epidemiología del carcinoma adrenocortical.....	264
Etiología y biología del carcinoma adrenocortical.....	294

Presentación clínica del carcinoma adrenocortical	295
Situaciones de sospecha de un carcinoma adrenocortical	298
Protocolo diagnóstico del carcinoma adrenocortical.....	298
Estadificación del carcinoma adrenocortical.....	302
Criterios de malignidad del carcinoma adrenocortical.....	304
Tratamiento del carcinoma adrenocortical	306
Factores pronósticos del carcinoma adrenocortical.....	309
Seguimiento del carcinoma adrenocortical	310

Capítulo 25. Vías de abordaje y técnica de la cirugía suprarrenal

Introducción	314
Selección del abordaje.....	314
Abordaje transperitoneal laparoscópico	316
Abordaje retroperitoneoscópico	320
Abordaje abierto	325
Manejo posoperatorio.....	326
Controversias.....	327

SECCIÓN IV: TUMORES ENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Capítulo 26. Sistema endocrino gastrointestinal

Introducción	332
Sistema neuroendocrino difuso	332
Células APUD	333
Sistema neuroendocrino gastrointestinal.....	334
Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos.....	336

Capítulo 27. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Introducción	342
Epidemiología	342
Clasificación y estadificación.....	343
Procedimientos diagnósticos	344
Abordaje terapéutico según localización.....	346
Cirugía en enfermedad metastásica	357
Carcinoma neuroendocrino	357

Sección I
Tiroides

Manejo diagnóstico del nódulo tiroideo

P. Valderrábano Herrero

Introducción

Evaluación inicial

Funcionalidad

Sintomatología

Factores de riesgo

Ecografía tiroidea

Evaluación citológica

*Escenarios citológicos en las categorías
indeterminadas*

*Marcadores moleculares en nódulos
citológicamente indeterminados*

Decisión terapéutica

Citología no diagnóstica (Bethesda I)

Citología benigna (Bethesda II)

Citología indeterminada

(Bethesda III y Bethesda IV)

Citología sospechosa (Bethesda V)

o diagnóstica de malignidad

(Bethesda VI)

INTRODUCCIÓN

Entre el 5 % y el 10 % de la población general tiene nódulos tiroideos palpables. Sin embargo, mediante evaluación ecográfica podemos identificar nódulos tiroideos en más de la mitad de la población. La mayoría de ellos son benignos y asintomáticos; pero, desafortunadamente, la forma de presentación de estos es igual que la de muchos carcinomas. Por tanto, es fundamental realizar un correcto diagnóstico diferencial que evite cirugías innecesarias en pacientes con nódulos benignos y facilite el tratamiento oncológico adecuado en pacientes con cáncer. Este capítulo revisa los puntos clave en la evaluación de un nódulo tiroideo e integra la información clínica, citológica y radiológica en algoritmos de actitud terapéutica con el fin de apoyar al médico en la elección de un tratamiento personalizado.

EVALUACIÓN INICIAL

La evaluación inicial de un nódulo tiroideo orienta la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas y la actitud terapéutica. En concreto, deben evaluarse siempre tres condiciones: la funcionalidad, la sintomatología y la presencia de factores de riesgo de malignidad en la forma de presentación o en la exploración física.

Durante la valoración inicial de un nódulo tiroideo deben evaluarse la funcionalidad, la sintomatología y los factores de riesgo de malignidad.

Funcionalidad

Como en cualquier otra glándula endocrina, ante la presencia de un nódulo debe evaluarse la posibilidad de que este produzca hormonas de forma autónoma. Es decir, sin estar sometido a los mecanismos de regulación habituales. En el caso de los nódulos tiroideos, la producción autónoma de hormonas tiroideas (T4 y T3) se debe generalmente a una

mutación en el gen del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) que condiciona su activación constitutiva. Aunque ecográficamente suelen tener un aspecto relativamente sospechoso (nódulos sólidos con ecogenicidad heterogénea, macrocalcificaciones intranodulares y vascularización elevada), estas neoplasias son mayoritariamente benignas; la tasa de malignidad es de alrededor del 3 %. Citológicamente suelen tener aspirados indeterminados (categoría IV del sistema de Bethesda, neoplasia folicular), ya que se trata de neoplasias que conservan la arquitectura folicular. Debido a la baja probabilidad de cáncer y a la incapacidad de distinguir citológicamente los nódulos autónomos benignos de los que no lo son, la punción aspiración con aguja fina (PAAF) no está indicada. La prueba de elección para determinar si un nódulo tiroideo es o no autónomo es la gammagrafía tiroidea. Aunque la capacidad funcional de los nódulos autónomos depende de su tamaño y de la disponibilidad de yodo y, por tanto, pueden cursar con TSH normal, restringimos la evaluación gammagráfica a aquellos pacientes

con TSH suprimida o en el límite bajo de la normalidad por motivos de coste-efectividad. La TSH debe determinarse en todos los nódulos tiroideos de nuevo diagnóstico; y luego anualmente si es normal (Figura 1.1).

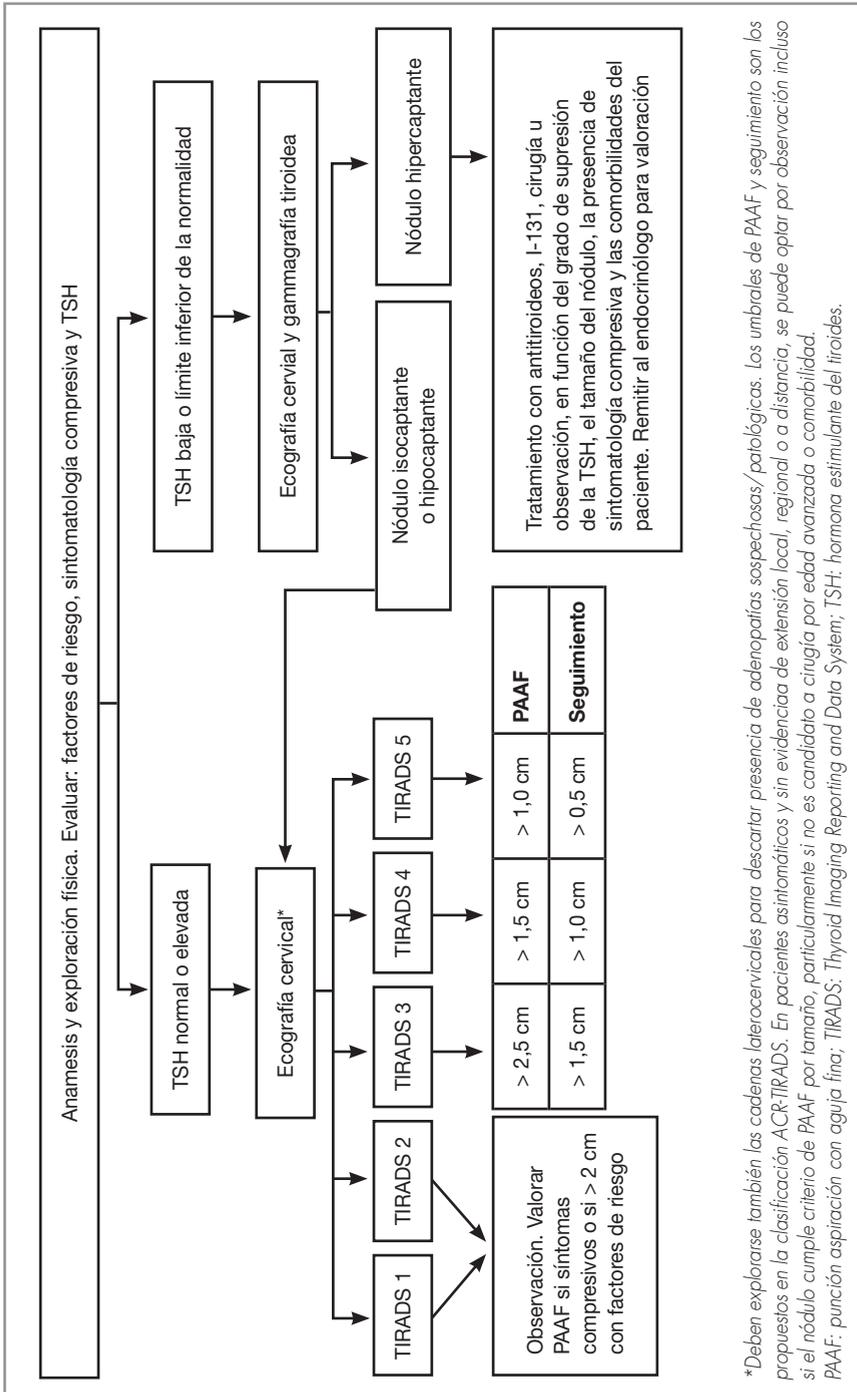


Figura 1.1. Evaluación inicial del nódulo tiroideo.

Sintomatología

La mayoría de los nódulos tiroideos son asintomáticos y se diagnostican de forma incidental mediante técnicas de imagen solicitadas por otro motivo. No obstante, algunos nódulos se presentan como una masa cervical. Estos nódulos, a pesar de ser palpables, con frecuencia no causan más sintomatología que la preocupación estética. Sin embargo, algunos nódulos palpables (o no) cuando crecen por encima de los 3 cm pueden comprimir estructuras vecinas y producir síntomas derivados de dicha compresión. Los síntomas más frecuentes son la sensación de presión cervical y *globus* faríngeo. La disfagia y, con menor frecuencia, la odinofagia aparecen generalmente con tumores izquierdos de crecimiento posterior por compresión esofágica. Cuando la compresión es traqueal, puede aparecer disnea y tos irritativa que se manifiesta o intensifica en decúbito. En casos de obstrucción traqueal severa puede incluso aparecer estridor. También puede aparecer disfonía o ronquera por compresión o infiltración del nervio recurrente. En pacientes con nódulos o bocios de gran tamaño o que presentan clínica compresiva, debe explorarse el signo de Pemberton. Este es positivo si al elevar los miembros superiores aparece plétora facial, ingurgitación yugular o incluso disnea. Estos síntomas se deben a compresión de la vasculatura a nivel del opérculo torácico e indican crecimiento retroesternal importante con clínica compresiva grave.

El crecimiento explosivo, la parálisis de cuerdas vocales, la consistencia pétreo y la ausencia de movimiento con la deglución son altamente sugestivos de malignidad.

Factores de riesgo

Los nódulos tiroideos son mucho más frecuentes en mujeres y se desarrollan con el paso del tiempo, por lo que se encuentran más frecuentemente a medida que avanza la edad. No obstante, la prevalencia de cáncer entre pacientes con nódulos tiroideos es mayor para los hombres y entre individuos jóvenes. Durante la evaluación inicial debe interrogarse también acerca de factores de riesgo para el cáncer de tiroides como la presencia de antecedentes familiares de cáncer tiroideo o de síndromes asociados a cáncer de tiroides (poliposis adenomatosa familiar y los síndromes de MEN 2, Cowden, Gardner, Werner, DICER1 y el complejo Carney); así como la exposición cervical a radiación ionizante, particularmente durante la infancia y adolescencia.

La velocidad de crecimiento no parece un buen indicador de malignidad. El crecimiento rápido de una masa tiroidea a lo largo de días o semanas es altamente sospechoso de carcinomas anaplásicos. Esto no se debe confundir con un episodio de hemorragia intranodular, que suele aparecer tras una maniobra de Valsalva y causa la aparición repentina y dolorosa de una masa cervical que con frecuencia se irradia al ángulo mandibular. A la exploración física, la mayoría de los nódulos tienen una consistencia elástica a la palpación y se desplazan con la deglución. Nódulos de consistencia pétreo o que permanecen fijos con la deglución tienen altas probabilidades de malignidad. La parálisis del nervio laríngeo recurrente, que se presenta habitual-

mente como disfonía o ronquera, puede aparecer en nódulos benignos voluminosos por compresión crónica, pero es altamente sugestiva de malignidad.

Algunos nódulos se diagnostican de forma incidental durante la exploración con tomografía por emisión de positrones (PET) indicada por otro motivo. De hecho, esto sucede en el 1-2 % de las PET. De forma global, un tercio de los nódulos tiroideos hipercaptantes en PET son cáncer; pero la probabilidad de malignidad aumenta progresivamente con el valor de captación estandarizada máxima (SUVmax). Para nódulos con SUVmax < 2,5, la probabilidad de malignidad es similar a la de la población general (en torno al 5 %) y por tanto el abordaje diagnóstico debe ser el habitual. En nódulos con SUVmax más elevado, el grado de sospecha ecográfica y la comorbilidad y pronóstico del paciente deben también tenerse en cuenta al decidir la necesidad de realizar un estudio citológico. La probabilidad de malignidad de cada categoría citológica una vez realizada la PAAF no parece estar influenciada por el valor de SUVmax y, por tanto, no es útil para estratificar el riesgo de malignidad en nódulos citológicamente indeterminados.

Tras la evaluación inicial, debemos caracterizar ecográficamente el nódulo en estudio (Figura 1.1).

ECOGRAFÍA TIROIDEA

La American Thyroid Association (ATA) define nódulo tiroideo como una lesión tiroidea radiológicamente distinta del parénquima tiroideo circundante. Por tanto, es necesario confirmar radiológicamente la existencia de un nódulo tiroideo ante una masa cervical palpable. La mejor técnica radiológica para la evaluación de los nódulos tiroideos es la ecografía. Esta tiene un papel central en la evaluación del nódulo y determina la necesidad de estudio citológico.

Desde hace años varias características ecográficas se han asociado de forma congruente con una mayor probabilidad de malignidad. Estas son, de más a menos específicas: forma más alta que ancha en corte transversal, presencia de microcalcificaciones, márgenes irregulares o infiltrantes, hipoecogenicidad (particularmente si la ecogenicidad del nódulo es menor que la de la musculatura pretiroidea), composición sólida y vascularización intranodular. La presencia de adenopatías laterocervicales de aspecto patológico también es un signo muy específico de malignidad, particularmente si estas se encuentran en el lado y sección cervical del nódulo tiroideo en estudio. Las características de sospecha ecográfica en los ganglios de más a menos específicas son: presencia de áreas quísticas, microcalcificaciones o focos hiperecogénicos intranodales, vascularización periférica y forma redondeada.

Estas características ecográficas de sospecha se han derivado de series donde el carcinoma papilar de tiroides representaba > 90 % de los cánceres. Por tanto, son muy específicas para el carcinoma papilar pero no tanto para otros tipos histológicos. Un reciente metaanálisis sobre las características ecográficas de carcinomas medulares mostró que presentan macrocalcificaciones e hipoecogenicidad con frecuencia, pero que otras características ecográficas de sospecha son menos

Las características ecográficas determinan la necesidad de estudio citológico y/o seguimiento.

Las características ecográficas de sospecha son muy específicas para los carcinomas papilares, pero no tanto para otros tipos histológicos.

frecuentes que en papilares. Los carcinomas foliculares, por otra parte, suelen tener un aspecto menos sospechoso radiológicamente, con mayor prevalencia de isoecogenicidad o heterogeneidad (áreas isoecogénicas e hipoeogénicas), bordes lobulares bien delimitados por presencia de halo hipoeogénico y macrocalcificaciones.

Desafortunadamente, la interpretación de la imagen ecográfica es muy subjetiva. Esto hace que haya discordancias importantes entre observadores. Además, ninguna de las características ecográficas es suficientemente sensible y espe-

cífica como para que sea de utilidad diagnóstica de forma individual. Para homogeneizar la caracterización ecográfica en los informes y facilitar la decisión sobre la necesidad de estudio citológico, se han desarrollado en los últimos años varios sistemas de clasificación. Estos sistemas clasifican los nódulos en distintas categorías o patrones ecográficos que se asocian a una probabilidad de malignidad estimada y a un umbral de biopsia recomendado. Es importante entender que estos umbrales de biopsia indican el tamaño por debajo del cual no se recomienda hacer PAAF más que el tamaño a partir del cual la PAAF debe hacerse. Los umbrales de biopsia recomendados no solo tienen en cuenta el riesgo de malignidad (que es independiente del tamaño), sino también la probabilidad de que se trate de un cáncer clínicamente relevante, lo cual depende generalmente de la dimensión del tumor primario. Esto es necesario tenerlo en cuenta especialmente cuando se trata de un hallazgo incidental, el nódulo tiene baja probabilidad de malignidad y el paciente es de edad avanzada o tiene riesgo quirúrgico elevado.

Los umbrales de biopsia indican el tamaño por debajo del cual no se recomienda hacer PAAF más que el tamaño a partir del cual la PAAF debe hacerse.

Los distintos sistemas de clasificación pueden agruparse en dos tipos: los que identifican determinados patrones ecográficos, como la clasificación de la ATA o la clasificación TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) europea (EU-TIRADS), y los que se basan en sistemas de puntuación, como la clasificación TIRADS del American College of Radiology (ACR-TIRADS). En gran medida estas clasificaciones agrupan los nódulos de forma muy similar y proveen estimaciones de riesgo parecidas (Figura 1.2).

Los nódulos con sospecha ecográfica alta son frecuentemente carcinomas papilares. Estudios observacionales han permitido conocer que menos del 10 % de los microcarcinomas papilares de tiroides (< 1 cm) progresan durante un periodo de vigilancia activa mayor de 10 años. Por ese motivo, la mayoría de las clasificaciones coincide en que nódulos < 1 cm, incluso si tienen una sospecha ecográfica elevada, no deben ser biopsiados. Tampoco hay discrepancias sobre el reconocimiento de nódulos puramente quísticos como benignos y, por tanto, se recomienda no hacer PAAF de ellos, salvo que condicionen clínica compresiva. En ese caso, la PAAF tiene más una función evacuadora para alivio de los síntomas que diagnóstica. De forma similar, se recomienda no realizar PAAF sistemática de nódulos de aspecto esponjiforme, salvo que condicionen clínica compresiva, por tener una probabilidad de malignidad muy baja. Las clasificaciones también coinciden en su recomendación de

realizar PAAF de nódulos con alta sospecha ecográfica de malignidad y tamaño mayor de 1 cm por aumentar la probabilidad de hallazgos histológicos adversos en carcinomas papilares a partir de este tamaño.

ATA	Benigno PdM < 1 % No PAAF	Sospecha muy baja PdM < 3 % No PAAF en general, considerar si > 2 cm	Sospecha baja PdM 5-10 % PAAF si ≥ 1,5 cm	Sospecha intermedia PdM 10-20 % PAAF si ≥ 1,0 cm	Sospecha alta PdM > 70-90 % PAAF si ≥ 1,0 cm	
EU-TIRADS	EU-TR 2 - Benigno PdM 0% No PAAF (salvo síntomas compresivos)		EU-TR 3 - Riesgo bajo PdM 2-4 % PAAF si > 2,0 cm		EU-TR 4 - Riesgo intermedio PdM 6-17 % PAAF si > 1,5 cm	EU-TR 5 - Riesgo alto PdM 26-87 % PAAF si > 1,0 cm Si < 1 cm vigilancia o PAAF
ACR-TIRADS	TR1 - Benigno PdM 0,3 % No PAAF	TR2 - No sospechoso PdM 1,5 % No PAAF	TR3 - Sospecha baja PdM 5 % PAAF si ≥ 2,5 cm Seguimiento si ≥ 1,5 cm	TR4 - Sospecha moderada PdM 9 % PAAF si ≥ 1,5 cm Seguimiento si ≥ 1,0 cm	TR5 - Sospecha alta PdM 35 % PAAF si ≥ 1,0 cm Seguimiento si ≥ 0,5 cm	
<p><i>EU-TR1 indica tiroides normal, sin nódulos. La amplitud de cada categoría en la figura muestra el solapamiento entre las distintas clasificaciones.</i></p> <p><i>PAAF: punción aspiración con aguja fina; PdM: prevalencia de malignidad.</i></p>						

Figura 1.2. Comparación de las clasificaciones ecográficas de la ATA, EU-TIRADS y ACR-TIRADS.

La mayor discrepancia entre las distintas clasificaciones radica en los umbrales de biopsia recomendados para las categorías ecográficas de riesgo bajo. Estas engloban nódulos sólidos isoecogénicos o hiperecogénicos sin otras características ecográficas de sospecha, que son un porcentaje elevado de todos los nódulos tiroideos y habitualmente corresponden con nódulos de patrón folicular. A pesar de que la información sobre la que basan los umbrales de PAAF es la misma, cada grupo la ha interpretado de forma diferente. En concreto, utilizan un estudio publicado por Machens y cols. en 2005 donde se observa que los carcinomas foliculares tienen un comportamiento mayoritariamente indolente hasta que alcanzan los 2 cm; y es a partir de ese umbral cuando comienzan a aumentar las probabilidades de tener hallazgos histológicos adversos, como extensión extratiroidea, metástasis ganglionares o a distancia. Mientras que la ATA trata de adelantarse a esta situación aconsejando realizar PAAF en nódulos > 1,5 cm, el EU-TIRADS fija el umbral en los 2 cm, y el ACR-TIRADS es más conservador y fija el umbral de PAAF en 2,5 cm al tener en cuenta que el tamaño histológico es generalmente menor que el ecográfico. En la actualidad no disponemos de datos suficientes como para conocer las consecuen-

Los umbrales de PAAF tienen en cuenta la probabilidad de cáncer, pero también la probabilidad de que el cáncer sea clínicamente relevante.

cias de utilizar unos u otros umbrales de biopsia, pero está claro que el número de nódulos tiroideos susceptible de PAAF es mucho más elevado si se utiliza la clasificación de la ATA que el ACR-TIRADS. Los nódulos de baja sospecha ecográfica tienen frecuentemente citologías indeterminadas por tratarse mayoritariamente de neoplasias de patrón folicular, y, por tanto, la realización de PAAF termina con frecuencia con la indicación de una cirugía diagnóstica. Histológicamente, estos tumores son mayoritariamente adenomas o carcinomas de patrón folicular de bajo riesgo; es excepcional el hallazgo de un carcinoma de alto riesgo.

EVALUACIÓN CITOLÓGICA

Desde hace casi cuatro décadas la decisión terapéutica final en los pacientes con nódulos tiroideos ha recaído mayoritariamente en su diagnóstico citológico. En 2009 se publicó la clasificación de Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Citopathology) en un primer esfuerzo por estandarizar la terminología y los criterios de diagnóstico citológico de patología tiroidea. Aunque posteriormente se han desarrollado otras clasificaciones similares, la clasificación de Bethesda, actualizada en 2017, sigue siendo la más utilizada en nuestro medio. Esta clasificación ha facilitado enormemente la comunicación entre patólogos y clínicos, y permite la comparación de resultados entre instituciones de todo el mundo. El sistema de Bethesda clasifica los aspirados en seis categorías: no diagnóstico o insatisfactorio (Bethesda I), benigno (Bethesda II), atipia o lesión folicular de significado incierto (Bethesda III), neoplasia folicular (Bethesda IV), sospechoso de malignidad (Bethesda V) y diagnóstico de malignidad (Bethesda VI). Las prevalencias de malignidad estimadas para las categorías I a VI son 5-10 %, < 3 %, 10-30 %, 25-40 %, 50-75 % y > 97 %, respectivamente.

Escenarios citológicos en las categorías indeterminadas

La evaluación citológica es especialmente útil cuando es diagnóstica de benignidad o malignidad, ya que ambas situaciones son muy fiables (< 3 % de falsos negativos y falsos positivos, respectivamente). Desafortunadamente 1 de cada 4 o 5 aspirados tiene un diagnóstico citológico indeterminado. La concordancia diagnóstica para estos aspirados entre patólogos, e incluso intrapatólogo, es relativamente baja. Esta gran variabilidad diagnóstica en las categorías citológicas indeterminadas (Bethesda III y IV) se debe en parte al carácter subjetivo de la interpretación citológica, pero también a la heterogeneidad intrínseca de estas categorías.

En los nódulos citológicamente indeterminados, el tipo de atipia es útil para estratificar el riesgo de malignidad.

En particular, la categoría Bethesda III engloba numerosos escenarios citológicos distintos que la última edición de la clasificación agrupa en cuatro tipos de atipia:

1. *Atipia nuclear o citológica*: cambios nucleares típicos de carcinoma papilar, pero que no permiten hacer un diagnóstico de mayor sospecha por ser leves o localizarse focalmente.

2. *Atipia arquitectural*: cambios en la organización de las células foliculares, como grupos tridimensionales o microfolículos, que sugieren la posibilidad de que el aspirado proceda de una neoplasia folicular.
3. *Cambios oncocíticos*: cuando la mayoría de las células del aspirado tienen aspecto oncocítico (células de Hürthle) pero el escenario clínico sugiere un nódulo benigno o una tiroiditis linfocitaria crónica o cuando el aspirado es escasamente celular y no permite descartar una neoplasia.
4. *Otros tipos de atipia*: grupo muy heterogéneo que engloba aspirados con linfocitos atípicos; células epiteliales atípicas en un aspirado quístico; artefactos celulares por secado o coagulación; cambios involutivos, o cualquier otro escenario que el patólogo no sea capaz de clasificar en otra categoría diagnóstica.

En los aspirados clasificados como Bethesda IV la norma es encontrar celularidad abundante y cambios arquitecturales. No obstante, las células también pueden tener o no atipia nuclear con una expresión focal o leve y/o cambios oncocíticos. Actualmente todos estos escenarios citológicamente distintos comparten una misma recomendación terapéutica por el hecho de estar agrupados en una misma categoría diagnóstica. No obstante, varias publicaciones han mostrado que cada uno de estos escenarios se asocia con hallazgos histológicos diferentes. En particular, los nódulos citológicamente indeterminados que presentan atipia nuclear tienen un riesgo de malignidad 2,5-3,0 veces superior a los que no la tienen. Este hecho se reconoce en otras clasificaciones citológicas como la italiana o la japonesa, donde los aspirados con atipia nuclear están incluidos en el grupo de alto riesgo dentro de las categorías indeterminadas.

Marcadores moleculares en nódulos citológicamente indeterminados

Hay varios test moleculares disponibles para optimizar el diagnóstico prequirúrgico de los nódulos tiroideos indeterminados. Aunque en España aún no son fácilmente accesibles y no están financiados por el Sistema Público de Salud, en EE. UU. su uso se ha extendido rápidamente en los últimos años. No hay duda de que los resultados de los test actuales son prometedores y que, de forma global, mejoran la predicción diagnóstica. Sin embargo, es importante destacar que ninguno de ellos dispone de estudios de validación clínica independiente actualmente. De hecho, la evidencia disponible en este momento sugiere que el rendimiento diagnóstico en vida real es peor que el obtenido en condiciones de estudio y que, además, no es homogéneo en las categorías diagnósticas indeterminadas ni en los distintos escenarios citológicos. Por otra parte, diversos estudios han cuestionado su uso de forma rutinaria, y parece que en este momento no son de utilidad para decidir la extensión quirúrgica. Desconocemos las consecuencias de su influencia a medio-largo plazo en la toma de decisiones. Hasta entonces, los test moleculares deben utilizarse con precaución en la práctica clínica habitual y únicamente de forma selectiva en casos en los que su resultado pueda alterar la decisión terapéutica.

Para individualizar el tratamiento de forma eficaz, debemos integrar la información clínica, radiológica y citológica.

DECISIÓN TERAPÉUTICA

En los algoritmos diagnósticos de las guías clínicas, la decisión terapéutica ha recaído sobre el diagnóstico citológico desde que se popularizó la PAAF en los años ochenta. En los últimos años, sin embargo, vamos tendiendo hacia la medicina de precisión, que requiere individualizar el tratamiento. Para individualizar el tratamiento de forma eficaz no podemos quedarnos solo con el diagnóstico citológico, sino que debemos integrar el resto de información clínica y radiológica disponible.

Citología no diagnóstica (Bethesda I)

La recomendación habitual es repetir la PAAF guiada por ecografía. Sin embargo, en casos en los que la citología no vaya a modificar la actitud terapéutica, este paso se puede obviar. Por ejemplo, ante un bocio multinodular con clínica compresiva donde se va a plantear una tiroidectomía total, o en pacientes en los que se va a optar por seguimiento ecográfico por tener una sospecha ecográfica baja y ser de edad avanzada o tener mucha comorbilidad (Figura 1.3). En cualquiera de esas situaciones parece razonable determinar una calcitonina sérica antes de operar u observar para descartar que se trate de un carcinoma medular de tiroides, que sí podría cambiar la actitud terapéutica.

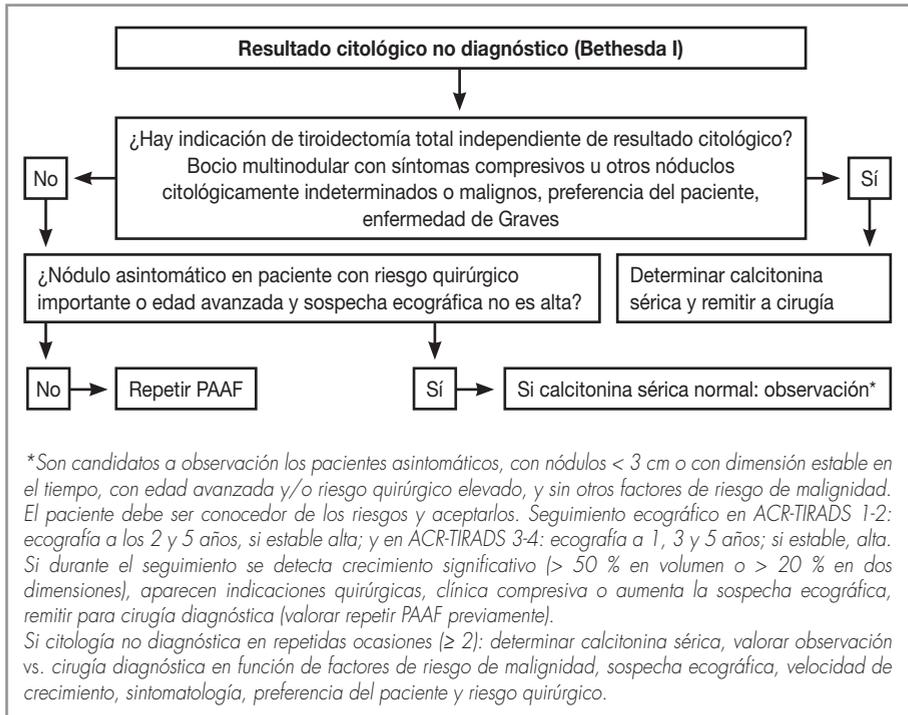


Figura 1.3. Algoritmo de decisión terapéutica en Bethesda I.

Citología benigna (Bethesda II)

La recomendación habitual es la observación. No obstante, la cirugía está indicada si el paciente así lo desea o tiene síntomas compresivos u otras indicaciones de tratamiento quirúrgico. Cuando no haya contraindicación y el paciente así lo prefiera, puede plantearse también ablación con tratamientos locales como alternativa a la cirugía. Para este tratamiento es necesario disponer de una segunda PAAF que confirme la naturaleza benigna del nódulo. El seguimiento en los pacientes que no tengan indicación quirúrgica se hará de acuerdo con la sospecha ecográfica del nódulo; es recomendable repetir la PAAF en nódulos con características ecográficas altamente sospechosas (Figura 1.4).

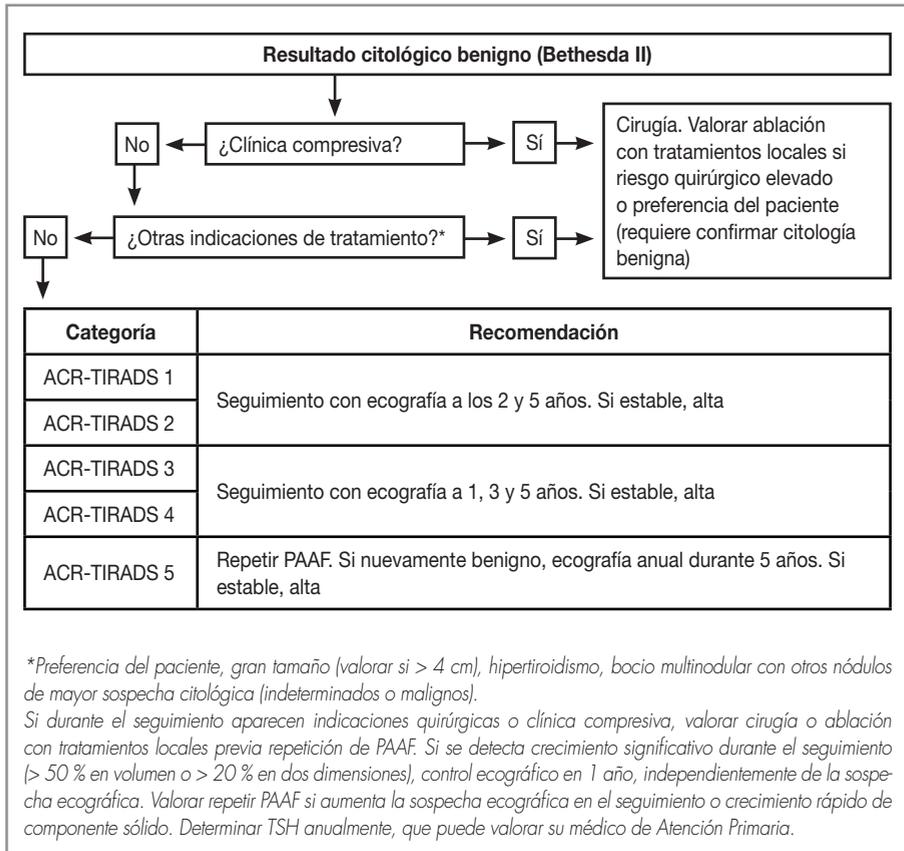


Figura 1.4. Algoritmo de decisión terapéutica en Bethesda II.

Citología indeterminada (Bethesda III y Bethesda IV)

La decisión terapéutica en los nódulos con citología indeterminada es similar. La diferencia principal es que repetir la PAAF en Bethesda III es de gran utilidad, ya que reclasifica el 50 % de los nódulos como benignos y a un 15 % adicional en cate-

En nódulos sin citología diagnóstica (Bethesda I, III o IV) que se vayan a observar o remitir a cirugía, debería determinarse antes la calcitonina sérica para descartar la presencia de un carcinoma medular.

gorías de mayor sospecha citológica; mientras que no es útil en Bethesda IV y, por tanto, no está recomendado. La recomendación habitual en nódulos Bethesda IV, o que han tenido Bethesda III en dos ocasiones, ha sido realizar una cirugía diagnóstica. No obstante, esta recomendación, debe individualizarse en función del riesgo de malignidad estimado de acuerdo con el escenario citológico y el grado de sospecha ecográfica, así como con la comorbilidad y preferencias del paciente (Figura 1.5). En caso de decidir actitud quirúrgica, y en ausencia de otras indicaciones de tiroidectomía total, la lobectomía es el tratamiento de elección en nódulos indeterminados independientemente del tamaño o grado de sospecha ecográfica.

Determinación de calcitonina sérica

Aunque no hay estudios de coste efectividad sobre la determinación de calcitonina sérica en nódulos indeterminados, parece oportuno realizar la determinación en estas categorías por dos motivos:

1. Las guías recomiendan su determinación en casos en los que la actitud terapéutica pueda modificarse. La cirugía diagnóstica en nódulos citológicamente indeterminados consiste habitualmente en una lobectomía. Este tratamiento sería insuficiente en un carcinoma medular en el que se recomienda realizar una tiroidectomía con disección de, al menos, el compartimento central del cuello.
2. La citología solo identifica correctamente el 60 % de los carcinomas medulares; el resto es citológicamente indeterminado. Aunque la proporción de carcinomas medulares en las categorías indeterminadas es muy pequeña, el coste de la determinación de calcitonina sérica es bajo y el impacto de realizar una cirugía inicial apropiada sobre la curación del carcinoma medular es alto.

Citología sospechosa (Bethesda V) o diagnóstica de malignidad (Bethesda VI)

La citología sospechosa de malignidad se asocia habitualmente con una probabilidad bastante alta de malignidad, en torno al 75 %, por lo que las recomendaciones son similares a las de la categoría VI. No obstante, esta probabilidad, al igual que pasa con las categorías III y IV de Bethesda, es muy variable entre distintos centros. En centros en los que la prevalencia de malignidad sea más próxima al 50 %, podría optarse por una actitud más conservadora que la propuesta en este capítulo (Figura 1.6).

Los nódulos con diagnóstico o sospecha de carcinoma papilar < 1 cm pueden ser seguidos con ecografía periódica, ya que > 90 % permanecen estables durante más de 10 años.

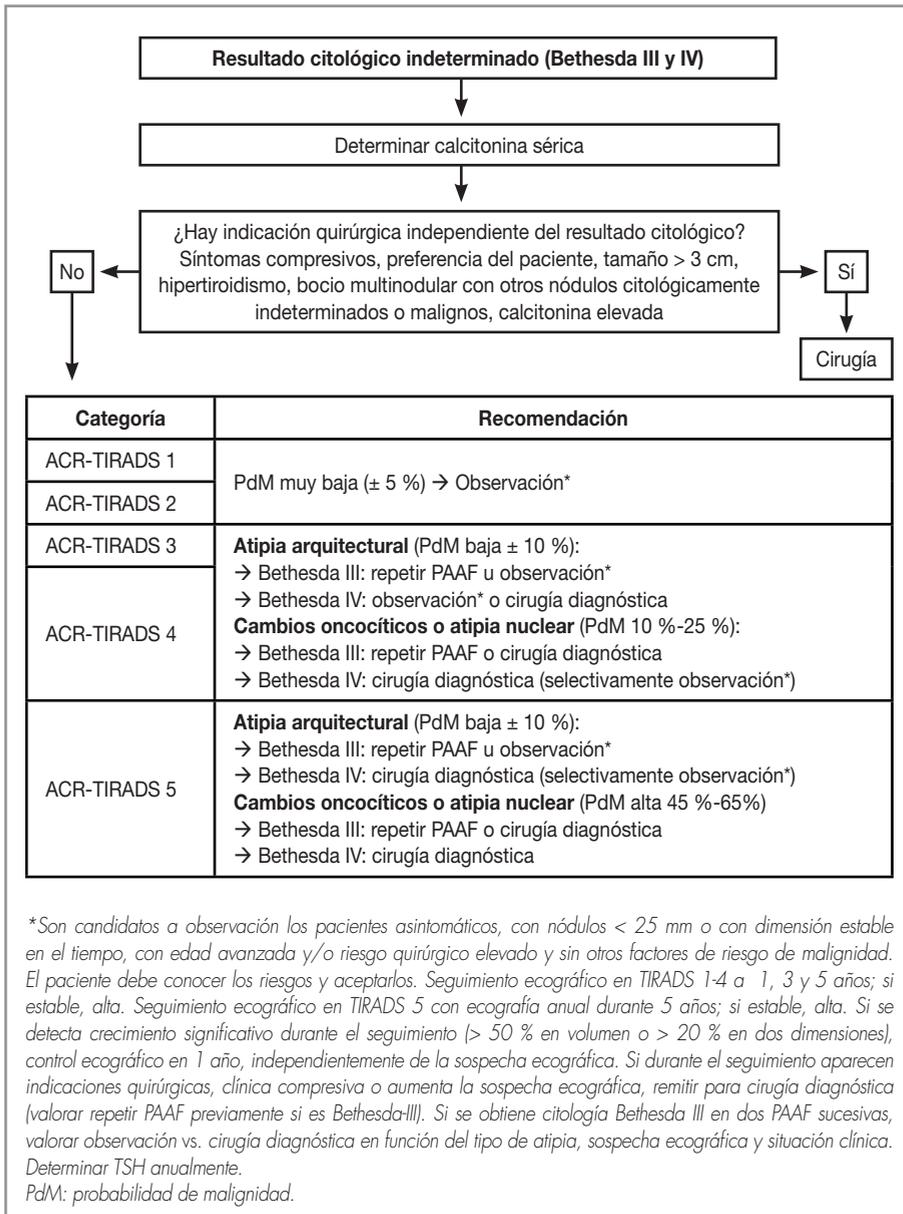


Figura 1.5. Algoritmo de decisión terapéutica en Bethesda III y Bethesda IV.

De forma general, ante el diagnóstico o sospecha de malignidad, deben realizarse otras pruebas complementarias para determinar la extensión quirúrgica necesaria, que incluyen la valoración de movilidad laríngea y al menos una ecografía cervical centrada en la evaluación de los compartimentos laterales. En caso de encontrar adenopatías sospechosas, deben confirmarse la metástasis citológicamente siempre antes de hacer una disección de los compartimentos laterales.

Los carcinomas < 1 cm pueden ser seguidos con vigilancia activa, siempre y cuando el tumor tenga una localización apropiada (no adyacente a cápsula tiroidea, particularmente a la porción posterior), no muestre signos de extensión local, regional o a distancia y el paciente esté conforme. En caso de que el tumor no tenga una localización apropiada o el paciente desee cirugía, el tratamiento de elección es la lobectomía. Las guías actuales consideran que la lobectomía también puede ser tratamiento inicial suficiente para tumores de hasta 4 cm sin signos de extensión local, regional o a distancia. Sin embargo, parece razonable ser más conservador a la hora de ofrecer menos de una tiroidectomía total a pacientes con carcinomas papilares de tiroides hasta que se disponga de estudios que validen de forma prospectiva esta recomendación. De hecho, varios estudios retrospectivos han mostrado que la necesidad de completar la tiroidectomía de acuerdo con los hallazgos histológicos alcanzaría en torno al 50 % de los carcinomas papilares < 4 cm sin evidencia de extensión local, regional o a distancia.

Los carcinomas medulares requieren tiroidectomía total y disección del compartimento central del cuello. No hay consenso sobre la necesidad de hacer disección profiláctica de los compartimentos laterales en función de los niveles de calcitonina sérica preoperatoria en ausencia de hallazgos radiológicos patológicos. Se debe descartar la presencia de feocromocitoma e hiperparatiroidismo antes de la cirugía en todos los casos y valorar la necesidad de estudios de extensión complementarios en función de los niveles preoperatorios de calcitonina.

BIBLIOGRAFÍA

- Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med.* 2013;159(5):325-32.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014;24(1):27-34.
- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 2005;103(11):2269-73.
- Valderrábano P, Khazai L, Thompson ZJ, León ME, Otto KJ, Hallanger-Johnson JE, et al. Cancer Risk Stratification of Indeterminate Thyroid Nodules: A Cytological Approach. *Thyroid.* 2017;27(10):1277-84.
- Valderrábano P, Khazai L, Thompson ZJ, Sharpe SC, Tarasova VD, Otto KJ, et al. Cancer Risk Associated with Nuclear Atypia in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2018;28(2):210-9.
- Valderrábano P, Klippenstein DL, Tourtelot JB, Ma Z, Thompson ZJ, Lilienfeld HS, et al. New American Thyroid Association Sonographic Patterns for Thyroid Nodules Perform Well in Medullary Thyroid Carcinoma: Institutional Experience, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016;26(8):1093-100.
- Valderrábano P, McGettigan MJ, Lam CA, Khazai L, Thompson ZJ, Chung CH, et al. Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Utility of the American Thyroid Association Sonographic Patterns for Cancer Risk Stratification. *Thyroid.* 2018;28(8):1004-12.
- Valderrábano P, Montilla-Soler J, Mifsud M, León M, Centeno B, Khazai L, et al. Hypermetabolism on (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan Does Not Influence the Interpretation of Thyroid Cytopathology, and Nodules with a SUVmax < 2.5 Are Not at Increased Risk for Malignancy. *Thyroid.* 2016;26(9):1300-7.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-37.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95.

Bocio multinodular

D. Morales García

Introducción

Definición de bocio multinodular

Epidemiología

Patogenia

Anatomía patológica

Formas anatomoclínicas de presentación del bocio multinodular

Bocio multinodular hipertiroideo

Bocio multinodular asintomático

Síndrome compresivo cervical

Bocio multinodular intratorácico

Historia natural del bocio multinodular

Diagnóstico del bocio multinodular

Historia clínica y exploración física del paciente

Pruebas de laboratorio

Pruebas de imagen

Indicaciones de cirugía en el bocio multinodular

Técnica quirúrgica en el bocio multinodular

Situaciones especiales en la cirugía del bocio multinodular: *tips and tricks*

Cirugía del bocio intratorácico

Cirugía del bocio recidivado

Reflexión final

INTRODUCCIÓN

El bocio multinodular se define como el aumento de tamaño de la glándula tiroidea debido a la existencia de dos o más nódulos cuyo tamaño puede oscilar desde unos milímetros a varios centímetros, debido a la proliferación desordenada de células epiteliales, que da lugar a la formación de nuevos folículos, lo que se traduce a su vez en un aumento de tamaño del tejido del intersticio y del coloide, y por ende, de la glándula tiroidea. En su patogenia se ha asociado clásicamente el déficit de yodo, sin embargo, es conocido que la glándula tiroidea tiene una tendencia intrínseca a formar nódulos a lo largo del tiempo, de manera que en esta nueva aproximación el yodo bajo o los niveles elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH) serían factores adicionales. El bocio se puede clasificar en cuatro grados, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en función de su grado de crecimiento. La cirugía es el único tratamiento definitivo del bocio multinodular y está indicada fundamentalmente en los casos de bocio sintomático o sospecha de malignidad. Actualmente existen otras alternativas que debemos tener en cuenta en casos seleccionados.

DEFINICIÓN DE BOCIO MULTINODULAR

El bocio multinodular (BMN) se define como el aumento de tamaño de la glándula tiroidea debido a la existencia de dos o más nódulos cuyo tamaño puede oscilar desde unos milímetros a varios centímetros, como consecuencia de la proliferación desordenada de células epiteliales; esto da lugar a la formación de nuevos folículos, lo que se traduce en un aumento de tamaño del tejido del intersticio y del coloide, y por ende, de la glándula tiroidea.

EPIDEMIOLOGÍA

El bocio multinodular se ha descrito a lo largo de todo el mundo; afecta a un 4 % de la población americana, un 10 % de la británica y a más de 650 millones de personas en todos los continentes. La aparición de nuevos casos oscila entre el 0,1 % y el 1,5 % de la población al año, con un claro predominio en la mujer. El bocio es tan antiguo como la propia humanidad: la primera mención de bocio se remonta al año 2 700 a. C. en China.

PATOGENIA

La patogenia del BMN se ha asociado clásicamente a que el déficit de yodo daba lugar a un aumento de los niveles de TSH que provocaba un aumento difuso del tamaño de la glándula debido a un incremento de proliferación de los tirocitos. Sin embargo, desde principios de siglo, este modelo ha cambiado al partir

de la base de que la glándula tiroidea tiene una tendencia intrínseca a formar nódulos a lo largo del tiempo, de manera que en esta nueva aproximación el yodo bajo o los niveles elevados de TSH serían factores adicionales que simplemente exacerbarían el proceso innato de formación de nódulos.

Los nódulos surgirían porque los folículos tiroideos derivan embriológicamente de progenitores policlonales y, por lo tanto, tienen una sensibilidad heterogénea a la TSH. Los folículos tiroideos tendrían una respuesta de crecimiento diferencial similar a la exposición continua a bociógenos, que explicarían el patrón multinodular. Además, los tirocitos pueden sufrir mutaciones somáticas y adquirirían una capacidad de crecimiento distinta, aunque esto continúa siendo controvertido, ya que contrasta con la línea germinal que promueve el crecimiento de mutaciones del gen del receptor de la TSH, que se cree que son fundamentales en el bocio difuso congénito con hipertiroidismo. Es importante destacar que las mutaciones activadoras en el gen del receptor de TSH no se han asociado con un mayor riesgo de malignidad.

El BMN puede ser esporádico o endémico, cuando afecta a más de un 10 % de la población, generalmente en zonas de déficit de yodo, como la alta montaña, las zonas donde hay fuertes lluvias e inundaciones y las zonas desforestadas, así como en las regiones donde la ingesta de yodo es pobre debido al autoabastecimiento de la población con alimentos locales que desechan la carne o el pescado. Las formas esporádicas, en las regiones donde la ingesta de yodo es habitual, oscilan entre tasas menores de un 4 % cuando el diagnóstico es clínico hasta tasas entre 16 % y 67 % cuando se basa en un diagnóstico ecográfico.

Existen formas congénitas de bocio, muy poco frecuentes, producidas por un defecto en la hormonogénesis por déficit en la captación de yodo por la célula tiroidea, alteración en la organificación del yodo por déficit de peroxidasa que impide la incorporación del yodo a la síntesis de hormonas, o por fallo de las desiodinasas en los tejidos periféricos, que da lugar a diversos síndromes de carácter autosómico recesivo.

Sin embargo, el BMN representa una enfermedad más compleja de lo que aparenta y cuyas manifestaciones clínicas estarían determinadas por una interacción entre factores del medio ambiente y factores genéticos, mientras que su etiología continúa siendo incierta. No hay duda de que el factor determinante más importante en el desarrollo del bocio es el déficit de yodo en la dieta y que la introducción sistemática del yodo en alimentos como la sal o el pan ha contribuido a la disminución en la incidencia de bocio y a la desaparición de entidades en el siglo XXI como el cretinismo endémico.

A pesar de los claros beneficios de la adición del yodo a la dieta, hay que tener en cuenta que en pacientes con un bocio preexistente esto puede dar lugar a la aparición

El yodo bajo o los niveles elevados de TSH serían factores adicionales que simplemente exacerbarían el proceso innato de formación de nódulos.

Las mutaciones activadoras en el gen del receptor de TSH no se han asociado con un mayor riesgo de malignidad.

El factor determinante más importante en el desarrollo del bocio es el déficit de yodo en la dieta (yodo en la sal o el pan).

de un hipertiroidismo inducido por yodo, denominado “fenómeno de Jod-Basedow”. De igual manera, y también de forma excepcional, se han descrito casos de bocio endémico como consecuencia de un exceso de ingesta de yodo en algunas regiones de Japón donde el consumo de pescado y de algunos tipos de algas es muy elevado.

También existen otros factores involucrados en la patogenia del bocio tales como la malnutrición o la ingesta de productos que disminuyen la captación de yodo como glicosinas, cianatos y tiocianatos, otras que aumentan la eliminación de hormona tiroidea como frutos secos, harinas y aceites de soja o girasol y aquellas que disminuyen la organificación como los salicilatos y las isoniacidas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde un punto de vista anatomopatológico tiene lugar una proliferación de células epiteliales con formación de folículos e incremento del tejido intersticial y del coloide, con la formación de nódulos como resultado final.

Inicialmente se produce un crecimiento de manera difusa, pero si se mantiene el estímulo de manera prolongada tiene lugar una transformación de tipo nodular, y estos nódulos pueden ser hiperplásicos, adenomatosos, hiperfuncionantes o no, así como todas las variedades de combinaciones posibles que nos imaginemos; de manera que estos procesos de aumento de tamaño de los nódulos, sangrado, acumulación de coloide, necrosis, etc. son los que dan lugar al aspecto característico del bocio multinodular (Figura 2.1).



Figura 2.1. Bocio multinodular intratorácico.

Cortesía: Dr. Dieter Morales.

FORMAS ANATOMOCLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DEL BOCIO MULTINODULAR

Bocio multinodular hipertiroideo

A pesar de que la función tiroidea suele ser normal en el bocio multinodular, hay un porcentaje de pacientes que supera el 15 %, en los que, de manera insi-

diosa a lo largo de los años o precipitado debido a la ingesta de yodo, el bocio se convierte en hipertiroideo porque uno o más de los nódulos presenta hiperfunción, que da lugar a la enfermedad de Plummer. El BMN tóxico es la causa más frecuente de tirotoxicosis en el paciente anciano, que provoca manifestaciones clínicas típicas de este síndrome como las arritmias de tipo fibrilación auricular. En estos casos se hace necesario el uso de fármacos antitiroideos y de betabloqueantes, antes del tratamiento definitivo.

El BMN tóxico es la causa más frecuente de tirotoxicosis en el paciente anciano.

Bocio multinodular asintomático

Es la forma de presentación más frecuente, cursa sin síntomas locales ni sistémicos y se manifiesta únicamente como un aumento palpable del tiroides o como una tumoración cervical visible formada por varios nódulos de consistencia elástica y móviles con la deglución. La generalización de la ecografía como método diagnóstico en multitud de procedimientos ha dado lugar a un aumento de los hallazgos incidentales de BMN en pacientes completamente asintomáticos y esta realidad debe ser manejada con prudencia para evitar sobretamientos innecesarios, pero, ¡atención!, un crecimiento rápido y brusco de un BMN asintomático de larga evolución puede ser una forma de presentación del cáncer anaplásico de tiroides.

Un crecimiento rápido y brusco de un BMN asintomático de larga evolución puede ser una forma de presentación del cáncer anaplásico de tiroides.

Síndrome compresivo cervical

En ocasiones el bocio crece en forma de collar que abraza la cara anterior y posterior de la tráquea y/o del esófago cervicales y da lugar a síntomas compresivos en forma de disfagia o disnea. También puede producir episodios de disfonía por atrapamiento del nervio recurrente por el crecimiento de los nódulos. No se relaciona con el grado de bocio visible, de manera que el paciente puede tener síntomas de obstrucción de la vía aérea en las pruebas de función respiratoria y disfagia importante y, sin embargo, el bocio no ser visible en absoluto, aunque estas situaciones son poco frecuentes.

Bocio multinodular intratorácico

El bocio intratorácico merece una mención especial debido a sus características y a su comportamiento. Fue descrito inicialmente por Haller en 1749 y fue Klein en 1820 quien comunicó el primer caso de una tiroidectomía efectiva por bocio intratorácico, aunque esta cirugía no se generalizó hasta la era de Theodor Kocher. Existen múltiples definiciones de bocio intratorácico, con criterios poco

Katlic define el bocio intratorácico como aquel en el que al menos el 50 % de su masa es retroesternal.

uniformes, por lo que no existe consenso sobre su delimitación. La definición de Katlic es una de las más aceptadas en la actualidad y define el bocio intratorácico como aquel en el que al menos el 50 % de su masa es retroesternal, además, es la que mejor predice la necesidad de una estereotomía y la posibilidad de complicaciones.

El BMN intratorácico es más frecuente a partir de la 5.^a década de la vida y predomina en las mujeres. La posibilidad de malignización, fundamentalmente en forma de carcinoma papilar, se ha descrito entre un 1,4 % y un 21 % de los casos, y los que tienen mayor riesgo de malignidad son los que se asocian a graves problemas respiratorios. Clínicamente puede manifestarse en forma de síntomas compresivos, al igual que el cervical con disfagia y/o disnea, y si afecta al estrecho torácico superior puede dar lugar a ingurgitación yugular y cianosis.

A efectos quirúrgicos, puede ser útil clasificar el bocio intratorácico en función de su origen anatómico:

- *Bocio intratorácico primario* (< 1 %): es congénito y se desarrolla a partir de tejido tiroideo ectópico mediastínico, generalmente anterior. Estos bocios requieren un abordaje torácico.
- *Bocio intratorácico secundario* (80-90 %): se corresponde con la extensión intratorácica de un bocio cervical.
- *Bocio intratorácico recidivado* (10-20 %): se desarrolla a partir de los restos de la glándula tiroides tras una tiroidectomía parcial. Los bocios recidivados tienen a menudo una prolongación mediastínica, es más probable que precisen de estereotomía y tienen la tasa de complicaciones más elevadas, incluso en manos de cirujanos expertos, especialmente la parálisis recurrencial permanente que puede llegar a un 18 % de los casos.

La cirugía desempeña un papel muy importante en el BMN intratorácico porque es el único tratamiento definitivo. El yodo en pacientes ancianos puede precipitar cuadros respiratorios, la tendencia es a producir clínica y problemas compresivos, y la tasa de malignidad no es deleznable, como se ha citado, pero cada vez es más frecuente encontrar BMN intratorácico en pacientes ancianos asintomáticos, de manera incidental, al realizar exploraciones como una Rx de tórax solicitada por otras razones. En estos casos, la indicación de cirugía debe individualizarse aún más.

No se comprende completamente la historia natural del bocio no tratado, esporádico y no tóxico, pero el crecimiento lento parece ser el patrón predecible general.

HISTORIA NATURAL DEL BOCIO MULTINODULAR

La historia natural del bocio no tratado, esporádico y no tóxico no se comprende completamente, pero el crecimiento lento parece ser el patrón predecible general.

Se ha sugerido un aumento de volumen constante de hasta 10 % a 20 % por año. Situaciones como el embarazo, la deficiencia de yodo, el consumo de bociógenos y la alteración en los regímenes médicos supresores o antitiroideos pueden provo-

car la progresión del bocio. La hemorragia en un nódulo preexistente también puede provocar el desarrollo de síntomas agudos, regionales y de las vías respiratorias.

Los pacientes que presentan bocio difuso tienen una tendencia general hacia la formación de nódulos y que estos vayan adquiriendo autonomía de manera progresiva, desarrollándose hipertiroidismo hasta en un 5-10 % de los pacientes en un periodo de 5 años cuando uno o varios nódulos se convierten en focos de función autónoma, que es más frecuente en mujeres con una edad superior a los 60 años. Aún más frecuentemente, los pacientes con BMN pueden desarrollar tirotoxicosis subclínica, con su potencial de osteoporosis y fibrilación auricular. Finalmente, el BMN no parece ser un factor de riesgo de cáncer de tiroides, pero este está presente en aproximadamente el 5-10 % de los pacientes con bocio multinodular, lo cual es comparable al riesgo en los nódulos tiroideos solitarios. El sexo masculino, la historia de irradiación cervical y las edades menores de 30 años o mayores de 60 años aumentan el riesgo de malignidad. Los nódulos palpables tienen una probabilidad de malignidad similar a los no palpables. A pesar de esta baja incidencia, debemos tener presentes dos cosas: en primer lugar, ante la aparición de un bocio de crecimiento reciente o de consistencia dura, con síntomas compresivos locales o sistémicos, la evidencia de afectación de las cuerdas vocales o la evidencia de afectación extratiroidea en forma de metástasis, debemos plantearnos una aproximación más agresiva en cuanto al diagnóstico y tratamiento de ese BMN. En segundo lugar, no debemos olvidar que una de las formas de presentación del cáncer indiferenciado de tiroides, con su agresividad y mal pronóstico, es aquel que aparece sobre un BMN de años de evolución, lo que debe hacernos reflexionar acerca del papel de la cirugía en el manejo del bocio multinodular.

Cuando se decide un tratamiento conservador de un BMN, debemos hacer un seguimiento del paciente mediante la determinación de TSH y la ecografía cervical seriada.

DIAGNÓSTICO DEL BOCIO MULTINODULAR

Historia clínica y exploración física del paciente

Debe ser el primer gesto que se ha de realizar en la consulta, ya que la anamnesis nos puede orientar rápidamente sobre el origen del bocio. Una pregunta obligada en toda consulta de cirugía endocrina es acerca de la existencia de antecedentes familiares de patología tiroidea.

El bocio se puede clasificar en cuatro grados según la OMS, en función de su grado de crecimiento, lo que a efectos didácticos y prácticos ayuda a su manejo clínico con una simple mirada al cuello del paciente (Tabla 2.1), pero sin olvidar que por sí solo, el tamaño, la forma o la función tiroidea no son suficientes para tomar una decisión sobre su manejo adecuado, por lo que es imprescindible la correcta interpretación de las pruebas complementarias no solo por parte del cirujano endocrino, sino también del equipo multidisciplinar que debe estudiar a los pacientes con BMN.

Cuando existen fenómenos compresivos en la zona superior del estrecho torácico, se dificulta el retorno venoso. Esto se pone de manifiesto mediante el signo

de Pemberton o la maniobra de Marañón, de manera que, al elevar los brazos a la altura de la cabeza, aparece circulación colateral en el cuello, ingurgitación yugular o cianosis facial.

TABLA 2.1
GRADOS DE BOCIO SEGÚN LA OMS

Grado 0	Sin bocio palpable o este es palpable menor que la falange distal del pulgar del examinado
Grado 0a	Glándula no palpable
Grado 0b	Glándula palpable menor que la falange distal del pulgar del examinado no visible con el cuello extendido
Grado I	Bocio palpable pero no visible en el cuello en posición normal
Grado Ia	Bocio palpable pero no visible con el cuello extendido
Grado Ib	Bocio palpable y visible con el cuello extendido
Grado II	Bocio visible en el cuello en posición normal
Grado III	Bocio visible a distancia

Pruebas de laboratorio

La prueba inicial más útil en el manejo del bocio multinodular es la determinación de la TSH en plasma para valorar la función tiroidea. Su determinación puede alcanzar valores normales en muchos casos.

Podemos encontrarnos también valores de TSH completamente suprimidos con valores de T_3 y T_4 normales, lo que se interpreta como hipertiroidismo subclínico, en aquellos pacientes que suelen estar asintomáticos y que además no van a precisar de tratamiento antitiroideo peroperatorio. También es posible que nos encontremos valores de TSH inferiores a los normales en pacientes clínicamente eutiroides, que tengan una cierta autonomía de la función tiroidea.

Hay pacientes con tiroiditis autoinmune del tipo tiroiditis de Hashimoto que pueden mostrar niveles normales o ligeramente elevados de TSH y aparente nodularidad que se correspondería a una infiltración focal linfocitaria (pseudonódulos), por lo que la determinación de anticuerpos antiperoxidasa, que se encontrarían elevados en el caso de la tiroiditis, resulta útil en el diagnóstico del BMN. Los nódulos en la tiroiditis, si aparecen, son más pequeños que aquellos que se pueden palpar en un bocio.

La determinación de calcio también es útil, ya que más de un 3 % de los pacientes con bocio multinodular presentan un hiperparatiroidismo primario asociado.

En los bocios congénitos las determinaciones de tiocianato o perclorato serían útiles para detectar la alteración enzimática responsable.

La determinación de calcio también es útil, ya que más de un 3 % de los pacientes con BMN presentan un hiperparatiroidismo primario asociado.

El uso de la PAFF en el bocio multinodular, en caso de que la utilicemos, supone un desafío en cuanto a qué nódulo seleccionar, dado que la posibilidad de malignidad en el BMN es similar a la del nódulo tiroideo solitario y la biopsia del nódulo dominante puede no detectar un cáncer coexistente. El uso junto con la ecografía mejora la capacidad de obtener muestras adecuadas. Está clara la actitud cuando el resultado de la PAFF es benigna (observación) o maligna (cirugía), el problema es cuando se obtiene un resultado de incierto o sospechoso, por lo que se recomienda en este caso la cirugía a pesar de que no más de un 30 % de estas lesiones serán malignas en la anatomía definitiva. Los nódulos sólidos, adheridos, mayores de 4 cm, en pacientes varones y jóvenes en el momento del diagnóstico aumentan la posibilidad de malignidad.

Pruebas de imagen

La ecografía cervical constituye la prueba de imagen esencial que se debe realizar en primer lugar ante la sospecha de un bocio multinodular, ya que se trata de una prueba barata, que no irradia, que es reproducible y que incluso se puede realizar de forma rutinaria en la consulta del cirujano endocrino. Es útil en la diferenciación entre nódulos verdaderos y los pseudonódulos de la tiroiditis de Hashimoto. Se quedaría corta en caso de extensión retroesternal para la adecuada valoración de la prolongación intratorácica del bocio y sus relaciones con estructuras tales como la tráquea, el esófago o los grandes vasos. Por otro lado, conviene tener en cuenta que la generalización del uso de la ecografía como método diagnóstico de múltiples patologías no relacionadas con el tiroides está dando lugar al hallazgo incidental de bocios asintomáticos que pueden llegar a ser sobretratados si no somos estrictos en su interpretación.

La tomografía axial computarizada o la resonancia nuclear magnética son dos herramientas imprescindibles en caso de extensión intratorácica del bocio o ante la presencia de síntomas compresivos, para aclarar las relaciones de este con las estructuras cervicomediatísticas.

La gammagrafía tiroidea ha dejado de utilizarse de manera rutinaria y su valor actual se limitaría a la detección de nódulos que funcionan de forma autónoma en bocios no suprimibles, o de áreas hipofuncionantes que pueden necesitar de una biopsia en un bocio cambiante, a lo que también nos aproximaría la ecografía Doppler y la elastografía. Se utilizaría el Tc-99m o el I-123. La sensibilidad del I-123 para detectar nódulos funcionan es del 83 %, mientras que la del Tc es del 91 %. La especificidad es baja (5-25 %) debido a otras lesiones tiroideas como los quistes o el componente quístico de los nódulos mixtos.

INDICACIONES DE CIRUGÍA EN EL BOCIO MULTINODULAR

La cirugía es el único tratamiento definitivo del bocio multinodular, pero existen otras alternativas que debemos tener en cuenta y que se deben explicar clara-

mente a los pacientes en una consulta de cirugía endocrina (Tabla 2.2), con sus ventajas e inconvenientes.

TABLA 2.2 OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL BOCIO MULTINODULAR		
Tratamiento	A favor	En contra
Cirugía	<p>Reduce el tamaño, descomprime y mejora los síntomas de forma inmediata</p> <p>Diagnóstico histológico definitivo</p> <p>Tratamiento definitivo del posible cáncer coexistente (hasta un 5 %)</p>	<p>Los riesgos innatos a la cirugía</p> <p>Parálisis recurrente (1-3 %)</p> <p>Hipotiroidismo posoperatorio (< del 90 % según la técnica)</p> <p>Hipoparatiroidismo permanente (1-3 %)</p> <p>Posibilidad de recidiva según el tipo de cirugía</p>
Tratamiento con I-131	<p>Reducción del tamaño del bocio a la mitad en 1 año</p> <p>Mejoría de los síntomas compresivos a largo plazo</p> <p>Pocos efectos secundarios</p> <p>Barato</p>	<p>Dosis límite</p> <p>Aislamiento durante el tratamiento</p> <p>Reducción gradual del tamaño</p> <p>Se debe evitar el embarazo al menos durante 2 años</p> <p>Posibilidad de tiroiditis hasta en un 8 %</p> <p>Hipotiroidismo al año (15-20 %)</p>
T4L	<p>Barato</p> <p>Detiene el crecimiento en algunos pacientes y puede prevenir la formación de nuevos nódulos</p>	<p>Precisa de dosis supresoras de TSH</p> <p>Tratamiento de por vida</p> <p>Osteopenia, osteoporosis, arritmias</p> <p>Contraindicado cuando la TSH está suprimida</p>
Vigilancia	<p>Decisión del paciente y del profesional</p>	<p>Coste de las exploraciones</p> <p>Posibilidad de malignización</p>

Además, la indicación de tiroidectomía en el BMN es muy variable, según el país o el medio en el que desarrollemos nuestra actividad; por un lado, se intervienen pacientes asintomáticos, la indicación de cirugía puede venir directamente de la consulta del endocrinólogo, el paciente, decide acerca de sus preferencias terapéuticas y cada vez es más frecuente que veamos pacientes tanto jóvenes como de edad avanzada con BMN e intratorácicos descubiertos de manera incidental al realizar otro tipo de exploraciones.

Existen una serie de indicaciones claras de cirugía en el BMN y estas serían:

- *Compresión*: pacientes que presentan características de compresión traqueal o esofágica u obstrucción del flujo venoso.
- *Sospecha de malignidad*: evidencia clínica o radiológica sospechosa de malignidad, como crecimiento rápido, microcalcificaciones, márgenes irregula-

res o aumento del flujo sanguíneo intranodular pueden justificar una cirugía.

- *Hallazgos citológicos* sugestivos o diagnósticos de malignidad.
- Problemas cosméticos/preferencia del paciente.
- *Hipertiroidismo*: en pacientes que no responden o no toleran los fármacos antitiroideos, o que no son aptos para la terapia con yodo radiactivo.
- Bocio *intratorácico* sintomático.

Síntomas compresivos, sospecha de malignidad, hipertiroidismo y bocio intratorácico sintomático son indicaciones claras de cirugía.

TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL BOCIO MULTINODULAR

En relación con la preparación preoperatoria de los pacientes, aquellos con hipertiroidismo clínico van a precisar de tratamiento antitiroideo. Parece que en estos pacientes el uso de betabloqueantes ejercería un efecto protector de complicaciones posquirúrgicas. En la actualidad, en pacientes con bocios multinodulares grandes e hiperfuncionantes la preparación preoperatoria con Lugol parece que podría ejercer también un efecto protector, aunque es necesario seguir ahondando en estudios al respecto.

Los pacientes deben tener una laringoscopia preoperatoria y el nervio recurrente laríngeo debe ser monitorizado. Existe controversia en cuanto a la determinación intraoperatoria sistemática de la PTH, pudiendo ser de gran utilidad cuando nos planteamos, en casos seleccionados, la cirugía en régimen de cirugía mayor ambulatoria.

El objetivo de la cirugía del BMN es la eliminación de los síntomas compresivos, eliminar el hipertiroidismo y acabar con las preocupaciones estéticas que pueda tener el paciente. Esta debe realizarse preferiblemente en centros de alto volumen, a cargo de cirujanos expertos y certificados y ofreciendo al paciente las mayores garantías en cuanto a morbilidad. La consecución de una función eutiroidica no es el objetivo primordial del tratamiento quirúrgico.

La tiroidectomía total (siempre que haya hiperfunción) o casi total es la técnica quirúrgica de elección en el bocio multinodular.

En casos de bocios pequeños (inferiores a 50 g) y particularmente en los pacientes de edad avanzada, en los que el riesgo de recidiva es menor, la tiroidectomía de tipo Dunhill (lobectomía total + lobectomía subtotal contralateral) podría ser una indicación adecuada.

Desde el punto de vista técnico, debemos tener en cuenta que el crecimiento de la glándula en el BMN produce una distorsión de la anatomía que tiene implicaciones en cuanto a la posibilidad de morbilidad; dificultad en la identificación del nervio recurrente o de las paratiroides que pueden ser subcapsulares, principalmente las inferiores; acabalgamiento del nervio en los nódulos; elongación de este en las maniobras de “parto de la glándula”, sobre todo cuando este es intratorácico, o hemorragia de las venas tiroideas.

La tiroidectomía total o casi total es la técnica quirúrgica de elección en el bocio multinodular.

SITUACIONES ESPECIALES EN LA CIRUGÍA DEL BOCIO MULTINODULAR: TIPS AND TRICKS

La cirugía del bocio intratorácico y la del bocio recidivado representan dos situaciones con entidad propia en la cirugía del BMN asociadas a una tasa de morbimortalidad superior a la de la cirugía tiroidea por otras causas.

La sección de la musculatura infrahiodidea puede ser útil en los bocios de gran tamaño.

Maniobra “del tobogán”: se identifica el nervio recurrente en su entrada en la laringe y se disecciona de arriba hacia abajo.

Cirugía del bocio intratorácico

Aunque más del 95 % de los bocios intratorácicos pueden ser extirpados por vía cervical, debemos estar preparados para tener una buena exposición del cuello y facilidad para un rápido acceso al tórax. La sección de la musculatura infrahiodidea puede ser útil en los bocios de gran tamaño, e incluso se puede llegar a seccionar las inserciones esternales del músculo esternocleidomastoideo.

La movilización y ligadura del pedículo superior y de las venas tiroideas medias nos facilitan la cirugía. Es conveniente movilizar primero el lóbulo tiroideo más pequeño. En caso de que la prolongación torácica del bocio se halle muy fija, la maniobra “del tobogán” puede ser útil, identificando el nervio recurrente en su entrada en la laringe y diseccionándolo de arriba hacia abajo.

La tracción mediante un punto del segmento intratorácico del tiroides o la maniobra de la cuchara pueden sustituir la disección digital de la glándula con la posibilidad de elongación del nervio y aliviar la presión, al igual que otras maniobras como la tiroidotomía y aspiración del contenido.

La esternotomía media debe considerarse como el último recurso para el tratamiento del bocio intratorácico; se deberá comenzar siempre por el cuello y tener en cuenta que, en caso de necesidad de esternotomía, es mejor que esta sea total que parcial. El abordaje cérvico-torácico-mediastínico es excepcional y se precisa cuando el componente retroesternal alcanza el espacio pleural derecho después de pasar por detrás de la tráquea o el esófago.

Cirugía del bocio recidivado

Los objetivos de la cirugía del BMN recidivado son eliminar los síntomas compresivos, la hiperfunción tiroidea y, sobre todo, evitar una recidiva posterior, por lo que la tiroidectomía total o casi total en caso de una disección dificultosa es la técnica de elección.

El abordaje quirúrgico va a depender de qué cirugía previa se ha realizado al paciente, cuál es el tamaño de la recidiva y dónde se localiza esta. En función de sus características, será

Los objetivos de la cirugía del BMN recidivado son eliminar los síntomas compresivos, la hiperfunción tiroidea y, sobre todo, evitar una recidiva posterior.

posible un abordaje por la línea media o se precisará de un abordaje lateral del remanente glandular. De nuevo, la sección de la musculatura infrahioidea puede ser especialmente útil en caso de recidivas voluminosas o intratorácicas. El nervio debe ser identificado lejos de la zona previamente intervenida y su monitorización intraoperatoria debe de ser sistemática. Esta cirugía, por su alta morbilidad, sobre todo en cuanto a lesión recurrencial permanente (hasta un 18 % en algunas series), solo debería realizarse en centros acreditados, con alto volumen de cirugía, a cargo de cirujanos certificados y con amplia experiencia en cirugía tiroidea.

La cirugía del BMN recidivado solo debería realizarse en centros acreditados, con alto volumen de cirugía, por cirujanos certificados y con amplia experiencia en cirugía tiroidea.

REFLEXIÓN FINAL

En el año 2020, con los grandes avances que se han producido en la cirugía endocrina en cuanto a los dispositivos hemostáticos, la monitorización nerviosa, la determinación de PTH intraoperatoria, la acreditación de unidades con cirujanos expertos, la seguridad del paciente como premisa, debemos plantearnos la posibilidad de operar el BMN en pacientes muy seleccionados en régimen de cirugía mayor ambulatoria y/o con los nuevos abordajes como la tiroidectomía transoral, transaxilar o biaxilo-biareolar, endoscópica o robótica.

BIBLIOGRAFÍA

- American Thyroid Association® (ATA) Guidelines and Surgical Statements. Available from: Bahn RS, Castro RM. Approach to the Patient with Nontoxic Multinodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1202-12.
- Grogan RH, Suh I, Chomsky-Higgins K et al. Patient Eligibility for Transoral Endocrine Surgery Procedures in the United States. *JAMA Network Open.* 2019;2(5):1-9.
- Hajhosseini B, Montazeri V, Hajhosseini L, Nezami N, Beygui RE. Mediatineal goiter: a comprehensive study of 60 consecutive cases with special emphasis on identifying predictors of malignancy and sternotomy. *Am J Surg.* 2012;203:442-7.
- Jayaram S, Boelaert K, Hay ID. Surgery for Benign Thyroid Disease. In: Watkinson JC, Scott-Combes D, editors. *Tips and Tricks in Endocrine Surgery.* London: Springer-Verlag; 2014. p. 115-23.
- Morales D. Aspectos quirúrgicos de la patología del tiroides. En: Miguelena JM, editor. *Cirugía para el Grado de Medicina.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2019. p. 281-6.
- Morales D. Cirugía Endocrina en Cirugía Mayor Ambulatoria. En: Porrero JL, Porrero B, editores. *Cirugía Mayor Ambulatoria. Eficiencia en la asistencia sanitaria.* Win2Win Worldwide S.L.; 2015. p. 387-400.
- Randolph GW, Rameau A, Netterville JL. Surgery of Cervical and Substernal Goiter. In: Randolph GW, editor. *Surgery of thyroid and parathyroid glands.* 2.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 154-2013.
- Ríos A, Sitges-Serra A. Surgical treatment of intrathoracic goiter. *Cir Esp.* 2012;90:421-8.
- Sancho Insenser JJ. Bocio Multinodular. En: Sitges-Serra A, Sancho Insenser JJ, editores. *Cirugía Endocrina.* 2.ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2009. p. 79-90.

Carcinoma papilar

A. Sitges-Serra

Introducción

La era Mazzaferri: lo bueno, lo malo y lo peor

Dos décadas (y más) de controversia quirúrgica

Tiroidectomía total y algo más (¡con cuidado!)

¿Qué riesgo hay que estadificar?

Desescalando: el programa de la Clínica Mayo

Declive del tratamiento con radioyodo

Menos rastreos, más ecografías

Uso de tiroglobulina

Cáncer papilar de tiroides:

una enfermedad quirúrgica

La supresión de la TSH bajo escrutinio

Conclusión y perspectivas

INTRODUCCIÓN

El cáncer papilar de tiroides (CPT) representa cerca del 90 % de las neoplasias malignas de tiroides que antiguamente se englobaban bajo la denominación única de “cáncer diferenciado de tiroides”. Este concepto ha quedado obsoleto, ya que la prevalencia, la fisiopatología molecular y la historia natural del cáncer papilar y del cáncer folicular de tiroides son completamente diferentes.

Cerca del 90 % de los CPT que se diagnostican en la actualidad pertenecen a la categoría de bajo riesgo, suelen diagnosticarse en fases relativamente precoces, en pacientes jóvenes y pueden researse de forma completa.

El CPT tiene en la actualidad un excelente pronóstico, con apenas un 2-4 % de mortalidad a más de 20 años. La tasa de recidiva, sin embargo, es relativamente alta y se sitúa entre el 10 y el 30 % tras más de 10 años de seguimiento en función de la extensión de la cirugía previa, de la experiencia del cirujano, del diámetro tumoral y de la afectación ganglionar. Dicho de otro modo, cerca del 90 % de los CPT que se diagnostican en la actualidad pertenecen a la categoría de bajo riesgo (MACIS \leq 6), ya que suelen diagnosticarse en fases relativamente precoces, en pacientes jóvenes y pueden researse de forma completa. El peor pronóstico de los CPT se centra en los casos infrecuentes de histología adversa y en aquellos que se acompañan, generalmente, ya en el momento del diagnóstico y de forma excepcional, de metástasis pulmonares.

La identificación del CPT como entidad separada y el hecho de que su pronóstico sea favorable tras una intervención quirúrgica adecuada hacen que los protocolos y guías clínicas vigentes –basadas conceptualmente en la experiencia de los años setenta y ochenta– precisen una revisión a fondo, en especial por cuanto se refiere al abuso de las pruebas empleadas en el seguimiento.

Este capítulo resume los hitos históricos más relevantes para la comprensión científica del CPT y, a partir de estos, defiende y justifica un paradigma terapéutico basado en la fiabilidad del diagnóstico preoperatorio, una cirugía radical que prevenga las recidivas con la menor morbilidad posible y un seguimiento blando, fundamentado en la determinación de la tiroglobulina basal y en la ecografía cervical realizada por radiólogos especializados una vez al año. Tal paradigma reduce la ansiedad del paciente, disminuye los costes y es coherente con la evidencia científica y con la historia natural de la enfermedad.

LA ERA MAZZAFERRI: LO BUENO, LO MALO Y LO PEOR

Las bases para el estudio sistemático del CPT se fundaron en los años setenta y ochenta gracias a dos artículos de Ernest Mazzaferri que configurarían nuestro modo de entender esta neoplasia durante décadas. En estos trabajos se incluyeron de forma retrospectiva más de 500 pacientes con CPT tratados “por un buen número de médicos en diferentes hospitales” [sic] con abordajes terapéuticos diversos. A esta limitación, cabe añadir dudas razonables acerca de los diagnósticos histológicos realizados en aquel momento. De todos modos, a pesar de estas y

otras limitaciones (Tabla 3.1), Mazzaferri probó más allá de toda duda que el CPT tiene una baja mortalidad y que el diámetro de la lesión, la edad del paciente y la afectación extratiroidea son tres variables que influyen en el pronóstico. Desde el punto de vista quirúrgico quedó también demostrado que los pacientes sometidos a intervenciones conservadoras tuvieron más recidivas que aquellos sometidos a tiroidectomía total (TT). Asimismo, el tratamiento supresivo con tiroxina y la administración de yodo radiactivo mejoraron el pronóstico, aunque no se probó que esto fuera cierto tanto en los pacientes tratados con TT como en aquellos tratados conservadoramente. Así pues, de acuerdo con la mejor evidencia disponible, desde los primeros años ochenta se consideró que el mejor tratamiento para todos los CPT no incidentales (> 10 mm) consistía en cirugía bilateral, ablación con radioyodo y supresión de la hormona estimulante del tiroides (TSH) con tiroxina.

TABLA 3.1
**LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE MAZZAFERRI (1977-1981)
 SOBRE EL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES**

Basados en registros de varias instituciones probablemente incompletos
Heterogeneidad de los tratamientos quirúrgicos realizados a pacientes operados entre los años cincuenta y setenta: <ul style="list-style-type: none"> – Diferencias en la extensión de la cirugía – Abordaje discordante en las linfadenectomías
Alta tasa de hipoparatiroidismo permanente (13,5 %) tras tiroidectomía total
Diagnóstico y tratamiento inadecuado de la afectación ganglionar
Dudas sobre los diagnósticos histológicos
La resección completa del tumor no fue bien documentada
Sin baremos de riesgo
Factores de riesgo no analizados mediante análisis multivariante
Tratamiento de las metástasis ganglionares con radioyodo

Esta investigación pionera sentó las bases para la redacción de las guías publicadas por la American Thyroid Association (ATA) en la primera década de este siglo, a las que se adhirieron las instituciones y los grupos interesados en este tipo de cáncer. Cabe remarcar que, a pesar de la introducción de la determinación de tiroglobulina sérica, la estandarización y perfeccionamiento de la ecografía cervical para el diagnóstico de la afectación ganglionar y de las recidivas y el refinamiento de las variables pronósticas, estos elementos apenas tuvieron un impacto en las guías ATA. En lugar de que estas favorecieran un “desescalamiento” en el manejo del CPT de bajo riesgo, las guías ATA de 2006 y 2009 se limitaron

a incorporarlos al arsenal previo añadiendo, además, la estimulación periódica de la tiroglobulina mediante TSH recombinante. El resultado de esta estrategia de acumulación” fue un algoritmo terapéutico complejo, desfasado (aún incorpora el carcinoma folicular), agresivo y caro, que desafortunadamente gozó de una espectacular globalización en gran parte debida a la esponsorización por parte de la industria de expertos nacionales y de sus sociedades endocrinológicas en EE.UU., Europa y Asia, promoviendo así el sobretratamiento de miles de pacientes.

Este paradigma de manejo de alta intensidad del así llamado “cáncer diferenciado de tiroides” se ha desmoronado durante la última década por diferentes motivos:

1. La formación de cirujanos especializados supuso la implementación de procedimientos radicales seguros y eficaces.
2. Muchos pacientes tratados con éxito quirúrgicamente presentaban tiroglobulina indetectable o muy baja tras la cirugía, lo cual ponía en cuestión la necesidad del tratamiento sistemático con radioyodo.
3. La ecografía cervical ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de la extensión inicial de la enfermedad y de las recidivas ganglionares, y ha reemplazado a los rastreos con radioyodo en el seguimiento del CPT cuyas recidivas son siempre cervicales.
4. La estadificación del riesgo de mortalidad por CPT mejoró gracias a la introducción de métodos estadísticos avanzados, lo cual permitió identificar a un gran grupo de pacientes con pronóstico excelente, independientemente del tratamiento con radioyodo y de las estrategias de seguimiento agresivas.
5. Los conflictos de intereses de los autores de las guías clínicas de la ATA, que no se revelaron hasta 2009, pusieron en evidencia que la mayoría de los implicados –y sus colegas *worldwide*– recibían generosos honorarios y pagos en especies por parte de la industria productora de TSH recombinante.

DOS DÉCADAS (Y MÁS) DE CONTROVERSIDAD QUIRÚRGICA

No hay duda de que muchos de los pacientes incluidos en la serie de Mazzaferri estaban infratratados desde el punto de vista quirúrgico. Así pues, como la “cirugía bilateral” es la que ofrecía mejores resultados, las instituciones pioneras en cirugía endocrina propusieron la TT como estándar. El artículo, ampliamente citado, de Clark a favor de la TT en el “cáncer diferenciado de tiroides”, basado tan solo en la experiencia del autor en 82 intervenciones de este tipo, esgrimía como circunstancias que aconsejaban esta intervención la multifocalidad del CPT y la menor tasa de recidiva local y de persistencia de la enfermedad. En la discusión del artículo queda patente que esta propuesta no fue muy bien recibida por los cirujanos conservadores; Thompson fue una excepción histórica. Desde entonces diversos hechos han favorecido la adopción progresiva de la TT (o casi total) para el CPT:

- Menor morbilidad quirúrgica en unidades especializadas.
- Los remanentes tiroideos mantienen la tiroglobulina dosificable y esta deja de ser útil en el seguimiento.
- En caso de ser necesario, el tratamiento con radioyodo no es posible si se deja un lóbulo de tiroides.
- Los análisis *in silico* de miles de pacientes con CPT han mostrado mejores resultados a largo plazo con la TT.
- Entre un tercio y la mitad de los pacientes operados con lobectomía requerirán una cirugía de compleción por tener factores de riesgo para una recidiva contralateral. Esta alcanza en la actualidad proporciones epidémicas en áreas en las que la lobectomía goza de consideración como, por ejemplo, en Escocia, donde una revisión reciente cifra en el 45 % la tasa de tiroidectomías de compleción.
- La recidiva del CPT surge fundamentalmente sobre remanentes tiroideos y ganglios locorreionales y, en estos casos, las reintervenciones se ven gravadas con mayor morbilidad.

TIROIDECTOMÍA TOTAL Y ALGO MÁS (¡CON CUIDADO!)

Las recidivas ganglionares tras TT despertaron el interés de los cirujanos por la linfadenectomía del compartimento VI. Escandinavia (Hoie y Tissell) y Japón (Noguchi) fueron países pioneros en la implementación de la TT con linfadenectomía central obviando el tratamiento con radioyodo. El tiempo ha dado la razón a esta propuesta. Los metaanálisis recientes muestran una clara tendencia a favor de la linfadenectomía central como factor preventivo de la recidiva locorreional del CPT. Nuestro grupo implementó la TT + linfadenectomía central para el CPT > 1 cm a finales de los noventa y hasta el momento, con cerca de 250 paciente tratados homogéneamente y con un seguimiento medio de 7,5 años, no hemos apreciado ninguna recidiva a este nivel (y tan solo un 7 % de recidivas laterocervicales).

Persiste la controversia sobre la indicación del vaciamiento central profiláctico. Los argumentos de más peso en su contra son el hipoparatiroidismo y la ausencia de afectación ganglionar. A favor cabe esgrimir que el 40-50 % de los vaciamientos profilácticos, de preferencia unilaterales, muestran micrometástasis, que elimina la necesidad del tratamiento con radioyodo, refina la estadificación y previene las recidivas centrales que siempre suponen un reto quirúrgico (Tabla 3.2). Además, el número de adenopatías positivas indica el riesgo de recidiva lateral y puede orientar sobre el tipo de seguimiento. Los pacientes con menos de 5 ganglios metastásicos en el compartimento VI raramente presentan recidiva lateral, a excepción de los pacientes con tumores situados en los polos tiroideos, que a menudo se asocian con *skip metastasis*. La cirugía selectiva del compartimento central, basada en biopsias intraoperatorias o en la detección del ganglio centinela, no se ha mostrado hasta la fecha como alternativa solvente.

El vaciamiento central profiláctico es una opción segura siempre y cuando se realice por cirujanos con experiencia.

TABLA 3.2

PROS Y CONTRAS DE LA DISECCIÓN GANGLIONAR CENTRAL PROFILÁCTICA EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

<i>A favor</i>	<i>En contra</i>
Elevada frecuencia (hasta 30-50 %) de N+ subclínicos	Solo una pequeña proporción de pacientes cNO desarrolla recidiva clínicamente significativa
Las metástasis ganglionares claramente implicadas en las recidivas y quizás en la mortalidad	No existe evidencia de alto grado acerca de una mejor supervivencia
La valoración de ganglios metastásicos en el compartimento central es poco fiable tanto preoperatoria como intraoperatoriamente	Mejoría continuada de las técnicas de imagen que permiten un mejor diagnóstico de extensión
En manos expertas puede realizarse sin añadir morbilidad a la tiroidectomía	La mayor parte de las tiroidectomías son realizadas por cirujanos poco experimentados
Permite una mejor estadificación del tumor	La sobreestadificación puede conducir al mayor uso de radioablación innecesaria
Minimiza la necesidad de reintervenciones en el compartimento central	En caso de recidiva central, la reintervención es segura en manos de cirujanos experimentados
Reduce los valores de tiroglobulina basal tras tiroidectomía total	Mayor incidencia de hipoparatiroidismo permanente y lesión recurrencial
<i>Modificada de Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg. 2013;399:155-63.</i>	

El efecto adverso más preocupante de la TT + linfadenectomía central es el hipoparatiroidismo permanente, cuya prevalencia puede doblar o triplicar la de la tiroidectomía aislada. Existe consenso sobre la práctica de cirugía radical cuando hay evidencia clínica de afectación del compartimento VI, lo cual centra la controversia en el 40-50 % de pacientes en los que no se aprecian adenopatías sospechosas. Es decir, que buena parte de la polémica se basa en una cuestión retórica, ya que el vaciamiento central más agresivo (a menudo bilateral) es el terapéutico, y es inevitable.

El hipoparatiroidismo tiene como causa principal el no preservar las glándulas paratiroides *in situ*, es decir, practicar autotrasplantes o extirpar de forma accidental una o más glándulas. El número de glándulas que se preservan adecuadamente (PGRIS) es una variable crítica para el mantenimiento de la función paratiroidea tras TT. La paratiroidectomía inadvertida ha sido una circunstancia infravalorada, pero, en la última década, varios estudios con seguimiento adecuado han coincidido en señalar que se asocia a un 5-8 % de hipoparatiroidismo permanente.

Afecta fundamentalmente a las paratiroides inferiores, particularmente a la derecha, y se ve favorecida por la timectomía y la resección tiroidea amplia por presencia de invasión extratiroidea. También se ha sobrevalorado la eficacia del autotrasplante de paratiroides en el músculo esternocleidomastoideo homolateral, pues apenas si existe evidencia de que sea funcional y prevenga el hipoparatiroidismo permanente. De hecho, tres publicaciones recientes procedentes de México, Italia y Reino Unido coinciden con nuestra experiencia: en pacientes con PGRIS 3 tanto da, desde el punto de vista funcional, que la cuarta glándula se haya trasplantado o haya sido extirpada accidentalmente.

¿QUÉ RIESGO HAY QUE ESTADIFICAR?

Un factor de confusión principal en las controversias sobre el manejo del CPT es el concepto de “estadificación del riesgo”. Los modelos predictivos son importantes en el cáncer y, en el caso del CPT, parecen especialmente relevantes pues se trata de un tumor de buen pronóstico que puede curarse solo con cirugía. Mazzaferri se manifestaba en contra de los sistemas de predicción como guía para el manejo del CPT. En algunos puntos no le faltaba razón. Según este autor:

- No predicen la recidiva.
- No hacen diferencia de género.
- El diámetro tumoral es menos fiable que la histología.
- El tratamiento inicial es variable y condiciona el pronóstico.
- Solo son útiles en estudios epidemiológicos.
- A menudo mezclan CPT y carcinoma folicular.

En parte, su diatriba iba dirigida contra MACIS, el baremo propuesto por la Clínica Mayo basado en un análisis multivariante de la mortalidad en 1.779 pacientes con CPT. MACIS fue el primer baremo específicamente diseñado para pronosticar mortalidad del CPT a largo plazo y no ha sido superado por ningún otro (TNM, EORTC) porque:

- Incluye la influencia positiva de la resección completa del tumor; un concepto nuevo que reemplazaría al de la extensión extratiroidea.
- Trata la edad y el diámetro tumoral de forma continua y no dicotómica.
- Incorpora las metástasis a distancia que, aunque raras en el CPT, son un factor decisivo de mortalidad.
- Predice la mortalidad causa-específica a 20 años.
- Identifica a un grupo de pacientes con supervivencia del 99 % a 20 años (MACIS < 6).
- Analiza únicamente el CPT sin mezclarlo con otros tipos histológicos.

Otras variables influyen en el pronóstico del CPT, pero o bien son infrecuentes o no añaden mucho más a la capacidad predictiva de MACIS: tamaño de las adenopatías, invasión extranodal, sexo masculino, histología adversa, angioinvasión o la mutación *BRAF*.

La calificación “dinámica” propuesta por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) se basa en el antiguo paradigma terapéutico para el “cáncer diferenciado” según el cual el riesgo debería estadificarse una vez el paciente

ha sido tratado quirúrgicamente, ha recibido radioyodo y tiene medida una tiroglobulina estimulada con TSH. Quizás esto tenga algún sentido en un centro de referencia que recibe todo tipo de pacientes mal tratados en hospitales no especializados, pero ciertamente es un algoritmo contraproducente para pacientes con CPT correctamente operados.

DEESCALANDO: EL PROGRAMA DE LA CLÍNICA MAYO

El equipo de la Clínica Mayo, que ha pivotado en las dos últimas décadas sobre Clive Grant e Ian Hay, ha sido pionero en la defensa de estrategias para simplificar el seguimiento del CPT. En los años que siguieron a la publicación del baremo MACIS, revisaron a fondo los protocolos vigentes, especialmente cuestionando la cirugía conservadora y el uso rutinario del radioyodo y de la estimulación de la tiroglobulina con TSH recombinante. Implícita o explícitamente la filosofía desarrollada en este centro, que se ha mantenido al margen de intereses corporativos o asociativos, puede resumirse en los siguientes puntos:

- Mejor el diagnóstico preoperatorio. Fundamental para planificar la intervención tanto en lo que respecta al diagnóstico de CPT (PAAF de alta fiabilidad) como a la afectación ganglionar laterocervical (ecografía de calidad).
- Cirugía completa basada en la TT (o casi total) + linfadenectomía central y, en caso de imagen/PAAF positivas, disección laterocervical.
- Favorecer la concentración de pacientes afectos de CPT en centros especializados de alto volumen.
- Uso selectivo del radioyodo.
- Basar el seguimiento en el diagnóstico de recidiva estructural (y no bioquímica) en la ecografía cervical.
- Interpretación razonable de la tiroglobulina basal bajo supresión para evitar la escalada de pruebas de imagen.

DECLIVE DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO

Los trabajos escandinavos y japoneses, ya citados, sobre cirugía optimizada sin tratamiento posterior con radioyodo aportaron la evidencia inicial de que el tratamiento ablativo no mejora el pronóstico de los pacientes bien operados. Desafortunadamente fueron sistemáticamente ignorados por los “expertos” norteamericanos. En 2006, Ian Hay revisó la experiencia de la Clínica Mayo con radioablación y no constató mejoría alguna del pronóstico de los pacientes de bajo riesgo (MACIS < 6 o estadio I) tratados inicialmente con TT. En su extensa cohorte de pacientes, el radioyodo tampoco mostró ventaja alguna en aquellos con afectación ganglionar. Un ensayo clínico reciente determinó la equivalencia de dosis altas o bajas de I-131, probablemente porque ambas son igualmente ineficaces. La ausencia de un grupo control no permite extraer conclusiones acerca del beneficio de cualquier dosis de I-131. Es muy posible que el uso del radioyodo quede restringido en el futuro a las resecciones R1 o R2 y para las metástasis a distancia.

Una revisión sistemática reciente concluye que “la mayoría de los pacientes de bajo o muy bajo riesgo, así como casos seleccionados de riesgo moderado, no obtienen ventaja alguna del radioyodo en cuanto a supervivencia o recidiva se refiere, motivo por el que desaconsejamos su uso en estos casos”. Incluso el grupo del MSKCC –involucrado en la redacción de las guías ATA– ha reconocido que tras un tratamiento quirúrgico adecuado “la mayoría de los pacientes de bajo riesgo e incluso con tumores pT3 o afectación ganglionar presentan buena evolución sin ablación posquirúrgica”.

MENOS RASTREOS, MÁS ECOGRAFÍAS

Más del 90 % de las recidivas del CPT tienen lugar en la región cervical. Menos del 2 % de los pacientes desarrollarán metástasis a distancia. De hecho, por lo menos la mitad de los pacientes con metástasis pulmonares las tienen ya en el momento del diagnóstico. Además, las así llamadas recidivas ganglionares son de hecho persistencia de la enfermedad ganglionar no diagnosticada en el estudio preoperatorio. ¿Por qué, pues, se siguen haciendo y recomendando los rastreos con radioyodo? Quizás una razón sea que los protocolos de seguimiento son iguales para el CPT y el carcinoma folicular; otra puede ser la incentivación del uso de TSH recombinante; finalmente, es posible que se haya subestimado el valor de la ecografía cervical.

Existe un creciente consenso sobre el valor de la ecografía combinada con la determinación basal de tiroglobulina como mejor estrategia de seguimiento sumando efectividad, costes, molestias para el paciente y efectos adversos. A diferencia del rastreo, la ecografía proporciona información anatómica segura acerca de la localización de las recidivas ganglionares y de su tamaño. Tiene, además, la ventaja de poder confirmar el diagnóstico mediante citología por PAAF y/o determinación de tiroglobulina en el aspirado. La ecografía puede incluso detectar recidivas sin elevación de la tiroglobulina y con rastreo negativo, por lo que debe considerarse como la exploración de primera línea.

La ecografía puede incluso detectar recidivas sin elevación de la tiroglobulina y con rastreo negativo, por lo que debe considerarse como la exploración de primera línea.

USO DE TIROGLOBULINA

La traslación mimética del valor de la tiroglobulina como marcador tumoral a partir del de otros marcadores consolidados (CEA, CA 19.9, PSA) es un error. A diferencia de estos, la tiroglobulina es secretada por el tejido tiroideo normal y se debe ser muy cauto al interpretar el significado de valores bajos y estables. Desgraciadamente, la interpretación radical de la tiroglobulina sérica ha supuesto en muchos casos el inicio de una escalada diagnóstica (TC, PET, rastreos) que no conduce a resultado positivo alguno.

La evidencia en favor del uso de la tiroglobulina basal en lugar de la estimulación sistemática (con o sin TSH recombinante) ha ido ganando adeptos, espe-

cialmente desde que se han generalizado los ensayos de alta sensibilidad. Una tiroglobulina indetectable en supresión combinada con la ecografía cervical tiene casi el 100 % de valor predictivo negativo para recidiva del CPT.

CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES: UNA ENFERMEDAD QUIRÚRGICA

El tratamiento médico está perdiendo protagonismo en el manejo del CPT. En la actualidad, la mayoría de los pacientes con CPT quedan curados tras una primera intervención si el diagnóstico citológico y de extensión ha sido correcto. Es improbable que cirugías más conservadoras que la TT con vaciamiento central logren resultados similares. La nueva ola de conservadurismo que llega en las guías recientes de ATA obedece a un intento de democratizar o banalizar la relevancia de la cirugía, basado en estudios de mortalidad, y al miedo cervel de los cirujanos norteamericanos a las complicaciones posoperatorias, especialmente el hipoparatiroidismo permanente. La idea de que el precio de la lobectomía es menor que el hipoparatiroidismo es cuestionable porque, a cambio, supone mayor probabilidad de reintervención por recidiva o necesidad (con el consiguiente riesgo de hipoparatiroidismo) y complica el seguimiento por imposibilidad de utilizar la tiroglobulina como marcador tumoral y por la necesaria vigilancia del lóbulo remanente. Es posible que la lobectomía conserve aún vigencia en los T1, máxime cuando cada vez más pacientes se diagnostican casualmente o mediante cribados de CPT < 1 cm. Ciertamente, en estos casos, la generalización de la TT, especialmente en manos de cirujanos poco experimentados, puede generar una indeseable epidemia de hipoparatiroidismos. La lobectomía con vaciamiento central homolateral parece en estos casos una intervención apropiada, pero siempre sometida a escrutinio a largo plazo.

Los pacientes jóvenes con metástasis ganglionares masivas seguirán representando un reto quirúrgico considerable y, aunque en su mayoría se enmarcan en la categoría de bajo riesgo (MACIS < 6), un 10-20 % precisarán una reintervención por recidiva ganglionar, hayan o no recibido radioyodo. Estos casos se pueden beneficiar de un abordaje moderadamente conservador si presentan una tiroglobulina baja y estable y los ganglios (supuestamente) metastásicos son < 1 cm. La recidiva ganglionar de bajo volumen puede observarse cautelosamente hasta que pueda plantearse una cirugía con intención curativa con garantías. Los tratamientos percutáneos con radiofrecuencia, electroporación o inyección de etanol son útiles en recidivas sucesivas.

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con CPT quedan curados tras una primera intervención si el diagnóstico citológico y de extensión ha sido correcto.

LA SUPRESIÓN DE LA TSH BAJO ESCRUTINIO

El papel de la supresión de la TSH en pacientes sin enfermedad residual de bajo riesgo ha sido cuestionado. Un ensayo clínico reciente muestra que la supervivencia

libre de enfermedad es similar en pacientes con CPT de alto y bajo riesgo con supresión o con sustitución. Probablemente no es necesario suprimir a pacientes con bajo riesgo y restringir la supresión moderada (TSH entre 0,5 y 0,1 mcUI/ml) a los pacientes con mayor riesgo de recidiva. En los pacientes con CPT pobremente diferenciado la terapia supresiva es inútil. Además de los riesgos del hipertiroidismo subclínico prolongado, una razón de más peso para no suprimir totalmente la TSH es facilitar la interpretación de las concentraciones basales de tiroglobulina.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

La prevalencia del CPT seguirá en ascenso debido al uso generoso de la ecografía cervical y al refinamiento de los diagnósticos radiológicos y citológicos. Es posible que la emergente epidemia de CPT < 1 cm pueda manejarse con observación o lobectomía. Sin embargo, la TT + linfadenectomía central seguirá gozando de preferencia para el tratamiento del CPT avanzado en manos de cirujanos experimentados, que son quienes deben operar este tipo de pacientes si lo que se pretende es la curación inicial con un mínimo riesgo de recidivas y una tasa razonable (< 5 %) de hipoparatiroidismo permanente resultante de un mejor manejo intraoperatorio de las glándulas paratiroides sobre la base de su conservación *in situ*.

Las futuras guías y protocolos para el manejo del CPT dejarán atrás el concepto de “cáncer diferenciado” y apostarán por un tratamiento quirúrgico optimizado (RO) y por un seguimiento “blando” sin radioyodo, sin rastreos y sin estimulación de la TSH. La ecografía de alta resolución será el elemento básico del manejo posoperatorio y se reducirá progresivamente la intensidad y la frecuencia de la supresión de la TSH. Dichas guías deben estar libres de conflictos de interés intelectuales y financieros, de forma que reflejen adecuadamente el progreso de nuestros conocimientos, eviten el sobretatamiento y reduzcan los costes personales y económicos de un seguimiento necesariamente prolongado. Además, debería realizarse un esfuerzo internacional con objeto de unificar las decenas de guías “nacionales” existentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246:375-84.
- Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW, Tam KW. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2018;42:2846-57.
- Clark OH. Total thyroidectomy. The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg*. 1982;196:361-70.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.

- Grant CS, Stulak JM, Thompson GB, Richards ML, Reading CC, Hay ID. Risks and adequacy of an optimized surgical approach to the primary surgical management of papillary thyroid carcinoma treated during 1999-2006. *World J Surg.* 2010;34:1239-146.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050-7.
- Hay ID. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006;94:692-700.
- Ito Y, Miyauchi A, Masuoka H, Fukushima M, Kihara M, Miya A. Excellent prognosis of central lymph node recurrence-free survival for cNOM0 papillary thyroid carcinoma patients who underwent routine prophylactic central node dissection. *World J Surg.* 2018;42:2462-8.
- James BC, Timsina L, Graham R, Angelos P, Haggstrom DA. Changes in total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer during the past 15 year. *Surgery.* 2019;166:41-47.
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2015;102:359-67.
- Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: The impact of therapy in 576 patients. *Medicine.* 1977;56:171-96.
- Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Di Lorenzo MM, Grewal RK, et al. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering cancer center risk group stratification. *Thyroid.* 2013;23:683-94.
- Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer.* 1970;26:1053-60.
- Ponce de León-Ballesteros G, Velázquez-Fernández D, Hernández-Calderón FJ, Bonilla-Ramírez C, Pérez-Soto RH, Pantoja JP, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: Importance of the intraoperative management of the parathyroid glands. *World J Surg.* 2019;43:1728-35.
- Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid.* 2010;20:1235-45.
- Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2013;399:155-63.
- Sawant RK, Hulse S, Sohrabi JCL, Yes JCL, Pal K, Gibb FW, et al. The impact of completion thyroidectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:1171-4.
- Sitges-Serra A, Gallego-Otaegui L, Suárez S, Lorente-Poch L, Munné A, Sancho JJ. Inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2017;161:712-19.
- Sitges-Serra A, Lorente L, Mateu G, Sancho J. Central neck dissection; a step forward in the treatment of papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2015;73:R199-206.
- Sitges-Serra A. Clinical guidelines at stake. *J Epidemiol Community Health.* 2014;68:906-8.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20:1341-9.

Carcinoma folicular. Carcinoma de células de Hürthle

N. Muñoz Pérez

Introducción

Carcinoma folicular

Concepto y epidemiología

Histología

Diagnóstico

Tratamiento

Pronóstico

Carcinoma de células de Hürthle

Tipos de carcinomas de células de Hürthle

Perfil genético

Tratamiento

Pronóstico

Tumores borderline

INTRODUCCIÓN

Habitualmente el carcinoma papilar (CPT) y el folicular de tiroides (CFT) son considerados formas bien diferenciadas del cáncer derivado del epitelio folicular (CDT). Sin embargo, se trata de dos entidades bien diferentes, tanto en su epidemiología como en su biología molecular, los hallazgos ecográficos o su comportamiento clínico. Por otro lado, el carcinoma de células de Hürthle (CCH) se ha estudiado como una variante del CFT, pero igualmente, difiere de él tanto en patogenia como en comportamiento clínico. En este capítulo vamos a intentar definir ambos tumores como entidades independientes y establecer las directrices para su diagnóstico y tratamiento. También se repasan los tumores de potencial maligno incierto englobados como tumores *borderline*.

CARCINOMA FOLICULAR

Concepto y epidemiología

Se ha definido como un tumor epitelial maligno cuyas células muestran diferenciación folicular, pero sin las alteraciones nucleares del CPT. Su etiopatogenia se asocia a la carencia de yodo por lo que en la actualidad su incidencia está disminuyendo. Se estima que afecta a 1-2 casos por 100 000/mujeres año, y algo menos a hombres (0,4-0,5 x 100 000), pero teniendo en cuenta variaciones geográficas. La edad de presentación suele ser entre la quinta y sexta décadas de la vida, y es casi inexistente en la infancia. Suelen ser tumores únicos, con baja tasa de recidiva local y de diseminación linfática (1-7 %), salvo cánceres ampliamente invasivos. Sin embargo, es algo más frecuente la diseminación hematogena y metastatizan fundamentalmente en pulmón y hueso.

El CFT se relaciona con enfermedades hereditarias como el síndrome de Cowden (mutación del gen *PTEN*), el síndrome de Werner (mutación del gen *WRN*) y el complejo de Carney (mutación del gen *PRKARIA*).

Cualquier neoplasia folicular no invasiva es una lesión benigna (adenoma folicular).

Histología

El CFT tiene una morfología muy variable y difícilmente distinguible de las lesiones benignas, ya que ambas entidades tienen características celulares y citoarquitectura similares. Suelen ser tumores encapsulados con patrón microfolicular. La presencia de una cápsula gruesa es común (se correlaciona con el halo

hipoecogénico ecográfico), pero esta suele ser algo más prominente en el tumor maligno. El diagnóstico histológico del CFT se basa en demostrar invasión capsular y/o vascular por células foliculares.

La última clasificación de los tumores tiroideos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide el CFT en tres subtipos, con pronósticos distintos en función de la capacidad invasiva:

- CF mínimamente invasivo (CFTmi): tumor encapsulado en el que solo hay invasión capsular.
- CF angioinvasivo (CFTi): tumor también encapsulado pero con invasión de los vasos capsulares o pericapsulares.
- CF altamente invasivos (CFTai): cuando invaden tejidos y/o vasos peritiroideos.

Otras variantes son: de células claras, de células en anillo de sello o con patrón glomeruloide, con menos valor pronóstico pero importantes en el diagnóstico diferencial con neoplasias de otros órganos.

La mayoría de los CFT son mínimamente invasivos. Estos son tumores bien definidos, muy parecidos a los adenomas (AF), con invasión capsular microscópica y/o con menos de cuatro focos de invasión vascular. Para un diagnóstico correcto, el patólogo debería disponer de al menos 10 secciones histológicas. Muy raramente producen metástasis a distancia o provocan la muerte del paciente.

Los CFTai son bastante menos frecuentes y a veces son diagnosticados intraoperatoriamente por la invasión de tejidos adyacentes. Hasta el 80 % de ellos pueden dar metástasis a distancia, con una mortalidad asociada de alrededor del 20 %, y con frecuencia pocos años después del diagnóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico preoperatorio del CFT sigue siendo una tarea pendiente, ya que la única forma de confirmarlo es demostrando invasión capsular y/o vascular de las células foliculares mediante estudio histológico tras extirpación quirúrgica (tiroidectomía total o hemitiroidectomía).

El CFT no puede ser diagnosticado mediante citología por PAAF.

Radiológicamente no hay datos específicos que diferencien el AF del CFT. Recientemente Kuo y cols. han definido unas características ecográficas para distinguir tanto el AF del CFT como el CFTmi del CFTai que, si bien necesitarían ser refrendadas por otros grupos, parecen prometedoras. Estos autores proponen dos patrones específicos de heterogeneidad: el denominado “tubérculo en el nódulo”, que representa múltiples nódulos sólidos dentro del nódulo que se va a estudiar, y el “patrón trabecular” con forma de rueda de radios, cicatrices centrales o extensiones en forma de red dentro de los nódulos. En este estudio fueron muy específicos, pero poco sensibles, la presencia del margen espiculado, el patrón trabecular, las calcificaciones y el “tubérculo en el nódulo”. La combinación de los dos últimos fue lo más efectivo para el diagnóstico del CF, pero con un área bajo la curva bajo (0,689). Estos parámetros (menos la calcificación) además son significativamente más frecuentes en el CFTai que el CFTmi.

Tampoco existen actualmente marcadores genéticos que identifiquen de forma inequívoca y coste-efectiva el CFT de forma preoperatoria. Las mutaciones en *RAS* (*NRAS*, *HRAS*, *KRAS*) o el reordenamiento *PAX8-PPAR γ* pueden estar presentes en los AF. Las mutaciones en el promotor de *TERT*, también encontradas en cáncer papilar, son más frecuentes en CFT que en AF pero la bibliografía aún es limitada. Las mutaciones en *TP53* parecen ser exclusivas del CFTai, y este tumor

es el que tiende a tener más mutaciones en otros genes relacionados con el cáncer tiroideo (*TSHR, DICER1, EIF1AX, KDM5C, NF1, PRDM1, PTEN* y *TP53*).

Con el conocimiento actual, podemos afirmar que los marcadores moleculares pueden tener utilidad para calcular la probabilidad de que una lesión folicular sea benigna o maligna y estos deben ser interpretados con el conjunto de las características clínicas, radiológicas y citológicas de cada paciente.

Muy recientemente Yu y cols. han construido un modelo predictivo preoperatorio basado en los niveles de tiroglobulina y en datos ecográficos (diámetro del tumor, presencia de calcificaciones, composición nodular –sólido– y vascularización). El rendimiento de este modelo es significativamente superior a la biopsia intraoperatoria ($p < 0,0001$) y tiene un valor predictivo positivo del 90,7%.

Para un tratamiento adecuado del CFTmi puede ser suficiente una hemitiroidectomía, independientemente del tamaño tumoral.

Tratamiento

El tratamiento del CFT viene condicionado por el hecho de que la mayoría de las veces el diagnóstico es posquirúrgico y, en la mayor parte de los casos, tras hemitiroidectomía. Dado que la mayoría de las neoplasias foliculares son benignas, la tiroidectomía total se recomienda en casos de enfermedad tiroidea bilateral, tumor invasivo o presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, edad mayor de 45 años,

historia personal de irradiación cervical o de cáncer tiroideo. También se realizará si es la preferencia del paciente para evitar un segundo procedimiento en caso de diagnóstico definitivo de cáncer o para facilitar tanto el tratamiento ablativo como el seguimiento.

En principio, la hemitiroidectomía se podría considerar tratamiento suficiente para el CFTmi y para el CFTi < 4 cm sin otros factores de riesgo, mientras que la totalización está indicada si presenta alguna de las siguientes características:

- Tumor > 4 cm.
- Márgenes de resección positivos.
- Extensión extratiroidea macroscópica: extensión del tumor primario por fuera de la cápsula tiroidea e invasión de tejidos circundantes (músculos pretiroideos, tráquea, laringe, grandes vasos cervicales, esófago y/o nervio laríngeo recurrente).
- Enfermedad multifocal macroscópica.
- Metástasis ganglionares macroscópicas.
- Enfermedad en el lóbulo contralateral.
- Invasión vascular (> 4 focos).

En caso de totalización, se recomienda su realización tras un intervalo de 3 meses para minimizar el riesgo de complicaciones. En algunos casos se ha considerado la ablación del remanente tiroideo como alternativa a la cirugía.

El vaciamiento ganglionar en caso de CFT es siempre terapéutico.

Solo está indicado el vaciamiento ganglionar terapéutico, ya que la afectación linfática en caso de CFT es demasiado baja para recomendar su realización profiláctica.

Dado el muy buen pronóstico que tiene el CFTmi, existe un papel para la vigilancia activa sin cirugía, pero sin olvidar que su mortalidad no es nula.

El tratamiento del CFTai debe ser una resección en bloque (R0) siempre que sea posible por las condiciones locales del paciente y en ausencia de enfermedad a distancia no controlada. El procedimiento puede incluir resecciones traqueales o laringotraqueales complejas. En cuanto a las metástasis, el mejor tratamiento posible es la resección, siempre que sean accesibles. Sin embargo, la mayoría de las veces necesitarán una combinación de tratamientos que incluya, además de la cirugía, terapia ablativa con radioyodo, radioterapia externa e incluso quimioterapia.

Pronóstico

El CFT se considera de peor pronóstico que el papilar, con una tasa de mortalidad específica mayor, sobre todo a costa del CFTai, con supervivencia a los 10 años del 53,6 % frente al 93,5 % del CFTmi.

Los factores que principalmente influyen en el pronóstico del CFT son:

- La *edad* en el momento del diagnóstico > 45 años.
- La mayor *estadificación* (angioinvasión, extensión extratiroidea, afectación ganglionar y a distancia): las tasas de recidiva son dos veces más altas en los tumores localmente avanzados y hasta el 33% de estos pacientes fallecen en 10 años.
- El *tamaño*: parece haber una relación lineal entre el tamaño del tumor y la recidiva y la mortalidad específica.

Nicolson y cols. describen la carga mutacional como un biomarcador que mide el número total de mutaciones presentes en el tumor. Si bien no es capaz de diferenciar los distintos tipos de CFT, si se ha definido como un predictor de mortalidad y recidiva, independientemente del subgrupo histológico de CFT. Por otro lado, se ha relacionado la mutación en el promotor de *TERT* con una peor supervivencia libre de enfermedad tanto en CFTmi como en CFTi.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

Históricamente considerado una variante del CFT, representa aproximadamente el 3 % de los cánceres tiroideos. Sin embargo, la clasificación de la OMS de 2017 lo considera una entidad independiente por sus características clínico-patológicas y su perfil genético.

Las células de Hürthle (u oncocíticas) derivan del epitelio folicular, son de gran tamaño y forma poligonal, con citoplasma granular eosinofílico debido a la presencia de múltiples mitocondrias y un núcleo grande central caracterizado por tener nucléolos prominentes.

A diferencia del CFT, el CCH es algo más frecuente en hombres, con edad más avanzada, y de mayor tamaño. Estos tumores se difunden por vía linfática, dan metástasis

La nueva clasificación de los tumores tiroideos de la OMS considera al CCH como una entidad independiente del CFT.

ganglionares, tienen más tendencia a la recidiva, más frecuencia de metástasis a distancia y más mortalidad.

Para definir un tumor en esta categoría, debe estar compuesto por más del 75 % de células oncocíticas; el diagnóstico de malignidad depende de la presencia de invasión capsular y/o vascular. En ausencia de invasión, estaremos ante una lesión benigna (adenoma). Este diagnóstico, por tanto, es imposible mediante citología por PAAF, pero diámetros > 4 cm aumentan el riesgo de malignidad.

Tipos de carcinomas de células de Hürthle

Los CCH se pueden clasificar en los siguientes tipos histológicos:

- CCH mínimamente invasivo (CCHmi): tumor bien definido con invasión capsular microscópica y/o < 4 focos de invasión vascular, en al menos 10 secciones histológicas estudiadas.
- CCH encapsulado angioinvasivo (CCHi).
- CCH ampliamente invasivo (CCHai), según los mismos criterios que para el CFT.
- CCH pobremente diferenciado. Esta variante tiene peor pronóstico y suele ser resistente al yodo radiactivo.

Perfil genético

En el genoma de los CCH se suelen encontrar múltiples mutaciones en el ADN mitocondrial, pérdida de heterogosisidad y amplia haploidización. El perfil de expresión génica es diferente al del CFT y las mutaciones en los genes *RAS* o los reordenamientos *PAX8-PPAR γ* son bastante menos frecuentes.

Tratamiento

El manejo de estos tumores se superpone al del CFT, pero hay que tener en cuenta que las metástasis ganglionares cervicales son más frecuentes y por tanto puede ser necesaria la disección ganglionar terapéutica.

La radioterapia externa es una opción en los siguientes casos:

- CCH primario irreseccable que no capta yodo y afecta a estructuras vitales.
- Recidiva locorregional irreseccable.

Pronóstico

La supervivencia libre de enfermedad se estima en el 76 %; los factores de peor pronóstico son la edad avanzada, el tamaño tumoral y el subtipo histológico ampliamente invasivo. Si bien se han considerado tumores de peor pronóstico que los foliculares, los estudios parecen sugerir que ese hecho depende de las

características de los CCH al diagnóstico: más edad, mayor tamaño tumoral y más frecuentemente altamente invasivos. De hecho, cuando se comparan CFT y CCH con estadios similares, la supervivencia libre de enfermedad también lo es.

Las metástasis pulmonares son frecuentes (25-35 %) y suelen responder mal al tratamiento ablativo con I-131, que es efectivo en 1/3 de los pacientes tratados aproximadamente.

El pronóstico viene determinado por la edad, el tamaño tumoral y la variante ampliamente invasiva.

Tumores *borderline*

Fruto de la dificultad en reconocer la invasión o las características nucleares del cáncer papilar, se han identificado una serie de tumores encapsulados, de patrón folicular y dudosa invasión capsular o vascular y con excelente pronóstico a largo plazo:

- *Tumor folicular de potencial maligno incierto (FT-UMP)*: tumor bien delimitado en el que se pueden ver células foliculares bien diferenciadas sin características nucleares de CPT total o parcialmente desarrolladas y dudosa invasión capsular o vascular. Citológicamente suelen catalogarse como neoplasias foliculares.
- *Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto (WDT-UMP)*: en este caso el tumor tiene células foliculares con características nucleares del carcinoma papilar más o menos desarrolladas y dudosa invasión capsular o vascular. Citológicamente suelen catalogarse como lesiones indeterminadas (atipia de significado incierto, neoplasia folicular o sospechoso de malignidad).
- *Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP)*. El diagnóstico de esta entidad requiere un tumor bien delimitado, con patrón de crecimiento folicular (< 1 % de papilas, sin cuerpos de Psamoma, y < 30 % de patrón de crecimiento sólido, trabecular o insular), características nucleares de cáncer papilar, ausencia de invasión capsular o vascular, ausencia de necrosis y baja actividad proliferativa (< 3 mitosis por 10 campos de 400x). Citológicamente suelen catalogarse como neoplasia folicular, sospechoso de malignidad, atipia de significado incierto e incluso como cáncer papilar. Ante la sospecha de este tumor, se recomienda realizar hemitiroidectomía para el análisis histológico de la pieza; la tiroidectomía total es innecesaria. La evolución a largo plazo es excelente (< 1 % de metástasis a los 15 años), pero una resección incompleta del tumor puede causar recidiva local. En los informes de anatomía patológica debe constar el tamaño, la lateralidad y si los márgenes están afectados.

BIBLIOGRAFÍA

Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Nueva clasificación de la OMS de los tumores tiroideos: una categorización pragmática de las neoplasias de la glándula tiroidea. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(3):133-5.

- Daniels GH. Follicular Thyroid Carcinoma: A Perspective. *Thyroid*. 2018;28:1229-42. DOI: 10.1089/thy.2018.0306
- Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus SY, De Wailly P, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC) –a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg*. 2014;399(2):165e84.
- Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398:347-75.
- Ernaga Lorea A, Migueliz Bermejo I, Anda Apiñániz E, Pineda Arribas J, Toni García M, Martínez de Esteban JP, et al. Comparison of clinical characteristics of patients with follicular thyroid carcinoma and Hürthle cell carcinoma. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:136-42. DOI:10.1016/j.endinu.2017.12.006
- Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle Cell Carcinoma. A Population-Level Analysis of 3311 Patients. *Cancer*. 2012;119:504-11. DOI: 10.1002/cncr.27770
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133. DOI:10.1089/thy.2015.0020
- Kakudo K, Bychkov A, Bai Y, Li Y, Liu Z, Jung CK, et al. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors Asian perspectives. *Pathol Int*. 2018;68(12):641-64.
- Kuo TC, Wu MH, Chen KY, Hsieh MS, Chen A, Chen CN, et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian J Surg*. 2020;43(1):339-46. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.04.016>
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
- National Comprehensive Cancer Network. *Thyroid carcinoma*. Version 1.2019- 28 de marzo de 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [Accesso: 17/09/19].
- Nicolson NG, Murtha TD, Dong W, Paulsson JO, Choi J, Barbieri AL, et al. Comprehensive Genetic Analysis of Follicular Thyroid Carcinoma Predicts Prognosis Independent of Histology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2640-50.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(Suppl 1):1e122.
- Ríos A, Rodríguez JM, Parrilla, P. Tratamiento del carcinoma folicular de tiroides. *Cir Esp*. 2015;93:611-8.
- Staubitz JJ, Musholt PB, Musholt TJ. The surgical dilemma of primary surgery for follicular thyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 20019;9:101292. DOI:10.1016/j.beem.2019.101292
- Takami H, Ito Y, Okamoto T, Onoda N, Noguchi H, Yoshida A. Revisiting the Guidelines Issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: A Gradual Move Towards Consensus Between Japanese and Western Practice in the Management of Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. 2014;38:2002-10. DOI 10.1007/s00268-014-2498-y
- Yu Q, Liu K, Xie C, Ma D, Wu Y, Jiang H, et al. Development and validation of a preoperative prediction model for follicular thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol*. 2019;91:348-55.

Tratamiento posquirúrgico y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

E. Navarro González

Introducción

Herramientas para la estadificación de riesgo

*Riesgo de mortalidad por cáncer
diferenciado de tiroides*

*Riesgo de recurrencia del cáncer
diferenciado de tiroides*

Estadificación dinámica de riesgo

Tratamiento con radioyodo

Indicación del tratamiento con I-131

Dosis de I-131

Seguimiento inicial y a largo plazo

*Exploraciones utilizadas en el seguimiento
del cáncer diferenciado de tiroides*

Seguimiento a medio y largo plazo

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es un tumor, en general, de buen pronóstico y con una supervivencia del 98 % a los 5 años, por ello las recomendaciones actuales de tratamiento y seguimiento abogan por terapias y vigilancia menos agresivas, que se determinarán fundamentalmente según el riesgo de mortalidad y recurrencia de cada tumor en cada paciente. Este cambio de filosofía ha quedado bien reflejado en las últimas guías de la American Thyroid Association (ATA) del año 2015.

Por tanto, después de la cirugía, en primer lugar ha de evaluarse el riesgo de mortalidad y recurrencia, valorando para ello factores clínicos, datos de la anatomía patológica definitiva y nivel de tiroglobulina (Tg) posquirúrgica. Una vez clasificado el paciente en su nivel de riesgo correspondiente, ha de valorarse la indicación y la dosis de la terapia complementaria con radioyodo y como último paso ha de definirse el seguimiento a medio y largo plazo.

HERRAMIENTAS PARA LA ESTADIFICACIÓN DE RIESGO

Las herramientas de estadificación de riesgo pretenden definir y separar el pequeño subconjunto de pacientes que requieren mayor atención e intensificación en su tratamiento y seguimiento de aquellos para los que sería apropiado un enfoque más ligero. Hay diferentes clasificaciones de riesgo, cada una de las cuales tiene un objetivo distinto y no son incompatibles, ni sustituibles entre ellas, por lo que se precisa la evaluación de todas.

Riesgo de mortalidad por cáncer diferenciado de tiroides

Para estimar el riesgo de mortalidad específica se utiliza el sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) que valora la edad, el tamaño tumoral, la presencia y localización de las metástasis ganglionares y la presencia o no de metástasis a distancia. En el año 2016 se publicó la 8.^a edición de este sistema (Tabla 5.1), que introduce varios cambios con respecto a la previa con el fin de mejorar la capacidad para identificar la minoría (5-10 %) de pacientes con CDT en estadios III y IV, que son los que tienen un riesgo sustancial de morir de cáncer. En el estadio I la supervivencia a 10 años es del 98-100 %, pero va reduciéndose paulatinamente al aumentar el estadio y es del 85-95 % para el estadio II, del 60-70 % para el estadio III y < 50 % para el estadio IV. Por ello, en esta edición se elevó el umbral de edad de 45 a 55 años, la extensión extratiroidea microscópica se clasificó como T2 (en lugar de T3) y la presencia de adenopatías en compartimento central y lateral también se ha rebajado al estadio II. Se espera que esta 8.^a edición disminuya el estadio de aproximadamente un tercio de los pacientes con CDT, y se ha confirmado la mayor precisión del nuevo sistema para la predicción de la mortalidad relacionada con la enfermedad en varias series retrospectivas.

TABLA 5.1
AJCC/TNM STAGING SYSTEM (8.ª ed)

<i>T</i>	<i>Criterio</i>	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado	
T1	Tumor < 2 cm y limitado a tiroides:	
T1a	– Tumor < 1 cm	
T1b	– Tumor > 1 cm y < 2 cm	
T2	Tumor > 2 cm y < 4 cm y limitado a tiroides	
T3	Tumor > 4 cm limitado a tiroides o extensión intratiroidea limitada únicamente a músculos peritiroideos:	
T3a	– Tumor > 4 limitado a tiroides	
T3b	– Tumor de cualquier tamaño con invasión de músculos peritiroideos	
T4	Extensión extratiroidea:	
4a	– Cualquier tamaño con invasión de tejido blando, laringe, tráquea, esófago o no recurrente	
T4b	– Cualquier tamaño con invasión de la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastínicos	
<i>N</i>	<i>Criterio</i>	
Nx	No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales	
N0	No hay evidencia de metástasis linfática locorregional	
N1	Metástasis linfáticas locorregionales:	
N1a	– N1 en niveles VI o VII (pretraqueal y paratraqueal, prelaríngeo o mediastino superior) unilateral o bilateral	
N1b	– N1 unilateral, contralateral o bilateral en niveles I, II, III, IV, V o retrofaríngeo	
<i>M</i>	<i>Criterio</i>	
M0	No metástasis a distancia	
M1	Presencia de metástasis a distancia	
<i>Estadios</i>	<i>< 55 años</i>	<i>> 55 años</i>
I	Cualquier T, cualquier N y M0	T1a/b y T2, Nx/N0 y M0
II	Cualquier T, cualquier N y M1	T1a/b y T2, N1a/b y M0 T3a/b, cualquier N y M0
III		T4a, cualquier N y M0
IV a		T4b, cualquier N y M0
IV b		Cualquier T, cualquier N y M1

El riesgo de recurrencia se basa en características del tumor, como el tamaño, la variante histológica, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, la presencia de extensión extratiroidea o el tamaño de las metástasis en los ganglios linfáticos o su número.

Riesgo de recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides

Así como la mortalidad por CDT es baja, la persistencia o recurrencia es más frecuente; se estima que el riesgo de persistencia es del 7-28 % y el riesgo de recurrencia del 0,2-1,4 %. Por este motivo, la ATA, ya en 2009 y 2015 estableció una clasificación de riesgo en dividida en tres categorías (bajo, intermedio y alto riesgo), de forma que la probabilidad de recurrencia estructural en pacientes sin enfermedad macroscópica identificable tras la cirugía será aproximadamente $\leq 5\%$ para pacientes de bajo riesgo, de 5-20 % en pacientes de riesgo intermedio y $> 20\%$ en pacientes de alto riesgo.

El establecimiento de este riesgo de recurrencia se basa en características del tumor (Tabla 5.2), como son el tamaño, la variante histológica, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, la presencia de extensión extratiroidea (al tejido blando peritiroideo), el tamaño de las metástasis en los ganglios linfáticos ($\leq 2\text{ mm}$, $> 2\text{ mm}$ o $\geq 3\text{ cm}$) y su número (< 5 o > 5). Con respecto al tipo histológico hay una nueva clasificación de WHO del año 2017 en la que se reconocen 4 tipos histológicos de CDT: carcinoma papilar clásico y sus variantes (CPT), carcinoma folicular (CFT), carcinoma oncocítico y carcinoma de tiroides pobremente diferenciado (CTPD), de estas algunas variantes de CPT como la de células altas o *hobnail* tienen un comportamiento más agresivo y el CTPD es un tumor más agresivo con alto riesgo de recurrencia y supervivencia a los 10 años del 46 %.

TABLA 5.2

RIESGO DE RECURRENCIA (ATA, 2016)

<p><i>Bajo riesgo</i> ($< 5\%$)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de metástasis locales o a distancia - Resección macroscópica completa - No invasión locorregional de tejidos o estructuras - Ausencia de invasión vascular - Ausencia de histología agresiva (células altas, células columnares, células <i>hobnail</i>) - NO o N1 micrometástasis (< 5 metástasis ganglionares de tamaño $< 2\text{ mm}$) - No captación fuera del tiroides tras I-131 (si se realiza ablación) - Variante folicular de carcinoma papilar encapsulado - Carcinoma folicular con invasión capsular sin invasión vascular o con mínima invasión vascular (< 4 focos)
<p><i>Riesgo intermedio</i> ($> 5-20\%$)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos - Histología agresiva - Carcinoma papilar con invasión vascular - Presencia de ganglios linfáticos clínicamente evidentes $< 3\text{ cm}$ o > 5 micrometástasis ($< 2\text{ mm}$) - Carcinoma papilar multifocal con mutación <i>BRAF V600E</i> positiva - Captación cervical fuera del lecho tiroideo tras ablación

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 5.2 (CONT.)
RIESGO DE RECURRENCIA (ATA, 2016)

<i>Alto riesgo</i> (> 20 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Invasión macroscópica de tejido peritiroideo y/o estructuras cervicales - Metástasis ganglionares > 3 cm o con invasión extranodal - Resección incompleta del tumor - Metástasis a distancia - Cáncer folicular con invasión vascular extensa - Carcinoma poco diferenciado - Niveles de tiroglobulina posoperatoria sugestivos de metástasis a distancia
--------------------------------	--

Puede desempeñar también un importante papel el perfil molecular para identificar pacientes que requieran un seguimiento más intensivo. La mutación más común en el carcinoma papilar es *BRAF* V600E, que se encuentra en el 40-60 % y en ocasiones se puede asociar a hallazgos patológicos más agresivos como multifocalidad, extensión intratiroidea y presencia de metástasis ganglionares, y en algunas series se ha demostrado que se relaciona con mayor mortalidad y, aunque el fenotipo asociado a esta mutación es muy heterogéneo, puede considerarse también como factor de riesgo. Se han descrito también mutaciones en el promotor de *TERT* y lo que sí se ha evidenciado es que la coexistencia de mutaciones de *BRAF* y *TERT* se asocia a peores resultados clínicos en términos de persistencia y recurrencia de enfermedad y a mayor mortalidad.

Estadificación dinámica de riesgo

Ambos sistemas anteriores nos proporcionan pronósticos estáticos, que se definen antes de completar el tratamiento, sin considerar que los pacientes pueden cambiar de pronóstico de riesgo según la respuesta que exista al tratamiento (Figura 5.1), por ello es importante realizar una evaluación dinámica del riesgo que tenga en cuenta las variables asociadas con el tratamiento, y que en absoluto sustituye a las clasificaciones de riesgo iniciales, sino que las mejora y aparece ya considerada en la guía de la American Thyroid Association (ATA) del año 2016. La respuesta al tratamiento ha de evaluarse a los 6-18 meses y debe basarse principalmente en la determinación de Tg y anticuerpos antitiroglobulina (AbTg) y estudios de imagen. En función de estos estudios, se clasifica la respuesta en “excelente” si el estudio de imagen es negativo y la Tg y AbTg son indetectables; es “indeterminada” si la Tg es detectable en niveles bajos o AbTg detectables; es “bioquímicamente incompleta” si Tg es elevada sin anomalías en estudios de imagen, y es “estructuralmente incompleta” si el estudio de imagen muestra focos tumorales (Tabla 5.3).

Una respuesta “excelente” significa que el riesgo de recurrencia en pacientes con bajo riesgo de recurrencia es casi 0, y en pacientes con riesgo intermedio el riesgo de recurrencia es del 1-2 %.

La respuesta al tratamiento ha de evaluarse a los 6-18 meses y debe basarse principalmente en la determinación de Tg y anticuerpos antitiroglobulina y estudios de imagen.

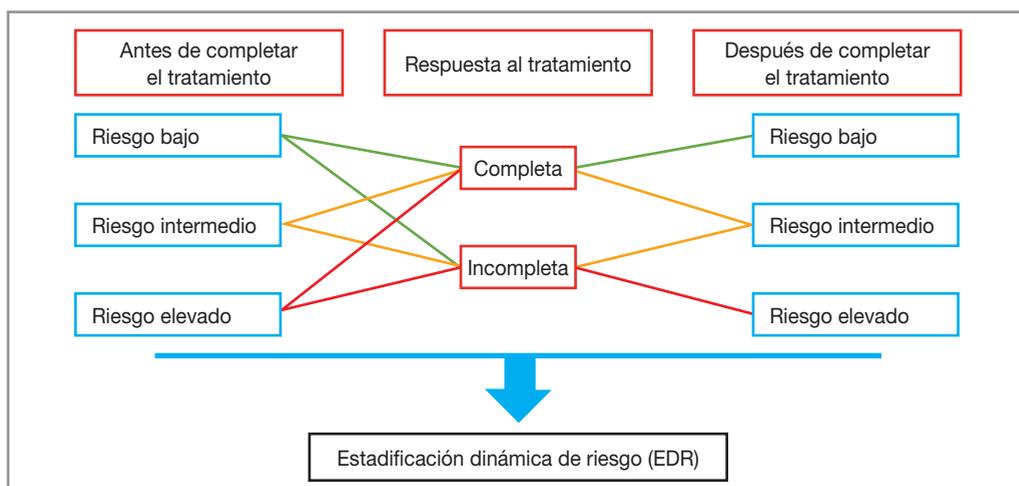


Figura 5.1. Estadificación dinámica de riesgo.

TABLA 5.3
CRITERIOS DE LA ESTADIFICACIÓN DINÁMICA DE RIESGO

Respuesta	Definición de la Guía ATA	Riesgo de recurrencia	Propuesta para pacientes sin I-131	Propuesta para paciente tratados con lobectomía
Respuesta excelente	Tg basal < 0,2 ng/ml o Tg estimulada < 1, AbTg negativos y sin anomalías en estudio de imagen	< 1-4 %	Tg basal < 0,2 ng/ml o Tg estimulada < 2 AbTg negativos y sin anomalías en estudio de imagen	Tg basal < 30 ng/ml estable en el tiempo, AbTg negativos y sin anomalías en estudios de imagen
Respuesta bioquímica incompleta	No anomalías en imagen y Tg basal > 1 o Tg estimulada > 10 o aumento progresivo de AbTg	20 %	No anomalías en imagen y Tg basal > 5 o estimulada > 10 o elevación AbTg	No anomalías en imagen y Tg basal > 30 o elevación progresiva o AbTg con elevación progresiva
Respuesta indeterminada	No hallazgos específicos en imagen y/o Tg basal > 0,2 y > 1, o Tg estimulada > 1 y < 10 o AbTg estables o en descenso progresivo	15-20 %	No hallazgos específicos en imagen y/o Tg basal > 0,2 y > 5 o estimulada > 2 y < 10 o AbTg estables o en descenso progresivo	No hallazgos específicos en imagen y/o AbTg estables o en descenso
Respuesta estructural incompleta	Hallazgos patológicos en estudios de imagen	100 %	Hallazgos patológicos en estudios de imagen	Hallazgos patológicos en estudios de imagen

Algunos estudios indican que los pacientes clasificados como de alto riesgo de recurrencia, pero con respuesta excelente al tratamiento, en realidad tienen una baja tasa de recurrencia.

TRATAMIENTO CON RADIOYODO

Tras la estadificación del riesgo de mortalidad y de recurrencias, cabe decidir si se indica o no el tratamiento con radioyodo, para ello, en primer lugar hay que plantearse si el paciente se beneficia o no de una terapia complementaria con radioyodo y, en caso de que se decida la existencia de beneficio, la siguiente cuestión sería adecuar la dosis a administrar y la forma de hacerlo.

Indicación del tratamiento con I-131

Antes de decidir el tratamiento, se ha de conocer el riesgo de recurrencia y de mortalidad, y el objetivo que nos planteamos con esta terapia. Según el consenso de un grupo de expertos de las principales sociedades científicas de Endocrinología y Medicina Nuclear, reunidos el pasado año, se determinan tres posibles objetivos, recogidos en la tabla 5.4, de la terapia con radioyodo (ablación del remanente, tratamiento adyuvante o tratamiento de enfermedad conocida):

- La *ablación del remanente* pretende destruir restos de tejido tiroideo (presumiblemente benignos) que hayan quedado tras la cirugía, de esta forma se completa la estadificación inicial y se facilita el seguimiento posterior. Aunque no sea el objetivo, se asume que la ablación también puede destruir restos tumorales insospechados. Esta opción sería adecuada en casos de bajo riesgo de recurrencia o en aquellos con riesgo intermedio en los que pensamos que no quedan restos tumorales microscópicos.
- El *tratamiento adyuvante* pretende reducir el riesgo de que el tumor vuelva a aparecer tras la cirugía. La intención aquí por tanto es eliminar depósitos tumorales subclínicos (sospechados pero desconocidos) que puedan estar presentes tras la intervención (asumiendo que también vamos a eliminar los restos sanos). Es decir, se emplea por un riesgo, más que por una enfermedad conocida, por lo que es fundamental estar muy seguros de la probabilidad de recurrencia y de muerte antes de decantarnos por esta opción. Consideraremos la adyuvancia en tumores de riesgo intermedio o alto, y no tiene papel en el bajo riesgo.
- El *tratamiento de la enfermedad conocida* (bioquímica o estructural) tiene como objetivo destruir/reducir focos de enfermedad cuya existencia conocemos. Se aplicará en pacientes de alto riesgo (con metástasis o enfermedad residual macroscópica).

Además de definir el objetivo de la terapia, y antes de decidir el tratamiento, se ha de valorar la estadificación de riesgo, según el cual la ATA establece las siguientes indicaciones de terapia con I-131 tras la cirugía:

- Bajo riesgo con tumores ≤ 1 cm unifocales o multifocales (T1a): terapia no indicada (recomendación fuerte). No se han demostrado los beneficios del tratamiento.

En la actualidad el uso del radioyodo tras la cirugía está en revisión y debe hacerse de manera individualizada.

- Bajo riesgo con tumores > 1 cm (T1b o T2 N0M0): no indicada de rutina (recomendación débil).
- Pacientes de riesgo intermedio (T3 o N1a o N1b M0): considerar radioyodo teniendo en cuenta todos los factores (recomendación débil).
- Pacientes de alto riesgo: terapia indicada (recomendación fuerte).

Internacionalmente no se han aceptado estas recomendaciones en su totalidad y, de hecho, difieren en algunos puntos de las aportadas por otras sociedades científicas.

TABLA 5.4
OBJETIVOS DE LA TERAPIA CON RADIOYODO

<i>Objetivo de la terapia con I-131</i>	<i>Ablación del remanente</i>	<i>Tratamiento adyuvante</i>	<i>Tratamiento de enfermedad conocida</i>
Estadificación inicial	X	X	X
Facilitar el seguimiento	X	X	X
Mejorar la supervivencia		X	X
Disminuir la recurrencia		X	
Mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP)		X	X
Intención curativa		X	X
Intención paliativa			X

Dosis de I-131

También estará en relación con la estadificación del riesgo y con el objetivo que nos planteamos de la terapia con radioyodo.

En pacientes de bajo riesgo de recurrencia la evidencia científica de usar dosis bajas de I-131 (30 mCi) es contundente (si hemos decidido previamente que la ablación tiene un beneficio). Ya en 2015 las guías de la ATA recomendaban emplear preferiblemente 30 mCi, basándose en los resultados de varios ensayos clínicos en los que la tasa de éxito de la ablación era similar cuando se comparaban 30-50 con 100 mCi, ya que el porcentaje de efectos adversos posiblemente es superior con dosis altas de radioyodo. Con posterioridad, se han publicado los resultados de dos grandes ensayos clínicos aleatorizados (ESTIMABL1 y HiLo) que dan solidez a esta recomendación.

Queda una cuestión por resolver en los pacientes de bajo riesgo: ¿aporta beneficios la ablación con 30 mCi, en términos de recurrencia, respecto a no realizarla? Para esclarecer definitivamente este dilema clínico actualmente están en marcha

dos ensayos clínicos de fase III (ESTIMABL2 y LoN trial), en los que se compararán los resultados de ablación con 30 mCi tras rTSH con no ablación en pacientes intervenidos de CDT de bajo riesgo tras 3-5 años desde la aleatorización.

En los pacientes de riesgo intermedio, los estudios prospectivos que comparan dosis bajas con dosis altas de I-131 incluyen una escasa proporción de pacientes de estas características o tienen un periodo de seguimiento corto que no permite unas conclusiones contundentes en este grupo. Según la guía de la ATA, podría considerarse el uso de dosis bajas de I-131 en tumores con características de menor agresividad (extensión extratiroidea microscópica, bajo volumen de metástasis ganglionares y menor tamaño), siempre que el nivel de tiroglobulina posquirúrgica sea bajo (Haugen y cols., 2016). En los pacientes de riesgo intermedio en los que se plantea tratamiento adyuvante, las guías defienden emplear dosis mayores que las de la ablación, pero hasta 150 mCi, aunque habitualmente se emplean dosis entre 75-150 mCi.

En los pacientes con alto riesgo, en los que se pretende tratamiento de enfermedad conocida, las dosis bajas de radioyodo no tienen ningún papel y se recomiendan dosis entre 100-200 mCi.

SEGUIMIENTO INICIAL Y A LARGO PLAZO

Las clasificaciones de riesgo previamente definidas nos permiten optimizar la estrategia de seguimiento del paciente, tanto en el tipo de exploraciones que se han de realizar como en su periodicidad, y también definir el objetivo de la supresión de TSH, de forma que se pueda personalizar el tratamiento y realizar un seguimiento más estricto solo en aquellos casos de pacientes con mayor riesgo de recurrencia y un seguimiento menos estricto a pacientes con menor riesgo de recurrencia, con el fin de optimizar recursos y reducir el impacto emocional.

Exploraciones utilizadas en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

Determinación de tiroglobulina plasmática

Se conoce desde hace años que los niveles de tiroglobulina (Tg) son un marcador muy sensible de la presencia de tejido tiroideo, tanto en el normal como en el tejido tumoral, y es de utilidad para la valoración de la situación tras la cirugía y para el seguimiento a largo plazo. En la valoración posquirúrgica se ha confirmado que puede ayudar en la definición de enfermedad persistente y ser predictora de recurrencia potencial, aunque los niveles de corte para ello no están claramente definidos. En el seguimiento a largo plazo, el nivel de corte basal actualmente está determinado en 0,2-0,3 ng/ml, que parece tener la mayor especificidad y sensibilidad para detectar enfermedad persistente (Haugen y cols., 2016). Dado que hay una falta de estandarización entre los diferentes ensayos, la Tg siempre debe medirse utilizando el mismo método y puede evaluarse con ensayos clási-

cos (sensibilidad funcional ~ 1 ng/ml) o con ensayos ultrasensibles (sensibilidad funcional ~ 0,1-0,2 ng/ml). La disponibilidad de ensayos ultrasensibles de Tg parece que podría eliminar la necesidad de la estimulación con TSH.

La determinación de Tg siempre ha de ir acompañada de la determinación de anticuerpos antitiroglobulina (AbTg), ya que la presencia de estos puede interferir en la medición de la Tg y los resultados no pueden ser adecuadamente interpretados, pues puede dar lugar a falsos positivos y a falsos negativos.

La guía ATA recomienda la determinación de Tg y AbTg con una periodicidad que se establece en relación con el nivel de riesgo de recurrencia.

La mayoría de las recurrencias o persistencias de enfermedad se localizan en la región cervical y son detectables mediante la ecografía.

Ecografía cervical

La mayoría de las recurrencias o persistencias de enfermedad se localizan en la región cervical. La ecografía cervical es una técnica de imagen muy sensible para la detección de ganglios linfáticos cervicales y se han definido en la guía de la European Thyroid Association una serie de características morfológicas de sospecha de malignidad, como son la presencia de microcalcificaciones (tiene un valor predictivo del 88-100 %), la apariencia parcialmente quística (valor predictivo

positivo del 77-100 %), el incremento de la vascularización (valor predictivo del 77-80 %), parénquima hiperecogénico similar al del tejido tiroideo (valor predictivo del 66-96 %), y otras, como la ausencia de hilio o el aspecto redondeado, se consideran como indeterminadas por tener valores predictivos más bajos (60 %).

Por otra parte, la ecografía cervical además de la localización e identificación de las adenopatías sospechosas permite la punción aspiración, tanto para estudio citológico como para determinación de Tg en el aspirado. En la guía de la ATA se recomienda la realización de ecografía cervical a los 6-12 meses de la intervención y posteriormente de forma periódica dependiendo del riesgo de recurrencia y de los niveles de Tg.

Rastreo con I-131

Hace algunos años la realización de rastreos periódicos con I-131 era la piedra angular en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides, pero, desde la introducción y mejora de la ecografía cervical y el perfeccionamiento de las técnicas de laboratorio, el rastreo con I-131 tiene un escaso papel en el seguimiento de estos pacientes y varios estudios retrospectivos demuestran que no mejora la detección de recurrencias. Las guías refieren que puede ser de utilidad para los pacientes de alto riesgo o en los casos de persistencia de enfermedad.

Otros estudios de imagen

El estudio mediante PET con ¹⁸FDG se indica en los casos con Tg elevada (generalmente > 10 ng/ml) y sin captación de I-131, para realizar la estadificación

inicial en tumores poco diferenciados, como herramienta pronóstica en pacientes con enfermedad metastásica para identificar lesiones o pacientes con mayor riesgo de progresión rápida, en los casos de elevación progresiva de AbTg (en ausencia de anomalías en ecografía cervical) y como evaluación de respuesta a la terapia sistémica en casos de enfermedad metastásica o invasiva.

El estudio de cuello y de la parte superior del tórax mediante TC con contraste debe considerarse en el contexto de enfermedad ganglionar recurrente voluminosa y extensa, en la evaluación de posible enfermedad invasiva para una correcta evaluación del tracto aerodigestivo o para evaluación de la progresión de la enfermedad (según criterios RECIST) o evaluación de la respuesta a terapia sistémica.

SEGUIMIENTO A MEDIO Y LARGO PLAZO

En las guías no hay unas recomendaciones claras y directas y hay variabilidad en las indicadas en cada una de ellas, por lo que los protocolos de seguimiento difieren ampliamente y están influenciados por los recursos locales y preferencias institucionales y/o profesionales, pero lo que sí está establecido es que el tipo de seguimiento ha de ser diferente tanto en función del riesgo de recurrencia inicial como en función de la estadificación dinámica de riesgo.

Así, en los 2 primeros años se considera fundamentalmente el riesgo inicial de recurrencia y se recomienda:

- En CDT de *bajo riesgo* se pretende en estos 2 primeros años verificar que el paciente está en respuesta excelente, por ello se recomienda: control de Tg y AbTg cada 6-12 meses, ecografía cervical anual, mantener TSH de 0,5-1,5 mU/l.
- En CDT de *riesgo intermedio* se pretende identificar al 70 % de los pacientes que no entrarán en remisión, por ello se recomienda control de Tg y AbTg cada 6 meses, ecografía cervical cada 6 meses, TC o rastreo con I-131 opcional según evolución y mantener TSH con valores de 0,1-0,5 mU/l.
- En CDT de *alto riesgo* el objetivo sería valorar la respuesta inicial y la evolución del paciente, por lo que en este caso la planificación ha de realizarse de forma individualizada, en función de las características de cada paciente, y se recomienda mantener unos niveles de TSH de 0,1 mU/l.

Una vez comprobada la respuesta a la terapia inicial tras estos primeros 2 años de seguimiento, el paciente está ya bien definido según la estadificación dinámica de riesgo en una de las cuatro categorías de respuesta excelente, indeterminada, bioquímica incompleta o estructural incompleta, en función de lo cual se establecerá el plan de seguimiento y tratamiento.

Los pacientes de bajo riesgo de recurrencia y respuesta excelente al tratamiento tienen una mediana de recurrencia según los diferentes estudios del 1,5 %, por lo que su seguimiento puede limitarse a control de Tg y AbTg cada 12 meses, sin que se recomiende la realización de ecografía cervical, ni otras técnicas de imagen y se recomienda que se mantenga la TSH en niveles de 0,5-2 mU/l, aunque esto difiere de unas guías a otras. En los casos de riesgo intermedio y respuesta excelente hay propuestas que recomiendan ecografía cervical cada 3-5 años hasta los 10 primeros años (Figura 5.2). En los pacientes de alto riesgo de recidivas y respuesta excelente,

se ha referido un riesgo de recurrencia del 14 %, por lo que se recomienda control de Tg y AbTg cada 6-12 meses y ecografía cervical cada 6-12 meses (Figura 5.3), en caso de comprobarse elevación de Tg se indicaría PET ¹⁸FDG.

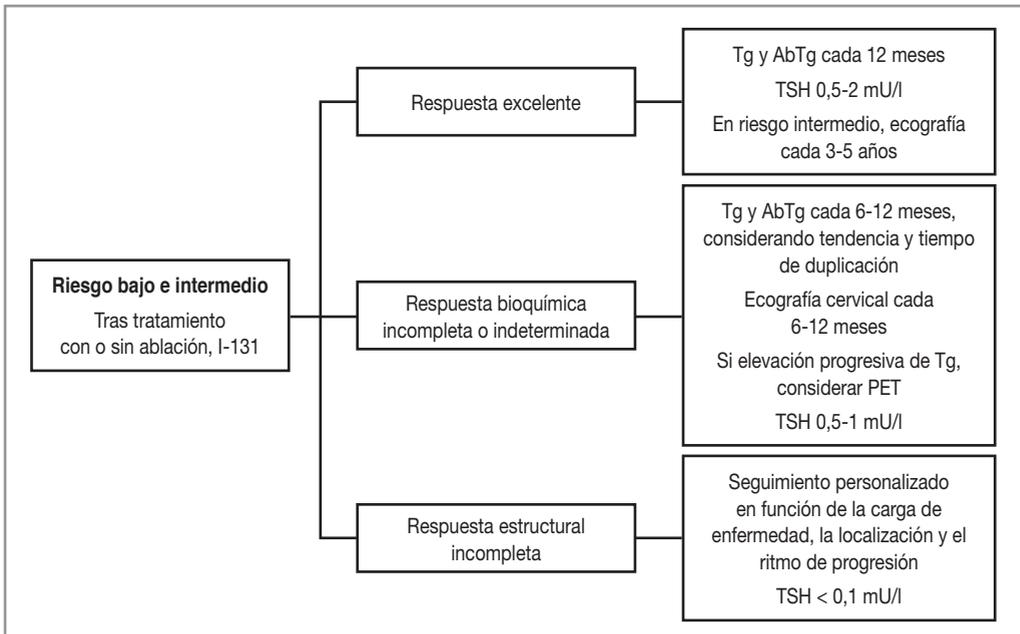


Figura 5.2. Seguimiento a largo plazo de los pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio de recurrencia.

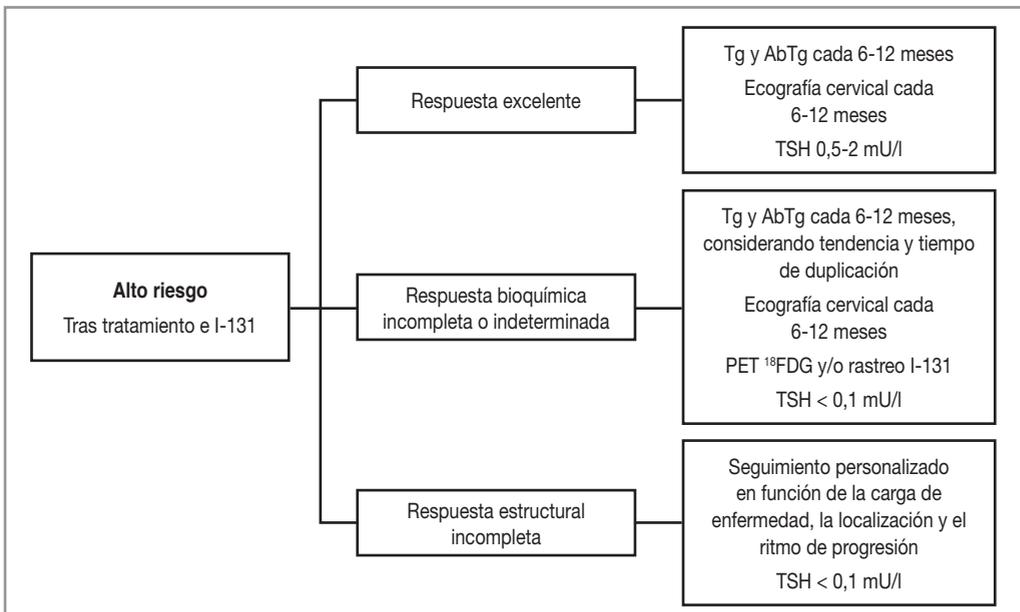


Figura 5.3. Seguimiento a largo plazo en pacientes con alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con respuesta bioquímica incompleta requieren control de Tg y AbTg inicialmente seriados, ya que un único control de Tg no refleja necesariamente la presencia de enfermedad, por lo que se recomienda control cada 6 meses. Si la cifra permanece estable o en descenso, es indicativo de muy posible remisión, por lo que se precisa control periódico de Tg y AbTg cada 12 meses y ecografía cervical cada 2-3 años y se recomienda mantener niveles de TSH de 0,5-1 ng/ml. Si los niveles de Tg aumentan progresivamente, es altamente sospechoso de persistencia o recurrencia de enfermedad, por lo que en este caso hay que individualizar el plan de visitas y las técnicas de imagen a realizar (ecografía cervical, PET con ^{18}F FDG, rastreo con I-131 y/o TC) en función de la cifra de Tg, considerando además su velocidad de incremento (tiempo de duplicación de Tg), ya que una duplicación en los valores de Tg en menos de 12 meses se ha relacionado con recurrencia y peor pronóstico (Figura 5.2). Si se trata de pacientes con alto riesgo, se recomienda ecografía cervical cada 6-12 meses y PET ^{18}F FDG y, en caso de negatividad de este, se recomienda rastreo con I-131 (Figura 5.3).

En caso de respuesta indeterminada que se observa en el 12-23 % de los pacientes de bajo riesgo y de riesgo indeterminado, no está probada la importancia que tiene la detección de esos bajos niveles de Tg y puede ser de ayuda en estos casos la determinación de Tg estimulada; si el incremento tras la estimulación es mínimo (< 2 ng/ml), probablemente se normalizará espontáneamente con el tiempo; en caso de incrementos > 2 ng/ml es más probable que se trate de una enfermedad persistente. En estos casos se recomienda seguimiento periódico con Tg y AbTg cada 6-12 meses y estudio de imagen preferentemente ecografía cervical cada 6-12 meses, manteniendo un nivel de TSH de 0,5-1 mU/l. Es importante también evaluar la velocidad de incremento en los valores de Tg y de AbTg (Figura 5.2).

Si hay una respuesta estructural incompleta, las estrategias para su manejo han de tener en cuenta la carga de la enfermedad, su localización y el ritmo de progresión. En función de estos parámetros y de forma personalizada, se decidirán las exploraciones morfológicas que se han de realizar, su periodicidad y la actitud terapéutica que se debe tomar; se recomienda en este caso mantener niveles de TSH $< 0,1$ mU/l.

BIBLIOGRAFÍA

- Amin MG. AJCC Cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2016.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated Thyroid cancer-what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):538-51.
- Leenhardt, L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2:147-59.

- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of tumours of endocrine organs. IARC: Lyon; 2017.
- Muros MA, Mitjavila M, Estorch M, Lecumberri B, Navarro E. Utilidad de la 18F-FDG PET/TC en el cáncer de tiroides. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(3):186-92.
- Nabham F, Ringel M. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(2):R13-R26.
- Shen, X, Zhu G, Liu R, Viola D, Elisei R, Puxeddu E, et al. Patient age-associated mortality risk is differentiated by BRAF V600E status in papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:438-45.
- Tarasova V, Tuttle M. A Risk-adapted Approach to Follow-up in Differentiated Thyroid Cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2016 Jan;28;7(1).
- Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid.* 2019;29(4):461-70.
- Xing, M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. Bishop J BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol.* 2014;32:2718-26.

Manejo de la enfermedad metastásica yodorrrefractaria

T. Alonso Gordo

Introducción

**Carcinoma diferenciado de tiroides:
biología molecular**

Definición de la refractariedad al radioyodo

**Fármacos aprobados en CDT. Ensayos clínicos
de fase III: DECISION y SELECT**

**Otras estrategias terapéuticas: últimos avances
y ensayos clínicos en marcha en el tratamiento
de pacientes con CPT**

Restauración de la avidéz por el radioyodo

Terapia molecular dirigida

Inmunogenicidad

Cáncer medular de tiroides: biología molecular

**Fármacos aprobados en CMT. Ensayos clínicos
de fase III: ZETA y EXAM**

**Nuevos fármacos para CMT. Ensayos clínicos
en marcha en el tratamiento del CMT**

Carcinoma anaplásico de tiroides

Conclusiones

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides supone aproximadamente el 2 % de los tumores diagnosticados en el adulto. Desde el punto de vista histológico, se diferencian tres grandes grupos: carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), que se desarrollan a partir de las células foliculares tiroideas (80 % papilares, 11 % foliculares y 3 % células de Hürthle); medulares, que se desarrollan a partir de las células C del tiroides y que constituyen en torno al 4%, y anaplásicos de tiroides, que se desarrollan generalmente a partir de una acumulación de alteraciones genéticas a partir de un CDT o *de novo* y que tan solo suponen un 2 % del global de tumores tiroideos. En este capítulo nos centraremos en los principales aspectos del manejo sistémico de la enfermedad metastásica, cuyos avances han sido posibles gracias a la disponibilidad de dianas terapéuticas capaces de inhibir vías de señalización oncogénica relevantes en los tumores tiroideos y que de forma drástica han sido capaces de modificar la historia natural de esta enfermedad.

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES: BIOLOGÍA MOLECULAR

Hasta dos tercios de los pacientes con enfermedad metastásica que no alcanzan una respuesta completa llegan a presentar criterios de refractariedad al radioyodo. En este contexto, se han desarrollado, gracias al conocimiento de la biología molecular subyacente, nuevos fármacos capaces de incrementar la supervivencia de estos pacientes. Así, sorafenib y lenvatinib han sido aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) refractario a radioyodo localmente avanzado irreseccable o metastásico.

Para poder entender los mecanismos implicados en la refractariedad al radioyodo, en los últimos años se han llevado a cabo grandes avances en el estudio de la biología molecular de estos tumores para compendiar esta transformación. Así, la actual aportación del proyecto del TCGA en el cáncer de tiroides es la descripción molecular de casi 500 tumores papilares de tiroides. Existen dos vías oncogénicas relevantes en el CDT: *RAS/RAF/MAPK* y *PI3K/AKT/mTOR* (Figura 6.1), debido a su implicación en la supervivencia, proliferación, diferenciación y motilidad.

La vía de *RAS/RAF/MAPK* se encuentra sobreactivada a través de la alteración genética en distintos puntos. Por un lado, se considera que alteraciones en *RAS* se relacionan significativamente con una peor supervivencia en el CDT ($p < 0,001$). Dentro de esta misma vía se encuentra *BRAF*, cuya mutación, V600E, se ha identificado en relación con el tamaño tumoral (OR [odds ratio] 1,57; 95 % IC [intervalo de confianza] 1,29-1,92), la infiltración de ganglios linfáticos (OR 1,72; 95 % IC 1,53-1,94), extensión extratiroidea (OR 2,60; 95 % IC 2,27-2,99) o un estadio avanzado (OR 1,82; 95 % IC 1,58-2,10), además de con la recurrencia tumoral y la falta de respuesta al tratamiento con radioyodo. Igualmente, el reordenamiento de *RET/PTC* también se encuentra implicado en la activación de la vía de las *MAPK*. Y es que, gracias a los datos de The Cancer Genome Atlas (TCGA) del CPT, donde se analizaron 496 muestras tumorales,

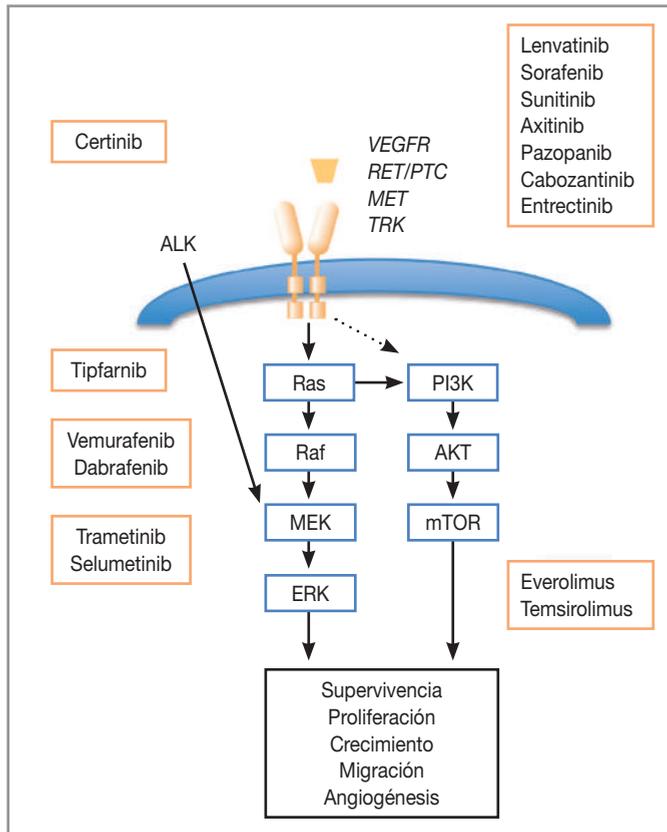


Figura 6.1. Principales vías de señalización intracelular implicadas en la progresión tumoral y potenciales dianas para el desarrollo de nuevos tratamientos en el CDT.

se establecen dos subgrupos tumorales entre aquellos que conducen a través de alteraciones en *BRAF*, con reducción de la expresión de genes relacionados con el metabolismo del yodo, favoreciendo un fenotipo refractario a radioyodo, o a través de *RAS*, que responde a la retroalimentación negativa de ERK con una activación menos relevante de *MAPK 5*.

Por otro lado, la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR se relaciona con una progresiva desdiferenciación: pierde la capacidad de señalización a través de TSH y se incrementan las señales intracelulares a través de PI3K. Otras alteraciones implicadas en la progresión del CPT son la sobreexpresión de receptores de tirosina quinasa (RTK) como EGFR, VEGFR, FGFR, IGF-1R, KIT, MET, alteraciones en TERT, EIF1AX (implicada en la traducción proteica) o PPM1D y CHEK2 (implicados en la reparación del ADN), el reordenamiento de PAX8/PPAR γ (en la variante folicular) o la señalización a

Sorafenib y lenvatinib han sido aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) refractario a radioyodo localmente avanzado irreseccable o metastásico.

través de la vía Wnt/ β -catenin. En conclusión, en el CPT se ha identificado un perfil mutacional caracterizado principalmente por las siguientes alteraciones: *BRAF* (40-60 %), *RAS* (10-20 %, principalmente *NRAS*), *RET/PTC* (10-20 %), amplificación *PI3KCA* (16 %) y *TRK* (< 5 %).

DEFINICIÓN DE LA REFRACTARIEDAD AL RADIOYODO

La correcta identificación de esta situación clínica en los pacientes con un CDT resulta clave, ya que el abordaje terapéutico es completamente diferente. La definición de refractariedad al radioyodo se ha ido modificando en los últimos años gracias a la incorporación de nuevas pruebas diagnósticas y tratamientos eficaces. Las definiciones aceptadas y que intentan integrar la heterogeneidad del CDT se presentan en la tabla 6.1.

TABLA 6.1 DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD REFRACTARIA AL RADIOYODO
Ausencia de captación inicial de radioyodo de las lesiones metastásicas
Ausencia de captación de radioyodo en las lesiones metastásicas tras el tratamiento con radioyodo
Presencia de captación de radioyodo en unas lesiones metastásicas, pero ausencia de captación en otras lesiones
Progresión tumoral, a pesar de la captación de radioyodo de todas las lesiones
Situaciones más controvertidas: alta captación por FDG, histología agresiva, persistencia de enfermedad a pesar de varios ciclos de radioyodo

Uno de los principales retos en el tratamiento del CDT refractario al radioyodo es la selección adecuada de los pacientes candidatos a iniciar un tratamiento, ya que existe una importante heterogeneidad tumoral dentro de un mismo contexto clínico. Debido a la toxicidad relacionada con estos fármacos y a que, una vez iniciados, se mantienen mientras exista respuesta tumoral y buena tolerancia, se recomienda que el momento de inicio de los tratamientos sistémicos sea en pacientes con enfermedad metastásica con un tamaño de 1-2 cm y en presencia de progresión tumoral.

FÁRMACOS APROBADOS EN CDT. ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE III: DECISION Y SELECT

El mejor conocimiento de la biología molecular del CDT ha permitido el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas eficaces en el contexto de la enfermedad refractaria al radioyodo. El primer fármaco que demostró un beneficio en supervivencia fue sorafenib, un inhibidor multiquinasa de *RET*, *VEGFR1-3*, *Flt-3*, *KIT* y *CRAF/BRAF*. Basándose en la prometedora actividad demostrada en ensayos clínicos de fase II, se desarrolla el estudio DECISION de fase III aleatorizado,

doble ciego y controlado con placebo que incluye 417 pacientes (57 % CPT). En el momento de la progresión tumoral, a discreción del investigador, se podía ofrecer a los pacientes el cambio a sorafenib. El estudio alcanza el primer objetivo de supervivencia libre de progresión (SLP), que es de 10,8 meses para el brazo de sorafenib a la dosis de 400 mg/12 horas frente a 5,8 meses para el brazo de placebo (HR: 0,59; 95 % IC: 0,45-0,76; $p < 0,0001$). Este beneficio se observó en todos los subgrupos analizados (edad, sexo, subtipo histológico, localización metastásica, captación de fluorodesoxiglucosa (FDG), tamaño tumoral o dosis total de I-131 recibido). La tasa de respuesta fue del 12,2 % para el brazo de sorafenib frente al 0,5 % para el brazo de placebo. Los datos de supervivencia global (SG), debido al *crossover* permitido, son difíciles de alcanzar, ya que el 71 % de los pacientes aleatorizados a la rama de placebo recibieron posteriormente sorafenib. Además, se realizó un análisis de acuerdo con el estado mutacional de *BRAF* o *RAS* y se identificó que existía un beneficio con sorafenib frente a placebo, independientemente del estado mutacional. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados con sorafenib fueron: síndrome de mano pie, diarrea, fatiga, eritema cutáneo, pérdida de peso o hipertensión. Este estudio llevó a la aprobación de sorafenib en noviembre de 2013 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico refractario a radioyodo.

El segundo fármaco aprobado es lenvatinib, un inhibidor de *VEGFR1-3*, *FGFR1-4*, *PDGFR* alfa, *KIT* y *RET*. La capacidad de inhibición de *FGFR* lo convierte en un fármaco activo frente a mecanismos de progresión tumoral o de resistencia a otros antiangiogénicos. El estudio SELECT es el estudio de fase III que incluyó a 392 pacientes con un CDT refractario a radioyodo en progresión que fueron aleatorizados a recibir lenvatinib 24 mg/día ($n = 261$) o placebo ($n = 131$). Los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con un agente inhibidor de *VEGFR* ($n = 93$). El estudio cumple con su objetivo primario de SLP, que es de 18,3 meses para el brazo de lenvatinib frente a 3,6 meses para el brazo de placebo (HR: 0,21; 95 % IC: 0,14-0,31; $p < 0,001$). La tasa de respuesta fue del 65 % para los pacientes tratados con lenvatinib frente al 1,5 % para la rama placebo ($p < 0,001$). Estos resultados llevaron a la aprobación del fármaco por la FDA en febrero de 2015 para pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico en progresión y refractario a radioyodo. Los efectos secundarios reportados con un grado ≥ 3 fueron hipertensión, proteinuria, pérdida de peso, fatiga y diarrea.

OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS: ÚLTIMOS AVANCES Y ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CPT

(Tablas 6.2 y 6.3)

Restauración de la avidéz por el radioyodo

Uno de los mecanismos que se está evaluando para el tratamiento de pacientes refractarios al radioyodo es la restauración de la avidéz por el radioyodo, ya

Uno de los mecanismos que se está evaluando para el tratamiento de pacientes refractarios al radioyodo es la restauración de la avidéz por el radioyodo, relacionado con la activación de la vía de las MAPK.

que este contexto clínico se relaciona con la activación de la vía de las MAPK, principalmente a través de la mutación de *BRAFV600E*. Se ha sugerido que esta situación está mediada a través de TGFb y de la activación de smad4, que conduce finalmente a la expresión de proteínas funcionales tiroideas como NIS y TPO. Los primeros estudios se han realizado con inhibidores de *MEK* como selumetinib. A través de un estudio de fase II, que era una prueba de concepto, se trataron 20 pacientes, incluyendo CPT, eran evaluados con PET-TC utilizando I-124 para poder cuantificar la captación de yodo antes y después del selumetinib y predecir la dosis que podrían recibir de I-131. Doce pacientes mostraron un incremento en la captación de I-124 y, de ellos, 8 alcanzaron el umbral para poder ser tratados con I-131, con cinco respuestas parciales confirmadas (todos los pacientes con mutación en *NRAS* respondieron al selumetinib como para proceder a la administración de I-131 y solo 1 en el grupo de los pacientes con mutación en *BRAF*).

TABLA 6.2
RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE FASE II MÁS RELEVANTES DE FÁRMACOS EN CDT

Fármaco	Estudio	Población	N.º de pacientes	Dosis	Tasa de respuesta (%)	SLP (meses)
Axitinib	Fase II	CDT (60) CMT (11)	71	5 mg/12 h	45	18
Motesanib	Fase II	CDT	93	125 mg/24 h x 48 semanas/ DP/toxicidad	49	10
Pazopanib	Fase II	CDT	39	800 mg/24 h	49	11,7
Cabozantinib	Fase II	CDT	15	140 mg/24 h	53	No alcanzada
Sunitinib	Fase II	CDT (28) CMT (7)	35	37,5 mg/24 h continuamente	80	12,8
Vemurafenib	Fase II	CDT	51	960 mg 2 veces al día	38,5	Cohorte 1: 16,5 Cohorte 2: 8,9

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; CMT: cáncer medular de tiroides; DP: disease progression. SLP: supervivencia libre de progresión.

Otro estudio de similar diseño se llevó a cabo con dabrafenib en 10 pacientes con mutación en *BRAF* y se identificó un incremento de la captación de radioyodo en 6 pacientes y respuesta parcial tras el tratamiento con I-131 en 2 pacientes. La diferente respuesta a esta estrategia terapéutica nos devuelve al proyecto del TCGA, donde se demostraba un fenotipo diferente entre dos subtipos: el conducido por mutaciones en *RAS*, que mantenía un perfil de expresión génica relacionada con el funcionamiento tiroideo, y el conducido por alteraciones en *BRAF*, con un espectro mayor de expresión génica, y se describieron otros mecanismos de escape que pueden estar afectando a la falta de respuesta y persistencia de activación de esta vía y donde es probable que hubiera que plantear una estrategia terapéutica diferente.

TABLA 6.3
ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CDT

<i>Fármaco</i>	<i>Diseño</i>	<i>Población</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>NCT identificador</i>
Apatinib	Fase III	CDT resistente a radioyodo	SLP	NCT03048877
Donafenib	Fase III	CDT resistente a radioyodo	SLP	NCT03602495
Ciclofosfamida + sirolimus	Fase II	CDT resistente a radioyodo	ORR	NCT03099356
Cabozantinib	Fase III	CDT resistente a radioyodo	SLP	NCT00704730
Cabozantinib + nivolumab + ipilimumab	Fase II	CDT resistente a radioyodo	ORR	NCT03914300
Trametinib y dabrafenib	Fase II	CDT con mutación de RAS o BRAF V600E	SLP	NCT01788982
Lenvatinib y pembrolizumab	Fase II	CDT	ORR	NCT02973997
Everolimus y lenvatinib	Fase II	CDT en progresión a lenvatinib en monoterapia	SLP	NCT03139747
Sulfatinib	Fase II	CDT	ORR	NCT02614495
Durvalumab + tremelimumab (DUTHY)	Fase II	CDT	ORR	NCT03753919
<i>CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; ORR: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión.</i>				

Terapia molecular dirigida

Los dos fármacos aprobados en el tratamiento del CDT, sorafenib y lenvatinib, comparten su implicación en la angiogénesis tumoral a través de la inhibición de *VEGF/VEGFR*. Y es que el bloqueo de esta vía se ha evaluado con otros fármacos a través de estudios de fase II con resultados prometedores y un estudio de fase III con vandetanib, aunque este último no alcanzó su objetivo primario de SLP. Actualmente se está llevando a cabo un estudio de fase III con cabozantinib en pacientes refractarios al menos a un TKI.

¿Qué dianas terapéuticas se están evaluando para incrementar las opciones terapéuticas de los pacientes con CDT? Ya sabemos que un porcentaje importante de pacientes con CPT tiene mutación en *BRAF*, por lo que existe un racional biológico para el estudio de fármacos que lo inhiben. En este sentido, se ha evaluado el tratamiento con vemurafenib (inhibidor de *BRAF*) en un ensayo clínico de fase II, en el que se incluyeron 51 pacientes y se dividieron en dos cohortes en función de si habían recibido previamente un tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (ITK). En la cohorte 1 (pacientes sin tratamiento previo con otros ITK), el vemurafenib ha demostrado beneficio en tasa de respuesta objetiva (ORR, por su sigla en inglés), lo que aporta datos positivos del uso del vemurafenib en pacientes con CDT y mutación de *BRAF* en primera línea, por lo que se necesitan estudios mejores para corroborarlo. En la cohorte 2 (pacientes que habían recibido previamente otros ITK), el beneficio fue menor. Además, actualmente se está llevando a cabo un estudio con la combinación de dabrafenib (inhibidor de *BRAF*) y trametinib (inhibidor de *MEK*).

Por otro lado, se está evaluando la señalización a través de PI3K/AKT/mTOR como vía de escape a la inhibición a través de *RAF/RAS/MEK*. Por lo tanto, y partiendo de datos de actividad de everolimus en monoterapia en pacientes con distintas histologías de cáncer de tiroides, se está estudiando la combinación de inhibidores de mTOR con sorafenib.

Además, en el CDT se han descrito reordenamientos en *ALK*, por lo tanto, se está explorando la inhibición de esta diana en estos pacientes a través de un estudio de fase II con ceritinib en pacientes con tumores sólidos y alteraciones en *ALK*. Por otro lado, se está evaluando el tratamiento con entrectinib en pacientes con alteraciones en *TRK*, una proteína de fusión oncogénica, descrita en cáncer de tiroides. Y, por último, también en el CDT, se está evaluando una forma de actuar sobre *RAS*. En este caso con tipifarnib, un inhibidor de farnesiltransferasa, que impide el anclaje de *RAS* a la membrana lipídica celular y por tanto interfiere en su señalización intracelular, y que solo sería activo en pacientes con mutación en *RAS*, en concreto *HRAS*.

Inmunogenicidad

El empleo de inmunoterapia ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos mediante la estimulación del sistema

inmune a través de la acción sobre diferentes puntos del ciclo inmune celular. El desarrollo de la inmunoterapia en tumores tiroideos se basa en que son tejidos altamente inmunogénicos (la patología autoinmune tiroidea es la que más frecuentemente coexiste con el CDT) y cuando tratamos a pacientes con otros tumores sólidos con fármacos inmunoterápicos, se puede inducir, como efecto secundario, una alteración en el funcionamiento del tiroides, por ello se convierte este órgano en una potencial diana para estos fármacos. En un estudio de fase II (KEYNOTE-028) con pembrolizumab, un inhibidor de PD-1 (punto de control del sistema inmune), se incluyeron 22 pacientes y se alcanzó una respuesta parcial radiológica en 2 de ellos. En marcha están actualmente estudios con la combinación de anti-PD-1 y anti-CTLA4.

CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES: BIOLOGÍA MOLECULAR

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor maligno cuyo origen está en las células parafoliculares de la glándula tiroides. Supone el 4 % de las neoplasias del tiroides. Puede ser esporádico (75 %) o hereditario. Dentro de las formas hereditarias, encontramos el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples de tipo 2 (MEN 2), que se caracteriza por un riesgo muy alto de padecer CMT. Los pacientes con MEN 2 presentan una probabilidad superior al 95 % de manifestar un CMT a lo largo de su vida. El MEN 2 se divide en tres subtipos clínicos:

- El MEN 2A se caracteriza por la presencia de CMT al comienzo de la edad adulta, feocromocitoma e hiperparatiroidismo.
- El MEN 2B se caracteriza por CMT en la primera infancia y feocromocitomas. Rara vez presentan hiperparatiroidismo.
- Por último, el carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) afecta a varios miembros de la misma familia sin la presencia de otras alteraciones endocrinas.

Aproximadamente, el 50 % de los pacientes debutan con enfermedad adenopática y un 10 % con enfermedad metastásica. De forma global, un 20 % de los pacientes con diagnóstico de un CMT fallecerán por progresión de su enfermedad. El radioyodo no es útil en el CMT porque proviene de las células parafoliculares y no captan yodo. Hasta ahora, ni la radioterapia ni la quimioterapia han demostrado respuestas objetivas en el tratamiento de los pacientes con CMT. Sin embargo, gracias al estudio de la biología molecular subyacente, se han desarrollado fármacos frente a dianas terapéuticas capaces de inhibir vías de señalización oncogénicas e impactar en la supervivencia de los pacientes.

La mutación en el gen *RET* (*rearranged during transfection*, situado en el cromosoma 10) está en casi todos los pacientes con CMT hereditario (98 % de los pacientes con MEN 2A, 95 % pacientes con MEN 2B y 88 % de los pacientes con CMTF). Se han identificado más de 80 mutaciones diferentes en los pacientes con CMT familiar; todas ellas llevan a una activación constitutiva de la tirosi-

na quinasa RET. En contraste con la diversidad de mutaciones observadas en el CMT de los pacientes con MEN 2A y CMTF, el 95 % de los pacientes con CMT MEN 2B son portadores de la mutación M918T. Esta mutación es la que se asocia con CMT más temprano (en algunos casos en el primer año de vida) y son tumores más agresivos.

En los pacientes con CMT esporádico, aproximadamente un 50 % tienen mutación en el protooncogén *RET*, de los cuales entre el 75 % y el 85 % presentan la mutación M918T. Se considera que esta mutación se asocia con un comportamiento más agresivo. Más recientemente se han identificado mutaciones en *RAS*, que aparecen en un 10-45 % de los pacientes sin mutación en *RET*. Estas mutaciones se asocian a tumores menos agresivos. Las más frecuentes son en *HRAS* y *KRAS*. Las mutaciones en *NRAS* son raras. Las mutaciones en *RAS* y *RET* parecen ser mutuamente excluyentes.

Otros genes implicados en el crecimiento del CMT son el gen del receptor del factor de crecimiento vascular (VEGFR) y el gen receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR).

FÁRMACOS APROBADOS EN CMT. ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE III: ZETA Y EXAM

El primer fármaco que alcanza un ensayo clínico de fase III en CMT ha sido vandetanib a la dosis de 300 mg/24 h, como inhibidor de VEGFR2, RET y EGFR, principalmente. En el estudio se incluyeron 331 pacientes que fueron aleatorizados al tratamiento experimental (n = 231) frente a placebo (n = 100). En el momento de la progresión, se ofrecía a los pacientes la posibilidad de entrar en un estudio abierto con vandetanib. No se pudo calcular la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP), que era el objetivo primario del estudio, ya que se había producido un número insuficiente de eventos en el momento del análisis. Se realizó una estimación de la SLP de vandetanib mediante un modelo de Weibull. La mediana de SLP para vandetanib fue de 30,5 meses frente a 19,3 meses para el grupo placebo (HR: 0,46; IC 95 %: 0,31-0,69; p < 0,0001). La tasa de respuestas también fue significativamente superior para vandetanib frente a placebo: 45 % frente a 13 %. Se realizó un análisis por subgrupos en función de la mutación en *RET*, donde se identificó un beneficio de vandetanib en todos los subgrupos. Los efectos adversos más frecuentes en el brazo de vandetanib frente a placebo fueron diarrea (56 % frente a 26 %), eritrodermia (45 % frente a 11 %), náuseas (33 % frente a 16 %) e hipertensión (32 % frente a 5 %). En general, los eventos adversos fueron fácilmente manejados y se informó de una tasa de interrupción del fármaco del 12 %. Un evento secundario relevante y que exige una atención especial es la prolongación del intervalo QT. En este sentido, el tratamiento con vandetanib exige un seguimiento estrecho electrocardiográfico, además del control de factores de riesgo que predisponen al desarrollo de un intervalo QT prolongado: fármacos concomitantes, electrolitos, función renal. La Agencia Europea del Medicamento (EMA)

aprobó el uso de vandetanib para el tratamiento del CMT sintomático y/o agresivo localmente avanzado y metastásico en 2012.

Cabozantinib es el siguiente fármaco aprobado para el tratamiento del CMT a la dosis de 140 mg/24 h, como inhibidor de *MET*, *VEGFR2* y *RET*, principalmente. Cabozantinib demostró su eficacia en un ensayo clínico de fase III (EXAM) en el que se incluyeron 330 pacientes, de los cuales 219 recibieron cabozantinib y 111, placebo (ratio de aleatorización 2:1). El objetivo primario de SLP se cumplió, con un beneficio significativo en los pacientes que recibieron cabozantinib frente a placebo; la mediana de SLP fue de 11,2 meses frente a 4 meses (HR: 0,28; $p < 0,001$). En todos los subgrupos estudiados en función de la mutación de *RET* (presente, negativa o desconocida), también la SLP fue superior en los pacientes tratados con cabozantinib. La tasa de respuestas objetivas fue del 28 % para cabozantinib frente al 0 % de la rama placebo, $p < 0,001$. En cuanto a las reacciones adversas, las más frecuentemente reportadas fueron diarrea (63 % frente a 16 %), eritema palmoplantar (50 % frente a 13 %), pérdida de peso y apetito (48 % frente a 5 %), náuseas (43 % frente a 1 %) y fatiga (41 % frente a 9 %). El 79 % de los pacientes tratados con cabozantinib precisaron una reducción de dosis y el 65 % se debieron a efectos adversos. Tras la presentación de estos resultados, la EMA aprobó el cabozantinib como tratamiento del CMT metastásico y localmente avanzado sintomático y/o agresivo. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio de fase IV que evalúa la actividad de cabozantinib a dos dosis diferentes de 140 mg/24 horas en comparación con 60 mg/24 horas (estudio EXAMINER, NCT01896479).

Vandetanib y cabozantinib son dos fármacos aprobados para el tratamiento del CMT avanzado, sintomático y/o agresivo.

NUEVOS FÁRMACOS PARA CMT. ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA EN EL TRATAMIENTO DEL CMT (Tabla 6.4)

Existen otros ITK que presentan actividad en el CMT, aunque no han alcanzado un desarrollo en estudios de fase III, como son sorafenib, sunitinib, lenvatinib o pazopanib. Todos ellos presentan en común la inhibición de varios receptores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) implicados en la angiogénesis y crecimiento del CMT. Con este mismo racional biológico, se encuentran actualmente varios fármacos en estudio como son ponatinib, nindetanib, regorafenib o sulfatinib en pacientes refractarios.

Por otro lado, la terapia dirigida también se está desarrollando con inhibidores de *RET*, como el BLU-667 en pacientes *naïve* o refractarios a terapias previas o LOXO-292 que ya ha presentado resultados prometedores en un estudio de fase I/II (Libretto 001) y actualmente está siendo evaluado en otro de fase III con reclutamiento activo para pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo y con alteración en *RET*. Y, finalmente, la actividad de la inmunoterapia se está evaluando en este grupo de pacientes con fármacos anti-PD-1 y anti-CTLA4.

TABLA 6.4
ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CMT

<i>Fármaco</i>	<i>Estudio</i>	<i>Población</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>NCT identificador</i>
Ponatinib	Fase II	CMT	ORR	NCT03838692
Nindetanib	Fase II	CMT y CDT	SLP	NCT01788982
Regorafenib	Fase II	CMT	SLP	NCT02657551
Sulfatinib	Fase II	CMT y CDT	ORR	NCT02614495
LOXO-292	Fase III	CMT <i>naïve</i> con mutación en <i>RET</i>	SLP	NA
BLU-667	Fase I	CMT	Eficacia, toxicidad, farmacocinética y farmacodinámica	NCT03037385
BOS172738	Fase I	Tumor de pulmón no microcítico (NSCLC) y CMT	Eficacia y toxicidad	NCT03780517
Nivolumab + ipilimumab	Fase II	CDT y CMT	ORR	NCT03246958
Pembrolizumab	Fase II	CMT	Respuesta radiológica y bioquímica	NCT03072160
Durvalumab + tremelimumab (DUTHY)	Fase II	CMT	ORR	NCT03753919

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; CMT: cáncer medular de tiroides; ORR: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

A pesar de la baja incidencia de este subgrupo tumoral, el abordaje terapéutico de estos pacientes constituye un gran reto terapéutico debido al mal pronóstico, agresividad tumoral y ausencia de respuesta de la quimioterapia disponible. Sin embargo, en los últimos años, la terapia dirigida ha llegado también al carcinoma anaplásico de tiroides (CAT), inicialmente con casos publicados de pacientes con alteraciones en mTOR o ALK, pero en 2018 la FDA aprobó la combinación de dabrafenib y trametinib en pacientes con mutación en *BRAF* V600E sin opciones de tratamiento locorregional satisfactorio gracias a los resultados de un estudio

de fase II (NCT02034110) de tumores sólidos con esta alteración molecular. En los pacientes con CAT la tasa de respuestas fue del 69 %. Por otro lado, lenvatinib ha demostrado actividad en este subgrupo de pacientes y también se está evaluando la inmunoterapia (pembrolizumab, durvalumab + tremelimumab).

CONCLUSIONES

- La adecuada identificación de la situación refractaria a radioyodo y el momento de inicio de un tratamiento sistémico son claves para el correcto manejo de un paciente con un carcinoma tiroideo metastásico.
- Se han identificado vías oncogénicas claves para el desarrollo y progresión tumoral que han resultado imprescindibles para el desarrollo actual y futuro de nuevos fármacos en el cáncer de tiroides.
- El lenvatinib y sorafenib son dos ITK aprobados para el tratamiento del CDT refractario a radioyodo localmente avanzado o metastásico.
- El vandetanib y cabozantinib son dos ITK aprobados para el tratamiento del CMT localmente avanzado o metastásico sintomático y/o agresivo.
- La combinación de dabrafenib y trametinib es la primera terapia dirigida aprobada para el CAT en pacientes con alteración en BRAF V600E.

En los últimos años, el cáncer de tiroides avanzado se ha convertido en un ejemplo de desarrollo terapéutico unido al avance del conocimiento molecular tumoral. Gracias a ello, las opciones terapéuticas se incrementan en unos subtipos tumorales (como diferenciado y medular) y se vislumbran las primeras opciones terapéuticas prometedoras en otros (como anaplásico), gracias a estos fármacos capaces de impactar en su supervivencia, que modifican la historia natural de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Brose MS, Cabanillas ME. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroidcancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1272-82.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;26;384(9940):319-28.
- Chernock RD, Hagemann IS. Molecular pathology of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2015 Jun;143(6):768-77.
- Elisei R, Schlumberger MJ. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;Oct 10;31(29):3639-46.
- Kurzrock R, Sherman SI, Ball DB, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2660-6.
- Mehnert JM, Varga A, Brose M, Aggarwal RR, Lin C-C, Prawira A, et al. Pembrolizumab for advanced papillary or follicular thyroid cancer: preliminary results from the phase 1b KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol.* 2016;34:6091.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-30.

- Schlumberger M, Elisei R. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017;Nov 1;28(11):2813-9.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;Jan 1;36(1):7-13.
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J Clin Oncol.* 2010;28(Suppl):421s; abstr 5503.

Carcinoma medular de tiroides. Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples

J. M. Rodríguez González

Introducción

Carcinoma medular de tiroides esporádico

Diagnóstico

Tratamiento quirúrgico

Pronóstico

*Seguimiento. Manejo de la recidiva
y enfermedad avanzada*

Síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN 2)

Relación genotipo-fenotipo

MEN 2A. Características clínicas

MEN 2B. Características clínicas

Tiroidectomía profiláctica

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor que deriva de las células parafoliculares tiroideas o células C. Produce calcitonina (CT), que es un marcador sensible y específico para su diagnóstico y seguimiento; su valor también se ha relacionado con la extensión tumoral.

El CMT es menos frecuente que el carcinoma papilar o folicular y su pronóstico es peor. Se estima su frecuencia entre el 4 y el 10 % de los cánceres de tiroides. Además, no capta radioyodo ni se estimula con la hormona estimulante del tiroides (TSH). Su tratamiento es casi exclusivamente quirúrgico.

El 75 % de los casos de CMT son esporádicos. Los casos familiares ocurren en el contexto de síndromes MEN o del tipo familiar aislado.

Por otra parte, la afectación ganglionar metastásica (a veces micrometástasis) es muy frecuente y precoz; se localiza a nivel del compartimento central, lateral e incluso medias-tínico. Esta diseminación ganglionar condiciona una cirugía más extensa que la tiroidectomía, por lo que se asocia a linfadenectomía en la mayoría de casos.

Puede presentarse de forma esporádica (75 % casos) o ser familiar (25 %). Los casos familiares ocurren en el contexto de síndromes de neoplasia múltiple de tipo 2 (MEN 2A: CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo; MEN 2B: CMT, feocromocitoma y fenotipo característico) y CMT familiar aislado. En estos casos el diagnóstico puede realizarse por estudio genético.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORÁDICO

Suele presentarse entre la cuarta y sexta décadas de la vida. En el 80 % de los casos se presenta como un nódulo único, duro, sin otra sintomatología. Pueden encontrarse adenopatías positivas hasta en el 20 % de los tumores menores de 1 cm, hasta en el 50 % de los de 1-4 cm y en cerca del 90 % en los mayores de 4 cm. El 70 % de los pacientes que consultan por nódulo tiroideo palpable tienen adenopatías metastásicas, y el 10 % metástasis a distancia (hígado, pulmón, hueso). Por otra parte, el comportamiento clínico del CMT esporádico es impredecible, e incluso, pacientes con metástasis a distancia pueden vivir años.

Pacientes con enfermedad metastásica a distancia, pueden presentar diarrea acuosa. Se produce por aumento de la motilidad provocado por las hormonas que produce el tumor: calcitonina, prostaglandinas, serotonina e incluso polipéptido intestinal vasoactivo.

Diagnóstico

Determinación de calcitonina

El CMT se caracteriza por la producción de CT. Su determinación es fundamental para su diagnóstico y tratamiento. Se consideran normales pacientes con CT

menor de 10-20 pg/ml. Hay que tener en cuenta que la CT puede estar también elevada en insuficiencia renal crónica, tiroiditis, cáncer de pulmón, próstata, mastocitosis, tumores neuroendocrinos pancreáticos o pulmonares e incluso en situaciones fisiológicas como el embarazo o en recién nacidos. Estas lesiones que no corresponden a CMT no se estimulan con calcio o pentagastrina, y no superan los 100 pg/dl.

Por otra parte, no es rentable la determinación de CT ante cualquier nódulo tiroideo, como cribaje de CMT esporádico. Sí puede realizarse ante citología sugestiva o si existen antecedentes familiares.

Los valores de CT se han relacionado con la masa tumoral. Con respecto a la presencia de adenopatías metastásicas, no suele haber afectación por debajo de 20 pg/dl de CT basal. Si la CT es superior a 20 sugiere adenopatías centrales y laterales del mismo lado, y más de 50, adenopatías centrales contralaterales. Por encima de 200 hay afectación lateral contralateral, y por encima de 500 podría haber incluso adenopatías mediastínicas. La probabilidad de enfermedad a distancia es mayor del 50 % con CT de 5000 y del 100 % si es de 20 000 pg/ml.

Los valores de CT se han relacionado con la masa tumoral. Si la CT es superior a 20 sugiere adenopatías centrales y laterales del mismo lado. Por encima de 200 hay afectación lateral contralateral, y por encima de 500 podría haber incluso adenopatías mediastínicas.

Determinación de antígeno carcinoembrionario

El antígeno carcinoembrionario (CEA) no tiene especificidad diagnóstica para el CMT, pero valores elevados se relacionan con enfermedad metastásica, con frecuencia a distancia. Valores muy elevados de CEA, con valores de CT no significativamente elevados, pueden relacionarse con un tumor más indiferenciado.

Punción aspiración con aguja fina

Todo nódulo mayor de 1 cm, sospechoso en ecografía debe ser puncionado. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) permite identificar correctamente solo entre el 50-60 % de los casos de CMT, ya que sus características citológicas no son siempre fáciles de diagnosticar. Las características citológicas típicas son: patrón de células poligonales o triangulares, gránulos citoplasmáticos acidófilos y núcleos con cromatina granular y amiloide. A veces se confunden con lesiones foliculares. Si existen hallazgos citológicos inconclusos o sugestivos de CMT, debe medirse la CT en el líquido de lavado de la aguja, además de realizar inmunohistoquímica (CT, cromogranina, CEA).

Estudio genético

El desarrollo del CMT familiar se relaciona con la presencia de mutaciones del protooncogén *RET* en línea germinal. Esto no ocurre en casos esporádicos.

En todos los casos de CMT supuestamente esporádico debe realizarse estudio genético para descartar origen familiar.

El cribaje genético de mutaciones en sujetos de riesgo permite el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad.

En todos los casos de CMT supuestamente esporádico debe realizarse estudio genético para descartar origen familiar. Entre el 1-7 % de los casos familiares pueden ser esporádicos. Este porcentaje es mayor si el paciente es joven, el tumor bilateral y además presenta hiperplasia de células C. Por otra parte, puede presentarse una mutación *de novo* sin antecedentes familiares.

Estudios de imagen preoperatorios

Los pacientes con nódulo tiroideo sospechoso de CMT, deben tener determinación de CT y CEA, pero también estudio genético. En casos hereditarios deben excluirse previamente feocromocitoma e hiperparatiroidismo.

La ecografía cervical debe realizarse en todos los pacientes con CMT. Sin embargo debe tenerse en cuenta la presencia frecuente de micrometástasis cervicales, difíciles de diagnosticar preoperatoriamente y que infravaloran la extensión tumoral.

TC con contraste, cervical y torácico, TC en 3D, resonancia magnética para extensión hepática o bien ósea, así como gammagrafía ósea pueden ser útiles en pacientes con extensa enfermedad cervical y sospecha de enfermedad a distancia.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento del CMT es exclusivamente quirúrgico. El pronóstico va a depender, entre otros factores, de la técnica quirúrgica inicial realizada.

La tiroidectomía total y la disección ganglionar cervical, dependiendo de los valores de calcitonina y también de los hallazgos ecográficos, es el tratamiento estándar para pacientes con CMT esporádico o familiar. Pacientes con nódulo palpable presentan adenopatías en el 75 % de los casos. Según la descripción de Moley, en CMT unilateral hasta el 80% presentan metástasis en el compartimento central y similar porcentaje en el compartimento lateral; y casi el 50 % tendrá afectación contralateral. Por otra parte, la frecuencia de adenopatías, en caso de tumores < 1 cm, es del 50 % en compartimentos central y lateral. Por otra parte, la sensibilidad del cirujano para detectar adenopatías no es mayor del 60 %. Por su parte, Machens encuentra que con 1-3 ganglios centrales positivos, la afectación lateral es mayor del 75 %, y con 4 o más llega al 98 %. Además, con 9 ganglios centrales positivos el compartimento contralateral se afecta en un 40 %, y si pasa de 10 ganglios, el 77%. Es decir, que la presencia de adenopatías metastásicas es precoz y muy frecuente.

El valor de la calcitonina, como se describe previamente, aporta importante información sobre los compartimentos ganglionares que pueden estar afectados.

Por otra parte, existe también tendencia en grupos de EE. UU. a realizar disección lateral solamente en casos de ecografía positiva. Dada la dificultad de localizar, a veces, adenopatías microscópicas, puede ser discutible esta aproximación quirúrgica.

En el CMT esporádico, la cirugía mínima es la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central (nivel VI). En caso de CT por encima de 50, indicamos vaciamiento lateral (II-V). Es decir, que prácticamente todos los pacientes llevarían asociado el vaciamiento lateral. El abordaje contralateral se indica con CT superior a 200. El abordaje del lado contralateral al tumor se realiza si la CT es mayor de 200. Sin embargo, grupos norteamericanos plantean solamente abordaje lateral en caso de adenopatías sospechosas en la ecografía.

En el CMT familiar, el tratamiento quirúrgico en casos no profilácticos es la tiroidectomía total, con vaciamiento central y vaciamiento lateral bilateral. Debe recordarse que en el 90 % de los casos el tumor tiroideo es bilateral y multicéntrico. Además, la afectación ganglionar lateral es del 30 % en tumores menores de 1 cm, lo que refuerza la indicación del abordaje lateral.

Por otra parte, en casos de CMT con metástasis a distancia se han conseguido mejoras de la supervivencia con cirugía para disminuir masa tumoral, puede mejorar la sintomatología y consigue disminuciones de CT.

La cirugía inicial siempre debe ser lo más completa posible.

El tratamiento del CMT es exclusivamente quirúrgico. El pronóstico va a depender de la técnica quirúrgica inicial realizada. La tiroidectomía total y la disección ganglionar cervical, dependiendo de los valores de CT y también de los hallazgos ecográficos, son el tratamiento estándar para pacientes con CMT esporádico o familiar.

Pronóstico

El CMT es más agresivo que el papilar o folicular. La supervivencia varía del 65 al 89 % a 10 años, y es menor cuando la enfermedad no está limitada al tiroides. Con metástasis a distancia, es poco habitual una supervivencia mayor a los 5 años, que es superior cuando está limitada a un órgano.

La clasificación TNM (Tabla 7.1) se ha aplicado al CMT (tamaño tumoral, invasión, metástasis a distancia). El tamaño y la invasión ganglionar marcan el pronóstico. Sin embargo, debe también considerarse el número de ganglios afectados en cada localización. La edad al diagnóstico, estadio tumoral y CT posoperatoria son los factores predictores de supervivencia más sensibles. La cirugía inadecuada y la afectación extratiroidea son otros factores que también pueden influir.

Seguimiento. Manejo de la recidiva y enfermedad avanzada

El seguimiento del CMT tras la cirugía se realiza con determinaciones de CT plasmática y CEA. La CT es más fiable, no inmediatamente tras la intervención, sino tras 2-3 meses y algo más en el caso del CEA.

Si los valores de CT posquirúrgicas son indetectables o normales, se realiza ecografía y CT cada 6 meses durante el primer año y después pueden ser anuales. En caso de CT elevada pero < 150 pg/ml, sin evidencia de persistencia o recurrencia, con ecografía negativa, se realiza ecografía cada 6 meses y CT y CEA cada 3. Si los valores de CT son superiores a 150 pg/ml, deben realizarse estudios de localización para identificar la recidiva.

TABLA 7.1
CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC PARA CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

<i>Tumor primario (T):</i>	
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 2 cm, limitado al tiroides
T1a	Tumor ≤ 1 cm, limitado al tiroides
T1b	Tumor > 2 cm, limitado al tiroides
T2	Tumor > 2 cm pero < 4, limitado al tiroides
T3	Tumor > 4 cm limitado al tiroides, o cualquier tamaño con mínima extensión extratiroidea
T4a	Invasión extracapsular tiroidea, tejido subcutáneo, tráquea, esófago, recurrente o laringe
T4b	Invade la fascia prevertebral, carótida o vasos mediastínicos
<i>Adenopatías regionales:</i>	
N0	No adenopatías
N1	Adenopatías regionales
N1a	En nivel VI
N1b	En niveles I, II, III, IV, V o VII (unilateral, bilateral o contralateral)
<i>Metástasis a distancia:</i>	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

La prevalencia de la normalización de la CT está en relación con la afectación ganglionar, de manera que la normalización es del 90 % en caso de adenopatías negativas, del 30 % en casos de adenopatías positivas, y realmente poco frecuente cuando son más de 10 las adenopatías afectadas.

La duplicación de los valores de CT en 6 meses se considera factor de mal pronóstico, y es más fiable en la valoración de la supervivencia que el TNM o la clasificación EORTC.

Se considera persistencia cuando la elevación de la CT ocurre en los primeros 6 meses. Si es posterior, es recurrencia. Las tasas de recurrencia varían entre el 30 y el 80 %, dependiendo del estadio tumoral y la cirugía inicial.

Ante una hipercalcitoninemia persistente, hay que considerar si la cirugía inicial fue adecuada o no. Si no lo fue, deberá completarse la cirugía (tiroidectomía total, vaciamiento central y/o laterocervical). En caso de cirugía adecuada, deberá sospecharse una invasión locorregional o afectación sistémica.

En casos de recidiva, están indicados los estudios de localización, aunque es un tema en discusión cuáles deben realizarse y en qué orden. La ecografía cervical es el primero que se ha de realizar. La PAAF es útil en casos sospechosos; su sensibilidad aumenta con la determinación de CT en el líquido de aspiración. Se han utilizado como técnicas de localización: TC cérvico-torácica, TC con contraste en tres fases, resonancia magnética (con contraste), PET con FDG o con DOPA o incluso galio o ecografía hepática. La sensibilidad de estos test para localizar enfermedad metastásica varía entre 50-80 % y es significativamente menor en caso de CT no muy elevada.

La reintervención debe ser considerada en el caso ya comentado de elevación de CT con inadecuada cirugía inicial y en caso de enfermedad persistente o recurrente con estudios de localización positivos. También en casos de compresión traqueal. Las reintervenciones por enfermedad locorregional, en manos experimentadas, pueden conseguir control a largo plazo de la enfermedad, inclusive curación en un tercio de los pacientes. Antes de la cirugía con intención curativa debe aquilarse correctamente la enfermedad metastásica. La laparoscopia diagnóstica para descartar metástasis hepáticas (“punteado miliar”) es mejor que las técnicas de imagen estándar y se recomienda realizarla antes de la reintervención cervical. Por otra parte, la cirugía paliativa puede estar indicada para reducir “masa tumoral” en casos de metástasis con dolor, diarrea o *flushing*. Se ha descrito como técnica en la reintervención cervical la denominada “microdissección” de Tissell, que consiste en una exhaustiva disección de toda la grasa y adenopatías de la zona central y lateral del cuello desde la apófisis mastoides a la vena innominada y arterias subclavias, y lateralmente hasta el nervio espinal accesorio. Aunque pueden conseguirse curaciones bioquímicas, conlleva una elevada cantidad de complicaciones. Podemos decir que, en general, la reintervención por recidiva o persistencia de la enfermedad permite un aumento de la supervivencia, facilita el control de la enfermedad local y aumenta de curación.

Encontramos metástasis hepáticas en el 40 % de los CMT avanzados. Si son únicas, poco frecuente, se indica resección quirúrgica. Si son múltiples, menores de 3 cm y que afecten a menos de un tercio del hígado, la quimioembolización parece ser la mejor opción.

Como terapia sistémica, en casos avanzados, pueden utilizarse inhibidores de la tiroxina quinasa, en concreto vandetanib y cabozantinib. Debe indicarse solamente en pacientes con tumor grande, sintomático o con enfermedad metastásica progresiva con criterios RECIST.

La reintervención debe ser considerada en el caso de elevación de la CT con inadecuada cirugía inicial y en caso de enfermedad persistente o recurrente con estudios de localización positivos.

SÍNDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2 (MEN 2)

Es una enfermedad poliendocrina hereditaria, denominada también síndrome de Sipple. Se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia incompleta. Según las características fenotípicas se diferencian tres formas:

- *MEN 2A*: pueden presentar CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo.
- *MEN 2B*: CMT, feocromocitoma, neuromas cutáneos y hábito marfanoide, sin hiperparatiroidismo.
- *Carcinoma medular familiar*: solamente carcinoma medular. Se describió en familias con más de 10 miembros con varios de ellos mayores de 50 años. Otro criterio más “laxo” es familia con al menos 4 miembros. Actualmente se considera parte del MEN 2A.

El síndrome MEN 2 se debe a mutaciones del protooncogén *RET*, que se localiza en el cromosoma 10. Codifica un receptor de membrana de la familia de la tirosina quinasa. Los distintos subtipos de MEN 2 son manifestaciones fenotípicas de las diferentes mutaciones del mismo gen, que pueden aislarse en el 98 % de

las familias MEN 2A y en el 95 % de las MEN 2B. *RET* se expresa en los tejidos derivados de la cresta neural: células parafoliculares tiroideas: médula adrenal, células paratiroides, ganglios simpáticos y parasimpáticos, ganglios del plexo mientérico y tracto urogenital. El cribado genético (dado que la mutación está en línea germinal) permite detectar portadores, muchos asintomáticos, y excluir del seguimiento clínico a familiares que no van a desarrollar la enfermedad. En MEN 2A deben buscarse mutaciones en los exones 10 (codones 609, 611, 618 y 620), exón 11 (codones 630 y 634), y exones 8, 13, 14, 15 y 16. En caso de MEN 2B debe buscarse mutación de *RET* en el exón 16 (codón 918); en caso de ser negativo, en el 15 (codón 883).

MEN 2A: CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo.

MEN 2B: CMT, feocromocitoma, neuromas cutáneos y hábito marfanoide.

Carcinoma medular familiar: solamente carcinoma medular.

Relación genotipo-fenotipo

La expresividad de *RET* es variable, al igual que la penetrancia sobre los diferentes tejidos. Más del 95 % de portadores desarrollará un CMT. La variabilidad del genotipo depende de las mutaciones de *RET*. La más frecuente afecta al codón 634, suele relacionarse con el MEN 2A clásico, con frecuente afectación suprarrenal y paratiroidea, y generalmente asociado también a liquen cutáneo amiloidótico. Por otra parte, en la 634, cuando el aminoácido es arginina parece ser más agresivo, con más afectación por feocromocitoma e hiperparatiroidismo que en el caso de la tirosina. Mutaciones en los codones 609, 618 y 620 se han encontrado en MEN 2A con enfermedad de Hirschprung.

El MEN 2B se asocia a mutaciones en el codón 918 y ocasionalmente a 883 y 922. En los casos de carcinoma familiar aislado, las mutaciones son más específicas en 768 y 891 (Tabla 7.2).

TABLA 7.2
**RELACIÓN ENTRE LA MUTACIÓN
 Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

<i>Mutación RET</i>	<i>Exón</i>	<i>Riesgo de CMT</i>	<i>Feocromocitoma</i>	<i>HPT</i>	<i>Liquen amiloide</i>
G533C	8	Moderado	+	-	No
C609F/G/R/S	10	Moderado	+ / ++	+	No
C611F/G/S/Y	10	Moderado	+ / ++	+	No
C618D/F/R//S	10	Moderado	+ / ++	+	No
C620/F/R/S	10	Moderado	+ / ++	+	No
C630R/Y	11	Moderado	+ / ++	+	No
D631/Y	11	Moderado	+++	-	No
C634F/G/R//S	11	Alto	+++	++	Sí
K666E	11	Moderado	+	-	No
E768D	13	Moderado	-	-	No
L790F	13	Moderado	+	-	No
V804L	14	Moderado	+	+	No
A883F	15	Alto	+++	-	No
S891A	15	Moderado	+	+ -	No
R912P	16	Moderado	-	-	No
M918T	16	Muy alto	+++	-	No

MEN 2A. Características clínicas

El CMT familiar, a diferencia del esporádico, es multifocal y bilateral. Aparece desde la infancia y se desarrolla a partir de una hiperplasia de células C. El desarrollo del feocromocitoma (50 % de casos) va precedido de una hiperplasia de la médula adrenal. Suele ser bilateral, aunque no necesariamente sincrónico, y es más frecuente en casos de mutación en codón 634. El diagnóstico se realiza con catecolaminas y metanefrinas (totales y fraccionadas) en orina de 24 horas. Se deben realizar anualmente desde la pubertad o a partir de la edad de aparición más temprana en la familia. Las pruebas de imagen (TC/RMN) se realizan en caso de elevación de catecolaminas y también, aun siendo estas normales, cada 3 años. La adrenalectomía se realiza previa a la cirugía en caso de diagnóstico sincrónico con el CMT y exclusivamente de la glándula afectada. El abordaje estándar es laparoscópico o retroperitoneoscópico y la técnica de adrenalectomía, total.

Puede realizarse también una adrenalectomía subtotal en vez de la total, aunque los resultados son muy variables.

El hiperparatiroidismo es poco frecuente (15-30 % de los casos), suele ser asintomático, asociado a enfermedad multiglandular y es poco agresivo. El diagnóstico es igual que en el primario (PTH, calcio, etc.). Al igual que el feocromocitoma, se relaciona más con la mutación en el codón 634. Aunque la técnica quirúrgica de elección es la paratiroidectomía subtotal (o total con autotrasplante), también se han realizado abordajes menos agresivos con resultados discutidos.

El liquen cutáneo amiloidótico, poco frecuente, puede asociarse con el MEN 2A. Cursa con prurito, su localización es interescapular, entre los dermatomas C4-D6.

La enfermedad de Hirschprung puede asociarse a MEN 2A. El 15-20 % de los pacientes con Hirschprung esporádicos tienen mutaciones en *RET*, y el 2-5 % de los pacientes tienen MEN 2A. En total, el 9 % de los MEN 2A tienen enfermedad de Hirschprung.

Hay también formas de MEN 2A con afectación exclusivamente de CMT, y que no desarrollan nunca feocromocitoma ni hiperparatiroidismo.

MEN 2B. Características clínicas

El CMT, en este caso, es de aparición muy precoz, en el primer año de vida. Además, es más agresivo y metastatiza de forma rápida. Casi el 100 % de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. El tratamiento será la tiroidectomía total con vaciamiento central y lateral bilateral. La supervivencia, peor que la del MEN 2A, es del 80 % a los 5 años, aunque desciende al 65 % a los 10.

El feocromocitoma presenta características similares al MEN 2A, con una frecuencia ligeramente mayor (50 %). Suele acompañarse de hábito marfanoide, caracterizado por constitución asténica, extremidades longilíneas, prognatismo, cifoescoliosis, pies cavos y escasa masa muscular. También presentan neuromas que son consecuencia del crecimiento nervioso desordenado y se localizan sobre todo en labios, lengua, mucosa bucal, párpados, cornea y conjuntivas. Esto condiciona una facies típica con labios engrosados e irregulares. La afectación digestiva se manifiesta como ganglioneuromatosis intestinal, que se debe al engrosamiento del plexo mientérico y a la hipertrofia de las células ganglionares. La alteración del tono intestinal se manifestará por distensión, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, vómitos, disfagia o megacolon.

TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA

El diagnóstico genético de los casos familiares permite el diagnóstico y el tratamiento precoz del CMT. Se trata de realizar la tiroidectomía antes de que se desarrolle el tumor, si es posible en fase de hiperplasia de células C. Esto supone la curación de todos los pacientes con respecto al CMT. La diversidad de muta-

ciones, con edades de presentación y agresividad variable, condiciona diferentes edades para indicar la cirugía e incluso diferente técnica. La edad de la tiroidectomía profiláctica varía según el riesgo de la mutación:

- *Muy alto*: mutaciones que aparecen en el contexto de un MEN 2B (M918T). El CMT y la afectación ganglionar aparecen precozmente. Se indica cirugía antes del primer año de vida.
- *Alto*: mutación en el codón A883F y 634 (la más frecuente en nuestro medio). Se recomienda tiroidectomía antes de los 5 años y determinación de calcitonina a partir de los 3.
- *Moderado*: corresponden al resto de mutaciones (918, A883F y 634), el tumor se desarrollan más tarde. Se determina CT después de los 5 años. La cirugía puede realizarse más tarde (adolescencia e incluso posteriormente), teniendo en cuenta valores de CT.

Con respecto a la técnica quirúrgica, en los MEN 2B se asocia tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central. En el resto de mutaciones, sobre todo en las de alto riesgo, si la calcitonina es superior a 40 pg/dl, se debe asociar el vaciamiento central.

La diversidad de mutaciones, con edades de presentación y agresividad variable, condiciona diferentes edades para indicar la cirugía e incluso diferente técnica.

BIBLIOGRAFÍA

- Febrero B, Rodríguez JM, Ríos A, Segura P, Pérez-Sánchez B, Torregrosa N, et al. Prophylactic Thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia (MEN 2) patients with the C634Y mutation. A long term follow-up in a single-center cohort. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:625-30.
- Giraudet L, GhulzmanA, Auperin A, Baudin E, Schulemberg M. Progresion of medullary thyroid carcinoma: assesment with calcitonin with calcitonin and and carcinoembrionyc antigen doubling times. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:239-46.
- Jin IX, Moley JF. Medullary Thyroid Cancer. In: Clark OH, Duh Quan-Yan, Kebebew E, Gosnell JE, Shen WT, editors. *Text Book of Endocrine Surgery.* New Delhi; Jaypee Brothers: Medical Publishers Ed; 2016. p. 193-200.
- Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metástasis in medullary thyroid cáncer. *Br J Surg.* 2008;95(5):586-91.
- Lindsay SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcome in medullary thyroid cáncer. *Thyroid.* 2015;25:242-9.
- Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cáncer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2655-63.
- Shepet K, Alephdhi A, Lai, N, Mazeh H, Sippel R, Chen H. Hereditary medullary thyroid cáncer: age-appropriate thyroidectomy improve disease-free survival. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1451-5.
- Stamatakos M, Paraskeva P, Katsamonis P. Surgical approach to the management of medullary thyroid cáncer: when is lymph node dissection needed? *Oncology.* 2013;84:350-5.
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans D, Gagel Machens A, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.

Carcinoma pobremente diferenciado. Carcinoma anaplásico. Linfoma tiroideo

A. Quintana de la Basarrate

Introducción

Carcinoma pobremente diferenciado

Características anatomopatológicas

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

Carcinoma anaplásico de tiroides

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

Pronóstico

Linfoma primario de tiroides

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

Pronóstico

INTRODUCCIÓN

Estos tres tipos de tumores tiroideos tienen en común su escasa incidencia. Aunque entre el carcinoma pobremente diferenciado y el anaplásico no supongan más del 5 % de los carcinomas tiroideos, son responsables del 80 % de las muertes.

Los tres tipos se caracterizan por su rápido crecimiento y su capacidad de invasión extratiroidea, pero presentan muy diferente pronóstico y tratamiento. Tanto el carcinoma pobremente diferenciado como el anaplásico derivan de las células foliculares, y en numerosas ocasiones se pueden ver juntos o con carcinomas diferenciados de tiroides, por lo que se sospecha que derivan de estos tras sufrir alguna mutación.

Sin embargo, el linfoma tiroideo, que no deriva de las células foliculares, sino del tejido linfoide tiroideo, tiene mucho mejor pronóstico, pero hasta el empleo sistemático de la inmunohistoquímica era difícil de diferenciar de los otros tumores de rápido crecimiento, sobre todo del anaplásico.

CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO

El carcinoma tiroideo pobremente diferenciado (CTPD) es un tumor tiroideo agresivo, caracterizado por una pérdida parcial de las características de diferenciación tiroidea, que tanto morfológicamente como por su comportamiento ocupa una posición intermedia entre los carcinomas papilares y foliculares bien diferenciados y el carcinoma anaplásico completamente desdiferenciado.

Debido a que frecuentemente se presenta junto a áreas de carcinoma diferenciado de tiroides, se considera que derivan de estos tras sufrir una desdiferenciación.

Es un tumor con mayor incidencia en las mujeres, pero la diferencia es menor que en los carcinoma bien diferenciados. La edad media de presentación también es mayor que en los bien diferenciados, generalmente aparece en mayores de 50 años. Representan el 3 % de los carcinomas tiroideos. La edad media de presentación en los pacientes en estadio I es de 40 años, mientras que en estadio II es 59, en el III es de 65 y en el IV alcanza los 66 años.

Los CTPD derivan de carcinomas diferenciados que debido a una mutación sufren una desdiferenciación. Dos tercios se diagnostican en estadio III y IV, y la supervivencia a 10 años es del 46 %.

Características anatomopatológicas

Gran parte de la confusión y controversia que generan se debe, por un lado, a su baja incidencia y, por otro, a la falta de consenso que ha habido respecto a los criterios de definición. Sakamoto en 1983 introdujo el término “tumor tiroideo pobremente diferenciado”, fundamentalmente basado en el patrón de crecimiento, en la presencia de tejido no glandular junto a un patrón sólido, trabecular o escirro.

Paralelamente, Carcangiu en 1984 definió los carcinomas insulares caracterizados por la presencia de islotes sólidos de células que contenían algunos pequeños folículos, siempre había presencia de mitosis, invasión capsular y vascular y con frecuencia necrosis.

En 2006, se establecieron los criterios de Turín, para definir las características anatomopatológicas de los CTPD:

1. Presencia de un patrón sólido/trabecular/insular.
2. Ausencia de características nucleares típicas de carcinoma papilar.
3. Presencia de al menos una de las siguientes características:
 - Núcleos convolutos.
 - Actividad mitótica superior a 3 mitosis por cada 10 campos de gran aumento.
 - Necrosis tumoral.

Estos criterios permiten distinguirlos de la variante sólida del carcinoma papilar, que tiene mejor pronóstico.

La mutación TP53 y la TERT suelen aparecer tanto en estos tumores como en los anaplásicos.

Diagnóstico

Más del 50 % de los CTPD presenta invasión extratiroidea franca; entre el 50-85 %, invasión de los ganglios regionales, y entre el 36-85 %, metástasis a distancia; en consecuencia, dos tercios de los pacientes se diagnostican en el estadio III o IV. Debido a ello, en caso de citología sospechosa, se debe realizar un estudio de invasión local y a distancia para comprobar su reseccabilidad y su extensión. Se debe considerar el uso de ¹⁸FDG-PET.

Pronóstico

La supervivencia a 5 años en el CTPD es del 72 % y a 10 años del 46 %. Los factores que más influyen en este mal pronóstico son la edad superior a 45 años, tamaño tumoral (> 4 cm), metástasis a distancia, presencia de necrosis y un alto índice mitótico. Se considera que un alto índice mitótico y la presencia de necrosis tumoral influyen más en el peor pronóstico que la presencia de componente trabecular/sólido o insular.

Aunque para establecer el diagnóstico de CTPD, al menos el 75 % del tumor debe tener las características descritas, diversos trabajos equiparan el pronóstico en aquellos tumores con menos del 50 % de componente pobremente diferenciado, considerando que si se evidencia un 10 % de componente pobremente diferenciado el pronóstico se asemeja al de los CTPD.

Tratamiento

Debido a la agresividad de estos tumores, se debe realizar una tiroidectomía total, ya que la completa resección tumoral es la principal variable que condi-

ciona la recidiva. Sin embargo, en un trabajo publicado en 2016, tras analizar la National Cancer Data Base en EE. UU., solamente el 56 % de las resecciones fueron consideradas R0, mientras que el 32 % evidenciaban márgenes positivos. Por el contrario, en los CDT menos del 10 % presentaban márgenes positivos.

Debido a la alta prevalencia de extensión ganglionar y a la escasa capacidad para captar yodo, se recomienda realizar linfadenectomía profiláctica del compartimento VI. En caso de que el diagnóstico se realice tras realizar una hemitiroidectomía, se recomienda realizar una compleción totalizadora y un vaciamiento ganglionar central.

A pesar de su menor captación de yodo, su uso se ha evidenciado en los estudios multivariantes como una de las variables que influyen en la supervivencia.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) es el tumor indiferenciado del tiroides y es altamente agresivo. Su incidencia es baja, 1-2 casos por millón de habitantes, el 1-2 % del conjunto de cánceres tiroideos. Aparece a edad mayor que los carcinomas diferenciados, a una edad media de 65 años y menos del 10 % afecta a menores de

50 años. Suele aparecer sobre glándulas con patología previa: el 80 % de los pacientes tenían historia de bocio multinodular conocido, el 20 % de los pacientes afectados de CAT han padecido CDT y otro 20-30 % al diagnóstico coexisten sincrónicamente con otros CDT, la mayoría carcinomas papilares. Estos hallazgos hacen suponer que los CAT derivan del CDT como resultado de un proceso de dediferenciación como la mutación TP53 y TERT.

Los CAT derivan de CDT como resultado de un proceso de dediferenciación como la mutación TP53 y TERT.

Manifestaciones clínicas

Casi todos los pacientes presentan una tumoración cervical de rápido crecimiento y, al diagnóstico, el 90 % tienen extensión regional o a distancia. Debido a su rápido crecimiento, los pacientes pueden presentar dolor y acudir con disnea (35 %), disfagia (30 %) o disfonía por parálisis recurrential (25 %). También pueden presentar un síndrome constitucional con astenia, pérdida de peso y fiebre.

A la exploración física suelen presentar un bocio muy indurado y fijo a las estructuras.

Diagnóstico

Se suele establecer con la citología mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) o, en caso de duda (sobre todo si predomina la necrosis), mediante biopsia por aguja gruesa (BAG). Pocas veces es necesaria una biopsia quirúrgica.

Suelen combinarse distintos patrones histológicos de crecimiento y su citología suele ser células gigantes pleomórficas, espiculadas o escamosas, frecuentes mitosis, a menudo atípicas y extensa necrosis. Además del estudio morfológico, la inmunohistoquímica es muy útil para diferenciarlo de otros tumores.

Se deben realizar estudios de imagen (ecografía, TC, o RMN, PET, esofagoscopia y traqueoscopia) para determinar la resecabilidad, ya que el 69 % presentarán invasión traqueal, el 55 % esofágica y el 39 % carotídea.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que tienen mejor pronóstico; CTPD, carcinoma medular, tiroiditis y linfoma primario de tiroides.

Todos los CAT son clasificados como T4 y estadio IV, IVA si son intratiroides, IVB si tienen extensión extratiroidea o ganglionar y IVC si presentan metástasis a distancia.

Todos los carcinomas tiroideos con componente de CAT se clasifican como estadio IV.

Tratamiento

En el 10 % de los pacientes que presentan únicamente enfermedad intratiroidea se debe realizar una tiroidectomía total más linfadenectomía central, seguida de radioterapia y quimioterapia con doxorubicina, docetaxel y cisplatino. En aquellos escasos pacientes con enfermedad limitada a un lóbulo tiroideo y sin asociación a CDT la hemitiroidectomía puede ser una opción.

Si la enfermedad está localmente avanzada, pero se puede lograr una resección R1, se debe plantear una resección extendida a los tejidos blandos adyacentes en bloque, junto a una linfadenectomía central y lateral terapéutica, pero sin realizar una laringuectomía. Se debe evitar la realización de una traqueotomía profiláctica.

En aquellos pacientes en los que tras una tiroidectomía realizada por otro motivo se diagnostique un CAT incidental de pequeño tamaño, los autores no se ponen de acuerdo sobre la necesidad de tratamiento adyuvante.

En los pacientes en los que la enfermedad es localmente irreseccable, se debe realizar radioterapia y quimioterapia. En caso de que la respuesta fuese favorable, se puede plantear una resección quirúrgica.

En caso de metástasis a distancia, el tratamiento debe dirigirse a asegurar la vía respiratoria y el soporte nutricional. En caso de síntomas compresivos, se puede dar radioterapia paliativa.

Debido al mal pronóstico, siempre se deben considerar los tratamientos paliativos.

Pronóstico

En los pacientes con enfermedad resecable la supervivencia media es de 6 meses, y si presenta metástasis, de 4 meses. Se han comunicado supervivencias superiores a los 2 años en los pacientes con enfermedad resecable. El 60 % de los pacientes fallecerá por asfisia.

En los pacientes con enfermedad resecable, la supervivencia media es de 6 meses, y de 4 meses si presenta metástasis.

La mortalidad asociada a la enfermedad es cercana al 100 %, la supervivencia al año es del 20 % y a los 5 años del 5 %. El pronóstico mejora en los pacientes con enfermedad unilateral, sin extensión extratiroidea y de un tamaño menor de 5 cm.

LINFOMA PRIMARIO DE TIROIDES

El linfoma primario de tiroides (LPT) es una enfermedad con muy baja incidencia (dos casos nuevos por cada millón de habitantes), y supone menos del 2 % de los linfomas extranodales y el 1-2 % de los cánceres tiroideos. Es más frecuente en mujeres, con una relación de 4:1. La mayoría de los pacientes tienen entre 65 y 75 años.

El riesgo de desarrollar un LPT es 60 veces superior en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

Se ha especulado mucho sobre la relación con la tiroiditis de Hashimoto. El riesgo de desarrollar un LPT es 60 veces superior en los pacientes que padecen dicha tiroiditis. De hecho, la mitad de los pacientes con LPT tenían antecedente de tiroiditis de Hashimoto, pero solamente el 0,5 % de estas desarrollarán un LPT.

El 60-80 % de los LPT son linfomas no Hodgkin de células B, el 10-23 % linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y el 10 %, foliculares. Algunos linfomas MALT pueden evolucionar hacia LPT de células B.

Manifestaciones clínicas

La mayoría debuta como una masa cervical de rápido crecimiento que condiciona la clínica, sobre todo en los de células B. Un tercio presenta síntomas compresivos como disfagia, disnea, disfonía o estridor, mientras que el 10 % refieren dolor cervical. Hasta el 10 % presentarán síntomas B sistémicos de fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna.

Diagnóstico

La prueba de elección es la ecografía, en la que se apreciará la masa con seudoquistes asimétricos hipoeoicos, y además facilita realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF) combinada con análisis de inmunohistoquímica para establecer el fenotipo y la monoclonalidad. De esta manera, se disminuirá la alta tasa de falsos negativos de la PAAF sola. En caso de duda, sobre todo en los MALT, se puede realizar una biopsia con aguja gruesa (BAG) o una biopsia quirúrgica.

Para realizar la estadificación correcta se debe realizar una TC y/o PET, y se seguirá la clasificación de Lugano que modifica la de Ann Arbor (Tabla 8.1).

TABLA 8.1

CLASIFICACIÓN DE LUGANO DE LOS LINFOMAS TIROIDEOS

Estadio	Extensión	Incidencia
IE	Tiroides	50 %
IIIE	Adenopatías regionales	45 %
IIIIE	Afectación de ambos lados del diafragma	
IVIE	Diseminación sistémica	

Tratamiento

Actualmente la cirugía tiene un papel secundario, el tratamiento se basa en quimioterapia y radioterapia. No hay diferencias en la tasa de recidiva o de supervivencia entre los pacientes intervenidos y después radiados respecto de aquellos que solo recibieron radiación.

Los pacientes con síntomas de compresión traqueal responden rápidamente a quimioterapia más corticoides.

En los LPT intervenidos, si presenta un MALT intratiroideo en estadio IE, se debe completar con radioterapia y si tiene extensión extratiroidea se debe añadir quimioterapia. Se deben evitar resecciones más radicales que incrementen el riesgo de lesión recurrencial, tracto digestivo o hipoparatiroidismo.

Los pacientes afectos de LPT de células B deben someterse a tres ciclos de tratamiento quimioterápico más rituximab y radioterapia, o a ocho ciclos sin radioterapia.

Los LPT de tipo MALT intratiroideos pueden ser tratados solo con radioterapia externa. Los MALT que sean extratiroideos pueden ser tratados con rituximab y/o quimioterapia.

Actualmente la cirugía tiene un papel secundario, el tratamiento de los LPT se basa en la quimioterapia y radioterapia.

Pronóstico

La supervivencia depende del estadio y del fenotipo. La supervivencia a 5 años es del 86 % en el estadio I, 81 % en el II y 64 % en el III/IV.

En los LPT de células B la supervivencia a 5 años es del 75 %, mientras que en los MALT es del 96 %.

BIBLIOGRAFÍA

Friedberg JW, Freedman AS, Tuttle. RM. Thyroid lymphoma. UpToDate. 2019. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/thyroid-lymphoma?search=THYROID%](https://www.uptodate.com/contents/thyroid-lymphoma?search=THYROID%20)

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Patel KN, Shaha AR. Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *Cancer Control*. 2006;13(2):119-28. DOI:10.1177/107327480601300206
- Pezzi TA, Sandulache VC, Pezzi CM, Turkeltaub AE, Feng L, Cabanillas ME, et al. Treatment and survival of patients with insular thyroid carcinoma: 508 cases from the National Cancer Data Base. *Head Neck*. 2016;38(6):906-12. DOI: 10.1002/hed.24342
- Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-39. DOI:10.1089/thy.2012.0302
- Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management?>
- Tuttle RM, Sherman EJ. Anaplastic thyroid cancer. UpToDate (internet). 2019. Available from : [https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer?search=thyroid%](https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer?search=thyroid%20cancer)
- Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh JR, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1256-64. DOI:10.1097/PAS.0b013e3180309e6a

Cirugía en recidiva y cáncer avanzado de tiroides

P. Moreno Llorente

Introducción

Tratamiento del cáncer localmente avanzado y de la recidiva visceral

Diagnóstico

Evaluación preoperatoria

Cirugía

Tratamiento adyuvante con radioyodo y/o radioterapia

Tratamiento del cáncer de tiroides recidivado

Definiciones

Tipos de recidiva

Tratamiento de la recidiva ganglionar

INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tiene un pronóstico excelente, con una supervivencia a 10 años superior al 90 % y una mortalidad específica del 1-3 %. Sin embargo, a pesar de realizar un tratamiento inicial correcto, un 25-30 % de los pacientes presentará recurrencia en los 10 primeros años durante el seguimiento y un 10-15 % de los pacientes con CDT pueden tener un comportamiento agresivo con invasión local. Este comportamiento está relacionado con resistencia al tratamiento y menor supervivencia.

El diagnóstico y manejo del CDT localmente agresivo y de la recidiva constituyen un reto para el cirujano endocrino. En la toma de decisiones debemos buscar un balance equilibrado entre la biología del tumor y la calidad de vida asociadas a la morbilidad de las reintervenciones y de los tratamientos médicos complementarios.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO Y DE LA RECIDIVA VISCERAL

El tratamiento quirúrgico debe ser individualizado y abordado de forma multidisciplinaria. La extensión de la cirugía tendrá en cuenta factores oncológicos y funcionales.

La extensión extratiroidea del CDT ocurre más frecuentemente en pacientes añosos con tumores grandes y se asocia a peor supervivencia.

El objetivo del tratamiento es el control del compartimento central resecando toda la enfermedad macroscópica, asociando después I-131 y, en casos seleccionados, radioterapia cervical.

El tratamiento quirúrgico debe ser individualizado y abordado de forma multidisciplinaria; la extensión de la cirugía debe tener en cuenta factores oncológicos y funcionales.

Diagnóstico

El CDT localmente invasivo puede afectar distintas estructuras en la vecindad del tiroides como: músculos pretiroideos, nervio recurrente, esófago, faringe y tráquea, entre otros. La invasión traqueal y esofágica son factores independientes de mal pronóstico.

La tabla 9.1 muestra la frecuencia con la que se afectan los órganos vecinos.

TABLA 9.1
ESTRUCTURAS QUE PRESENTAN INVASIÓN EN EL CÁNCER TIROIDEO LOCALMENTE AGRESIVO

	Breux & Guillaumondegui (n = 47)	Nakao (n = 31)	Nishida (n = 117)	Kowalski & Filho (n = 46)	MacCaffrey	Rango
Músculos pretiroideos	43 %	78 %	77 %	41 %	53 %	41-78

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 9.1 (CONT.)
ESTRUCTURAS QUE PRESENTAN INVASIÓN EN EL CÁNCER TIROIDEO LOCALMENTE AGRESIVO

	Breux & Guillaumondegui (n = 47)	Nakao (n = 31)	Nishida (n = 117)	Kowalski & Filho (n = 46)	MacCaffrey	Rango
NRL	47 %	61 %	61 %	33 %	47 %	33-61
Tráquea	60 %		59 %	46 %	37 %	46-60
Laringe	34 %			24 %	12 %	12-34
Esófago	17 %		31 %	9 %	21 %	9-31
- Muscular		29 %				
- Transmural		6 %				
Nervio vago	4 %	13 %	8 %	9 %		4-13
VYI	13 %	45 %	38 %			13-45
Arteria carótida	6 %		7 %			0-7
Piel	4 %					
Nervio frénico		10 %				
Nervio espinal		6 %				

NRL: nervio recurrente laringeo; VYI: vena yugular interna.

Evaluación preoperatoria

Debe incluir estudios que nos permitan valorar la afectación locorregional y sistémica. La tabla 9.2 muestra el estudio preoperatorio a realizar en estos pacientes.

TABLA 9.2
ESTUDIOS PREOPERATORIOS EN CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO

Extensión locorregional	<ol style="list-style-type: none"> 1. Laringoscopia 2. TC cérvico-mediastínica con contraste 3. Ecoendoscopia 4. Traqueobroncoscopia 5. RMN
Extensión sistémica	<ol style="list-style-type: none"> 1. PET/TC 2. TC corporal completa (<i>Whole Body Scan</i>)

Cirugía

El 80-85 % de los pacientes que mueren por cáncer de tiroides presentan enfermedad persistente y esta es la causa de muerte en el 30-50 % de ellos. La cirugía es la única opción terapéutica que puede ofrecer la curación, pero la extensión de esta se debate entre procedimientos agresivos que buscan márgenes libres pero asociados a mutilación aerodigestiva frente a procedimientos más conservadores con márgenes afectos (R1- R2), pero con mejor calidad de vida. En este sentido, la posibilidad de utilizar el I-131 permite obtener buenos resultados de supervivencia a medio y largo plazo con cirugías más conservadoras.

El objetivo es reseca la glándula tiroidea y las estructuras vecinas afectadas:

Músculos pretiroideos

Su invasión no afecta negativamente al pronóstico en la cirugía primaria, pero se asocia a peor pronóstico en la recidiva. Su exéresis se realiza fácilmente y sin morbilidad asociada.

Nervio recurrente

Está afectado con frecuencia (33-61 %): bien por invasión directa del tumor o por los ganglios del compartimento central. Es importante realizar de forma rutinaria una laringoscopia preoperatoria ya que la calidad de la voz no es en sí misma un buen indicador de la función de las cuerdas vocales. Hay controversia en la necesidad de reseca un nervio invadido de forma sistemática; en este sentido la neuromonitorización intraoperatoria aconseja preservar el nervio siempre que sea funcional.

Afectación vascular

Se asocia a mal pronóstico.

Cuando la vena yugular interna está infiltrada, se puede reseca siempre que sea unilateralmente.

La afectación de la arteria carótida es un signo de mal pronóstico y su resección se relaciona con morbilidad severa. Es un criterio de irreseabilidad en muchos casos.

Invasión traqueal

Se asocia a mal pronóstico y disminución de la supervivencia a largo plazo.

Clínicamente, se sospecha cuando hay una masa tiroidea adherida a planos profundos.

Es necesario realizar un estudio preoperatorio que permita identificar la extensión local del tumor y adecuar el tratamiento quirúrgico. En este sentido, la traqueobroncoscopia puede ayudar para descartar la afectación intraluminal y el grado de afectación del cartílago.

De acuerdo con Shin, la invasión traqueal se clasifica en cinco estadios que permiten no solo diseñar el abordaje, sino también estimar el pronóstico (Tabla 9.3). La figura 9.1 muestra el tipo de cirugía propuesto por autores como Nishida y MacCaffery en función del grado de afectación traqueal según Shin. El afeitado traqueal o *shaving* ha demostrado obtener un control local de la enfermedad en hasta el 95 % de los casos si el tumor no invade más allá del pericondrio. En casos con afectación traqueal más avanzada, la resección de hasta seis anillos ha demostrado supervivencia a 5 años de hasta el 80 %. En aquellos casos con enfermedad residual o recurrencial a nivel central, el radioyodo puede no ser suficiente para controlar la enfermedad y la radioterapia externa puede estar indicada para estabilizar la enfermedad a nivel cervical.

TABLA 9.3
CLASIFICACIÓN DE SHIN DE LA AFECTACIÓN TRAQUEAL

Estadio	Definición
0	Carcinoma confinado a la glándula tiroides
I	Extensión a través de la cápsula, contacta con el pericondrio sin erosionarlo ni invadir los espacios entre anillos
II	Destruye el cartílago o invade el espacio entre anillos traqueales
III	El carcinoma invade la submucosa
IV	Afecta todo el grosor de la pared con presencia de nódulos o ulceraciones

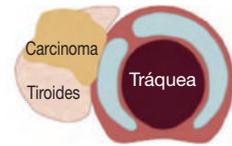
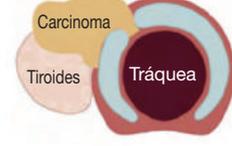
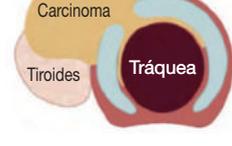
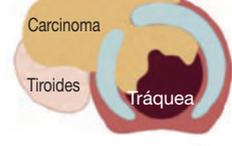
Shin	Nishida	MacCaffery
 <p>I</p>	Afeitado	Afeitado
 <p>II</p>	Resección	Afeitado
 <p>III</p>	Resección	Resección
 <p>IV</p>	Resección	Resección

Figura 9.1. Tratamiento propuesto por Nishida y McCaffery según la clasificación de Shin.

Invasión laríngea

No es frecuente, pero se asocia a morbilidad y mortalidad por obstrucción de la vía aérea. La invasión se produce *anteriormente* a través de la membrana crico-tiroidea, *lateralmente* a través del cartílago tiroideo en el espacio paraglótico, o *posteriormente* por extensión directa en el seno piriforme.

Clínicamente es asintomática cuando la invasión es superficial pero cuando es profunda aparece disfonía, ronquera, hemoptisis o invasión grosera de estructuras laríngeas y del seno piriforme.

El afeitado es una opción en caso de afectación superficial, pero cuando la invasión afecta a todo el grosor del cartílago es necesario realizar hemilaringectomía o laringectomía total, siempre individualizando la indicación.

El tratamiento con radioyodo o radioterapia externa puede tener un papel en caso de enfermedad residual.

Invasión faringoesofágica

Es infrecuente y generalmente afecta a la capa muscular. Suele ocurrir por infiltración de tumores en situación posterior o por invasión directa de adenopatías paratraqueales con rotura capsular.

La disfagia es un síntoma frecuente y la ecoendoscopia o RMN suelen ser de gran ayuda para determinar el grado de afectación. En caso de afectación superficial, la exéresis de la capa muscular logrando márgenes libres suele ser suficiente. Cuando se produce afectación transmural, hay que plantearse cirugías más agresivas como faringectomía o esofagectomía.

Tratamiento adyuvante con radioyodo y/o radioterapia

El tratamiento con I-131 es efectivo para eliminar pequeños focos residuales, su principal indicación es la enfermedad mínima residual tras procedimientos de afeitado o resección traqueal, aunque también es útil en metástasis a distancia.

Están recomendados como terapias adyuvantes en el cáncer de tiroides en pacientes con enfermedad residual.

El tratamiento con I-131 es efectivo para eliminar pequeños focos residuales y su principal indicación es la enfermedad mínima residual tras procedimientos de afeitado o resección traqueal. También es útil en metástasis a distancia, donde se ha demostrado la captación de I-131.

La radioterapia externa está recomendada en casos con crecimiento extratiroideo, especialmente en pacientes con enfermedad local irresecable, y si existe lesión residual importante tras resección o márgenes tumorales positivos tras una resección extensa. El beneficio está limitado a la recurrencia local solamente, ya que no mejora la supervivencia.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES RECIDIVADO

Definiciones

Remisión libre de enfermedad

Se considera que hay remisión libre de enfermedad cuando:

1. No hay evidencia clínica y/o ecográfica de tumor.
2. No existen de imágenes tumorales: ausencia de captación fuera del lecho tiroideo tras el tratamiento inicial con I-131 o desaparición de esta en el último rastreo y exploración ecográfica.
3. Concentraciones séricas indetectables de tiroglobulina (Tg) suprimida < 1 ng/ml o estimulada (TSH mayor de 30 μ U/ml) en ausencia de anticuerpos.

Persistencia

Presupone la no remisión completa libre de enfermedad en el periodo posoperatorio precoz tras el tratamiento inicial realizado correctamente, con tiroidectomía total y ablación de restos.

Recurrencia

Se define como la persistencia y/o el aumento de Tg sérica basal o estimulada, con o sin imágenes de lesión estructural, tras un periodo de tiempo en remisión libre de enfermedad de 6-12 meses. Puede ser precoz (antes del año) o tardía.

Tipos de recidiva

- *Recidiva local* (13 %): aparece en el tejido tiroideo residual después de una hemitiroidectomía, en el lecho tiroideo o en el tejido peritiroideo no ganglionar. Se relaciona con el grado de invasión del tumor y con el procedimiento quirúrgico utilizado inicialmente, generalmente insuficiente, y son factores determinantes de su aparición la invasión extracapsular y la multicentricidad del tumor.
- *Recidiva regional* (53 %): generalmente suele ser ipsilateral y siempre es ganglionar. Se localiza en el compartimento central y/o en los ganglios del compartimento lateral.
- *Metástasis a distancia* (13 %): más frecuentes pulmonares y óseas, que pueden ser sincrónicas con la recidiva local o regional, aunque muy raras, también se han descrito metástasis subcutáneas o intramusculares.

Tratamiento de la recidiva ganglionar

Pacientes sin lesión estructural

En los casos de recidiva en que no se aprecian alteraciones estructurales, no existe un claro consenso sobre qué es el más apropiado.

Sigue recomendándose el tratamiento empírico, con una dosis de 100-150 mCi de yodo con el objetivo de intentar localizar la lesión mediante rastreo terapéutico y esperar algún efecto sobre la lesión.

Estas recomendaciones están de acuerdo con las directrices marcadas por la American Thyroid Association (ATA), que considera la dosis empírica de yodo (100-200 mCi) en los pacientes con Tg estimulada mayor de 10 ng/ml tras retirada de T4 o mayor de 5 ng/ml tras receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR). De todos modos, hay que tener en cuenta que esta forma de actuación no se acompaña de evidencia en la bibliografía que demuestre una disminución en la morbilidad o mortalidad.

Un problema adicional es el de los pacientes con concentraciones bajas de Tg que previamente se habían considerado libres de enfermedad. A menudo, estos pacientes de bajo riesgo tienen concentraciones escasas de Tg que son difíciles de normalizar tras cirugías agresivas y dosis repetidas de yodo. En estos casos (pacientes con Tg suprimidas bajas [< 5 ng/ml], rastreo diagnóstico y ecografía cervical negativas), puede observarse un descenso gradual de tiroglobulina en un periodo de 5 a 10 años, por lo que, simplemente, se los puede mantener en observación.

Pacientes con lesión estructural

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección cuando la recidiva está localizada, si bien depende del tamaño y la localización de la lesión.

Cuando la recidiva ocurre en áreas ya operadas tiene peor pronóstico, ya que la cirugía es más compleja, tiene más morbilidad y la resección completa es más difícil.

Se puede valorar la posibilidad de asociar tratamiento con I-131 en lesiones que previamente eran radiocaptantes, aunque no se ha demostrado mayor tasa de supervivencia o descenso en los niveles de Tg en el grupo tratado con radioyodo.

En los casos de recidivas locorregionales sincrónicas con metástasis a distancia, se discute la necesidad de operarlas, a menos que la metástasis sea tratable con esperanza de mejorar la supervivencia o que la recidiva afecte a estructuras vitales que requieran paliación.

En los pacientes en los que en la primera intervención no se actuó sobre los ganglios, el 80 % de las persistencias y recidivas se localizan en el compartimento central y/o lateral y el tratamiento consiste en ajustar la extensión de la cirugía al estadio de la enfermedad. En las recidivas locales, lo más

En los casos en los que la recidiva esté localizada anatómicamente, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección, si bien, depende del tamaño y de la localización de la lesión.

frecuente es la localización en el lecho tiroideo, con la posible afectación del eje aerodigestivo y muy pocas veces con afectación de la laringe.

ACTUACIÓN SOBRE LOS GANGLIOS

En *compartimentos sin cirugía previa*, la recurrencia ganglionar debe ser tratada mediante linfadenectomía orientada por compartimentos, central y/o lateral, ya que la afectación microscópica de los ganglios es frecuente y estos ganglios no son detectables habitualmente con la ecografía.

Una cirugía más conservadora de estos compartimentos se acompaña de un alto porcentaje de recidivas, pues las adenopatías mayores de 1 cm en el compartimento central y de 2 cm en el lateral suelen acompañarse de crecimiento extracapsular, así como aquellas que son PET positivas.

A *nivel central*, deben incluirse siempre los ganglios del grupo VI y VII, teniendo en cuenta:

- El riesgo del nervio recurrente debido a la fibrosis resultante de la intervención anterior y,
- La mayor tasa de hipoparatiroidismo debido a la extirpación involuntaria de las paratiroides, especialmente las inferiores.

A *nivel lateral*, la intervención debe incluir los grupos II, III y IV (vaciamiento ganglionar funcional o radical modificado). Dado que el nivel V está afectado en una minoría de casos y que su exéresis se asocia a mayor tasa de morbilidad (síndrome de hombro doloroso, capsulitis y lesión del nervio espinal), esta solo se hará cuando tengamos evidencia de afectación de este nivel. Del mismo modo, solo se hará resección de la vena yugular, el nervio espinal y/o el músculo esternocleidomastoideo cuando estén afectados (vaciamiento ganglionar funcional modificado).

Cuando la recidiva ganglionar se detecta en territorios ganglionares con cirugía previa (disección ganglionar orientada por compartimentos), la dificultad para identificar las lesiones quirúrgicamente aconseja que nuestra actuación se limite simplemente a su exéresis (*Berry picking*) y siempre que su tamaño sea mayor de 8 mm), utilizando a veces la localización y marcaje de las lesiones mediante un cupón o azul de metileno, o incluso haciendo cirugía radioguiada.

También pueden tratarse con métodos alternativos como inyección de etanol, crioablación o radiofrecuencia.

La afectación linfática debe ser tratada mediante linfadenectomía orientada por compartimentos. La cirugía más conservadora se acompaña de un alto porcentaje de recidivas.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2187-94.
- Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. *J Surg Oncol.* 2011;103:615-8.

- Dralle H, Brauckhoff M, Machens A, Gimm O. Surgical management of advanced thyroid cancer invading the aerodigestive tract. In: Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E, editors. *Text Book of Endocrine Surgery*. 2.^a ed. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2005. p. 318-33.
- Falk SA, McCaffrey TV. Management of the recurrent laryngeal nerve in suspected and proven thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:42-8.
- Haugen BR, Alexander E, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: Indications, benefits, and risks. *World J Surg*. 2007;31:905-15.
- Shen HT, Ogawa L, Ruan D, Suh I, Kebebew E, Duh QY, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2010;145:272-5.
- Shin DH, Mark EJ, Suen HAC, Grillo HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: A clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Patol*. 1993;24:866-70.
- Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3695-700.

Hipertiroidismo

I. Osorio Silla

Introducción

Definición

Etiopatogenia

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

Enfermedad de Graves

Bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo afecta a alrededor del 1 % de la población y es más frecuente en mujeres. Es una disfunción tiroidea en la que se produce un exceso de hormona tiroidea libre, lo que genera un estado de hipermetabolismo. Las causas de hipertiroidismo son variadas. A lo largo de este capítulo se describirán las más frecuentes: enfermedad de Graves, bocio multinodular y adenoma tóxico.

El término “hipertiroidismo” se refiere a la situación de tirotoxicosis que resulta de una producción excesiva de hormona tiroidea. Las causas más frecuentes son: enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico.

DEFINICIÓN

El término de “tirotoxicosis” se refiere a un estado clínico que resulta de una concentración excesiva de hormona tiroidea en los tejidos, causado por diferentes mecanismos (Tabla 10.1):

- Mayor síntesis de hormona tiroidea (hipertiroidismo). La causa más frecuente es la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico.
- Liberación excesiva de hormonas tiroideas.
- Aumento de la hormona tiroidea de origen extratiroidea endógena o exógena.

TABLA 10.1
CAUSAS Y MECANISMOS DE TIROTOXICOSIS

<i>Causas más frecuentes:</i>	<i>Mecanismo:</i>
Enfermedad de Graves	Enfermedad autoinmune. Anticuerpos que estimulan el receptor de TSH
Bocio multinodular tóxico	Mutaciones somáticas del receptor de TSH
Adenoma tóxico	Mutaciones somáticas del receptor de TSH
Tiroiditis transitoria o silente	Dstrucción del tejido tiroideo. Liberación de hormonas tiroideas (HT) preformadas
<i>Causas menos frecuente:</i>	<i>Mecanismo:</i>
Tiroiditis inducida por medicamentos	Sobreproducción de HT(tirotoxicosis inducida por amiodarona de tipo I) Liberación de HT preformadas (tirotoxicosis inducida por amiodarona de tipo II, interferón alfa, interleucina-2 o litio)
Hiperemesis gravídica	Niveles altos de β -hCG estimula los receptores de TSH

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 10.1. (CONT.)
CAUSAS Y MECANISMOS DE TIROTOXICOSIS

<i>Causas menos frecuente:</i>	<i>Mecanismo:</i>
Tiroiditis subaguda (de Quervain)	Inflamación aguda y dolorosa de la glándula. Infección viral. Liberación de HT preformada
<i>Causas infrecuentes:</i>	<i>Mecanismo:</i>
Tiroiditis facticia	Ingesta de HT exógena
Metástasis de carcinoma folicular funcionante	Tejido tiroideo funcionante
<i>Stuma ovarii</i>	Tejido tiroideo ectópico
Tumor trofoblástico	El tumor produce β -hCG que estimula los receptores de TSH
Tumores productores de TSH	El tumor secreta TSH y no responde a la retroalimentación negativa por HT

ETIOPATOGENIA

La *enfermedad de Graves* es la causa más frecuente de tirotoxicosis (70-80 %). Se considera un trastorno autoinmune, cuya incidencia es mayor en la mujer que en el hombre, con una ratio de 10:1. La enfermedad de Graves puede desarrollarse a cualquier edad, aunque típicamente afecta a mujeres de entre 20 y 40 años de edad.

El hipertiroidismo es la característica más común de la enfermedad. Se produce como consecuencia de la presencia de anticuerpos contra el receptor de hormona estimulante del tiroides (TSHR-Ab). Hay tres clases de anticuerpos: neutral, bloqueador y estimulador. Los estimuladores favorecen la síntesis, secreción de hormonas tiroideas (HT), y estimulan el crecimiento de la glándula tiroides, dando lugar al desarrollo de bocio difuso.

En la patogénesis de la enfermedad, por un lado, intervienen factores ambientales que pueden iniciar la respuesta autoinmune como son: embarazo o posparto, tabaco, estrés, exceso de yodo, infecciones, etc. Por otro lado, existe una predisposición genética subyacente debido a una mayor frecuencia de haplotipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA), principalmente B8 y DRw3.

El *bocio multinodular tóxico* (o *enfermedad de Plummer*) es la segunda causa más frecuente de hipertiroidismo y la causa más frecuente en personas mayores que viven en áreas de déficit de yodo. El *adenoma tóxico* supone el 5 % de los casos de hipertiroidismo.

La enfermedad de Graves puede desarrollarse a cualquier edad, aunque suele afectar a mujeres de entre 20-40 años.

Hay tres clases de anticuerpos contra el receptor de TSH: neutral, bloqueador y estimulador. El cuadro clínico de la enfermedad de Graves dependerá del equilibrio entre estos anticuerpos.

En el adenoma tóxico, el tamaño del nódulo autónomo es mayor de 2,5 cm de diámetro. En áreas de déficit de yodo, nódulos autónomos más pequeños pueden producir clínica de hipertiroidismo.

El desarrollo de hipertiroidismo en el bocio multinodular ocurre al cabo de muchos años, como consecuencia de un proceso en el que algunos nódulos adquieren función autónoma. La hiperactividad autónoma, en la mayoría de los casos, se debe a mutaciones somáticas de la tirotropina o del receptor de TSH. Inicialmente, la mayoría de los pacientes son eutiroideos; según aumenta el tamaño de la glándula y se desarrolla autonomía, los pacientes presentan hipertiroidismo subclínico, que progresa al cabo de los años a hipertiroidismo clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de tirotoxicosis son similares independientemente de su etiología.

El exceso de hormona tiroidea afecta a casi todos los órganos. Se produce un aumento del metabolismo y activación del sistema nervioso simpático.

La clínica puede variar desde paciente asintomático hasta el desarrollo de arritmia e insuficiencia cardíaca o tormenta tiroidea (Tabla 10.2).

TABLA 10.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
General	Pérdida de peso, nerviosismo, irritabilidad, intolerancia al calor, debilidad e insomnio
Piel	Hiperhidrosis, urticaria, prurito, eczema, piel húmeda y caliente *Dermopatía y acropaquia
Ojos	Retracción del párpado *Oftalmopatía infiltrativa
Sistema nervioso central	Irritabilidad, somnolencia y coma
Sistema cardiovascular	Taquicardia, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, arritmias e hipertensión
Hueso	Osteopenia y osteoporosis
Reproductor	Ginecomastia, infertilidad, oligomenorrea y disminución de la libido
Metabolismo	Hiperglucemia e hipercalcemia
Gastrointestinal	Diarrea
Neuromuscular	Temblor, hipercinesia, hiperreflexia y miopatía
*Características de la enfermedad de Graves.	

La *tirotoxicosis apática* puede ocurrir en pacientes de edad avanzada, debido a una menor hiperfunción simpática. Los síntomas son más leves y los pacientes pueden presentar depresión severa, pérdida de peso, somnolencia, debilidad muscular, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.

La *tormenta tiroidea* es una complicación poco frecuente pero potencialmente mortal. Pueden existir factores precipitantes como infecciones, cirugías, traumatismos en pacientes con hipertiroidismo no diagnosticado o inadecuadamente tratado.

La tormenta tiroidea consiste en un agravamiento extremo de los síntomas de hipertiroidismo; los síntomas cardiovasculares son los más llamativos (taquicardia, arritmias, angina, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía de Takotsubo, etc.). También pueden presentar clínica digestiva, fiebre, alteración del nivel de consciencia o incluso fracaso multiorgánico.

El diagnóstico no es fácil y se debe establecer el diagnóstico diferencial con cuadros clínicos que pueden cursar con una sintomatología similar como el feocromocitoma o el síndrome neuroléptico maligno.

El tratamiento no se debe demorar tras confirmación diagnóstica y consiste en reducir la síntesis y liberación de HT, controlar los síntomas adrenérgicos y tratar la causa subyacente.

En la enfermedad de Graves, las manifestaciones clínicas dependerán de la edad de inicio, severidad y duración del hipertiroidismo. Además de la clínica característica de la tirotoxicosis, los pacientes con enfermedad de Graves se caracterizan por una serie de manifestaciones extratiroideas, que se deben en menor o mayor medida al proceso autoinmunitario subyacente:

- La mayoría de los pacientes desarrollan un *bocio* difuso y liso, aunque en algunos casos puede coexistir con nódulos tiroideos. El bocio puede estar asociado a soplo a la auscultación o sensación de *thrill* a la palpación debido a su hipervascularización.
- La *oftalmopatía de Graves* se desarrolla en el 30 % de los pacientes aproximadamente, y es más frecuente en los fumadores. Está asociada con niveles elevados de TSHR-Ab. El desarrollo de la enfermedad se caracteriza por una fase activa, en la que dominan los síntomas de inflamación y congestión, que puede durar años, y una segunda fase inactiva en la que las manifestaciones oculares son más estables. La oftalmopatía de Graves se manifiesta de más a menos frecuencia como: retracción palpebral, exoftalmos, disfunción muscular extraocular, dolor ocular, lagrimeo excesivo, fotofobia, etc. La mayoría de los pacientes tienen síntomas leves, pero en un 6 % de los casos se pueden desarrollar síntomas severos como dolor intenso, úlceras en la córnea y neurópatía óptica.
- La retracción palpebral es un signo ocular común no específico que se puede producir en pacientes con hipertiroidismo de cualquier causa como resultado de la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Se debe

La tirotoxicosis apática en pacientes de edad avanzada, como consecuencia de una menor hiperfunción simpática, puede presentarse con depresión severa, pérdida de peso, debilidad o clínica cardiológica.

La enfermedad de Graves se caracteriza por la presencia de manifestaciones tiroideas (hipertiroidismo y bocio difuso) y manifestaciones extratiroideas (oftalmopatía de Graves, dermatopatía y acropaquias).

a la inervación simpática del elevador palpebral superior a través del tercer nervio craneal.

- La dermatopatía tiroidea es menos frecuente, ocurre en 1-4 % de los pacientes y casi siempre en aquellos con oftalmopatía severa. La localización más frecuente es la región pretibial, donde la piel adquiere un aspecto de piel de naranja. Las acropaquias solo ocurren en pacientes con dermatopatía y pueden afectar tanto a las manos como a los pies.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de hipertiroidismo se debe confirmar mediante la determinación de TSH y de los niveles de T4 libre. Ocasionalmente, si la TSH está suprimida y los niveles de T4 libre son normales, se necesita el valor de T3. El hipertiroidismo subclínico se caracteriza porque la TSH se encuentra suprimida y los niveles de hormona tiroidea libre son normales.

Hay determinadas situaciones clínicas que provocan una supresión de TSH o una elevación de hormonas tiroideas. Estas situaciones se deben tener en cuenta a la hora de establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (Tabla 10.3).

TABLA 10.3

SITUACIONES CLÍNICAS QUE SIMULAN HIPERTIROIDISMO				
Situación clínica	TSH	T4 total	T4 libre	T3 total
Exceso de estrógenos o embarazo	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Síndrome del enfermo eutiroideo	Baja	Normal	Normal	Baja (T3 inversa elevada)
Tratamiento con glucocorticoides o dopamina	Baja	Normal	Normal	Normal

La determinación de los niveles de TSH es la prueba de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del hipertiroidismo.

La determinación de anticuerpos puede ser útil en el diagnóstico diferencial con otras formas de hipertiroidismo (Tabla 10.4):

- *Anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSHR-Ab)*: su determinación en pacientes con tirotoxicosis es útil para confirmar la enfermedad de Graves como la causa. Sin embargo, no hay consenso sobre su determinación de manera rutinaria.
- *Anticuerpos inhibidores de la unión al receptor de TSH (TBII)*: suele ser positivo en el 90 % de los pacientes con enfermedad de Graves, con una especificidad del 99 %. La determinación de anticuerpos es útil también para seleccionar el tratamiento más adecuado, predecir el pronóstico de la enfermedad y en especial de la oftalmopatía de Graves y en casos de embarazo para guiar el riesgo de tirotoxicosis neonatal.
- *Anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG)*: se miden comúnmente para determinar la enfermedad tiroidea autoinmune subyacen-

te. Pueden encontrarse elevados en el 90 % de los pacientes con enfermedad de Graves, pero también pueden estar presentes en pacientes con tiroiditis.

TABLA 10.4
DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS EN ENFERMEDAD TIROIDEA

	<i>Enfermedad de Graves</i>	<i>Adenoma tóxico</i>	<i>Bocio multinodular tóxico</i>	<i>Enfermedad de Hashimoto</i>
Anticuerpos anti-TPO	+ (80 %)	-	+ (45 %)	+ (90 %)
Anticuerpos anti-TG	+ (30 %)	-	-	+
Anticuerpos anti-TSHR	+ (90 %)	+/-	+/-	+ (20 %)

La captación de yodo radiactivo y la gammagrafía tiroidea son pruebas útiles para establecer la causa de hipertiroidismo.

La captación es muy baja en pacientes con tiroiditis, mientras que es alta en pacientes con enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico o adenoma tóxico. En cuanto a la distribución de radiotrazador, cuando es homogénea indica enfermedad de Graves, cuando se acumula en un área sugiere adenoma tóxico y en múltiples áreas indica bocio multinodular (Tabla 10.5).

La combinación de hipertiroidismo y signos extratiroideos, incluyendo oftalmopatía y/o dermatopatía, permite establecer el diagnóstico de enfermedad de Graves, que se confirma con pruebas de laboratorio y de imagen.

TABLA 10.5
CAPTACIÓN DE YODO RADIATIVO SEGÚN LA CAUSA DE HIPERTIROIDISMO

<i>Alta captación de yodo</i>	<i>Baja captación de yodo</i>
Enfermedad de Graves (distribución homogénea)	Tiroiditis silente o transitoria
Bocio multinodular tóxico (captación nodular e irregular)	Tiroiditis subaguda o de Quervain
Adenoma tóxico (captación nodular y supresión del resto del tiroides)	<i>Stuma ovarii</i>
Tumor trofoblástico	Tirotoxicosis facticia
Enfermedad de Hashimoto	

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende del diagnóstico, de la presencia de contraindicaciones para un tipo de tratamiento concreto, de la gravedad del hipertiroidismo y de la preferencia del paciente.

Existen tres opciones de tratamiento: medicación antitiroidea, tratamiento con yodo radiactivo o tratamiento quirúrgico.

Enfermedad de Graves

Medicación antitiroidea

Las tionamidas (metimazol, carbimazol y propiltiuracilo) inhiben la síntesis de hormona tiroidea, al interferir con la acción de la enzima peroxidasa y bloquear el acoplamiento de las yodotirosinas. Además, el *propiltiuracilo* inhibe parcialmente la desyodinación periférica de T4 a T3 en el tejido periférico. El efecto de estos fármacos se manifiesta cuando se agota la hormona preformada y los niveles de hormona circulantes empiezan a disminuir, por lo que la mejoría clínica solo es aparente después de varias semanas (entre 6 y 12 semanas).

Los efectos secundarios graves son infrecuentes, como la agranulocitosis con una incidencia del 0,5 %, hepatitis, anemia aplásica o el desarrollo de vasculitis (con *propiltiuracilo*). Los efectos secundarios menores ocurren hasta en un 5 % de los pacientes y pueden ser: exantema cutáneo, urticaria, artralgias, mialgias, leucopenia transitoria, etc.

El principal inconveniente del tratamiento antitiroideo es la alta tasa de recurrencia cuando se suspende (20-70 %). Se han descrito diferentes factores asociados a un mayor riesgo de recurrencia, como por ejemplo el tabaquismo, la presencia de oftalmopatía o bocios grandes, el fracaso previo al tratamiento médico o la necesidad de dosis altas de tratamiento después de 12-18 meses de su inicio, así como persistencia de niveles elevados de anticuerpos anti-TSH en sangre.

El tratamiento con antitiroideos podría tener un papel inmunosupresor beneficioso, bien sea debido a un descenso de la autoinmunidad específica del tiroides, bien secundario a la mejoría del estado de hipertiroidismo. Por este motivo, algunos autores proponen el uso prolongado de antitiroideos con la dosis más baja posible para minimizar el riesgo de efectos secundarios, y de esta manera mantener al paciente eutiroideo el mayor tiempo posible.

El tratamiento con betabloqueantes (principalmente *propranolol*) se puede usar para bloquear el efecto del sistema nervioso simpático, con lo que se logra un rápido control de los síntomas mientras que los antitiroideos hacen efecto. El *propranolol*, además, tiene la ventaja teórica de inhibir también la 5'-monodeiodinasa, bloqueando así la conversión periférica de T4 a T3.

Tratamiento con yodo radiactivo

La ablación de la glándula tiroides con yodo radiactivo se puede utilizar como primera línea de tratamiento, o bien para la recurrencia después de tratamiento médico o tiroidectomía subtotal. Generalmente, los niveles de hormona tiroidea disminuyen a partir de la segunda o tercera semana y se alcanza una función tiroidea normal a partir del segundo o tercer mes del tratamiento.

Previamente al tratamiento con yodo radiactivo, debe tenerse en cuenta:

- Evitar la exposición a grandes cantidades de yodo no radiactivo (por ejemplo contrastes yodados, amiodarona), dentro de los 3 meses anteriores al tratamiento, puesto que el yodo no radiactivo impide la absorción del radiactivo.

- Descartar el embarazo y evitarlo durante 4-6 meses a partir del tratamiento.
- Suspender el tratamiento con antitiroideos al menos 5 días antes del tratamiento. Se puede reiniciar de 3-5 días después para mantener el control de la función tiroidea.

El tratamiento con yodo radiactivo está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Una contraindicación relativa es la oftalmopatía de Graves moderada o grave, especialmente en pacientes fumadores, puesto que el yodo radiactivo puede exacerbar la enfermedad. En casos de oftalmopatía leve, se podría realizar el tratamiento, junto con la administración de glucocorticoides.

El hipotiroidismo es la consecuencia principal, con una incidencia del 20 % durante el primer año y después del 3-5 % cada año. El riesgo de desarrollar neoplasias secundarias al tratamiento con radioyodo es infrecuente.

Tratamiento quirúrgico

Actualmente, el tratamiento quirúrgico se indica con mayor frecuencia como tratamiento de primera línea en la enfermedad de Graves, ya que supone un tratamiento definitivo del hipertiroidismo.

Es preferible el tratamiento quirúrgico en las siguientes situaciones:

- Grandes bocios y/o con síntomas locales.
- Presencia de nódulos, si la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es sospechosa de malignidad o indeterminada.
- Cuando la ablación con radioyodo está contraindicada.
- Fracaso del tratamiento médico.
- Oftalmopatía severa, ya que el tratamiento médico y el radioyodo pueden empeorarlo. Además, la tiroidectomía parece que mejora los síntomas y signos de la oftalmopatía.
- En pacientes jóvenes, puesto que tienen tasas de remisión mucho menores con tratamiento médico o radioyodo. En los niños también se recomienda el tratamiento quirúrgico.
- Embarazo o deseo de embarazo en los próximos 6 meses, y mal control o efectos secundarios con antitiroideos. El segundo trimestre es el momento óptimo para la tiroidectomía.
- Por preferencia del paciente.

Antes de la cirugía, se debe controlar el hipertiroidismo para reducir el riesgo de tormenta tiroidea en la operación. El uso de antitiroideos y betabloqueantes previo al tratamiento quirúrgico es útil para lograr un estado eutiroideo. Algunos cirujanos utilizan yoduro de potasio (solución de Lugol: solución saturada de yoduro potásico, 8 gotas/8 horas durante 7-10 días antes del procedimiento quirúrgico) para reducir la hipervascularización de la glándula antes de la intervención, aunque el beneficio exacto de su uso aún está en debate.

La enfermedad de Graves se asocia con tiroidectomías más complejas, con riesgo de sangrado y complicaciones. Sin embargo, cuando se realiza en unidades de Cirugía Endocrina de alto volumen, estas complicaciones disminuyen significativamente.

Actualmente, la tiroidectomía total se propone como tratamiento quirúrgico de elección en la enfermedad de Graves. Otras opciones son la tiroidectomía subtotal bilateral o técnica de Dunhill (tiroidectomía total de un lado y subtotal del otro). Los estudios que se han realizado para comparar la tiroidectomía total con la tiroidectomía subtotal muestran una tasa de recurrencia mayor en los pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal y una tasa mayor de complicaciones transitorias en los casos de tiroidectomía total; sin embargo, no se observan diferencias en las complicaciones permanentes.

Bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico

Tanto en el bocio multinodular tóxico como en el adenoma tóxico, el control médico de la tirotoxicosis no induce la remisión y la recurrencia se desarrolla inevitablemente cuando se suspende la medicación.

El tratamiento con radioyodo puede ser definitivo en algunos casos. En el adenoma tóxico, el tamaño del nódulo puede disminuir hasta cierto punto, pero rara vez desaparecen. El eutiroidismo se puede lograr hasta en el 80 % de los pacientes con una sola dosis; sin embargo, la variabilidad en el tamaño del nódulo, la captación y la dosis de I-131 pueden producir recurrencia o hipotiroidismo. En el bocio multinodular, la ablación con yodo radiactivo puede ser una alternativa al tratamiento quirúrgico en pacientes de alto riesgo quirúrgico, o bien puede emplearse en casos de bocios de pequeño tamaño sin síntomas de presión local.

Sin embargo, el tratamiento más efectivo es el quirúrgico, que permita la resolución rápida y permanente del hipertiroidismo. La hemitiroidectomía es el procedimiento quirúrgico de elección para un nódulo tóxico solitario. La mayoría de los pacientes recuperan el eutiroidismo si la glándula tiroidea restante es normal. En el bocio multinodular tóxico, el procedimiento quirúrgico indicado es la tiroidectomía total o subtotal.

Los pacientes deben encontrarse eutiroides antes de la intervención; sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Graves, la solución de Lugol no es útil en la preparación preoperatoria e incluso puede empeorar la función tiroidea.

BIBLIOGRAFÍA

- Gan T, Randle RW. The Role of Surgery in Autoimmune Conditions of the Thyroid. *Surg Clin N Am.* 2019;99:633-48.
- Grant CS. Hyperthyroidism. In: Cameron JL, Cameron AM, editors. *Current Surgical therapy.* 12.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 776-81.
- Kawal AS, Gharib H. Hyperthyroidism: Toxic Nodular goiter and Graves' disease. In Gregory W, editor. *Randolph. Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* 2.^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 52-9.
- Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2016;93(5):363-70.
- Ross DS, Burch HB. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421.
- Smith T, Hegedus L. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1552-65.

Técnica quirúrgica de la tiroidectomía y vaciamientos ganglionares

L. Lorente Poch

Introducción

Anatomía y embriología de la glándula tiroides

Vascularización de la glándula tiroides

Preparación preoperatoria

Gestos comunes

Anestesia

Posición del paciente

Incisión y abordaje

*Disección del polo superior e identificación
del nervio laríngeo superior*

Identificación de las glándulas paratiroides

Nervio laríngeo recurrente

Cierre de la cervicotomía

Posoperatorio

Procedimientos tiroideos

Hemitiroidectomía

Tiroidectomía total

Tiroidectomía subtotal

Vaciamiento ganglionar central

Vaciamiento ganglionar laterocervical

Anatomía ganglionar laterocervical

Técnica quirúrgica

Complicaciones

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describirán los pasos críticos durante la cirugía tiroidea, con especial hincapié en la identificación y preservación de las glándulas paratiroides y ambos nervios laríngeos recurrentes para evitar el hipoparatiroidismo posoperatorio y la parálisis recurrente, respectivamente. En el caso del vaciamiento ganglionar, se explicarán los puntos clave de la linfadenectomía central (compartimento VI) y linfadenectomía laterocervical (compartimentos II, III, IV ± V).

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides está formada por células foliculares (responsables de la formación de hormona tiroidea, productoras de tiroglobulina) y células parafoliculares (productoras de calcitonina). Las primeras tienen origen en el endodermo del intestino anterior y las segundas provienen de la cresta neural y se ubican en el cuarto arco faríngeo. Comienza a desarrollarse el día 20 del desarrollo fetal en la línea media de la faringe primitiva y migra caudalmente hasta su posición definitiva en el día 45, dejando un ducto tirogloso que normalmente desaparece.

La glándula tiroides está formada por dos lóbulos unidos por el istmo. Cada lóbulo suele medir entre 50-60 mm de longitud y el peso de la glándula tiroides varía entre 25-30 g en adultos. Frecuentemente tiene un lóbulo piramidal que surge del istmo o parte adyacente de los lóbulos y asciende, pudiendo llegar hasta el hueso hioides. Otra estructura a destacar es el tubérculo de Zuckerkandl, ubicado en la parte posterolateral de ambos lóbulos tiroideos que en ocasiones está aumentado de tamaño, lo que dificulta la disección del nervio laríngeo recurrente.

Está cubierto por los músculos esternotiroideo y esternohioideo (más superficial). La glándula tiroides está fijada al cartílago tiroides y al 1.^{er} y 2.^o anillos traqueales por el ligamento de Berry, el cual es importante durante la disección del nervio laríngeo-recurrente próximo a su entrada en la laringe.

Vascularización de la glándula tiroides

La irrigación de la glándula tiroides proviene de la arteria tiroidea superior, rama del tronco tirolinguofacial (primera rama de la carótida externa, raramente se origina de la arteria carótida común antes de su bifurcación) y de la arteria tiroidea inferior, rama del tronco bicervicoescapular, que proviene de la arteria subclavia. En un 15 % existe la arteria tiroidea media (IMA), que se origina directamente desde el arco aórtico o del tronco braquiocefálico y entra por el borde inferior del istmo.

El drenaje venoso principalmente desemboca en la vena tiroidea media, que drena en la vena yugular interna.

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

El protocolo preoperatorio debe incluir una función tiroidea reciente, especialmente en pacientes con hipertiroidismo para evitar el riesgo de crisis tirotóxica.

En caso de enfermedad de Graves, la gran mayoría de los cirujanos emplea el tratamiento preoperatorio con solución saturada de yoduro potásico (solución de Lugol) para disminuir la vascularización glandular.

Es recomendable incluir siempre una determinación de calcemia para descartar un hiperparatiroidismo concomitante (13 %).

La laringoscopia preoperatoria de rutina no es obligatoria, ya que la incidencia de parálisis preoperatoria sin clínica es francamente baja (0,4 %). Sin embargo, se debe solicitar laringoscopia preoperatoria en casos de reintervención, disfonía y/o neoplasia con sospecha de extensión extratiroidea.

GESTOS COMUNES

Anestesia

Si se utiliza neuromonitorización durante el procedimiento, es de suma importancia la colaboración con Anestesiología y asegurar que no se administran bloqueantes neuromusculares durante la cirugía.

Posición del paciente

El paciente se coloca en decúbito supino con la cabeza sobre un soporte acolchado con orificio central, con los brazos aproximados sobre el abdomen para evitar la elevación de los hombros. Tras haber fijado la cánula de intubación orotraqueal, se coloca un rollo de unos 10 cm de grosor bajo los hombros y se hiperextiende el cuello. La cabeza ha de quedar bien centrada: es conveniente anclarla con una tira adhesiva sobre la frente a ambos lados de la mesa. Los ojos han de ser cuidadosamente protegidos mediante oclusión palpebral para evitar la abrasión corneal. Se eleva seguidamente el tronco unos 30 grados para evitar la congestión venosa cervical y se flexionan ligeramente las rodillas (posición quebrada de Kocher). Se aplica seguidamente un antiséptico tópico y se colocan las tallas del campo delimitado por la mandíbula, borde lateral del cuello y tercio superior del tórax.

Incisión y abordaje

El trazado de la incisión cutánea transversal tiene implicaciones cosméticas: las muy cefálicas son visibles y las muy caudales tienen mayor riesgo de desarrollar una cicatriz queloidea. Se realiza la incisión cervical transversa descrita por Kocher, sobre un pliegue cutáneo si es posible, a unos 3 cm por encima del *yugulum* esternal, que suele coincidir a 1,5 cm del borde inferior del cricoides (esta última referencia está especialmente recomendada en pacientes con cuello largo).

Se traza una curva de suave concavidad craneal entre los bordes mediales de los músculos esternohioideos. Es importante que la incisión sea completamente simétrica para un óptimo resultado estético. En función de las dimensiones del tiroides y de la anatomía del cuello, será posible practicar incisiones inferiores a los 5 cm, o bien habrán de ser más largas de 6 cm si la patología tiroidea así lo exige. En el caso de vaciamiento ganglionar laterocervical la incisión puede extenderse siguiendo el plano transversal e intentando evitar incisiones verticalizadas, cuya cicatrización es menos estética.

Se profundiza la incisión en el tejido celular subcutáneo y se secciona el músculo *platysma colli* (más grueso en los laterales) hasta la fascia cervical media, de la que se disecan dos colgajos miocutáneos, preservando las venas yugulares anteriores. El colgajo superior se disecciona hasta el cartilago tiroides, y el inferior hasta el *yugulum* esternal. El colgajo superior se mantiene retraído mediante uno o dos puntos de seda de tracción fijados al mentón.

No es necesaria la sección transversal rutinaria de los músculos esternohioideos, salvo en determinadas situaciones.

A continuación, se procede a la incisión de la fascia cervical que une en la línea media a los músculos infrahioideos, hasta identificar la cápsula del istmo tiroideo y se extiende entre el cartilago tiroides y la fosa supraesternal. Tras su apertura, se separan lateralmente los músculos esternocleidohioideos y aparecen los esternotiroideos, como músculos aplanados en contacto íntimo con la cápsula del tiroides. Los bordes mediales de ambos músculos esternohioideos se re-

traen lateralmente y se separan los músculos esternotiroideos de sus adherencias laxas a la cápsula del tiroides.

Es recomendable la sección parcial del músculo esternotiroideo a nivel de su inserción en el cartilago tiroides, ya que ello facilita el abordaje del pedículo vascular superior y de la rama externa del nervio laríngeo superior.

Raramente es necesario seccionar los músculos esternohioideos, aunque sigue siendo necesaria en las circunstancias que se relacionan en la tabla 11.1.

TABLA 11.1 SITUACIONES EN LAS QUE SE RECOMIENDA SECCIÓN DEL MÚSCULO ESTERNOHIOIDEO
Bocios multinodulares de gran volumen, con grandes prolongaciones posterolaterales o endotorácicas
Reintervenciones (abordajes laterales)
Nódulo ubicado en el polo superior de gran tamaño
Carcinoma tiroideo con extensión extraglandular (casos en los que se realiza la sección bipolar y exéresis de, como mínimo, el músculo esternotiroideo)
Hiperextensión cervical muy limitada por cifosis o cervicoartrosis
Incidente o dificultad operatoria que imponen una acción rápida

Si es preciso, la sección se realizará en su extremo superior para no lesionar la inervación procedente del asa del hipogloso.

Combinando disección roma y cortante, se separa cuidadosamente la glándula tiroides del tejido fibroareolar circundante hasta exponer el borde lateral de la glándula. Es recomendable comenzar disecando el istmo y el eventual lóbulo piramidal, que ayudará a la disección del espacio cricotiroideo (Figura 11.1). Muchos cirujanos prefieren comenzar el abordaje seccionando los vasos tiroideos superiores en primer lugar, consiguiendo así una mayor movilidad del lóbulo tiroideo y la posibilidad de abordar el hilio de la arteria tiroidea inferior con mayor comodidad. Otros prefieren ligar inicialmente la vena tiroidea media e identificar el nervio laríngeo inferior antes de movilizar el tiroides.

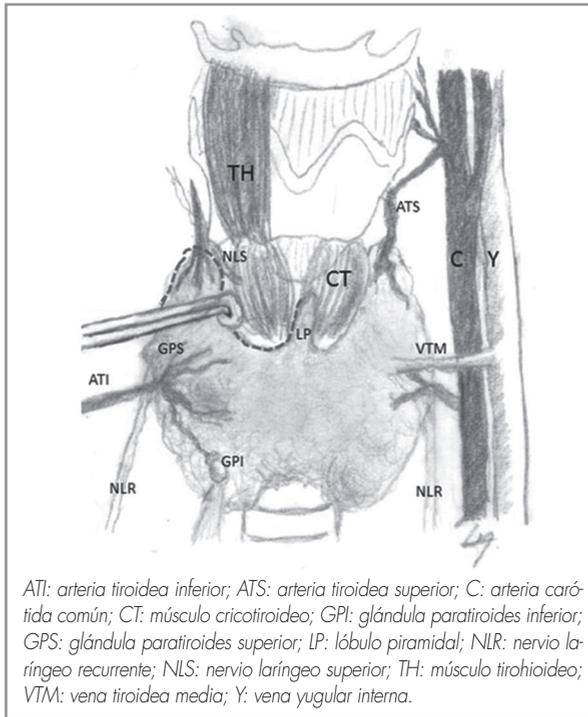


Figura 11.1. Anatomía del tiroides.

En el caso de que se realice neuromonitorización, debería identificarse y estimular el nervio vago (ubicado entre la arteria carótida común y la vena yugular interna) para asegurar que todo el trayecto del nervio laríngeo-recurrente está intacto antes de comenzar su búsqueda y disección.

Disección del polo superior e identificación del nervio laríngeo superior

El nervio laríngeo superior (NLS) procede del nervio vago por encima del hioides, y muchos cirujanos simplemente lo evitan, aunque se haya reconocido que

su lesión es relativamente frecuente y tiene repercusiones importantes en profesiones en las que es esencial una buena fonación. Tiene dos ramas: una interna sensitiva para la mucosa de la laringe supraglótica, y otra externa, motora, para el músculo cricotiroides con la función de tensar las cuerdas vocales por rotación del cartílago cricoides, cuya lesión, si se produce, no es fácilmente diagnosticable, salvo por videoestroboscopia.

La clasificación de Cernea establece diferentes posiciones de la rama externa del nervio laríngeo superior en relación con el riesgo de lesión (Tabla 11.2).

TABLA 11.2
CLASIFICACIÓN DE CERNEA DEL NERVILO LARÍNGEO SUPERIOR

<i>Tipo</i>	<i>Frecuencia (%)</i>	<i>Ubicación</i>
1	60	Cruza la arteria tiroidea superior a 1 cm o más, por encima del borde del polo superior del tiroides
2a	17	Cruza a menos de 1 cm de la arteria tiroidea superior, pero se mantiene en posición craneal con respecto al polo superior
2b	20	Se sitúa por detrás del polo superior, localización que aumenta el riesgo de lesión durante la disección y sección del pedículo tiroideo superior

La disección del polo superior comienza con la separación (o sección) del músculo esternotiroides de la cápsula tiroidea y la posterior apertura del espacio cricotiroides, maniobra fundamental para movilizar adecuadamente el polo superior. Normalmente se identifica el nervio laríngeo superior en el triángulo esternotirolaríngeo, por dentro del pedículo vascular superior y junto al constrictor de la faringe. Para ligar los vasos tiroideos superiores es útil traccionar de la glándula en sentido caudal con una pinza de Babcock. Los vasos superiores se ligan (material absorbible) o se sellan (bisturí armónico) a ras de la glándula para evitar la lesión del NLS. En este caso, no necesariamente tiene que guardar simetría entre derecha e izquierda.

La liberación del polo superior prosigue caudalmente hasta identificar la glándula paratiroides superior.

Identificación de las glándulas paratiroides

Independientemente del tipo de resección tiroidea, se debe intentar identificar siempre las glándulas paratiroides para mantenerlas *in situ* y con buena vascularización.

A pesar de la variabilidad posicional, existe frecuente simetría entre ambos lados (80 % las superiores y 70 % las inferiores).

Las glándulas paratiroides superiores suelen ser más constantes en su situación anatómica. Se suelen localizar en la unión del tercio superior y los dos tercios

inferiores del lóbulo tiroideo, en un área de 2 cm de diámetro y 1 cm por encima del cruce de la arteria tiroidea inferior con el nervio laríngeo-recurrente. Otras localizaciones menos frecuentes son en posición intercricotiroidea o adyacentes a los vasos del polo superior. Se encuentran posteriores al nervio laríngeo-recurrente. Una vez identificada la glándula paratiroides se disecciona cuidadosamente, preservando su vascularización capsular y su pedículo.

Las paratiroides inferiores normalmente se localizan sobre la cara dorsal del polo inferior del tiroides en el ligamento tirotímico o incluidas en el propio timo, por delante del nervio laríngeo-recurrente. Dado que la situación de las glándulas paratiroides es simétrica, la localización de una de ellas en un lado, implica la misma en el otro. En caso de no identificar las paratiroides inferiores, el cirujano deberá asegurarse de que no se encuentren adheridas a la pieza en posición subcapsular.

La vascularización de las glándulas paratiroides procede de una minúscula arteria (80 %), aunque puede existir una doble arteria (15 %) y arterias múltiples (5 %), con origen casi siempre en la arteria tiroidea inferior. Solo en el 20 % de los casos la paratiroides superior es irrigada por una pequeña arteria de la tiroidea superior, asociada en ocasiones con una rama anastomótica entre la arteria tiroidea inferior y la superior. Por tanto, durante la disección debe evitarse la ligadura del tronco de la arteria tiroidea inferior para asegurar la irrigación de las paratiroides.

Si no se han visto en una de las localizaciones previamente descritas, no deben buscarse en posiciones atípicas, por el riesgo de devascularización que implica. De forma esquemática podría decirse que, en la cirugía tiroidea, las paratiroides “se encuentran” pero “no se buscan”.

En caso de exéresis inadvertida o devascularización obvia de una glándula paratiroides, la mayoría de los cirujanos realiza un autotrasplante, según la técnica de Wells (fragmentación múltiple de 1 mm³ aproximadamente) o inyección mediante *venocath* de fragmentos milimétricos suspendidos en 2 ml de suero salino en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral.

Nervio laríngeo recurrente

Nace del nervio vago e inerva todos los músculos de la laringe excepto el cricotiroides. En el lado derecho recurre sobre la arteria subclavia y asciende en ángulo agudo oblicuo respecto a la tráquea. En el lado izquierdo, el nervio recurre en el arco aórtico con un trayecto más vertical y habitualmente se ubica en el surco traqueoesofágico.

En el lado derecho, el nervio laríngeo recurrente puede ser “no recurrente” en el 1 % de los pacientes, debido a una arteria subclavia derecha aberrante, que nace distal a la arteria subclavia izquierda y cruza el mediastino posterior al esófago. Si disponemos de una tomografía computarizada preoperato-

Existe frecuente simetría de las glándulas paratiroides entre ambos lados (80 % las superiores y 70 % las inferiores).

El nervio laríngeo recurrente derecho puede ser no recurrente (1 %). Sigue un curso directo desde el nervio vago a la laringe, por lo que el riesgo de lesión es elevado.

ria, esta anomalía puede identificarse. Es importante porque en ese caso, el NLR derecho sigue un curso directo desde el nervio vago hasta la entrada en la laringe, pudiendo confundirse su posición con una estructura vascular y ser lesionado.

En el lado izquierdo, el nervio laríngeo no recurrente es excepcional y se da únicamente en casos de *situs inversus* y dextrocardia.

Ambos nervios ascienden en el cuello por detrás del tiroides y penetran o cruzan por detrás del ligamento de Berry, antes de llegar al músculo cricotiroides y entrar en la laringe, donde se dividen en dos o tres ramas. Independientemente de su ramificación intralaríngea, el nervio en su porción extralaríngea puede dividirse en su recorrido ascendente y bifurcarse. Poco frecuente es la existencia de una rama que, en dirección craneal y lateral, se une al nervio laríngeo superior, formando la llamada “rama comunicante de Galeno”. Su relación con la arteria tiroidea inferior no es constante. En el lado izquierdo, el nervio es posterior a la arteria en un 50-55 %, anterior en un 15-20 % e interarterial en un 20-25 %. En el lado derecho, los porcentajes son 20-25, 25-30 y 35-40 %.

En general, es preferible abordar el nervio recurrente una vez movilizados ambos: el polo superior y retraído el lóbulo tiroideo hacia la línea media.

En general, es preferible abordar el nervio recurrente en último lugar, una vez movilizados ambos polos superiores.

Suele identificarse en la bisectriz del ángulo formado por la arteria tiroidea inferior y la tráquea. También puede identificarse en el surco traqueoesofágico (sobre todo en la izquierda). Una vez identificado, el nervio se sigue hasta su entrada en la laringe y se debe disecar cuidadosamente del ligamento de Berry. La manipulación debe ser exquisita, evitando su tracción para evitar una lesión global, y evitar que haya alguna estructura que haga mecanismo de cincha y produzca una lesión segmentaria.

En determinados casos, como bocios endotorácicos de gran extensión, puede identificarse el nervio laríngeo-recurrente en el ligamento de Berry a su entrada en el músculo cricotiroides y disecar el nervio craneocaudalmente del tiroides (“maniobra del tobogán”).

Cierre de la cervicotomía

Previo al cierre, es de suma importancia comprobar la hemostasia mediante una hiperinsuflación por parte del anestesta, que aumentará la presión venosa cervical y pondrá en evidencia una posible hemorragia. En algunas unidades se deja de forma sistemática un agente hemostático en la celda tiroidea. Se suturan los músculos pretiroideos en la línea media con puntos sueltos o sutura continua reabsorbible, dejando 1-2 cm libres sobre el hueso supraesternal para facilitar la evacuación de una posible hemorragia. El platismo se sutura también con material reabsorbible de tres o cuatro ceros. Aunque tradicionalmente se ha colocado un drenaje aspirativo cerrado de Redon, en la actualidad algunos cirujanos lo utilizan solo de forma selectiva.

La piel puede cerrarse con sutura intradérmica y tiras de tipo *steri-strip*, o con grapas que a las 24-48 horas se sustituyen por tiras de *steri-strip* con notable resultado estético.

POSOPERATORIO

Es de suma importancia que el paciente permanezca en observación en una sala de cuidados intensivos durante las primeras 5-6 horas posoperatorias, porque es el periodo en el que ocurren la mayor parte de los hematomas cervicales que se consideran una emergencia.

En el caso de realizar una tiroidectomía bilateral, se recomienda realizar determinación de PTH y/o calcemia en las primeras 24 horas de la cirugía para iniciar suplementación precoz en el caso de presentar un hipoparatiroidismo posoperatorio. Asimismo, se recomienda la realización de una fibrolaringoscopia si ha habido incidencias durante la neuromonitorización intraoperatoria (si se ha realizado) y/o si el paciente presenta disfonía.

Es de suma importancia que el paciente se mantenga en observación durante las primeras 6 horas posoperatorias.

PROCEDIMIENTOS TIROIDEOS

Los pasos para todas las cirugías tiroideas son los expuestos previamente (Figura 11.1): acceso a la celda tiroidea, disección de polo superior y vasos tiroideos superiores, disección lateral con ligadura de la vena tiroidea media. Posteriormente, identificación visual de las glándulas paratiroides, identificación y disección del NRL y liberación del tiroides de sus fijaciones traqueales.

Hemitiroidectomía

Consiste en la exéresis de un lóbulo del tiroides incluyendo el istmo y la pirámide. Es útil comenzar por la istmectomía para facilitar la movilización del lóbulo en cuestión.

Tiroidectomía total

Consiste en la exéresis de la totalidad del tiroides. Generalmente se estima que cualquier cirujano capaz de realizar satisfactoriamente la extirpación de un lóbulo puede realizar igualmente la tiroidectomía total. Sin embargo, la duplicidad del gesto incrementa el riesgo de complicaciones temporales y definitivas, por lo que la tiroidectomía total no debe considerarse simplemente como una “doble lobectomía”.

La tiroidectomía total no debe considerarse simplemente como una “doble lobectomía”.

Tiroidectomía subtotal

La tiroidectomía subtotal es ideal para el tratamiento del bocio multinodular asimétrico. Sus dos versiones son la tiroidectomía subtotal bilateral y la de tipo

Dunhill (total de un lado y subtotal del lado opuesto). Los remanentes tiroideos deben realizarse sobre el tubérculo de Zuckerkandl, con objeto de preservar las glándulas paratiroides superiores y la entrada del NLR a la laringe. La sección del parénquima mediante bisturí armónico ha simplificado sustancialmente la confección y la hemostasia de los remanentes tiroideos.

VACIAMIENTO GANGLIONAR CENTRAL

La linfadenectomía del compartimento central (VI) incluye el tejido linfograso pretraqueal caudal al istmo tiroideo, el ganglio Delfico (se encuentra en el cartílago tiroides), y tejido linfograso que rodea a los NLR.

En el lado derecho, la linfadenectomía debe incluir los ganglios prerrecurrentes y retrorecurrentes. En el lado izquierdo, tan solo existen ganglios anteriores al nervio recurrente.

El vaciamiento perirecurrential tiene como límites la arteria tiroidea inferior como margen superior, la tráquea y la arteria carótida como límites laterales y el esófago como suelo de la disección. En el lado derecho la linfadenectomía debe incluir los ganglios prerrecurrentes y retrorecurrentes (Figura 11.2A). En cambio, en el lado izquierdo tan solo existen ganglios anteriores al nervio recurrente (Figura 11.2B). Siempre que sea posible, el timo deberá respetarse para así evitar una exéresis inadvertida de la glándula paratiroides inferior. Es recomendable la identificación del NLR en posición baja. La disección debe ser extremadamente cuidadosa para minimizar la manipulación nerviosa colocando clips metálicos pequeños en los vasos nutricios y linfáticos.

El vaciamiento puede ser profiláctico (sin afectación adenopática evidente) o terapéutico (con adenopatías sugestivas de metástasis ganglionar).

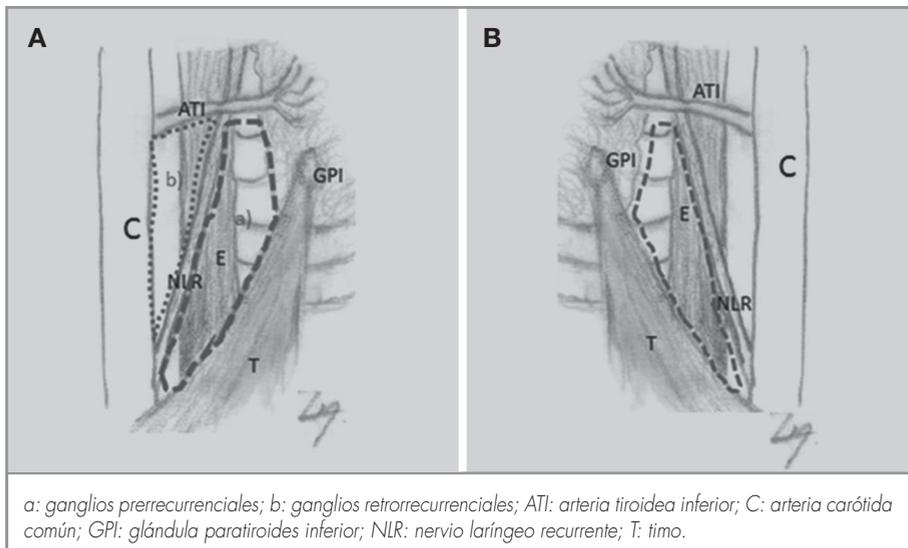


Figura 11.2. Vaciamiento del compartimento central: A. Derecho; B. Izquierdo.

Una recidiva ganglionar a este nivel implicaría una reintervención difícil debido a la fibrosis, con elevado riesgo de lesión del nervio recurrente e hipoparatiroidismo, por lo que es de vital importancia que sea un vaciamiento reglado evitando el *berry picking*.

Datos recientes indican que una linfadenectomía central bilateral terapéutica (afectación ganglionar macroscópica) debería incluir en torno a los 9-12 ganglios y algo menos si la linfadenectomía central es de tipo profiláctico y/o unilateral.

VACIAMIENTO GANGLIONAR LATEROCERVICAL

Anatomía ganglionar laterocervical

El vaciamiento laterocervical funcional modificado es el más empleado en el tratamiento del cáncer de tiroides e incluye normalmente los compartimentos II, III, IV y ocasionalmente el V. Es una linfadenectomía compartimental, se ha de evitar el *berry picking*.

Los compartimentos ganglionares se encuentran englobados por las capas superficial, media y profunda de la fascia cervical profunda. Ello implica que la linfadenectomía se realiza siguiendo los planos fasciales que envuelven y “empaquetan” los diferentes grupos ganglionares.

Para abordar de forma competente las linfadenectomías laterocervicales es imprescindible conocer la clasificación de la anatomía ganglionar cervical en seis compartimentos (Figura 11.3):

- Nivel I: grupo submentoniano y submandibular (entre la mandíbula, el hueso hioides y el vientre posterior del músculo digástrico). Niveles Ia y Ib interno y externo a vientres anteriores del músculo digástrico, respectivamente.
- Nivel II: grupo yugular superior (entre la base del cráneo y el hueso hioides).

La linfadenectomía laterocervical se realiza siguiendo los planos fasciales que envuelven y “empaquetan” los diferentes grupos ganglionares.

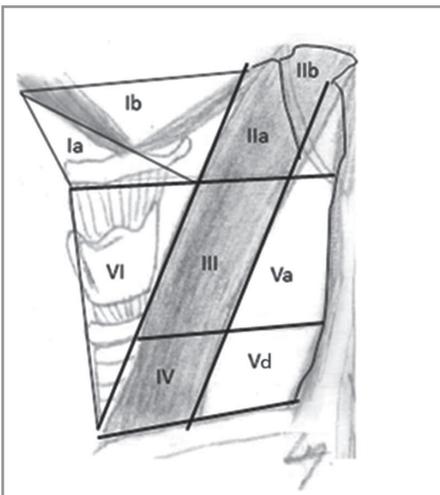


Figura 11.3. Compartimentos cervicales.

- Niveles IIa y IIb: anterior/caudal y posterior/craneal al nervio espinal-accesorio, respectivamente.
- Nivel III: grupo yugular medio (entre el hioides y el cartílago cricoides).
- Nivel IV: grupo yugular inferior (entre el cartílago cricoides y la clavícula).
- Nivel V: grupo del triángulo posterior (entre el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo, borde anterior del músculo trapecio y la clavícula).
- Niveles Va y Vb craneal y caudal al músculo omohioideo, respectivamente.

Técnica quirúrgica

La posición del paciente es idéntica a la de la tiroidectomía, pero con la cabeza rotada hacia el lado contralateral de la disección. Como se ha mencionado previamente, puede utilizarse una incisión de Kocher extendida lateralmente hasta el borde posterior del esternocleidomastoideo. En casos de adenopatías subdigástricas de gran tamaño en los que se anticipa una disección dificultosa del compartimento II, puede practicarse una extensión en “J”. La retracción del colgajo cutáneo craneal debe tener en cuenta la rama marginal mandibular del nervio facial que discurre debajo de la mandíbula y puede ser comprimida por los separadores, originando desviación de la comisura bucal.

Una vez que se han fijado los colgajos miocutáneos, el primer paso crucial es incidir en la fascia del músculo esternocleidomastoideo a lo largo de su borde lateral e interno, denudándolo en todo su perímetro para acceder al espacio vascular a través del plano de la fascia media (Figura 11.4).

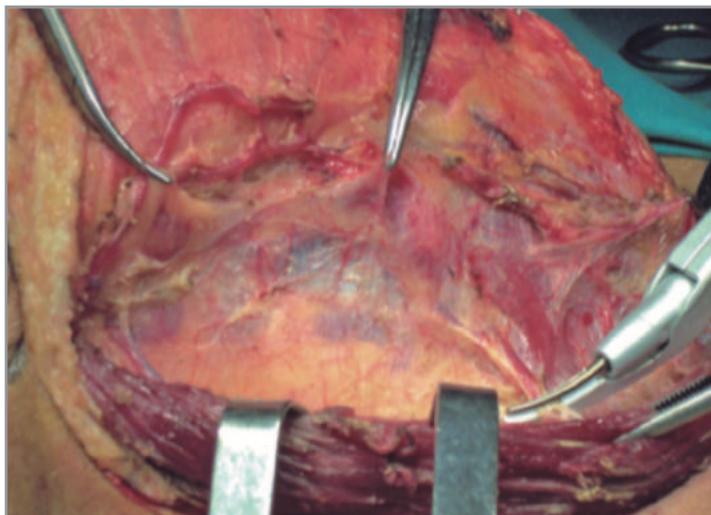


Figura 11.4. Elevación y disección de la fascia del esternocleidomastoideo de su cara lateral e interna (lado derecho).

Imagen modificada de Sitges-Serra A, Lorente L, Sancho, JJ. Technical hints and potential pitfalls in modified radical neck dissection for thyroid cancer. Gland Surg. 2013;2(4):174.

A continuación se aborda el grupo II, identificando el nervio espinal en el vértice del campo quirúrgico. El nervio espinal-accesorio se dirige craneocaudal de interno a externo y puede tener dos ramas. Puede confirmarse si con su estimulación se obtiene contracción del hombro del paciente. Se realiza exéresis del tejido linfograso que rodea el nervio y se continúa con la disección (nivel IIa y IIb).

La identificación del vientre posterior del músculo digástrico es útil para identificar el nervio espinal, el nervio hipogloso, el extremo superior de la vena yugular interna y el bulbo carotídeo. Se disecciona el ganglio subdigástrico, con lo cual se expone el segmento más alto de la vena yugular interna. Comienza a desnudarse la vena yugular interna y se la abordará lateralmente en sentido craneocaudal retrayendo el paquete ganglionar hacia la línea media. En el tercio superior de la vena yugular interna se identifica y disecciona el tronco venoso tirolinguofacial, que suele poder conservarse.

La linfadenectomía laterocervical normalmente incluye los niveles II, III y IV. La disección del compartimento V no se recomienda de forma rutinaria.

Se prosigue con la disección con bisturí frío de la vena yugular interna en su tercio medio (nivel III) y en su tercio distal (nivel IV), alternando con la disección del paquete ganglionar de la fascia cervical profunda identificando y respetando el plexo cervical profundo, el plexo braquial (que sale entre los músculos escalenos medio y anterior) y el nervio frénico (que discurre sobre el músculo escaleno anterior con trayecto vertical) (Figura 11.5). El músculo omohioideo puede seccionarse o respetarse a demanda. Caudalmente a él, nos encontraremos con los vasos transversos (con los que hay que ser cauteloso para no producir una hemorragia) y en el lado izquierdo, el conducto torácico (se recomienda realizar ligadura para evitar una fístula quilosa). Durante toda la linfadenectomía se deberá identificar y respetar el nervio vago, que ubicado entre la carótida y la yugular interna puede aparecer en nuestro plano de disección.

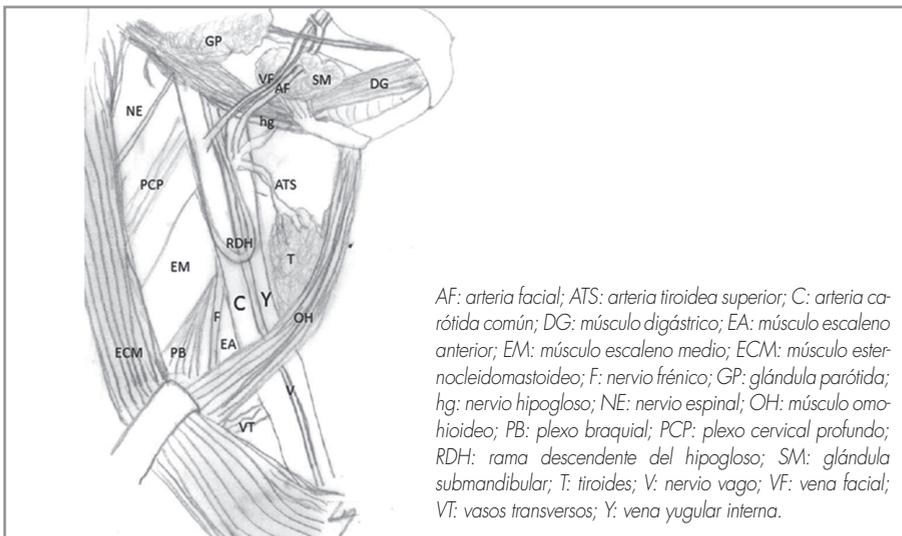


Figura 11.5. Anatomía del vaciamiento ganglionar laterocervical.

El compartimento V es el menos afectado por las neoplasias tiroideas y diversos grupos experimentados no lo incluyen rutinariamente en el vaciamiento laterocervical en ausencia de afectación clínica o radiológica a este nivel.

En este caso, se suelen dejar uno o dos drenajes aspirativos en el compartimento lateral.

Complicaciones

La morbilidad asociada al vaciamiento ganglionar radical modificado no es banal, e incluso en manos experimentadas puede alcanzar el 10-15 %. Las complicaciones más frecuentes son la lesión del nervio espinal con caída del hombro, la afectación de la rama mandibular del nervio facial, la parálisis frénica (generalmente transitoria) y la fistula quilosa por lesión del conducto torácico. Otras complicaciones descritas son el síndrome de Horner por lesión del simpático cervical y la trombosis yugular interna. Asimismo, la prevalencia de hipoparatiroidismo permanente es superior cuando se asocian vaciamiento ganglionar y tiroidectomía total.

BIBLIOGRAFÍA

- Bellantone R, Boscherini M, Lombardi CP, Bossola M, Rubino F, de Crea C, et al. Is the identification of the external branch of the superior laryngeal nerve mandatory in thyroid operation? Results of a prospective randomized study. *Surgery*. 2001;130:1055-9.
- Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg*. 2000;24:891-7.
- Cernea CR, Ferraz AR, Furlani J, Monteiro S, Nishio S, Hojaij FC, et al. Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Am J Surg*. 1992;164:634-9.
- Gavilan J. *Functional and selective neck dissection*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2002.
- Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg*. 1996;223:472-8.
- Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munne A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138:1095-100.
- Pereira JA, Sitges-Serra A. Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp*. 2002;71:163-8.
- Randolph GW, Kobler JB, Wilkins J. Recurrent laryngeal nerve identification and assessment during thyroid surgery: laryngeal palpation. *World J Surg*. 2004;28:755-60.
- Sitges-Serra A, Lorente L, Sancho JJ. Technical hints and potential pitfalls in modified radical neck dissection for thyroid cancer. *Gland Surg*. 2013;2:174.
- Toniato A, Mazzarotto R, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Pelizzo MR. Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: 20-year experience. *World J Surg*. 2004;28:659-61.

Complicaciones posquirúrgicas en cirugía tiroidea

M. Durán Poveda

Introducción
Hipoparatiroidismo
Lesión del nervio laríngeo superior
Parálisis recurrential
Hematoma asfíctico
Linforragia
Lesión traqueal
**Obstrucción respiratoria por edema-espasmo
laríngeo**
Traqueomalacia
Lesión esofágica
Infección de la herida quirúrgica
Alteraciones en la cicatrización
Seroma
Complicaciones muy infrecuentes

INTRODUCCIÓN

Los tres principios quirúrgicos básicos que todo cirujano debe poseer y ejercer durante la cirugía tiroidea son un *adecuado conocimiento de la anatomía quirúrgica cervical y sus variantes*, una *precisa técnica quirúrgica* que incluye la *exposición de las estructuras anatómicas en riesgo* (nervio laríngeo recurrente y glándulas paratiroides especialmente) durante la intervención, y una *correcta hemostasia*. Estos son los tres pilares básicos para evitar complicaciones potenciales durante la tiroidectomía.

El riesgo de complicaciones en cirugía tiroidea es directamente proporcional a la extensión de la tiroidectomía e inversamente proporcional a la experiencia del cirujano.

La incidencia actual de complicaciones en cirugía tiroidea es aceptablemente baja cuando es realizada por cirujanos expertos, pero su morbilidad preocupa especialmente al cirujano ya que su impacto sobre el paciente puede ser muy significativo. El riesgo de complicaciones en cirugía tiroidea es directamente proporcional a la extensión de la tiroidectomía e inversamente proporcional a la experiencia del cirujano.

La lesión del nervio laríngeo recurrente (NR) y de la rama externa del nervio laríngeo superior (RE-NLS), el hipoparatiroidismo y el hematoma asfíctico son las complicaciones posoperatorias más frecuentes. Otras complicaciones menos frecuentes, pero no por ello menos importantes, son la linforragia por fistula linfática, la obstrucción respiratoria por edema-espasmo laríngeo, la lesión traqueal, la traqueomalacia, la lesión esofágica, la infección de la herida quirúrgica y el seroma, las lesiones de grandes vasos (arteria carótida y vena yugular interna) y otras lesiones nerviosas acontecidas especialmente en el curso de vaciamientos ganglionares (simpático cervical, nervio espinal, rama mandibular del nervio facial, nervio frénico, plexo braquial, plexo cervical cutáneo), entre otras (Tabla 12.1).

TABLA 12.1
COMPLICACIONES POSOPERATORIAS EN CIRUGÍA TIROIDEA

<i>Complicaciones nerviosas:</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Rama externa del nervio laríngeo superior – Nervio recurrente – Otras: nervio espinal, rama mandibular del nervio facial, ramas simpáticas-síndrome de Horner, nervio frénico, plexo braquial, plexo cervical cutáneo
<i>Complicaciones metabólicas:</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Hipoparatiroidismo – Hipotiroidismo – Tormenta tirotóxica

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 12.1 (CONT.)
COMPLICACIONES POSOPERATORIAS EN CIRUGÍA TIROIDEA

<i>Complicaciones posoperatorias de la herida-lecho quirúrgico:</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Hematoma - Edema-seroma - Infección - Alteraciones en la cicatrización: cicatriz hipertrófica - queloidea - cicatriz inestética
<i>Complicaciones vasculares y linfáticas:</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones vasculares arteriales y venosas - Lesiones linfáticas - fístula quilosa - quilotórax
<i>Otras complicaciones:</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Traqueomalacia, afectación del tracto aerodigestivo (esófago-tráquea), obstrucción al flujo aéreo, embolismo aéreo, enfisema, neumotórax

HIPOPARATIROIDISMO

La hipocalcemia como resultado de la lesión de las glándulas paratiroides tras la cirugía tiroidea se caracteriza por un calcio sérico bajo y unos niveles circulantes de hormona paratiroidea (PTH) inapropiadamente bajos.

Constituye la complicación más frecuente de la cirugía tiroidea, especialmente en el transcurso de una tiroidectomía total (75 % de los hipoparatiroidismos adquiridos). Puede cursar de forma transitoria con una incidencia muy variable que oscila entre un 25-30 % según las series (algunas lo cifran hasta en un 68 % de los casos), o permanente, mucho menos frecuente, y cuya aparición se estima en un 1-2 % en manos expertas. El déficit de vitamina D y la hipomagnesemia contribuyen a la hipocalcemia posoperatoria y deben descartarse en todos los pacientes en el periodo perioperatorio.

La agresión directa (manipulación excesiva, cauterización o exéresis inadvertida) y la lesión indirecta (devascularización) de la glándula contribuyen al desarrollo del hipoparatiroidismo. El riesgo de una exéresis inadvertida o de una devascularización paratiroidea varía en función del tipo de intervención. La técnica quirúrgica y la extensión de la cirugía se relacionan directamente con la lesión paratiroidea, edema, isquemia, infarto o exéresis incidental y son causa fundamental de hipoparatiroidismo posquirúrgico.

Se han identificado diversos factores predisponentes para el desarrollo de hipocalcemia (Tabla 12.2). La introducción de nuevos abordajes quirúrgicos a la cirugía tiroidea (endoscópicos, robóticos y transorales) ha supuesto una revolución en el abordaje de la patología tiroidea. Sin embargo, cuando

La técnica quirúrgica y la extensión de la cirugía se relacionan directamente con la lesión paratiroidea, edema, isquemia, infarto o exéresis incidental y suelen ser causa fundamental de hipoparatiroidismo posquirúrgico.

se compara la cirugía abierta convencional con estos abordajes, la tasa de hipoparatiroidismo ha evidenciado resultados dispares en la bibliografía, sin un claro posicionamiento a favor de un abordaje frente a otro.

TABLA 12.2 FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN DEL HIPOPARATIROIDISMO	
<i>Factores de riesgo - tipo de intervención quirúrgica</i>	<i>Protección paratiroidea</i>
Tiroidectomía por enfermedad de Graves	Identificación de las glándulas superiores
Tiroidectomía total por cáncer	Evitar la ligadura del tronco principal de la arteria tiroidea inferior
Vaciamiento ganglionar central bilateral	Ligadura individualizada de las venas tiroideas inferiores. Valorar el autotrasplante de la glándula paratiroides previa confirmación histológica
Vaciamiento laterocervical	Evitar la ligadura "en masa" del ligamento tirofímico
Reintervenciones	Inspección final de la pieza quirúrgica
Edad pediátrica	Identificar exclusivamente las glándulas en posición ortotópica (evitar la identificación de las glándulas en otras posiciones). Limitar el uso del bisturí eléctrico en su proximidad durante su disección para evitar la lesión de su frágil vascularización

Algunas recomendaciones para intentar reducir el riesgo de hipoparatiroidismo posoperatorio y mantener la función paratiroidea tras la tiroidectomía son:

- Realizar la cirugía en centros de alto volumen en patología tiroidea y por cirujanos expertos.
- Corregir las deficiencias o insuficiencias de vitamina D preoperatorias.
- Suplementar con calcio y/o vitamina D en casos de alto riesgo (enfermedad de Graves, por ejemplo).
- Reconocer la ubicación anatómica normal y anormal de las glándulas paratiroides (glándulas no descendidas, ubicadas entre la tráquea y esófago, retrolaríngeas, en mediastino superior o intratiroides).
- Identificar las glándulas superiores, habitualmente posteriores al polo superior de la glándula tiroidea a nivel de la articulación cricotiroidea y disecarlas cuidadosamente del tiroides.
- Localizar las glándulas inferiores generalmente 1 cm por debajo o lateral al polo tiroideo inferior y evitar la ligadura en bloque del ligamento tirofímico y las venas tiroideas inferiores.
- La visualización del nervio recurrente nos ayuda a la identificación de las glándulas paratiroides (en un plano coronal, la glándula superior se localiza posterior al nervio recurrente y la inferior superficial a él).

- Ligar las ramas terminales de la arteria tiroidea inferior en proximidad a la cápsula tiroidea para evitar el compromiso vascular a las paratiroides.
- Utilización de pruebas de imagen intraoperatorias para facilitar la identificación y preservación de las glándulas (autofluorescencia, angiografía con verde de indiocianina).

Un perfecto conocimiento de la ubicación anatómica normal de la glándula paratiroides y sus posibles variantes, incluidas la eventual localización intratiroidea (7-20 % de los casos), es primordial durante la tiroidectomía. Una vez identificadas las paratiroides, el cirujano diseccionará dichas glándulas con su grasa asociada fuera de la glándula tiroidea y, por ende, alejadas del plano de la tiroidectomía, preservando su vascularización a expensas habitualmente de una rama medial de la arteria tiroidea inferior. La ligadura de las ramas distales de la arteria tiroidea inferior durante la tiroidectomía, mediales a la glándula paratiroides y a nivel de la cápsula tiroidea, preserva su vascularización.

La identificación visual de las glándulas paratiroides en el campo operatorio no justifica su correcta viabilidad y funcionamiento al final de la intervención. Recientemente se han incorporado técnicas de tinción intraoperatorias para mejorar la identificación y funcionalidad de las glándulas paratiroides. De este modo, se ha propuesto la *cirugía guiada por fluorescencia con verde de indiocianina* para la identificación y viabilidad (perfusión) de las glándulas paratiroides mediante la aplicación de un fluoróforo capaz de excitarse al absorber la luz del espectro infrarrojo cercano y emitir fluorescencia. No obstante, y a pesar de los resultados esperanzadores de las novedosas técnicas de imagen intraoperatoria para facilitar la identificación y preservación glandular y que están actualmente en auge, la cirugía endocrina guiada por fluorescencia precisa de estudios contrastados que confirmen la eficacia, seguridad, protocolización de la técnica y, en definitiva, la evidencia real de las supuestas bondades de la técnica.

Los síntomas son muy variables en virtud de la intensidad de la hipocalcemia y, cuando se manifiestan, su tratamiento es la norma. El objetivo del tratamiento es corregir la hipocalcemia y mejorar su sintomatología. Para ello utilizaremos suplementos de calcio oral y vitamina D. En pacientes con hipocalcemia grave, el tratamiento debe ser urgente mediante la combinación de calcio intravenoso (gluconato cálcico) y suplementación oral para evitar su importante clínica.

Una vez confirmado el hipoparatiroidismo permanente, el manejo convencional consiste en suplementar calcio y vitamina D activa (calcitriol), añadiendo diuréticos tiazídicos en caso de hipercalciuria. El uso de *PTH recombinante* y análogos de PTH en la hipocalcemia posoperatoria de larga evolución es una opción introducida recientemente en la práctica clínica, pero precisa de datos sobre su uso a largo plazo referente a la seguridad y eficacia de este tratamiento.

En términos generales, la hipocalcemia transitoria suele resolverse alrededor de las 4 semanas poscirugía, aunque en ocasiones puede prolongarse en el tiempo. Un paciente con hipocalcemia permanente se define como aquel que presenta niveles insuficientes de PTH (indetectable o inferiores a 15 pg/ml) para mantener una calcemia normal, por lo que requerirá suplementación de calcio y vitamina D más allá de 6 meses después de la intervención. Sin embargo, se han utilizado diferentes definiciones para definir esta entidad (Tabla 12.3).

TABLA 12.3 DIFERENTES DEFINICIONES DE HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE POSQUIRÚRGICO	
Nivel de hormona paratiroidea intacta inferior a 13 pg/ml y necesidad de calcio al mes de la tiroidectomía	
Hipocalcemia que dura más de 6 meses	
Necesidad de vitamina D al año de la cirugía	
Requerimientos de suplementos de calcio al año de la intervención	
Persistencia de hipocalcemia al año de la tiroidectomía	

LESIÓN DEL NERVIJO LARÍNGEO SUPERIOR

El nervio vago emite, a unos 4 cm por encima de la bifurcación de la arteria carótida, el nervio laríngeo superior que, seguidamente, se divide en dos ramas en proximidad a la bifurcación: la rama interna y la rama externa. Es la rama externa la que presenta mayor riesgo de lesión durante la tiroidectomía por su íntima relación con el pedículo vascular del polo superior del tiroides.

La RE-NLS es la responsable de inervar el músculo cricotiroides (MCT), músculo tensor de las cuerdas vocales. La parálisis de esta rama no suele producir disfonía apreciable y sí una debilidad de la voz, fruto de la dificultad para emitir tonos agudos, relacionada con la incapacidad de tensar la cuerda vocal, disminución de la frecuencia fundamental-rango vocal y fatiga vocal al final del día. Se afecta sustancialmente la proyección y volumen de la voz (voz sin fuerza), lo que produce una disminución de su potencia y tono, más llamativo en mujeres y en profesionales de la voz (locutores, cantantes y profesores).

Se trata de una complicación infravalorada dentro de la cirugía tiroidea. Su frecuencia es más difícil de estimar dada la menor expresividad clínica que presenta respecto a la lesión del nervio recurrente y su escasa sensibilización en su diagnóstico, por tanto, los datos recogidos en la bibliografía respecto a su frecuencia son escasos y dispares (0,5 %-58 % de casos). La tiroidectomía constituye la intervención quirúrgica que con más frecuencia produce la lesión de la RE-NLS y el NR.

Su lesión está directamente relacionada con la disección del polo superior de la glándula tiroides y la ligadura de su pedículo superior. Se han desarrollado diversas maniobras quirúrgicas para evitar su lesión (Tabla 12.4).

En un 15-20 % de los casos, la RE-NLS se corresponde con el tipo 2b (clasificación de Cernea), donde el nervio cruza la arteria tiroidea superior por debajo del polo superior del tiroides y, por consiguiente, lo hace especialmente vulnerable a la lesión inadvertida durante la tiroidectomía.

La utilización de algún dispositivo para realizar la *monitorización nerviosa intraoperatoria* (MNI) del nervio es deseable para su identificación precoz (mejora la tasa de identificación asociada a la visualización) y confirmación

La tiroidectomía constituye la intervención quirúrgica que con más frecuencia produce la lesión de la RE-NLS y el NR.

electromiográfica, a la vez que podría disminuir el riesgo de alteraciones fonatorias precoces. La RE-NLS puede ser identificada en el campo operatorio en el 80 % de los casos pero en el 20 % restante no es posible, dado que se ubica entre las fibras del músculo constrictor inferior de la faringe (MCIF) antes de alcanzar el MCT. El diagnóstico definitivo de esta lesión requiere de un estudio electromiográfico del músculo cricotiroideo. El mejor tratamiento de esta lesión es su prevención. Una vez producida la lesión, no hay un tratamiento verdaderamente efectivo; el entrenamiento vocal por un logopeda es la opción más habitual.

TABLA 12.4
MANIOBRAS QUIRÚRGICAS PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE LESIÓN DE LA RAMA EXTERNA DEL NERVIIO LARÍNGEO SUPERIOR

Ligadura individualizada del pedículo vascular arterial y venoso (ramas terminales) del polo tiroideo superior lo más proximal al lóbulo tiroideo y bajo visión directa (evitar las ligaduras "en masa" del pedículo superior; ligadura de las ramas terminales de la arteria tiroidea superior en proximidad a la glándula, evitando la ligadura del tronco principal de la arteria tiroidea superior). Si se utiliza algún dispositivo de sellado, asegurar no incluir en él la RE-NLS
Identificación visual del nervio previo a la ligadura del pedículo vascular del polo superior
Exposición completa del triángulo esternotirolaríngeo
Evitar dislacerar las fibras del MCT
Sección si es preciso del músculo esternotiroideo para favorecer la exposición del polo superior del tiroides sin impacto en el rendimiento de la voz
Ligadura de la vena tiroidea media para facilitar la movilización del lóbulo tiroideo
Moderada tracción caudal del lóbulo tiroideo
Uso de la monitorización nerviosa intraoperatoria como herramienta de apoyo para su identificación y confirmación electromiográfica
Gafas de magnificación 2,5 - 3,5x

PARÁLISIS RECURRENCIAL

La lesión del nervio laríngeo inferior o recurrente es una complicación seria de la tiroidectomía y produce una considerable morbilidad al paciente. La probabilidad de parálisis nerviosa aumenta en los casos asociados con intervenciones en las que el nervio no se ha identificado en el campo operatorio o presenta un nervio recurrente no recurrente, evidencia de ramificaciones nerviosas extralaringeas, cirugía bilateral, cirugía del bocio endotorácico o grandes bocios multinodulares hiperfuncionantes, enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis, cirugía oncológica asociada a vaciamiento ganglionar central y en las reintervenciones.

La zona más vulnerable para lesionar el nervio durante la tiroidectomía es a nivel del ligamento de Berry.

El NR es un nervio mixto formado por fibras motoras, sensitivas y autonómicas. Aporta la inervación motora principal de toda la musculatura intrínseca laríngea, a excepción del músculo cricotiroides, cuya inervación corre a cargo de la RE-NLS. Su ascenso desde el mediastino superior hasta su entrada en la laringe y sus diferentes y variables relaciones anatómicas a nivel cervical con distintas estructuras (polo superior e inferior del tiroides, arteria tiroidea inferior, surco traqueoesofágico, tubérculo de Zuckerkandl, ligamento de Berry), le hace ser especialmente vulnerable durante la tiroidectomía y le confiere la peculiaridad de ser una estructura en permanente riesgo de lesión durante esta. Por este motivo, el cirujano debe ser extremadamente cuidadoso durante el abordaje quirúrgico en estas áreas. La zona más vulnerable para lesionar el nervio durante la tiroidectomía es a nivel del ligamento de Berry. El nervio a este nivel puede estar englobado por bandas fibrosas del ligamento, y la excesiva tracción medial del lóbulo tiroideo durante la tiroidectomía puede producir una lesión (neuroapraxia por estiramiento-compresión del nervio) a ese nivel. Además, el cirujano debe estar alerta ante la presencia de ramificaciones extralaríngeas del nervio o ante la existencia de un nervio recurrente no recurrente, variables anatómicas del NR que pueden incrementar notablemente la posibilidad de lesionarle inadvertidamente.

La identificación de *ramas extralaríngeas del NR* durante la tiroidectomía es un fenómeno relativamente frecuente. Esta circunstancia hace que sea imprescindible que el cirujano conozca la anatomía nerviosa y sus variantes detalladamente con objeto de identificar su existencia y evitar su lesión. La incidencia de esta arborización prelaríngea del nervio recurrente oscila entre un 30-78 % de casos, y se han descrito hasta ocho ramas terminales del nervio, aunque lo más frecuente es la bifurcación del tronco nervioso en dos ramas (ocasionalmente tres). La bifurcación nerviosa ocurre en el 90 % de los casos a lo largo de su trayecto cervical en los 2 últimos centímetros (segmento distal del nervio) antes de su entrada en la laringe (punto de entrada laríngeo a nivel de la articulación cricotiroides), a nivel del ligamento de Berry y por encima de la intersección del nervio recurrente con la arteria tiroidea inferior. La funcionalidad de las ramas es variable; mientras la rama anterior es claramente motora, estudios recientes han puesto de manifiesto la existencia de fibras sensitivas y motoras en la rama posterior, hecho este que puede evidenciarse *in situ* con su estimulación nerviosa intraoperatoria.

La presencia de un *NR no recurrente* (NRNR) es muy infrecuente (0,3-1,6 % según las series); se encuentra siempre en el lado derecho asociado a un origen aberrante de la arteria subclavia. En la mayoría de los pacientes intervenidos y que presentan un NRNR, el cirujano desconoce su existencia preoperatoriamente, lo que le hace especialmente vulnerable. Con independencia del abordaje a la glándula tiroides, la no localización del nervio recurrente en su teórica localización habitual debe hacer sospechar de su presencia al cirujano. Ninguna estructura que cruce medialmente desde la vaina carotídea deberá ser ligada y seccionada (excepto la vena tiroidea media) hasta que el nervio recurrente (o NRNR) sea identificado. El apoyo de la MNI en este escenario puede ser de gran utilidad mediante el trazado de puntos anatómicos específicos que guíen la estimulación vagal y ofrezcan información en tiempo real de la potencial ubicación del NRNR.

La lesión del NR es una de las situaciones más preocupantes de la cirugía tiroidea. La lesión transitoria del nervio es más frecuente que la definitiva y se cifra en alrededor de un 9,8 %, con una oscilación entre el 2,3 % y el 26 %. Es permanente en el 1 a 2 % de los casos en manos expertas, y puede descender por debajo del 1 % cuando el cirujano posee una casuística de casos/años considerable (por encima de 45 disecciones nerviosas/año). Los porcentajes superiores reportados por cirujanos que no identifican de forma sistemática el nervio resultan intolerables. La disección e identificación visual sistemática del NR durante la tiroidectomía es el patrón de oro en dicho procedimiento, y su no identificación rutinaria resulta inaceptable y una práctica quirúrgica que se ha de erradicar. El riesgo de lesión recurrente existe ante cualquier cirugía tiroidea, pero el escaso conocimiento anatómico, una técnica quirúrgica poco definida y la falta de experiencia quirúrgica son los elementos decisivos para su desarrollo (Tabla 12.5).

TABLA 12.5 ASPECTOS PRÁCTICOS PARA IDENTIFICAR EL NERVIOS RECURRENTE EN EL CAMPO OPERATORIO Y EVITAR SU LESIÓN	
Identificación y exposición visual sistemática del nervio durante todo el procedimiento	
Utilizar gafas de magnificación (2,5 - 3,5x)	
Utilización de la monitorización nerviosa intraoperatoria como herramienta complementaria y de apoyo a la cirugía	
Las relaciones anatómicas del nervio recurrente con el surco traqueoesofágico, ligamento de Berry, arteria tiroidea inferior y tubérculo de Zuckerkandl son variables y no representan puntos de referencia fiables para identificar el nervio	
El punto de entrada laríngeo en el borde inferior del cartilago tiroides a nivel de la articulación cricotiroides es el único punto constante e invariable donde siempre se encuentra el nervio en el campo operatorio antes de entrar en la laringe	
Presencia de un nervio bifurcado-ramificación extralaríngea del nervio recurrente (especial precaución con la rama anterior sin ignorar la rama posterior). Sospechar ramificación nerviosa si identificamos un nervio muy fino	
La no identificación nerviosa en localizaciones habituales debe hacernos sospechar un nervio recurrente no recurrente derecho	
Experiencia del cirujano	

Los mecanismos de lesión nerviosa incluyen el estiramiento excesivo, tracción, compresión o sección del nervio. La lesión térmica por uso indebido del bisturí eléctrico u otros dispositivos de energía en proximidad del nervio, la inclusión inadvertida del nervio en una ligadura y la isquemia-hematoma constituyen otras causas de lesión nerviosa. La mayoría de las lesiones nerviosas se producen sobre nervios anatómicamente intactos. La principal causa de disfunción del NR en el periodo posoperatorio no es la transección y sí la *lesión nerviosa funcional no estructural*.

La neuroapraxia es el mecanismo fisiopatológico de lesión nerviosa más frecuente durante la intervención.

Al inervar la gran mayoría de la musculatura intrínseca de la hemilaringe ipsilateral, su lesión puede resultar en parálisis o paresia de la cuerda vocal ipsilateral. La sintomatología derivada de una lesión recurrencial es muy variable entre pacientes y en el tiempo, y dependerá de si afecta a una o ambas cuerdas vocales. El tratamiento de una parálisis unilateral dependerá de su duración y de la gravedad de sus secuelas, y engloba tres aspectos clave: el *manejo de la aspiración*, la *disnea* y las *alteraciones de la voz* (disfonía). El paciente deberá ser evaluado por el otorrinolaringólogo, quien podrá optar por una actitud expectante, rehabilitación foniátrica y/o fonocirugía, etc.

La parálisis recurrencial transitoria se recupera en más del 90 % de los casos entre las 2 primeras semanas posoperatorias y el año de la intervención (0,97 % de casos a los 6 meses de la intervención) con una media de 31 días, por lo que deberemos transmitir esta información y tranquilizar, en la medida de lo posible, a nuestros pacientes.

El uso de la *neuromonitorización del NR* durante la cirugía tiroidea es una realidad en muchos servicios quirúrgicos en el momento actual como herramienta de apoyo a la cirugía en la identificación nerviosa, verificación de la integridad y funcionalidad nerviosa durante la intervención, lo que puede condicionar un cambio en la estrategia intraoperatoria. La MNI posibilita además, la localización anatómica de la lesión nerviosa en caso de pérdida de señal EMG. Además, permite pronosticar la integridad y funcionalidad nerviosa al finalizar la intervención.

Sin embargo, todavía su uso rutinario no se ha extendido a todos los procedimientos quirúrgicos y, muy frecuentemente, queda relegado a casos muy seleccionados (grandes bocios, cáncer con linfadenectomía asociada, reintervenciones).

Aunque los beneficios de la MNI parecen evidentes, los resultados descritos en la bibliografía médica son dispares, por lo que su uso debe ser racional y nunca sustituir al correcto juicio del cirujano. Cada vez son más los cirujanos que justifican su uso como apoyo a la cirugía tiroidea, inclusive como apoyo en los accesos mínimamente invasivos, pero su utilización nunca deberá sustituir el minucioso conocimiento de la anatomía quirúrgica, un delicado manejo de los tejidos y la experiencia quirúrgica del cirujano.

El uso de la MNI, intermitente o continua está en constante evolución y desarrollo, con permanentes aportaciones en investigación básica y clínica, y su implementación en los servicios quirúrgicos es una realidad.

HEMATOMA ASFÍCTICO

La glándula tiroidea es propensa a sangrar dada su profusa vascularización. El hematoma asfíctico es una complicación infrecuente, pero potencialmente fatal, fruto de la acumulación de sangre en un espacio escasamente distensible (celda tiroidea) y que puede comprometer la vida del paciente. Afortunadamente, esta complicación ocurre en menos del 2 % de los pacientes sometidos a inter-

venciones del tiroides. Se han identificado determinados factores de riesgo para el hematoma asfíctico posoperatorio: pacientes con diátesis hemorrágicas o en tratamiento concomitante con medicación antiagregante o anticoagulante, bocios muy vascularizados (enfermedades de Graves, Hashimoto y Plummer), bocios subesternales, enfermedad maligna y procedimientos bilaterales, remanentes tiroideos tras tiroidectomía subtotal, tiroidectomía parcial, empleo de agentes hemostáticos, uso de drenajes y sexo masculino. La presencia del hematoma es variable y puede establecerse desde inmediatamente después de la extubación hasta varios días posteriores a la intervención. La mayoría de los hematomas ocurren en las primeras 6 horas después de la intervención y entre un 20-40 % ocurren entre las 6 y 24 horas posoperatorias; es muy infrecuente su presentación pasado ese periodo.

La etiología de la hemorragia es dispar. El deslizamiento de las ligaduras durante la intervención, la reapertura de vasos ya cauterizados, la presencia de parénquima tiroideo residual sangrante y la técnica quirúrgica poco meticulosa con una hemostasia subóptima contribuyen a su desarrollo.

Es importante que durante el acto operatorio se realice una cuidadosa hemostasia, para lo cual se puede disponer de los diferentes elementos hemostáticos al uso (ligaduras, clips metálicos, electrocauterio monopolar-bipolar, dispositivos de energía-selladores y agentes hemostáticos). La realización de maniobras de Valsalva al finalizar la intervención y antes de la extubación del paciente para identificar posibles boquillas venosas abiertas es una práctica muy recomendable. Es fundamental que durante la intervención el anestesista mantenga un control estricto de la presión arterial y favorezca en el posoperatorio inmediato un adecuado control tensional con prevención de náuseas y vómitos, minimice los tos y disponga al paciente en posición semisentada. El uso de drenajes cervicales no previene la aparición de la hemorragia posoperatoria ni la tasa de hematomas.

Cuando son identificados, los hematomas sintomáticos deben ser evacuados de forma inmediata y preferiblemente en un quirófano, aunque no siempre es posible, y su drenaje debe comenzarse antes de la intubación por el riesgo de que un hematoma de gran tamaño pueda impedirla.

LINFORRAGIA

La *fuga quillosa* es una complicación infrecuente de la cirugía tiroidea, con una incidencia del 0,5 % al 8,3 %, dependiendo de la extensión de la intervención. Las tiroidectomías especialmente las que asocian un vaciamiento ganglionar (0,6-1,4 % en vaciamientos centrales; 4,5-8,3 % en vaciamientos laterales) y las intervenciones sobre grandes bocios cervicomediastrínicos son causa frecuente de aparición, pero también han sido descritas en hemitiroidectomías sin disección ganglionar.

La causa más habitual de drenaje quilloso es la producida por lesiones inadvertidas de pequeños afluentes linfáticos (apertura de boquillas linfáticas) tributarios del conducto torácico más que de una lesión directa (menos frecuente). Habitualmente, la lesión linfática se produce en la unión de la vena yugular izquierda con la vena subclavia a nivel de la confluencia con el conducto torácico que afecta,

en la mayoría de lesiones, a pequeños vasos linfáticos que vierten un mínimo drenaje quiloso.

La presencia intraoperatoria de una lesión del conducto torácico evidenciada mediante el vertido en el campo quirúrgico de un líquido de aspecto turbio o lechoso especialmente en la proximidad del confluente yugulosubclavio izquierdo nos obliga a su reparación mediante la ligadura selectiva de las diferentes boquillas linfáticas abiertas, la sutura del conducto (si es factible), su ligadura o la aplicación de un punto transfixivo o clips metálicos.

Si la lesión pasa desapercibida, se instaurará una fistula quilosa cuya repercusión clínica y su evolución dependerán de su débito. Puede conducir a desequilibrios hidroelectrolíticos severos, pérdidas importantes de proteínas, depleción metabólica, infección y necrosis de la piel, que se traduce en prolongación de la estancia hospitalaria. Se diagnostican por débito lechoso en los drenajes, bultoma en la fosa supraclavicular e induración o eritema de la piel.

En la fistula linfática de bajo débito (menor a 500 ml/día), el manejo conservador (nutricional y farmacológico) generalmente es la primera opción terapéutica. Cuando el manejo conservador es ineficaz y/o en fistulas de moderado o alto débito, optamos por el tratamiento quirúrgico basado en la ligadura quirúrgica del conducto torácico por abordaje cervical mediante el uso de puntos de transfixión o aplicación de clips metálicos. Como tratamientos complementarios se pueden asociar *flaps* musculares, pegamentos (fibrina, cianocrilato) y selladores biológicos (Flo Seal®). En aquellas situaciones donde el tratamiento conservador y el abordaje quirúrgico cervical han fracasado, puede ser necesaria la ligadura torácica del conducto mediante abordajes mínimamente invasivos (toracoscopia) y la embolización percutánea radioguiada, como opciones terapéuticas que se han de considerar en casos seleccionados.

El mejor tratamiento de esta lesión es su prevención; se debe iniciar la disección ganglionar de craneal a caudal y hay que ser especialmente meticulosos con la disección linfática en la confluencia del nervio frénico con la vena yugular interna, donde podremos identificar con relativa frecuencia el conducto torácico. La utilización de diferentes dispositivos de energía disponibles en el mercado para el sellado vascular en la disección ganglionar resulta muy útil para su prevención.

LESIÓN TRAQUEAL

Las quemaduras superficiales sobre la tráquea, secundarias a un exceso de cauterización durante la disección y separación de la glándula tiroides de su superficie, son una complicación rara de la tiroidectomía, pero pueden desencadenar una perforación traqueal por devascularización de su pared. Es más frecuente en la población pediátrica al presentar un cartílago traqueal más blando y, por tanto, vulnerable. La disección tangencial a la superficie traqueal minimiza el riesgo de lesión. De igual forma, se pueden producir lesiones térmicas de grosor total sobre la tráquea, que normalmente se identifican *in situ* al visualizar el tubo endotraqueal a través del defecto traqueal. Este tipo de lesión sucede en el contexto de extirpaciones de tumores voluminosos o íntimamente adheridos o por errores técnicos, y casi siempre se reparan mediante sutura directa, sin mayor repercusión para el paciente.

Se han descrito casos de necrosis traqueales diferidas tras tiroidectomías, donde la lesión no es reconocida por el cirujano intraoperatoriamente y se manifiesta después del curso de varios días. Son factores de riesgo para su desarrollo el sexo femenino, bocios tirotóxicos, intubación prolongada con globo de alta presión, traqueomalacia, infección de la herida, excesiva pérdida de sangre intraoperatoria, excesivo uso de la diatermia durante el procedimiento y accesos de tos muy vigorosos en el posoperatorio.

La necrosis traqueal puede conducir a la fuga de aire y desencadenar un enfisema subcutáneo y mediastínico con disnea, hinchazón facial y/o cervical, ronquera, dolor retroesternal, hemoptisis e infección local y/o mediastínica que puede llegar a ser una condición potencialmente mortal.

OBSTRUCCIÓN RESPIRATORIA POR EDEMA-ESPASMO LARÍNGEO

Representa una complicación poco frecuente posttiroidectomía y es secundaria a una intubación difícil con manipulación de la tráquea y, habitualmente, se pone de manifiesto tras cirugía compleja y prolongada. Su manifestación clínica más habitual es la dificultad de ventilar al paciente por obstrucción glótica. Se manifiesta al desintubar al paciente y precisa ventilación con mascarilla con presión positiva y altas dosis de esteroides. Tratado urgentemente, suele ceder en unos minutos. En situaciones de riesgo, es recomendable la administración de corticoides antes de la extubación. Se trata de una eventualidad posible en el posoperatorio inmediato que es manejada desde Anestesiología.

TRAQUEOMALACIA

Cuadro clínico infrecuente en bocios de larga evolución, bocios con prolongación intratorácica e intubación difícil. Se relaciona habitualmente con una debilidad de la porción cartilaginosa de la tráquea, secundaria a una presión mantenida en el tiempo y asociada a una disminución de su calibre potenciada por la presión negativa en la inspiración durante la inhalación. Durante la intervención, la tráquea presenta una consistencia blanda y colapsable y no suele asociar repercusión clínica. No obstante, en ocasiones cursa con un cuadro de obstrucción respiratoria que puede precisar de una reintubación urgente. La repetición de cuadros de obstrucción aérea tras la extubación puede requerir la reintubación o la realización de una traqueotomía.

LESIÓN ESOFÁGICA

La lesión esofágica evidenciada *in situ* durante la tiroidectomía debe ser suturada mediante puntos invertidos reabsorbibles de larga duración en dos planos

(mucosa y muscular) y reforzada con un parche de músculo vecino (para disminuir el porcentaje de fístulas). A continuación, debe comprobarse la estanqueidad de la sutura y colocar posteriormente un drenaje. Otras opciones quirúrgicas dependerán de la evolución de la perforación y situación clínica del paciente.

INFECCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA

Evento muy raro tras la tiroidectomía (inferior al 2 %) al considerarse cirugías limpias y una zona altamente vascularizada. Las cirugías de larga duración y especialmente las oncológicas, el sexo masculino y los pacientes inmunodeprimidos y diabéticos representan grupos de mayor riesgo. La acumulación de un hematoma o seroma puede facilitar este cuadro, así como la presencia de una perforación traqueal inadvertida. Su desarrollo se asocia a una técnica no estéril u otras fuentes de contaminación.

No hay evidencia de que la antibioterapia profiláctica disminuya la incidencia de infección de la herida posttiroidectomía y su uso debe relegarse a intervenciones de larga duración (superior a 3 horas), particularmente en varones o en aquellas que asocien cirugía traqueal.

Se caracteriza por aparecer dentro de la primera semana del posoperatorio y en la mayoría de los casos es debida a *Staphylococcus aureus* o a la flora orotraqueal habitual (*Streptococcus viridans*). La aparición de celulitis debe tratarse mediante apertura de la herida, drenaje externo y cobertura antibiótica, por su eventual comunicación con la celda tiroidea y el mediastino superior. La presencia de infección en planos profundos cervicales puede precisar del desbridamiento quirúrgico y cobertura antibiótica específica. Esta última eventualidad debe hacer sospechar al cirujano de la presencia de una lesión asociada del tracto aerodigestivo, y debe verificar durante el desbridamiento quirúrgico su presencia y tratarla en consecuencia.

No hay evidencia de que la antibioterapia profiláctica disminuya la incidencia de infección de la herida posttiroidectomía y su uso debe relegarse a intervenciones de larga duración (superior a 3 horas), particularmente en varones o en aquellas que asocien cirugía traqueal.

ALTERACIONES EN LA CICATRIZACIÓN

Las incisiones sobre el cuello suelen cicatrizar de forma correcta y con resultados cosméticos excelentes.

Las incisiones cervicales para el abordaje de la glándula tiroides deben ser planificadas y diseñadas con antelación al procedimiento, con el paciente despierto y en posición sentada para identificar la ubicación definitiva de la incisión. Idealmente deben ubicarse sobre pliegues naturales de la piel, deben ser las adecuadas para garantizar un acceso cómodo al campo operatorio (3-5 cm generalmente es una incisión adecuada) y simétricas, siempre que sea posible. La incisión cervical de Kocher es considerada el abordaje estándar en la mayoría de los casos.

Sin embargo, es recomendable diseñarla de forma personalizada para cada paciente; una incisión muy utilizada es la ubicada 1 cm por debajo del cartílago cricoides o 2 cm por encima del *yugulum* esternal.

Con objeto de conseguir el mejor resultado cosmético, evitaremos, en la medida de lo posible, incisiones fuera de pliegues, incisiones próximas al *yugulum* esternal, incisiones prolongadas en “J” en vaciamientos ganglionares y el marcado transversal de la piel con bisturí al inicio de la intervención para ayudar en la reaproximación de la herida. Igualmente, durante la intervención protegeremos los bordes de la piel, evitaremos el uso del bisturí eléctrico en su proximidad y las tracciones excesivas sobre los bordes cutáneos, extirpando los bordes lesionados y remodelando la incisión antes del cierre final.

SEROMA

La aparición de un seroma es una condición rara (1-6 % de los casos) tras la cirugía de la glándula tiroidea. Su presencia se relaciona con la extensión de la cirugía, como la cirugía bilateral o grandes bocios. En las cirugías que exigen despegamientos amplios de los colgajos cervicales, como es el caso de los vaciamientos ganglionares, su frecuencia es mayor.

El uso de drenajes no disminuye su incidencia, pero es recomendable su utilización en caso de grandes espacios muertos tras la cirugía tiroidea con objeto de disminuir su formación, y queda sujeto al criterio del cirujano. Habitualmente su manejo es conservador y en caso de necesidad de drenaje, este debe ser realizado en condiciones estériles para evitar la sobreinfección.

COMPLICACIONES MUY INFRECIENTES

Aunque mucho menos frecuentes que las descritas con anterioridad, las lesiones nerviosas (nervio espinal, rama mandibular del nervio facial, tronco simpático cervical, nervio frénico, plexo braquial y plexo cervical cutáneo), lesiones vasculares arteriales y venosas, el neumotórax y las alteraciones aerodigestivas menores, producidas durante la tiroidectomía y/o disecciones ganglionares, no deben ser ajenas al cirujano y precisan de una rápida identificación y tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

- Barczyński M, Randolph GW, Cernea CR, Dralle H, Dionigi G, Alesina PF, et al. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. *Laryngoscope*. 2013;123(Suppl 4):S1-14.
- Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, Carty SE, Lubitz CC, Moalem J, et al. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery*. 2013;154(6):1283-89.
- Cernea CR, Brandão LG, Hojaij FC, De Carlucci D, Montenegro FL. How to minimize complications in thyroid surgery? *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(1):1-5.

- Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, Abraha I, Popivanov GI, Avenia N, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; Jan 19;1:CD012483. DOI: 10.1002/14651858.CD012483.pub2.
- Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(2):142-6.
- Del Valle López de Ayala, A. Complicaciones postoperatorias de la cirugía tiroidea y paratiroidea. En: Sitges-Serra A, Sancho Insenser J, editores. *Cirugía Endocrina.* 2.ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2009. p. 108-20.
- Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):783-96.
- Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid.* 2018;28(7):830-41.
- Park I, Her N, Choe JH, Kim JS, Kim JH, et al. Management of chyle leakage after thyroidectomy, cervical lymph node dissection, in patients with thyroid cancer. *Head Neck.* 2018;40(1):7-15.
- Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Guigard S, Poncet A, Ris F, et al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2018;105(4):350-7.

Cirugía videoasistida tiroidea

E. Mercader Cidoncha

Introducción

Terminología, situación actual y justificación

Abordajes

*Tiroidectomía mínimamente invasiva
videoasistida. Minimally Invasive*

Video-Assisted Thyroidectomy (MIVAT)

Abordaje transaxilar

Abordaje biaxilo-biareolar. Bilateral

Axillo-Breast Approach (BABA)

Abordaje transoral

Abordaje retroauricular. Facelift

Conclusiones

INTRODUCCIÓN

El abordaje de la glándula tiroidea fue diseñado y perfeccionado principalmente por Theodor Kocher entre finales de siglo XIX y principios del XX. La cervicotomía convencional en la cara anterior del cuello proporciona un acceso directo a la glándula y permite realizar una cirugía rápida y segura. La extensa experiencia con este abordaje hace que actualmente sea el *gold standar* con un perfil de morbilidad extraordinariamente reducido en unidades especializadas.

La única morbilidad constante asociada a este abordaje es la cicatriz, en algunas ocasiones hipertrófica o dolorosa, en un área visible. Por este motivo, a principios de este siglo surgieron los abordajes basados en la endoscopia. Estos fueron evolucionando desde los videoasistidos a los cervicales directos y desembocaron, finalmente, en los abordajes extracervicales o remotos, preconizados fundamentalmente por cirujanos del continente asiático, donde la cicatriz cervical tiene un deletéreo impacto social (Figura 13.1). Su aparición en la sociedad occidental es reciente y, en la actualidad, buscan su lugar en el panorama de crecimiento tecnológico al que asistimos.

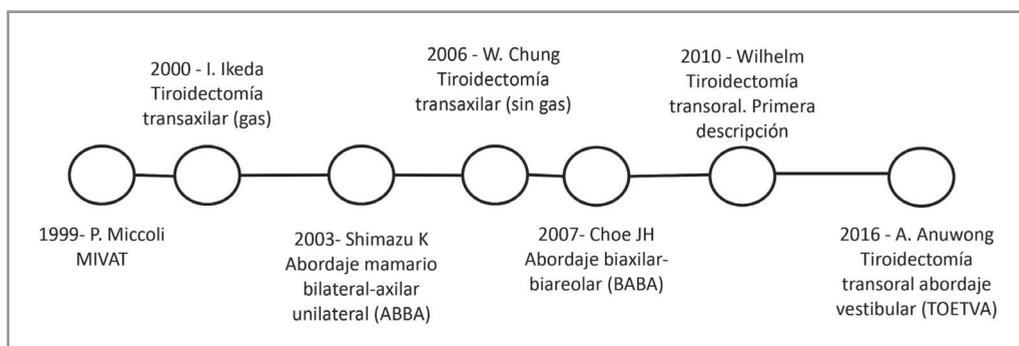


Figura 13.1. Evolución cronológica de los principales abordajes videoasistidos.

TERMINOLOGÍA, SITUACIÓN ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN

La aplicación de las técnicas endoscópicas a la cirugía tiroidea ha generado una gran cantidad de terminología que se debe definir y diferenciar:

1. *Cirugía mínimamente invasiva*: procedimientos quirúrgicos que generan menor daño tisular y promueven una recuperación más rápida que la cirugía abierta convencional. Emplea pequeñas incisiones y utiliza dispositivos endoscópicos, uno de los máximos exponentes es la colecistectomía laparoscópica.
2. *Cirugía con mínimo acceso*: procedimientos quirúrgicos que emplean pequeñas incisiones como puntos de abordaje y que pueden ser mínimamente invasivos o altamente invasivos.
3. *Cirugía tiroidea endoscópica*: engloba todos los procedimientos cuyo objetivo es la resección total o parcial de la glándula tiroidea empleando materiales endoscópicos de diferentes maneras. Podemos distinguir tres variedades:

- a. *Abordajes videoasistidos*: se trata de procedimientos realizados empleando una incisión cervical convencional a través de la que se introduce una óptica endoscópica, generalmente rígida. Su objetivo es reducir el tamaño de la incisión cervical valiéndose de las propiedades de magnificación de la óptica endoscópica. El mayor exponente es el abordaje desarrollado por Miccoli y denominado MIVAT (*Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy*).
- b. *Abordajes endoscópicos cervicales directos*: este tipo de abordaje es completamente endoscópico y emplea gas para mantener el espacio de trabajo generado. Utiliza pequeños trócares introducidos a través de incisiones de 2 mm localizadas en el área cervical, dejando, por tanto, pequeñas cicatrices en el área del cuello. Existen varios diseños: Gagner, Cougard, Henry, Inabnet, etc.
- c. *Abordajes endoscópicos remotos*: han sido los últimos en desarrollarse. Las incisiones quedan ubicadas en lugares escondidos o no visibles con facilidad, de forma que son los únicos que realmente no dejan cicatriz cervical visible. Por este motivo, han ganado mucha popularidad en países asiáticos. Desde estos lugares (pliegues axilares, borde areolar o vestíbulo oral) “viajan” de forma subcutánea hasta la celda tiroidea. El espacio de trabajo se mantiene con gas o con medios mecánicos. Emplea instrumentos endoscópicos.

El proceso de introducción y asentamiento de estos abordajes en el panorama quirúrgico viene rodeado por una gran controversia. Aunque se suelen denominar “abordajes miniinvasivos”, realmente no los son, su definición adecuada es “mínimo acceso” y conllevan un grado de invasividad significativo. Sus detractores argumentan que la tiroidectomía convencional es una estrategia consolidada y que el beneficio estético aportado por los abordajes remotos no supera sus inconvenientes: mayor tiempo quirúrgico, incremento de potenciales morbilidades asociadas a la creación de túneles subcutáneos desde lugares distantes, incremento de costes por empleo de mayor tecnología, etc. Dada la innegable solidez de la cervicotomía convencional, los abordajes endoscópicos remotos han de demostrar, al menos, el mismo perfil de seguridad y aportar alguna ventaja al paciente: la más obvia es la ausencia de cicatriz, pero ya algunos trabajos apuntan a una mejoría en la deglución, en la calidad de la voz o un menor tiempo de recuperación de la función paratiroidea.

Para lograr tal objetivo es esencial establecer un rango de indicaciones precisas y sensatas y no olvidar que los abordajes endoscópicos son eso, abordajes, y que por tanto la cirugía requerida por el paciente/patología no debe quedar condicionada por ellos. Esto es especialmente importante en el ámbito oncológico, en el que una primera cirugía adecuada condiciona la evolución posterior.

Si bien es cierto que se ha argumentado que la popularización en países asiáticos ha sido alentada, en parte, por motivos monetarios (algunas publicaciones han señalado un incremento de las retribuciones al cirujano por procedimientos endoscópicos), también parece lógico pensar que puedan tener un lugar apropiado en el arsenal terapéutico de un cirujano endocrino y que el exhaustivo análisis crítico de la experiencia acumulada será el que dicte el futuro de estos abordajes, sentando unas indicaciones ajustadas en nuestra sociedad.

Dado que los abordajes cervicales directos han caído en desuso, a continuación repasaremos el abordaje MIVAT y los principales abordajes remotos.

ABORDAJES

Tiroidectomía mínimamente invasiva videoasistida. *Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy (MIVAT)*

Descrita por Paolo Miccoli en 1999 como extensión de su indicación original en paratiroidectomía selectiva, emplea una incisión horizontal y central de 15 mm ubicada 1-2 cm por encima de la escotadura esternal. A través de la incisión central se introduce una óptica rígida de 5 mm y 30 grados con el fin de obtener la visión y magnificación necesarias para trabajar e identificar las estructuras anatómicas. La disección se realiza de forma roma con instrumentos especialmente diseñados o adaptados de 2 mm de diámetro. Como instrumentos de hemostasia se emplean diferentes selladores vasculares u ocasionalmente clips de titanio de 3 mm. El mantenimiento del campo quirúrgico se realiza de forma mecánica con retractores (Figura 13.2).

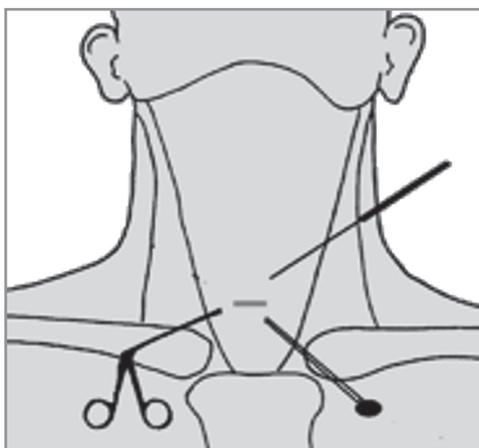


Figura 13.2. Abordaje mínimamente invasivo videoasistido (MIVAT).

Los autores argumentan que el pequeño tamaño de la incisión cervical reduce el estrés quirúrgico y proporciona excelentes resultados cosméticos. Sin embargo, sus detractores sugieren que el tamaño final de la incisión no es el mismo que el inicial, ya que la excesiva tracción que hay que realizar para trabajar en un espacio tan reducido dilata la piel.

El abanico de procedimientos que pueden realizarse por esta vía va desde la hemitiroidectomía hasta la tiroidectomía total con linfadenectomía central. El grupo de la Universidad de Pisa hace hincapié en la importancia de mantener unos estrictos criterios de selección y evitar situaciones complejas para lograr unos buenos resultados y una reducida morbilidad. Así, establecen como contraindicaciones absolutas:

1. Diámetro máximo de 35 mm o componente intratorácico en patología nodular benigna y máximo de 20 mm en nódulos malignos o sospechosos de malignidad.

2. Volumen tiroideo estimado por ecografía > 25-30 ml.
3. Cirugía cervical previa.
4. Cáncer papilar de tiroides de alto riesgo con invasión extratiroidea extensa o afectación ganglionar evidente.
5. Cáncer anaplásico o indiferenciado.

Contraindicaciones relativas:

1. Tiroiditis, enfermedad de Graves-Basedow u otras situaciones que generen hipertiroidismo.
2. Pacientes obsesos con cuello corto.
3. Irradiación cervical previa.

Se estima una curva de aprendizaje de unos 30 casos. Existe la posibilidad de convertirla a cervicotomía clásica en caso de dificultades técnicas, sangrado incontrolable o infraestadificación tumoral preoperatoria evidenciada durante la cirugía. La tasa de conversión no debería ser superior al 2 % si se respetan estrictamente las indicaciones.

La morbilidad observada con esta técnica frente a la tiroidectomía convencional en estudios prospectivos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas o metaanálisis no observa diferencias estadísticamente significativas en lo relativo a hematoma posquirúrgico, infección de herida quirúrgica, tasa de lesión recurrente o hipoparatiroidismo permanente o definitivo. Únicamente se observa un mayor tiempo quirúrgico en el grupo de MIVAT (diferencia estadísticamente significativa).

Respecto al ámbito oncológico, dado el pequeño tamaño de la incisión a través de la que hay que trabajar, se plantearon ciertas reticencias sobre la capacidad de realizar una resección completa o los riesgos derivados de la rotura capsular tiroidea y siembra secundaria a una excesiva manipulación tumoral. La mayor parte de los trabajos no encuentran diferencias estadísticamente significativas en resultados a corto plazo si se respetan las indicaciones establecidas; de hecho, algunos autores señalan que los pacientes intervenidos por MIVAT tienden a ser más jóvenes, con tumores más pequeños, intratiroideos y sin afectación linfática evidente. Los niveles de tiroglobulina posoperatorios y captación de yodo en el rastreo posquirúrgico no difirieron significativamente respecto al grupo de tiroidectomía convencional en la evaluación posoperatoria inicial. Estos resultados parece que se extienden en el tiempo, si bien es cierto que los estudios a largo plazo están realizados en un lapso de 5 años, corto espacio de tiempo si hablamos de cáncer papilar de tiroides de bajo riesgo.

MIVAT es una técnica con más de 20 años de experiencia que ha demostrado su utilidad si se respetan unas indicaciones muy precisas. En su contra está su dificultad técnica y que deja cicatriz cervical (beneficio cosmético cuestionable).

Abordaje transaxilar

El diseño original de este abordaje lo realizó Ikeda en el año 2000. El paciente se coloca en decúbito supino con el brazo homolateral en hiperextensión.

Se realiza una incisión axilar de 3 cm donde se ubican dos trócares de 12 y 5 mm. Un tercer trocar de 5 mm se coloca en el tórax. Se trabaja con gas a baja presión (4 mmHG) y, a través de un *flap* subcutáneo creado sobre el pectoral mayor, se accede al área cervical. El músculo esternocleidomastoideo (ECM) se disecciona y separa de los músculos pretiroideos infrahioideos y se accede a la celda tiroidea homolateral. La cirugía se realiza con instrumentos endoscópicos y selladores vasculares de 5 mm. Este diseño fue modificado en 2006 por Chung: se sustituyó la incisión axilar de 3 cm por una de 6 cm a través de la que se crea el *flap* subcutáneo. El acceso a la celda tiroidea se realiza entre las dos cabezas del ECM, y el mantenimiento del espacio se realiza de forma mecánica con un separador especial (Figura 13.3). En ambos casos, la extracción de la pieza se realiza por la axila. La curva de aprendizaje esperada es de unos 45 casos.

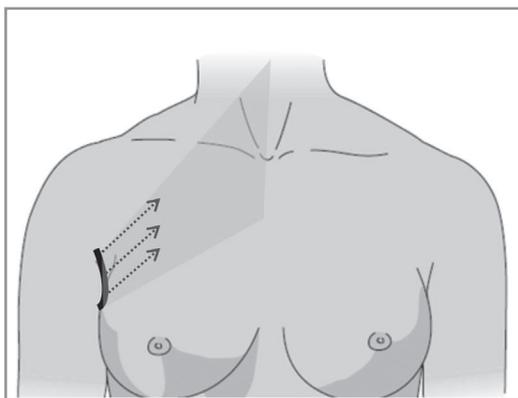


Figura 13.3. Abordaje transaxilar.

Este abordaje evita la cicatriz cervical y, dada la corta distancia entre la axila y la celda tiroidea, el *flap* subcutáneo es reducido. Sus detractores argumentan la importante dificultad técnica que supone realizar la tiroidectomía contralateral por el choque de instrumentos y la ausencia de una visión adecuada. Por otro lado, las parestesias en la parte superior del tórax, debidas a la creación del *flap*, son una constante, aunque generalmente son transitorias y de baja intensidad. Asimismo, se han descrito lesiones en el plexo braquial debidas a la hiperextensión del brazo, con una baja incidencia (0,2 %) y generalmente transitorias.

Los pacientes operados por este abordaje refieren una muy buena satisfacción cosmética y menor nivel de dificultad deglutoria.

El abanico de técnicas que pueden realizarse por esta vía abarca desde la hemitiroidectomía hasta el vaciamiento funcional laterocervical homolateral. Aunque la vía endoscópica es factible, la mayor parte de los autores opta por el empleo de plataformas robóticas para superar las dificultades del abordaje contralateral.

El abordaje transaxilar puede aplicarse a una amplia variedad de lesiones con un diámetro inferior a 5-6 cm, tanto de origen benigno como neoplasias foliculares o de Hürtle. También puede aplicarse en casos de enfermedad de Graves-Basedow (volumen calculado por ultrasonido < 100 ml) o en cáncer papilar de tiroides de bajo riesgo de menos de 15 mm sin contraindicación para cirugía endoscópica/robótica (irradiación cervical previa, invasión de órganos adyacentes,

afectación ganglionar laterocervical extensa, infiltración perinodal significativa o presencia de metástasis a distancia).

Los centros coreanos son los que mayoritariamente emplean este abordaje y describen una baja tasa de complicaciones sin diferencias respecto a la tiroidectomía convencional. Las tasas publicadas de hipoparatiroidismo transitorio/definitivo son del 48 % y 1,3 %, respectivamente, y las de lesión recurrencial transitoria/definitiva son del 2,5 % y del 0,4 %, respectivamente, con casi un 0 % de reintervención por hematoma. La experiencia europea es más reducida, pero coincide con la coreana, y no se han encontrado diferencias en morbilidad entre el abordaje convencional y el endoscópico.

En el terreno oncológico, una de las series más extensa es la publicada por Kim del grupo de Yonsei, que es representativa de la experiencia asiática. Reportan su experiencia en 5000 pacientes operados por abordaje transaxilar robótico sin gas. El 96 % son pacientes oncológicos. El tamaño medio de los tumores en esta serie es reducido (8 mm) debido al extenso *screening* ecográfico tiroideo que se realiza en Asia y esto repercute en que solo a un 31 % de los pacientes de la serie se les realiza tiroidectomía total. Al 100 % de los pacientes se les realiza linfadenectomía central homolateral y a un 6,7 % linfadenectomía funcional homolateral. Los autores establecen que la hemitiroidectomía o tiroidectomía casi total junto con linfadenectomía central homolateral es el tratamiento de elección en su serie y con esta estrategia no encuentran diferencias en las tasas de recurrencia respecto a la tiroidectomía convencional en un periodo de seguimiento de 5 años. Hay que reseñar que el abordaje transaxilar proporcionó un menor número de ganglios, unos niveles mayores de tiroglobulina posoperatoria y un tiempo quirúrgico significativamente más prolongado ($134,5 \pm 122,0$ minutos (rango 53-635), sin incremento de la estancia hospitalaria. Estos datos pueden no ser extrapolables a Europa, donde se indica más frecuentemente tiroidectomía total, por el diferente perfil de paciente oncológico tratado. La experiencia europea es mucho más reducida, con unos 1100 pacientes tratados por este abordaje (patología benigna y maligna) recogidos en 18 estudios entre 2011 y 2017, no pudiendo establecerse una comparativa/conclusiones consistentes.

El abordaje transaxilar proporciona un excelente resultado cosmético con similares tasas de morbilidad. Sus principales problemas son: incremento significativo en tiempo quirúrgico y abordaje contralateral que obliga a realizar dos incisiones o a emplear plataformas robóticas no disponibles en todos los centros. Los excelentes resultados oncológicos publicados en Asia pueden extrapolarse a Occidente.

Abordaje biaxilo-biareolar. *Bilateral Axillo-Breast Approach (BABA)*

El abordaje axilo-mamario bilateral (BABA) fue descrito por Choe en el año 2007 y es una modificación del abordaje bimumario-axilar unilateral (ABBA) descrito por Shimazu. En un intento por resolver los problemas técnicos observados en el abordaje axilar, evitando la “lucha de instrumentos” y mejorando la visión endoscópica, se reubicaron los puntos de acceso a ambas areolas y una axila.

Este abordaje, ABBA, también mejoró la estética al evitar la incisión paraesternal. La evolución posterior vino de la mano de la modificación biaxilo-biareolar (BABA). Este abordaje trabaja con el paciente en decúbito supino, brazos pegados al cuerpo y cuatro puntos de acceso: dos incisiones de 10 mm en ambas areolas y dos de 5 mm en ambas axilas (Figura 13.4). Desde estos puntos se crean unos trayectos subcutáneos que confluyen en la parte superior del tórax, donde se crea un *flap* subplatismal entre ambos ECM lateralmente y el cartilago tiroideo a nivel superior. Tras la colocación de los trócares, se realiza la apertura de la línea media y se expone la glándula. El primer gesto es la transección del istmo tiroideo para después realizar la disección desde caudal a craneal e identificar glándulas paratiroides y nervios recurrentes. El espacio de trabajo se mantiene con gas a baja presión (7 mmHG) y la curva de aprendizaje esperada es de 45-50 casos. Se puede realizar por vía endoscópica o robótica; esta última aporta significativos beneficios en ergonomía y maniobrabilidad.

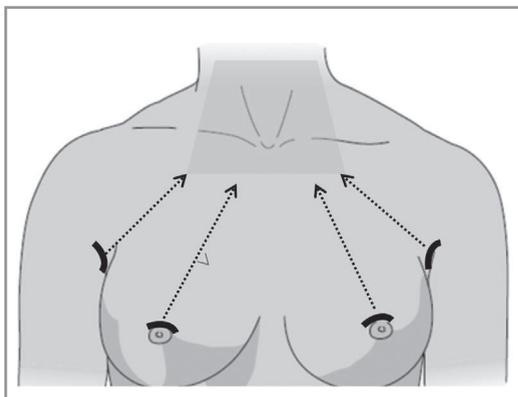


Figura 13.4. Abordaje biaxilo-biareolar (BABA).

Actualmente es la técnica más extendida en Corea y permite tratar patología benigna o maligna y realizar tiroidectomía parcial, total, linfadenectomía central bilateral o vaciamientos funcionales.

Su principal ventaja es la aproximación al campo quirúrgico desde una visión familiar para el cirujano con un campo amplio e instrumentos posicionados de tal manera que se evita el entrecruzamiento, lo que permite realizar múltiples procedimientos y reproducir estrategias muy similares a la tiroidectomía convencional. Este último aspecto es de especial relevancia en la monitorización nerviosa, ya que permite ajustarse a los estándares publicados en las guías internacionales de monitorización intermitente. Por el contrario, sus detractores argumentan una excesiva disección del espacio subplatismal centrotorácico que genera parestesias en un alto porcentaje de los pacientes (40 %), aunque estas sean leves y transitorias (menos de 3 meses). Asimismo, se expone un elevado nivel de dificultad técnica, amortiguado por la introducción de la robótica, pero que genera unos tiempos quirúrgicos más extensos (entre 1,2 y 2,4 veces el tiempo de un procedimiento convencional).

Aunque el abordaje robótico supone un incremento del coste por procedimiento, ya hay trabajos que apuntan a un menor tiempo de recuperación de la función

paratiroidea y del nervio recurrente laríngeo, en caso de lesión, en las intervenciones realizadas empleando abordaje robótico frente a tiroidectomía convencional. Asimismo comienza a existir bibliografía que sugiere una mejoría subjetiva en calidad de voz y, quizá, en deglución respecto a la tiroidectomía convencional.

No se han observado diferencias en las escalas de dolor posoperatorias ni en el tiempo de ingreso y la satisfacción cosmética es elevada, ya que las cicatrices quedan escondidas a simple vista, aunque algunas pacientes han mostrado reticencia hacia la cicatriz periareolar. La creación de túneles desde la areola se realiza de forma subcutánea sin entrar en la mama y múltiples trabajos han demostrado una nula interferencia en el diagnóstico o seguimiento de la patología de la mama.

Con este abordaje pueden tratarse nódulos tiroideos benignos de hasta 6-8 cm, pacientes con enfermedad de Graves-Basedow y cánceres papilares de bajo riesgo menores de 4 cm. En este último caso, la afectación de los músculos pretiroideos o la afectación ganglionar no es una contraindicación, pero deben evitarse los casos ubicados en la cara posterior del tiroides, por su riesgo de afectación del nervio recurrente, o los tumores que causan afectación aerodigestiva.

Respecto a la morbilidad, la mayor parte de los trabajos, sobre todo con abordaje robótico, no reportan incremento de la morbilidad a largo plazo respecto a la tiroidectomía convencional. La tasa de lesión recurrencial temporal/permanente descrita es de 14,2 % y 0,2 % en el estudio de Lee realizado sobre 829 pacientes sometidos a tiroidectomía total con linfadenectomía central. Conclusiones similares se evidencian respecto a la tasa de hipoparatiroidismo transitorio/definitivo: 39,1 % y 1,5 %. Tampoco se han observado diferencias respecto a la tasa de sangrado posoperatorio.

Actualmente los resultados oncológicos con este abordaje deben analizarse con mucha cautela, ya que los periodos de seguimiento son muy cortos. Varios trabajos señalan que la tasa de resección completa con BABA es comparable a la de tiroidectomía convencional. Asimismo, no se han evidenciado diferencias respecto a la tiroidectomía convencional en los niveles de captación de yodo posoperatorios, dosis o número de sesiones ni en los niveles de tiroglobulina posoperatorios. Sin embargo, algunos estudios sí han encontrado diferencias en el número de ganglios aislados en linfadenectomías centrales, lo cual podría tener un impacto deletéreo en el control local a largo plazo del carcinoma papilar de tiroides.

La experiencia con este abordaje en Europa es muy reducida.

El abordaje BABA es una técnica que demanda un alto nivel de exigencia técnica, pero que ofrece un amplio abanico de indicaciones. Debe sopesarse la aplicación en el campo oncológico, ya que no existen estudios comparativos a largo plazo que lo avalen y menos en Occidente.

Abordaje transoral

La primera descripción de un abordaje transoral se realizó en el año 2010 por Wilhelm. En la descripción inicial, el trocar central se ubicaba en el suelo de la boca. Esta estrategia se abandonó pronto por la morbilidad asociada. En los años posteriores aparecieron numerosas variaciones, pero ninguna obtuvo el

respaldo suficiente hasta la publicación en 2016 de la modificación propuesta por Anuwong, que se denominó tiroidectomía trasoral con abordaje vestibular (TOETVA) (Figura 13.5). Las incisiones se movieron hacia el vestíbulo oral, colocándose una central y horizontal en línea media de 10 mm para el trocar óptico y dos laterales y verticales, ubicadas por dentro de la salida del nervio mentoniano, de 5 mm, para los instrumentos endoscópicos de trabajo. A través de la incisión central y, salvando el resalte del mentón, se accede al espacio subplastismal. De forma ciega se crea un *flap* subcutáneo con un dilatador que posteriormente se mantiene con gas a baja presión y ocasionalmente con tracción mecánica. Tras la apertura de la línea media, el primer gesto de la disección es la transección del istmo. Posteriormente, se retraen los músculos pretiroideos con puntos percutáneos y se accede al polo superior. La disección procede de craneal a caudal y de lateral a medial. Puede realizarse de forma endoscópica o robótica.

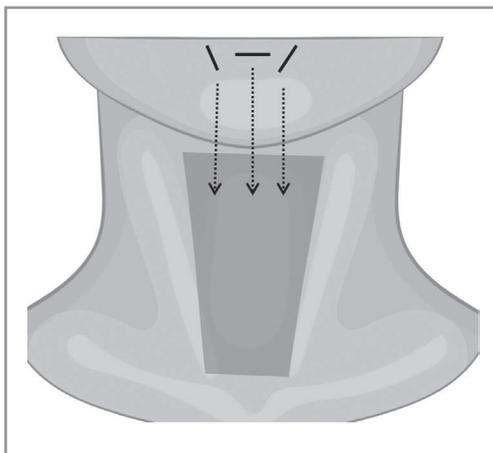


Figura 13.5. Abordaje trasoral con posicionamiento vestibular (TOETVA).

Este abordaje es el que más éxito ha tenido y su difusión ha sido rápida a escala mundial. Sus defensores argumentan que es el abordaje que proporciona la ruta más corta y directa, además de ser el único que no deja una cicatriz visible. No requiere materiales muy específicos, pues adopta los de la cirugía laparoscópica abdominal. El campo quirúrgico permite realizar procedimientos bilaterales a nivel central así como monitorización nerviosa ajustada a los estándares publicados en las guías internacionales de monitorización intermitente. Por el contrario, sus detractores exponen una importante dificultad técnica, ya que todos los instrumentos trabajan en el mismo plano. Asimismo, el espacio de trabajo es reducido y la retracción de los músculos pretiroideos e identificación inicial del nervio puede ser compleja. Por último, existe una limitación significativa en el tamaño de las lesiones a intervenir, ya que el espécimen ha de ser extraído por la incisión de 10 mm central, lo que supone un problema debido a que, en ocasiones, la pieza ha de ser fragmentada *in situ* para ser extraída.

Respecto a las indicaciones, los grupos con más experiencia afirman que es factible emplearla en glándulas con un diámetro del lóbulo tiroideo infe-

rior a 10 cm, un volumen tiroideo menor de 45 ml (medido por ecografía), lesión dominante de menos de 5 cm, nódulos tiroideos Bethesda 3 y 4 y microcarcinomas papilares sin metástasis locales o a distancia. Se consideran contraindicaciones: irradiación o cirugía cervical previa, enfermedad ganglionar central evidente o afectación ganglionar laterocervical, afectación tumoral de la tráquea, esófago o nervio recurrente, tumores de localización posterior, carcinomas pobremente diferenciados, bocio con extensión mediastínica o presencia de absceso oral. Los casos con hipertiroidismo o enfermedad de Graves-Basedow son contraindicaciones relativas en función de la experiencia del grupo con este tipo de abordaje. Manteniendo estos criterios, la tasa de conversión no debería exceder el 2 %.

Parece que la introducción de la robótica podría ampliar el rango de indicaciones, ya que los instrumentos articulados podrían compensar el entrecruzamiento de la vía endoscópica original. Sin embargo, varios grupos han llamado la atención sobre las lesiones derivadas de la excesiva fuerza proyectada por el robot sobre el macizo facial y la comisura, ambas zonas muy delicadas.

El tiempo empleado en una tiroidectomía por este abordaje supera ampliamente al empleado en una tiroidectomía convencional.

Respecto a los datos de morbilidad, la bibliografía varía ampliamente, ya que múltiples grupos publican su experiencia pero son series pequeñas con el sesgo de la curva de aprendizaje. Hasta la fecha, la serie más extensa es la publicada por Anuwong, en la que se analizan 435 pacientes, de los cuales 3 precisaron conversión por sangrado. Reporta una tasa de parálisis recurrencial transitoria/definitiva del 5,9 % y 0 %, respectivamente. La tasa de hipoparatiroidismo transitorio fue del 10,9 % y un 0 % de hipoparatiroidismo definitivo. Las revisiones sistemáticas posteriores han encontrado resultados similares y se concluye que la morbilidad del abordaje TOETVA no difiere significativamente de la tiroidectomía convencional. Una complicación específica de este abordaje es la lesión del nervio mentoniano, estructura que se pone en riesgo durante la disección y colocación de los trócares laterales. Para evitarla es fundamental un buen conocimiento anatómico y adecuada colocación del trocar de 5 mm conforme a las referencias anatómicas descritas. La tasa de lesión reportada varía con la experiencia y se han comunicado cifras entre el 0,7 % y el 4,3 %, con un tiempo medio de recuperación de 4 meses. La aproximación al área central del cuello desde una cavidad contaminada suscitó, inicialmente, un gran temor al incremento de la tasa de infección, pero esto no se ha evidenciado y las tasas de infección del sitio quirúrgico rondan el 0 %.

La experiencia en el campo de la oncología también es limitada dado el escaso tiempo de seguimiento. Se establece como una alternativa en cáncer papilar de bajo riesgo de 2-3 cm sin afectación extratiroidea ni ganglionar central evidente ni afectación laterocervical. Dado que el espécimen se extrae por la incisión central (10-15 mm), se establece 2 cm como el diámetro más apropiado para poder extraer la pieza con seguridad sin tener que fragmentarla. No se dispone de

TOETVA es un abordaje que se ha difundido rápidamente, sobre todo en Occidente, donde los abordajes previos no habían calado. Sin embargo, se precisan más datos a largo plazo para confirmar su utilidad.

datos de seguimiento a largo plazo y sí se ha observado un menor número de ganglios en las linfadenectomías realizadas por este abordaje respecto a la tiroidectomía convencional.

Abordaje retroauricular. *Facelift*

Se trata de un abordaje minoritario que emplea un acceso retrauricular y accede a la glándula desde la cara posterior. Para procedimientos bilaterales se requiere abordaje bilateral. Existen pequeñas series con resultados limitados.

CONCLUSIONES

Actualmente la tiroidectomía convencional sigue siendo el *gold standar* en el tratamiento de la patología tiroidea, y parece poco probable que los abordajes endoscópicos vayan a desplazarla. El principal beneficio demostrado, actualmente, es cosmético, aunque ya algunos trabajos apuntan a una mejoría en la deglución, en la calidad de voz o un menor tiempo de recuperación de la función paratiroidea o nerviosa cuando se produce lesión. Existe un importante sesgo cultural que ha generado una amplia difusión de estos abordajes en Asia. Este hecho no es extrapolable a sociedades occidentales donde el grado de satisfacción con el resultado cosmético de la tiroidectomía convencional es elevado. Debido a ello, lo que se percibe en nuestro medio es que es un procedimiento más caro, que emplea mayor tiempo quirúrgico, que requiere extensa experiencia en cirugía endocrina y endoscópica para desarrollarlo y que además puede ser una fuente de nuevas complicaciones asociadas a la propia vía de abordaje. Sin embargo, la realidad es que son una buena herramienta siempre y cuando sepamos ajustarnos a las indicaciones apropiadas. Manteniendo siempre en mente que la técnica a realizar nunca debe estar condicionada por el tipo de abordaje, y esto es especialmente importante en cáncer de tiroides, podemos ofrecer a los pacientes una tiroidectomía sin incisión cervical persistentemente visible con un perfil de morbilidad equiparable al de la tiroidectomía convencional.

Todavía quedan por definir aspectos importantes como su efectividad oncológica y sus posibles ampliaciones en la medida en que crezcan los avances tecnológicos.

Todo ello, en su conjunto, provocará que algunos abordajes desaparezcan y otros se desarrollen.

BIBLIOGRAFÍA

- Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh QY. Safety and Outcomes of the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach. *JAMA Surg.* 2018;153(1):21-7.
- Berber E, Bernet V, Fahey TJ 3rd, Kebebew E, Shaha A, Stack BC Jr, et al.; American Thyroid Association Surgical Affairs. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery. *Thyroid.* 2016;26(3):331-7.

- Kim MJ, Nam KH, Lee SG, Choi JB, Kim TH, Lee CR, et al. Yonsei Experience of 5000 Gasless Transaxillary Robotic Thyroidectomies. *World J Surg.* 2018 Feb;42(2):393-401.
- Kim SK, Woo JW, Park I, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Propensity score-matched analysis of robotic versus endoscopic bilateral axillo-breast approach (BABA) thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(2):243-50.
- Lee KE, Kim E, Koo do H, Choi JY, Kim KH, Youn YK. Robotic thyroidectomy by bilateral axillo-breast approach: review of 1,026 cases and surgical completeness. *Surg Endosc.* 2013;27(8):2955-62.
- Liu SY, Kim JS. Bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy: review of evidences. *Gland Surg.* 2017;6(3):250-7.
- Miccoli P, Biricotti M, Matteucci V, Ambrosini CE, Wu J, Materazzi G. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed. *Surg Endosc.* 2016;30(6):2489-95.
- Pisanu A, Podda M, Reccia I, Porceddu G, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of prospective randomized trials comparing minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) and conventional thyroidectomy (CT). *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(8):1057-68.
- Shan L, Liu J. A Systemic Review of Transoral Thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018;28(3):135-8.
- Tae K, Song CM, Ji YB, Sung ES, Jeong JH, Kim DS. Oncologic outcomes of robotic thyroidectomy: 5-year experience with propensity score matching. *Surg Endosc.* 2016;30(11):4785-92.

Sección II

Paratiroides

Hiperparatiroidismo primario

J. Gómez Ramírez

Introducción

Fisiopatología

Formas de presentación

Hiperparatiroidismo primario “clásico”

Hiperparatiroidismo primario asintomático

Hiperparatiroidismo primario

normocalcémico

Crisis paratirotóxica

Carcinoma de paratiroides

Diagnóstico

Localización

Indicaciones quirúrgicas

Tratamiento médico

Formas histopatológicas

Resultados de la paratiroidectomía

Hiperparatiroidismo persistente/recidivado

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una alteración en el metabolismo fosfocálcico que generalmente se manifiesta como un aumento del calcio en sangre con unos niveles altos o inadecuados de parathormona (PTH). La generalización de los estudios analíticos ha hecho aumentar la prevalencia de la enfermedad debido en la mayoría de las ocasiones a una hipercalcemia leve o moderada. La incidencia real es desconocida y muy variable por los numerosos sesgos de las diferentes series, pero podría estar entre 10 y 80 casos por 100 000 habitantes. Es más frecuente en mujeres en la primera década posmenopáusica (aunque también puede afectar a varones), y en el 90 % de los casos es esporádico. Solamente alrededor de un 10 % se presenta con un patrón hereditario, como parte de los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) o alteración aislada. Hay que añadir que cada vez con más frecuencia se detectan casos en los que el calcio está en rango normal, a pesar de un aumento de la PTH y sin otras causas secundarias, y cuyo diagnóstico y manejo todavía es incierto. Aproximadamente el 80 % de los pacientes con HPTP es debido a un adenoma único, y un 15-20 % a una enfermedad multiglandular. El carcinoma de paratiroides es una entidad poco frecuente que causa menos del 1 % de los casos de HPTP.

FISIOPATOLOGÍA

En el HPTP, la alteración fisiopatológica esencial es la pérdida de la regulación de la inhibición de la secreción de PTH como respuesta a unos niveles anormales de calcio en sangre.

Esto suele ser debido a un incremento en la masa paratiroidea y/o a una reducción en el número del receptor sensible al calcio (CASR) en las células paratiroideas.

La alteración última que da lugar a esta enfermedad es aún incierta. Se han implicado diversos genes reguladores del ciclo celular, cuya alteración puede conducir a una clonación celular y desarrollo de adenomas de paratiroides, como el CCND1 (que codifica la ciclina D1) y el MEN 1 (que codifica la menina), aunque existen otros también presentes en menor proporción (CDC73, CTNNB1, CDKN1B, AIP).

Las formas hereditarias de esta enfermedad, como ya se ha comentado, suponen del 5 al 10 % de los casos.

Fundamentalmente se enmarcan dentro de los síndromes MEN (tipo 1 y 2, cuya alteración fundamentalmente es en el gen *MEN 1* y en el protooncogén *RET*), el hiperparatiroidismo primario familiar (gen *MEN 1* y alteraciones en *CASR*), síndrome de tumor *jaw* (gen *CDC73*), además del recientemente descrito síndrome MEN 4 (gen *CDKN1B*).

En el HPTP, la alteración fisiopatológica esencial es la pérdida de la regulación de la inhibición de la secreción de PTH como respuesta a unos niveles anormales de calcio en sangre.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

Desde su descripción en 1925, el espectro de la enfermedad ha variado sustancialmente y ha evolucionado hacia formas más leves, ha llegado incluso a ser una enfermedad silente o asintomática en el momento de su diagnóstico.

Hiperparatiroidismo primario “clásico”

Era la forma de presentación casi exclusiva antes de los años setenta, momento en el que empezó la medición rutinaria del calcio. En la actualidad, en los países desarrollados esta forma de presentación es anecdótica. La forma clásica comprendía la hipercalcemia marcada diagnosticada a raíz de una enfermedad ósea marcada (osteítis fibrosa quística) que abarcaba desde fracturas (fundamentalmente vertebrales), dolor óseo importante y desmineralización hasta núcleos de resorción ósea focales (tumores quísticos). La nefrolitiasis secundaria a hipercalcemia es otro síntoma típico del HPTP. A diferencia de la litiasis renal común, es más frecuente bilateral y recidivante. Alrededor de un 5 % de los pacientes con litiasis recidivante tienen HPTP. En casos de larga evolución puede llegar a producir nefrocalcinosis (depósitos cálcicos intraparenquimatosos) y evolucionar a una insuficiencia renal crónica. Otra sintomatología que puede acompañar es la úlcera péptica, pancreatitis, anorexia, estreñimiento, dolores musculares, astenia y un amplio espectro de síntomas neuropsiquiátricos como depresión o cansancio. La sintomatología cardiovascular también aparece relacionada en esta enfermedad, fundamentalmente como hipertensión arterial, hipertrofia ventricular o disfunción endotelial, aunque no se ha podido demostrar su mejoría tras la curación.

Hiperparatiroidismo primario asintomático

Es la forma de presentación más habitual en la actualidad en los países desarrollados. Se refiere a que la mayoría de los pacientes son diagnosticados a raíz de una hipercalcemia detectada en el estudio de otro proceso sin tener los síntomas clásicos del HPTP, si bien, una vez detectado el aumento del calcio en sangre, en un interrogatorio dirigido, sí se pueden identificar síntomas atribuibles al HPTP.

Hiperparatiroidismo primario normocalcémico

Aunque descrito en la década de los sesenta, en estos últimos años ha aumentado su incidencia debido a la generalización de las determinaciones de PTH. Para su diagnóstico se precisa un calcio sérico (idealmente iónico) normal y una PTH elevada en ausencia de otras alteraciones que produzcan una elevación secundaria de esta hormona (déficit de vitamina D, alteraciones renales, síndromes malabsortivos, toma de fármacos, etc.). Una vez hecho un diagnóstico correcto,

hay controversias en cuanto a su manejo, aunque la mayoría de los autores sugieren tratarlo del mismo modo que la forma hipercalcémica.

Crisis paratirotóxica

Habitualmente ocurre con calcemias superiores a 14 mg/dl. Aunque poco frecuente actualmente, es de vital importancia conocer el cuadro clínico e instaurar de forma precoz el tratamiento para evitar las complicaciones graves de este cuadro que incluye coma, insuficiencia renal e incluso pancreatitis aguda grave. Este síndrome hipercalcémico suele debutar como alteración del estado de consciencia, astenia, poliuria, polidipsia e insuficiencia renal. El tratamiento incluye soporte hemodinámico en unidades especializadas y el tratamiento quirúrgico del HPTP lo antes posible.

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con HPTP son diagnosticados a raíz de un estudio por otro motivo, fundamentalmente por pérdida de masa ósea.

Carcinoma de paratiroides

Es una forma de presentación extremadamente rara en el HPTP (< 1 %). Se debe sospechar ante un paciente con hipercalcemia grave y niveles de PTH muy elevados (> 500 pg/ml). El diagnóstico de cáncer habitualmente se hace de forma intraoperatoria, al comprobar invasión local y rotura capsular. El tratamiento debe ser realizar una resección radical oncológica de todo el tejido de alrededor incluyendo la lobectomía tiroidea ipsilateral si es necesario.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HPTP es bioquímico y, en esencia, se basa en una calcemia elevada acompañada de niveles de PTH altos o “inadecuadamente” normales. La generalización de pruebas analíticas ha dado lugar a que cada vez más frecuentemente se detecten casos de pacientes con PTH elevadas sin evidencia de hipercalcemia, en ausencia de otras causas de elevación de PTH, como se ha comentado anteriormente. La presencia de PTH elevada con calcio anormalmente bajo debe hacer pensar en un hiperparatiroidismo secundario cuyo origen más frecuente es la insuficiencia renal o el déficit de vitamina D. Aunque clásicamente se ha definido el déficit de vitamina D en aquellos casos en que los niveles estaban por debajo de 20 ng/ml, las recomendaciones más actuales aconsejan subir el punto de corte al menos hasta 30 ng/ml. La disminución del aclaramiento de creatinina, hipercalciuria idiopática, síndromes malabsortivos o el uso de algunos fármacos (litio, diuréticos, bifosfonatos, denosumab, etc.) pueden elevar de forma secundaria los niveles de PTH y mantener calcemias relativamente normales. Otras causas de hipercalcemia no debidas a alteraciones en las glándulas paratiroides cursan generalmente con niveles bajos o suprimidos de PTH.

Otras alteraciones analíticas que se pueden encontrar con mayor o menor frecuencia asociadas son la hipofosfatemia y la hipercalcemia. La determinación de calcio urinario es de suma importancia, ya que en los casos de hipocalciuria marcada es obligado el despistaje de un síndrome hereditario cuyo tratamiento no es quirúrgico, que es la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). Esta entidad se debe sospechar y descartar siempre en los casos con excreción urinaria de calcio de 24 horas por debajo de 100 mg y cociente aclaramiento calcio/aclaramiento de creatinina menor a 0,01.

Los estudios complementarios que se han de realizar una vez diagnosticado el HPTP incluyen una densitometría ósea (lumbar, fémur y radio) y ecografía renal para despistaje de enfermedad litiásica. Cada día se habla más de las repercusiones neuropsiquiátricas de esta enfermedad, y muchos autores recomiendan la valoración de esta sintomatología mediante alguna escala validada, como puede ser la escala Pasioka.

El diagnóstico del HPTP es bioquímico. No se deben realizar pruebas de localización si no hay certeza de su diagnóstico o si no se plantea la intervención quirúrgica.

LOCALIZACIÓN

Un estudio de imagen positivo no es diagnóstico de HPTP. Las pruebas de localización ayudan al cirujano a diseñar la estrategia en quirófano, pero nunca son diagnósticas. De hecho, es famosa la frase de un radiólogo americano que decía “el mejor estudio de localización en el HPTP es encontrar a un cirujano experto”.

La gammagrafía con Tc-sestamibi ha sido clásicamente la prueba de elección y el pilar en el que descansaba la localización de las glándulas patológicas, con sensibilidades entre el 85-90 %. La ecografía como método complementario permitía, por una parte, darnos la información morfológica de esa lesión funcionalmente activa vista en la gammagrafía y, por otra, descartar patología tiroidea quirúrgica. Actualmente sabemos que cuando ambas pruebas coinciden a la hora de localizar un posible adenoma de paratiroides, la sensibilidad se acerca al 95-98 %, lo cual nos permite realizar una cirugía selectiva con una tasa de éxito muy alta.

En los últimos años se han incorporado otras técnicas de imagen como el SPECT-TC o más recientemente el PET-colina que nos han permitido fusionar en una única prueba diagnóstica una imagen morfológica y funcional, con sensibilidades igualmente muy altas y con la ventaja de aportar al cirujano una mayor información espacial de la localización de la glándula y la posible estrategia quirúrgica.

En los casos en los que las técnicas anteriores no localizan una glándula patológica, se han descrito buenos resultados con la TC-4D o la RMN en función de la experiencia del centro, aunque siempre hay que manejar con cuidado estos enfermos, ya que la posibilidad de que exista una enfermedad multiglandular o un adenoma de pequeño tamaño aumenta en estos casos.

La mayoría de los pacientes se benefician de un abordaje selectivo mínimamente invasivo que debe ser realizado por cirujanos con experiencia.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS

El tratamiento quirúrgico es la única opción curativa y es de elección en todos los pacientes con sintomatología secundaria al HPTP. En los pacientes “asintomáticos” existen una serie de criterios quirúrgicos que van variando discretamente con los años (Tabla 14.1). Estos criterios quirúrgicos deben ser orientativos pero nunca estrictos, ya que están basados en opiniones de expertos, pero sin una evidencia científica de máximo nivel. En general, la recomendación es que la

El tratamiento del HPTP como norma general es quirúrgico.

mayoría de los pacientes con HPTP bioquímico diagnosticado se beneficia de la intervención quirúrgica, máxime cuando la posible glándula patológica está bien localizada y es subsidiaria de un abordaje selectivo. También tenemos que tener en cuenta que un paciente con HPTP sintomático o con criterios claros quirúrgicos debe ser intervenido incluso con pruebas de localización negativas, ya que estas ayudan

al cirujano en quirófano pero nunca deben ser determinantes a la hora de indicar una cirugía. El cirujano debe ser experto en este tipo de intervenciones y realizar una exploración cervical adecuada en busca de las posibles glándulas patológicas.

TABLA 14.1

INDICACIONES QUIRÚRGICAS ORIENTATIVAS EN EL HPTP

Edad menor de 50 años
Hipercalemia superior a 1 mg/dl (del límite superior normal)
Aclaramiento de creatinina < 60 cm ³ /min
Hipercalciuria (> 400 mg/24 horas)
Nefrolitiasis/nefrocalcinosis
Osteoporosis femoral, lumbar o radial (T-score inferior a 2,5 DE)
Fractura vertebral

TRATAMIENTO MÉDICO

Aunque el tratamiento de elección en estos pacientes es la cirugía, hay casos en los que el paciente rechaza la intervención quirúrgica o las comorbilidades la hacen inviable. En estos pacientes la monitorización de la afectación de los órganos diana de la enfermedad es imprescindible. Se recomienda reevaluación anual con analítica de sangre y orina, ecografía renal si hay sospecha de nefrolitiasis y densitometría cada 1-2 años. En el momento en que alguno de estos parámetros empeore, se reevaluará la posibilidad quirúrgica. En todos los pacientes en los que se opte por un manejo no quirúrgico es importante asegurar una ingesta hídrica adecuada y no es necesaria una restricción de la cantidad de calcio de la dieta. Sí que está indicado corregir el déficit de vitamina D si existe y el uso de bifos-

fonatos o denosumab en pacientes con osteoporosis. El cinacalcet actúa como calcimimético que aumenta la sensibilidad del sensor del calcio en las glándulas paratiroides y reduce significativamente la calcemia de estos pacientes. Está indicado como tratamiento del HPTP grave en aquellos pacientes no candidatos a cirugía, ya que mantiene calcemias en límites normales durante amplios periodos de tiempo. Como efectos secundarios destaca la intolerancia gastrointestinal y el dolor de cabeza y tiene el inconveniente de no mejorar la afectación ósea ni renal de estos pacientes.

FORMAS HISTOPATOLÓGICAS

Una glándula paratiroides normal mide unos 8-10 mm de diámetro máximo y tiene un peso aproximado de 40-60 mg. Las glándulas patológicas son de un aspecto discretamente diferentes a las normales, presentan un tamaño aumentado y una coloración vinosa debida en parte al tejido paratiroideo y a la intensa vascularización.

En la mayoría de los pacientes con HPTP la enfermedad es debida a la presencia de un adenoma único (80 %). La presencia de enfermedad multiglandular, en la que pueden estar afectadas dos, tres o incluso todas las glándulas, representa el 15-18 % de los casos. En muchas ocasiones, la enfermedad multiglandular aparece en el seno de una enfermedad hereditaria o asociada a otras causas de HPTP como la toma de litio. Como ya se ha comentado, el carcinoma de paratiroides es una forma muy poco frecuente de presentación (< 1 %).

En la mayoría de los casos, el HPTP está ocasionado por un adenoma único, y solo entre un 15-18 % de las ocasiones la causa es una enfermedad multiglandular.

RESULTADOS DE LA PARATIROIDECTOMÍA

En manos de un cirujano experto y con un diagnóstico adecuado, los resultados de esta cirugía son excelentes, con tasas de curación cercanas al 97-99 %. La base de estos resultados, como ya se ha comentado, es, por una parte, un diagnóstico bioquímico certero y, por otra, una estrategia quirúrgica adecuada. Como ya se expone en otro capítulo de esta guía, el abordaje selectivo es el ideal e indicado en un alto porcentaje de los pacientes, pero siempre y cuando se cumplan los criterios adecuados para ello. En caso contrario, la cirugía de elección debe ser una exploración cervical bilateral.

En general es una cirugía excelentemente tolerada y que incluso se puede realizar en régimen ambulatorio si se cumplen las condiciones adecuadas. El mayor riesgo específico de esta cirugía, además del sangrado cervical, es el riesgo de una hipocalcemia precoz, fundamentalmente debida a un síndrome de hueso hambriento. Actualmente es raro debido a que la mayoría de los pacientes que se intervienen tienen una enfermedad leve o moderada, pero hay que tenerlo siempre en cuenta en pacientes con calcemias importantes (> 12 mg/dl) o afectación ósea con elevación de la fosfatasa alcalina. En estos pacientes puede ser necesari-

Cuando el diagnóstico es preciso y la cirugía se realiza por un cirujano con experiencia, las tasas de curación del HPTP deben ser cercanas al 100 %.

ria la monitorización de la calcemia en las primeras horas tras la cirugía y el tratamiento con suplementos.

A largo plazo es evidente una mejora en la sintomatología derivada de la hipercalcemia (astenia, anorexia, vómitos), especialmente en los casos con cifras de calcio muy elevadas. La nefrolitiasis cuando existe también muestra una evidente mejoría en estos pacientes. La densidad mineral ósea también mejora de forma significativa, especialmente cuando se compara con aquellos pacientes no intervenidos.

Existe otra sintomatología asociada, como la cardiovascular o la neuropsiquiátrica que es más difícil de evaluar, por lo que su mejoría tras la cirugía es más discutida.

HIPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE/RECIDIVADO

Aunque la estrategia a seguir puede ser similar, debemos diferenciar entre el HPTP persistente y el recidivado. En el primer caso, la calcemia se ha mantenido elevada a pesar de la cirugía, y en el segundo ha habido un periodo de normocalcemia tras la cirugía (habitualmente por consenso se considera de al menos 6 meses).

Las causas más frecuentes de persistencia son el adenoma no localizado en la primera intervención (especialmente en casos de ectopia) y la paratiroidectomía incompleta en casos de enfermedad multiglandular.

Cuando no se identifica el adenoma en la primera cirugía, el factor más importante es la falta de experiencia del cirujano, además de una dificultad anatómica del paciente. Asimismo, entre un 2 y un 4 % de los adenomas se encuentran en una localización ectópica “mayor” (paratimos, intratiroides, dentro de la vaina vascular o en el espacio mediastínico). El cirujano debe estar familiarizado con todas estas localizaciones, fundamentalmente en el caso de pruebas de localización preoperatorias negativas y deberá realizar una búsqueda sistematizada de todas las glándulas.

En el caso de la afectación multiglandular no detectada de forma inicial, se debe realizar una exploración cervical bilateral con paratiroidectomía subtotal o total y autotrasplante. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad (muy poco frecuente pero real) de una quinta glándula hiperplásica.

Hay una tercera causa de persistencia/recidiva muy poco frecuente que es la recidiva local debida a una fragmentación de la glándula y siembra de tejido (paratiromatosis).

En cualquier caso, ante el diagnóstico de persistencia/recidiva los pasos que se deben seguir incluyen: reconfirmar el diagnóstico y las pruebas de localización en su caso, reconsiderar la reintervención quirúrgica y garantizar que dicha reintervención sea realizada por un cirujano con experiencia.

Como último punto a tener en cuenta hay que recalcar que existe un porcentaje variable de pacientes, según las series (20-30 %), que, a pesar de mantener normocalcemia tras una paratiroidectomía exitosa, tienen elevación de PTH durante

el seguimiento. Su significado es incierto y, aunque el criterio de curación en los pacientes con HPTTP es la normalización del calcio sérico, la repercusión de esta elevación mantenida de PTH en el tiempo es desconocida, así como su adecuado manejo. Esta elevación de PTH, que parece ser debida en parte a una resistencia periférica a la acción de esta hormona, fundamentalmente en pacientes con HPTTP importante y de larga evolución, es particularmente importante en los pacientes con HPTTP normocalcémico de inicio, en los que la calcemia no puede ser utilizada como criterio de curación.

Ante una persistencia o recidiva de la enfermedad, hay que reconsiderar el diagnóstico y la indicación quirúrgica y buscar un equipo multidisciplinar con experiencia para la reintervención.

BIBLIOGRAFÍA

- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3561-9. DOI: 10.1210/jc.2014-1413
- Gómez-Ramírez J, Gómez-Valdazo A, Luengo P, Porrero B, Osorio I, Rivas S. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? *Am J Surg.* 2020 Jan;219(1):150-3. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.032
- Gómez-Ramírez J, Mihai R. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: a diagnostic and therapeutic algorithm. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Nov;402(7):1103-8. DOI: 10.1007/s00423-017-1617-2
- Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2018 Dec;20;379(25):e43. DOI: 10.1056/NEJMc1813648
- Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Sep;28:101247. DOI: 10.1016/j.beem.2018.09.013
- Singh Ospina NM, Rodríguez-Gutiérrez R, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Jasim S, Castaneda-Guarderas A, et al. Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2016 Oct;40(10):2359-77. DOI: 10.1007/s00268-016-3514-1
- Sitges Serra A. Hiperparatiroidismo primario. En: Parrilla P, Landa JI, editores. *Cirugía AEC.* 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 845-57.
- Walker MD, Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb; 14(2):115-25. DOI: 10.1038/nrendo.2017.104
- Zhang L, Liu X, Li H. Long-Term Skeletal Outcomes of Primary Hyperparathyroidism Patients After Treatment with Parathyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2018 Mar;50(3):242-9. DOI: 10.1055/s-0043-125334

Hiperparatiroidismo secundario y terciario

E. Bollo Arocena

Introducción

Fisiopatología

Manifestaciones clínicas

Indicaciones de paratiroidectomía

Estudio de localización preoperatoria

Procedimientos de paratiroidectomía

Timectomía cervical bilateral

*Paratiroidectomía subtotal más timectomía
cervical bilateral*

*Paratiroidectomía total con autotrasplante
más timectomía cervical bilateral*

Paratiroidectomía total sin autotrasplante

*Paratiroidectomía total más timectomía
cervical bilateral sin autotrasplante*

*Papel de la hormona paratiroidea
intraoperatoria*

Papel de la criopreservación

**Paciente trasplantado renal: hiperparatiroidismo
terciario**

Resultados de la cirugía

Morbimortalidad

Paratiroidectomía no quirúrgica

INTRODUCCIÓN

La causa más frecuente del hiperparatiroidismo secundario y terciario (HPTS e HPTT) es la insuficiencia renal crónica avanzada (IRC).

El mantenimiento del equilibrio mineral-óseo está perfectamente orquestado y el riñón desempeña un papel principal. Por lo tanto, la insuficiencia renal crónica es la causa de una serie de alteraciones en cascada que producen serios trastornos en el metabolismo mineral-óseo, principalmente cambios bioquímicos, alteraciones en los huesos y calcificaciones extraesqueléticas.

La IRC es la causa fundamental del HPTS.

El tratamiento inicial es médico.

Otras causas de HPTS, con mucha menos prevalencia y repercusión, son: déficit de vitamina D (raquitismo), síndromes malabsortivos (celiaquía, cirugía bariátrica), tratamiento crónico con sales de litio y pseudohiperparatiroidismo (hipercalcemia).

FISIOPATOLOGÍA

La IRC es la causa de serias alteraciones en el metabolismo mineral-óseo que aparecen en el contexto del hiperparatiroidismo secundario.

En fases iniciales de la enfermedad renal el proceso es adaptativo y se encuentran mecanismos para mantener la homeostasis, pero la cronicidad de la enfermedad conduce a la enfermedad mineral-ósea asociada a la enfermedad renal crónica avanzada.

En el HPTS predomina la hiperfosfatemia con normocalcemia o hipocalcemia, déficit de vitamina D₃ y exceso de PTH.

La disminución de la masa renal y de la función tubular renal produce un déficit de vitamina D₃ e incremento del fósforo, lo que a su vez estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), que aumenta, y del FGF-23 (hormona sintetizada por osteoclastos y osteocitos), que previene la hiperfosfatemia (favorece la excreción renal de P).
El empeoramiento de la función renal está caracterizado por una muy elevada síntesis de PTH e hiperplasia paratiroidea.

La persistencia de bajos niveles de vitamina D₃ estimula la producción de PTH requerida para mantener el calcio sérico.

El FGF-23 aumenta progresivamente con el deterioro de la función renal, pero no encuentra su receptor natural (kloto) para su acción de estimular el efecto fosfatúrico. Por el mismo motivo, el aumento del FGF-23 produce una reducción de la síntesis renal de vitamina D₃.

Nos encontraremos pues pacientes con hiperfosfatemia, déficit de vitamina D₃, exceso de PTH, normocalcémicos o hipocalcémicos.

En el HPTT predomina la hipercalcemia, a diferencia del HPTS.

Cuando estamos ante un hiperparatiroidismo en un paciente trasplantado renal que no se resuelve con el trasplante, hablamos de un hiperparatiroidismo terciario (HPTT). Que además se manifiesta con hipercalcemia, a diferencia de lo que

ocurre en el HPTS, donde lo que predomina es la hiperfosfatemia (generalmente con hipocalcemia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los enfermos renales crónicos son pacientes con patologías asociadas en muchos casos: diabetes, hipertensión arterial (HTA) y obesidad. En suma, pacientes con sintomatología a veces muy inespecífica y que puede atribuirse al arsenal terapéutico que requieren, a la diálisis o a sus comorbilidades. También podemos encontrarnos con pacientes poco sintomáticos.

En otros casos, con una variedad de sintomatología dominada por dolor óseo, articular y síntomas neuropsiquiátricos:

- Dolores articulares y dolores óseos.
- Fracturas patológicas.
- Cansancio y debilidad muscular.
- Cambios de humor (tristeza o irritabilidad).
- Calcifilaxis: calcificaciones de arteriolas de la grasa subcutánea en extremidades, que conducen a necrosis grasa y cutánea, con cuadros de sobreinfección.
- Prurito.
- Dolor abdominal.
- Accidentes cardiovasculares: infartos de miocardio y cerebrales.

El tratamiento es médico y consiste en restricción de fósforo en la dieta (principalmente de proteínas: carne, huevos), quelantes del fósforo, vitamina D₃ (calcitriol) y calcio oral, que palían el déficit de vitamina D₃, la hipocalcemia y la hiperfosfatemia.

Desde 2005, la introducción de los calcimiméticos, como el Cinacalcet[®], que directamente suprimen la producción de PTH, ha disminuido drásticamente la indicación de paratiroidectomía (PTX) en los pacientes con HPTS (actualmente solo un 1-2 % de los pacientes con IRC avanzada son sometidos a PTX anualmente).

Los calcimiméticos actúan en el CASR (receptor de calcio en las glándulas paratiroides) simulando el efecto del calcio, aumentan la sensibilidad de las paratiroides al calcio y, por lo tanto, con su presencia también disminuye el calcio, el fósforo y el FG-23.

Los efectos secundarios más frecuentes e indeseables del tratamiento con Cinacalcet[®] son la hipocalcemia y los síntomas gastrointestinales, náuseas y vómitos, los cuales hacen que la adherencia al tratamiento sea baja. Recientemente se ha aprobado el uso de una molécula de administración intravenosa (etecalcetide) que asegura la adherencia pero no evita los síntomas indeseables.

INDICACIONES DE PARATIROIDECTOMÍA

El diagnóstico de IRC e HPTS o HPTT grave, sin respuesta al tratamiento médico o con sintomatología severa, y la indicación de paratiroidectomía viene dado por los nefrólogos que tratan a estos pacientes.

El 2 % de los pacientes se someterán a PTX anualmente.

Desde las sociedades de Nefrología (K/DOQI-KDIGO) no existen guías claras para la indicación de PTX en estos casos. El tratamiento es claramente médico, mientras la sintomatología esté controlada y siempre y cuando las cifras de PTH no superen en 9 veces el rango superior de PTH con el tratamiento médico adecuado y la diálisis. Sin embargo, la transformación nodular de las paratiroides produce con el tiempo una resistencia a los fármacos por una reducción de los receptores a estos en las propias glándulas (CASR, VDR, FGFR-Kloto).

Así, la cirugía se requiere en cerca del 15 % de los pacientes después de 10 años en diálisis y en el 38 % después de 20 años.

El mejor tratamiento para la insuficiencia renal crónica y el hiperparatiroidismo secundario renal es el trasplante renal, pero solo una parte de estos pacientes son candidatos y pueden optar al trasplante durante un tiempo variable de espera. En esta situación, mientras se continúa con el tratamiento médico, las indicaciones ampliamente reconocidas de PTX son:

- HPTS resistente a tratamiento médico: PTH superior a 800-1000.
- Pacientes con HPTS muy sintomáticos: dolores óseos intratables, fracturas patológicas, prurito intratable.
- Calcifilaxis: calcificaciones en arteriolas de la grasa subcutánea, con necrosis y sobreinfección, que afectan fundamentalmente a las extremidades y al tronco.
- HPTS previo a trasplante renal, en pacientes con enfermedad prolongada y larga expectativa de vida.
- En ausencia de enfermedad ósea adinámica (enfermedad de bajo o nulo remodelado óseo por incapacidad para la formación de nuevo tejido).

Sin embargo, ante la indicación de PTX es importante distinguir tres situaciones clínicas diferentes:

1. Paciente con HPTS y probabilidades reales de trasplante.
2. Paciente con HPTS grave, sin posibilidades de trasplante.
3. Paciente trasplantado renal.

ESTUDIO DE LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA

La exploración fundamental es la ecografía de cuello-tiroides, que mostrará las glándulas enfermas e informará de posible patología tiroidea asociada y eventualmente paratiroides intratiroides.

Algunos especialistas recomiendan la gammagrafía con ⁹⁹Tc-sestamibi con o sin SPECT para excluir la presencia de paratiroides ectópicas (hasta en el 15 %).

La gammagrafía (GGF) con ⁹⁹Tc-sestamibi y la TC quedarían claramente indicadas para los casos de HPTS persistente o recurrente. La sensibilidad y especificidad del estudio preoperatorio podría aumentar con la suma de ambas exploraciones, pero ante una primera exploración cervical bilateral no tendrían una clara indicación.

Las técnicas isotópicas para localización intraoperatoria con gammacámara pueden ser de utilidad en casos de recurrencia, en manos experimentadas, con esta técnica.

Igualmente, el verde de indocianina puede tener su utilidad en la detección de paratiroides no localizadas previamente.

PROCEDIMIENTOS DE PARATIROIDECTOMÍA

El objetivo a alcanzar en estos pacientes es conseguir un equilibrio adecuado en la extensión de la resección paratiroidea para la curación del HPTS, la prevención de la persistencia/recurrencia y evitar el hipoparatiroidismo permanente.

Con estas premisas: la selección del procedimiento debe atender principalmente las posibilidades futuras de trasplante en cada paciente.

Además, ante un paciente candidato a trasplante, en lista espera de donante de cadáver (más tiempo de espera) y con enfermedad renal de larga evolución y datos de HPTS severo, las posibilidades de que este se resuelva con el trasplante son mucho menores, por lo que parece aconsejable hacer la PTX antes del trasplante.

Cualquiera de estos abordajes busca los siguientes objetivos:

- Mejoría sintomática.
- Descenso de los niveles de PTH, con el consiguiente descenso de mortalidad fundamentalmente de causa cardiovascular.

Intentan evitar:

- HPTS persistente, atribuido a glándulas supernumerarias y/o ectopias.
- Recurrencia del HPTS.
- Hipoparatiroidismo permanente, con enfermedad ósea adinámica e hipocalcemia.

El nivel de evidencia no permite recomendaciones contundentes, pero se describen a continuación las bases y las indicaciones más adecuadas de los diferentes procedimientos.

El tipo de PTX debe indicarse en función de las posibilidades reales de trasplante renal del paciente.

Timectomía cervical bilateral

La timectomía cervical bilateral (TBC) debe realizarse casi siempre por la frecuencia de glándulas paratiroideas intratímicas (ectópicas y/o supernumerarias) y la existencia de nidos celulares paratiroideos que asientan en el timo y lo acompañan en su descenso embriológico (entre 14-45 % según estudios).

Las recurrencias se deben en su mayor parte a una inadecuada exploración cervical y una timectomía no realizada o incompleta. Excepciones aparte, las ectopias mayores y las glándulas supernumerarias. Las diferentes publicaciones describen glándulas supernumerarias hasta en el 14% de pacientes con IRC, la mayoría de ellas localizadas intratímicas.

El nivel de evidencia parece claro a favor de realizarla en casi todos los pacientes.

Se recomienda la TCB en casi todos los procedimientos, por la elevada frecuencia de paratiroides intratímicas, ectopias y/o supernumerarias.

En pacientes pretrasplante o trasplantados se recomienda no realizar TCB.

Sin embargo, no se recomienda en pacientes pretrasplante a los que se les identifican las cuatro paratiroides ni en pacientes trasplantados que se someten a PTX. El riesgo de hipoparatiroidismo permanente en pacientes trasplantados y su necesidad de tratamiento permanente con calcio y calcitriol produce efectos indeseables en el injerto por la hipercalciuria.

Paratiroidectomía subtotal más timectomía cervical bilateral

Previa identificación de las cuatro glándulas en el cuello, sin reseca ninguna de entrada, se valoran, se selecciona la menos nodular y se conserva *in situ* su polo hiliar (40-60 mg de tejido bien vascularizado) y se marca con clip o sutura no reabsorbible. Si no se localizan las cuatro, se extirpan las tres identificadas y se añade la TCB.

Paratiroidectomía total con autotrasplante más timectomía cervical bilateral

El informe quirúrgico debe ser detallado, obligada su revisión y también del informe de Anatomía Patológica antes de una reintervención.

Con el mismo procedimiento anterior, identificando las cuatro glándulas y reservando la paratiroides menos nodular, se fragmenta en 10-20 porciones de 1 mm³ y se reimplanta en el músculo braquial del brazo no dominante o en el músculo esternocleidomastoideo, o en grasa preesternal.

En caso de recurrencia, el estudio incluiría la ecografía, GGF con ⁹⁹Tc-sestamibi, TC, maniobra de Casanova (puede descartar que ese remanente trasplantado y fácilmente abordable sea o no la causa).

Paratiroidectomía total sin autotrasplante

Sin timectomía o con timectomía unilateral del lado en el que no se hayan identificado las dos paratiroides.

Paratiroidectomía total más timectomía cervical bilateral sin autotrasplante

El objetivo de este procedimiento es eliminar completamente la producción de PTH. Tendría su principal indicación en pacientes resistentes al tratamiento médico, que van a continuar en diálisis.

Sus detractores argumentan contra la elevada tasa de hipoparatiroidismo permanente en estos pacientes, la hipocalcemia y el riesgo de enfermedad ósea adinámica (falta de remineralización ósea en ausencia de PTH), más grave y contraproducente en pacientes que esperan trasplante o ya trasplantados.

Papel de la hormona paratiroidea intraoperatoria

Está menos definido y su utilidad más discutida que en el HPTP. Para la mayoría de los autores está claro que se necesita más tiempo que los 10 minutos tras la exéresis del adenoma en el HPTP (hasta 40 minutos para obtener una disminución del 50-70-85 % de la PTH basal según los diferentes estudios publicados).

Quienes no están a favor de su empleo sistemático en el HPTS defienden una obligada exploración bilateral, una minuciosa exploración quirúrgica, búsqueda de la ectopia si está diagnosticada y timectomía cuando está así planeada. Además, consideran que el valor predictivo negativo de la prueba es bajo.

Papel de la criopreservación

Está orientada a proteger al paciente de un hipoparatiroidismo permanente, especialmente tras PTX total, sin autotrasplante.

Es una técnica cara, técnicamente demandante. Tiene una baja ratio de empleo del material criopreservado que, además, pierde su viabilidad en el mejor de los casos tras 2 años de almacenaje.

No obstante, allí donde hay banco de criopreservación debe informarse al paciente de esta opción. En nuestro medio su empleo es excepcional.

PACIENTE TRASPLANTADO RENAL: HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO

Por definición, el HPTT es la aparición de hipercalcemia por autonomía de una de las glándulas en el contexto de HPTS en un receptor de injerto renal.

En el paciente trasplantado renal se espera la resolución del HPTS en la mayoría de los casos, entre 6 meses y hasta 2 años después, siempre con un trasplante funcionante. Tras el trasplante exitoso, la PTH desciende en dos fases: rápida en los primeros 3-6 meses y más lenta hasta los 12 meses.

Los pacientes trasplantados con una buena función del injerto requerirán PTX entre el 0,5-5,6 % de ellos.

Por este motivo no se debe contemplar la PTX hasta transcurridos 12 meses (y hasta 2 años según algunos autores).

No obstante, hay que tener en cuenta que la PTH permanentemente elevada y la aparición de hipercalcemia producen nefrolitiasis y daño en el injerto (por la hipercalcemia y los daños vasculares). Otra cuestión importante es que estos pacientes con HPTT tienen una alta tasa de osteoporosis y mayor riesgo de fracturas.

Además, hay criterios que predicen la persistencia del HPTS y su no resolución:

- PTH superior a 1000.
- Niveles elevados de calcio y fósforo.
- Paratiroides muy aumentadas de tamaño o nodulares en la ecografía.
- Largo tiempo de espera en diálisis antes del trasplante.

Todo esto junto a la teórica no indicación del Cinacalcet® en pacientes trasplantados son indicaciones de plantear PTX sin demorarla más allá de los 6-12 meses, porque el tratamiento del hiperparatiroidismo terciario es quirúrgico.

El Cinacalcet® en pacientes trasplantados debe quedar reservado para los pacientes sin posibilidad de cirugía: bien por alto riesgo quirúrgico, o con PTX previa y recurrencia no localizada.

Cualquiera de estas dos opciones es adecuada: PTX subtotal o PTX total con AT. La timectomía no estaría indicada en pacientes con buena función del injerto. Y tal vez, aunque no hay evidencia, menos que la PTX subtotal o solo PTX unilateral cuando hay pruebas de imagen claras, ya que en caso de persistencia/recurrencia y de precisar una reintervención, el otro lado del cuello estaría virgen.

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

- Mejoría de los parámetros del metabolismo mineral-óseo.
- Mejoría del dolor óseo, articular y de la fatiga muscular.
- Satisfacción global en el 70 % de los pacientes en su estado anímico, mejoría de síntomas neuropsiquiátricos.
- Reducción de fracturas óseas.
- Mejoría de la anemia.
- Disminución de la mortalidad global de estos pacientes, especialmente las de causa cardiovascular, en comparación con el tratamiento médico.
- PTX más coste-efectiva en el tratamiento del HPTT que el Cinacalcet®.

MORBIMORTALIDAD

- Mortalidad: descrita del 2 % en los diferentes estudios. Durante el ingreso (0,9 %) y durante los 30 días siguientes (1,1 %). La causa principal son los accidentes cardiovasculares (infartos).
- Morbilidad: con reingresos fundamentalmente por hipocalcemia en los meses siguientes asociada al “síndrome del hueso hambriento”, lo que supone reingresos de hasta el 17 % de los pacientes.
- No hay requerimientos especiales en la cervicotomía ni en la incisión del autotrasplante. Sin embargo, muchos cirujanos desean omitir el uso de heparina en las primeras sesiones de diálisis tras la cirugía por el riesgo de hematoma en el cuello.
- Persistencia: debida a una cirugía inadecuada (0,4-25 %). Muchos de los estudios publicados no diferencian entre persistencia y recurrencia, lo que dificulta el cálculo de su prevalencia.
- Recurrencia: rangos demasiado amplios, del 2-25 %. La principal causa es el remanente en caso de PTX subtotal o el tejido autotrasplantado. Al menos una tercera parte es causada por una inadecuada primera cirugía (no identificación de las cuatro glándulas, timectomía incompleta o no realizada).

- Hipoparatiroidismo permanente: 4-25 %. Más frecuente en ausencia de auto-trasplante, incluso el autotrasplante puede fallar y ser causa de hipocalcemia hasta 2 años después de la cirugía.
- Daño-deterioro renal tras PTX en trasplantados: por los eventuales cambios hemodinámicos en la cirugía, tras el descenso de la PTH, y la hipercalciuria secundaria al tratamiento de la hipocalcemia pos-PTX.

PARATIROIDECTOMÍA NO QUIRÚRGICA

Recientemente se han descrito diferentes técnicas para su uso en los casos de HPTS recurrente/persistente, que están indicadas fundamentalmente en pacientes no subsidiarios de nueva cirugía o en pacientes con una única glándula hiperplásica:

- Inyección percutánea de etanol.
- Inyección percutánea de esteroides de vitamina D.

Reducirían los niveles de PTH en plasma y el volumen de la glándula, con menos riesgo de complicaciones locales con la vitamina D (maxacalcitol).

En ambos casos, realizadas bajo control ecográfico, estarían indicadas en pacientes resistentes al tratamiento médico, pero requieren la participación de personal con experiencia y su uso no está generalizado.

BIBLIOGRAFÍA

- Dulfer RR. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *BJS*. 2017;104:804-13.
- Komaba H. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol*. 2017;21:37-45.
- Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A consensus report of the European Society of Endocrine surgeons. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(8):907-27.
- Liu ME, Qiu NC, Zha SL, Du ZP, Wang YF, Wang Q. To assess the effect of parathyroidectomy (TGTX versus TGTX + AT) for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;44: 353-62.
- Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art, surgical management. *S C Pitt. Sur Clin North Am*. 2009;89(5):1227-39.
- Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary hyperparathyroidismo: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):79-95.
- Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: A randomized trial. *World J Surg*. 1991;15(6):745-50.
- Sancho JJ. Hiperparatiroidismo secundario y terciario. En: Sitges-Serra A, Sancho Insenser J. *Guía de Cirugía endocrina*. 2.ª edición. Madrid: Arán Ediciones; 2009. p. 151-61.

Síndromes genéticos en hiperparatiroidismo

J. M. Martos Martínez

Introducción

Aspectos etiopatogénicos

Diagnóstico

Causas de hiperparatiroidismo de base genética

Síndrome MEN 1

Hiperparatiroidismo primario aislado familiar

**Síndrome de hiperparatiroidismo familiar-tumor
de mandíbula**

Síndrome MEN 2A

Síndrome MEN 4

Consideraciones en el diagnóstico diferencial

*¿Cuándo sospechar un hiperparatiroidismo
familiar y cómo actuar?*

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

INTRODUCCIÓN

En la inmensa mayoría de los pacientes que presentan hiperparatiroidismo primario (HPTP), este va a aparecer de manera esporádica, pero existe aproximadamente un 10-15 % de ellos en los que esta patología estará asociada a un síndrome genético. Estos síndromes incluyen los síndromes de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), 2A (MEN 2A) y 4 (MEN 4), el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPTP-TM, en inglés HPT-JT) y el hiperparatiroidismo familiar aislado (HPTPFA, en inglés FHHPT).

En ocasiones, estos síndromes genéticos pueden aparecer por una mutación *de novo*, como ocurre en aproximadamente un 10 % de los MEN 1, siendo en este caso el paciente el caso índice, lo que requiere un mayor grado de sospecha para el diagnóstico de un síndrome familiar. Debe sospecharse una forma hereditaria de HPTP en pacientes más jóvenes, especialmente aquellos con enfermedad multiglandular y en los que tienen antecedentes familiares de una endocrinopatía que se asocia con HPTP.

ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

La base para el desarrollo de los tumores paratiroides la constituye la presencia de protooncogenes y genes supresores de tumores con anomalías. Estos genes anormales incluyen aquellos con mutaciones que conllevan ganancia de función (por ejemplo, el gen ciclina *DI/PRADI* en tumores esporádicos y reorganización durante la transfección [RET] en tumores familiares), así como tumores por mutaciones con pérdida de función (MEN 1 o *CDC73* en tumores esporádicos y familiares).

Se han relacionado directamente diversos genes en la patogénesis del adenoma paratiroideo esporádico típico. Las mutaciones somáticas en el gen supresor de tumores MEN 1 son el hallazgo más frecuente. Se han descrito también mutaciones MEN 1 en piezas quirúrgicas de pacientes con HPTPFA, así como en un 13 % de los pacientes con adenomas de paratiroides esporádicos, al igual que en otros tumores esporádicos de diferentes glándulas endocrinas, tales como gastrinomas, glucagonomas o vipomas, entre otros. Las alteraciones en el oncogén ciclina *DI/PRADI* también son impulsores moleculares fuertemente relacionados con adenomas esporádicos. Además, existe evidencia que apoya la mutación en el gen inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina *CDKN1B/p27 (CDKI)*, y en otros genes *CDKI* como contribuyentes a la patogénesis de la

Se han estudiado en tumores de paratiroides esporádicos múltiples mutaciones de genes que también se relacionan con el HPTP hereditario.

enfermedad paratiroidea. Los defectos somáticos en otros genes, como β -catenina, *POT1* y *EZH2* pueden contribuir adicionalmente a la formación de adenomas paratiroides, pero, para la mayoría de ellos, su capacidad para la tumorigénesis paratiroidea aún no se ha demostrado experimentalmente. Además, parece existir predisposición genética a presentaciones esporádicas de adenoma paratiroideo

que puede estar conferida por variantes raras y probablemente de baja penetrancia, de la línea germinal en los genes *CDKI* y, tal vez, en otros genes como *CASR* (receptor-sensor del calcio) y *AIP* (*aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*). El gen supresor tumoral antes llamado *HRPT2*, actualmente *CDC73* (*cell division cycle 73*) o *CDC73/HRPT2* está comúnmente mutado en el carcinoma paratiroideo.

En el caso de los síndromes genéticos asociados a HPTP, el paciente presenta en su carga genética alguna de las mutaciones que promueven la tumorigénesis paratiroidea, bien sea por herencia familiar o por una mutación *de novo*.

DIAGNÓSTICO

En cuanto al diagnóstico bioquímico del HPTP, a la valoración del grado de afectación sistémica a causa de este y a las técnicas de localización preoperatoria de las glándulas afectas, la sistemática no difiere de la recomendada para cualquier HPTP, con la salvedad de la menor utilidad en general de las técnicas de imagen en estas últimas y de las indicaciones de estudio genético. Sin embargo, a pesar de la menor utilidad de las técnicas de localización preoperatoria en estos pacientes por la alta presencia de enfermedad multiglandular, que requerirán con frecuencia exploraciones cervicales bilaterales, pueden ser de utilidad sobre todo para la identificación de paratiroides ectópicas, cuya incidencia es mayor en algunos de estos cuadros familiares.

La incidencia de paratiroides ectópicas es mayor en estos cuadros de HPTP hereditario.

CAUSAS DE HIPERPARATIROIDISMO DE BASE GENÉTICA

Aunque la asociación familiar es causa infrecuente de HPTP, la causa más común es el síndrome MEN 1. Otras afecciones, menos frecuentes, son el HPTP aislado familiar, el síndrome de hiperparatiroidismo familiar-tumor de mandíbula (*familial hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*), el síndrome MEN 2A y el más recientemente reconocido síndrome MEN 4.

Síndrome MEN 1

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 es un síndrome que se hereda de manera autosómica dominante, asociado a mutaciones del gen supresor tumoral *MEN 1* (11q13) que codifica la proteína nuclear menina (MENIN), que tiene una prevalencia de 2-3 casos por 100 000 habitantes, y que conlleva una predisposición a la aparición de tumores de páncreas, hipófisis y glándulas paratiroides, aunque se han descrito también otros tumores diversos en el contexto del síndrome.

El síndrome MEN 1 es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo de base genética.

El HPTP es la manifestación más frecuente del síndrome, aparece en más del 90-95 % de los pacientes y habitualmente la manifestación también es más precoz. Su incidencia se incrementa con la edad, de forma que a los 25 años se ha manifestado casi en el 90 % de los casos y a los 50 años, lo ha hecho virtualmente en todos los pacientes. En los pacientes con antecedentes familiares conocidos de MEN 1 y test genéticos positivos, se aconsejan determinaciones anuales de los niveles de calcio y hormona paratiroidea (PTH) desde los 8 años de edad, según algunos autores, o al menos entre los 15 y los 50 años, según otros.

El HPTP en el MEN 1 aparece habitualmente como una afectación paratiroidea multiglandular, si bien no necesariamente simétrica, y se asocia también con una incidencia aumentada de glándulas supernumerarias o ectópicas. La clínica es similar a la de los pacientes con HPTP esporádico, que suelen presentar hipercalcemias más moderadas, aunque con una mayor reducción de la densidad mineral ósea y alteración de la función renal, y con igual incidencia en hombres y en mujeres.

Aunque las indicaciones quirúrgicas son similares a las del HPTP esporádico, con frecuencia se suele proponer a los pacientes cirugía de una forma más precoz,

precisamente por la precocidad del deterioro óseo y renal en este síndrome. En cualquier caso, el momento idóneo para la cirugía paratiroidea en pacientes con MEN 1 jóvenes y asintomáticos es controvertido. La paratiroidectomía temprana podría disminuir los efectos perjudiciales a largo plazo del HPTP, como la pérdida ósea y la nefrolitiasis, pero predispone a los pacientes a posibles recurrencias y reoperaciones. Retrasar la paratiroidectomía hasta que las glándulas estén más agrandadas podría simplificar la cirugía y disminuir la probabilidad de enfermedad persistente o recurrente, que requeriría reintervención, con los riesgos añadidos que supone.

El momento ideal para realizar la paratiroidectomía es un aspecto controvertido. Una cirugía más precoz puede mejorar la afectación sistémica, pero incrementar el número de recidivas.

En cuanto a la técnica quirúrgica, se suele proponer, preferentemente, paratiroidectomía subtotal (3,5 glándulas) o paratiroidectomía total con autoimplante, añadiendo en ambos casos la timectomía por el riesgo aumentado de paratiroides ectópicas (hasta en el 30 %) y como prevención de la eventual posible asociación en el síndrome MEN 1 de un carcinoide tímico (si bien otros autores sostienen que la timectomía transcervical no extirpa todo el timo, con lo que los pacientes aún corren el riesgo de desarrollar tumores neuroendocrinos en este, después del procedimiento). El riesgo de persistencia o recidiva es similar con ambas técnicas, aunque el riesgo de hipoparatiroidismo definitivo es superior en el caso de la paratiroidectomía total (10-45 % frente al 10-25 % de la paratiroidectomía subtotal). En ambos casos, se recomienda la criopreservación de tejido paratiroideo. En la paratiroidectomía subtotal, el fragmento glandular remanente, que corresponde a 1,5-2 veces el tamaño de una paratiroides normal, debe seleccionarse considerando, por una parte, la glándula que presente una anatomía más “normal” y, por otra, aquella que presente menos dificultad de acceso en caso de requerir reintervención, por lo que son preferibles habitualmente las paratiroides inferiores.

Se aconseja realizar todas las cirugías de paratiroides en el MEN 1 con monitorización intraoperatoria de PTH (PTHio). Si después de la resección subtotal

el valor de la PTH intraoperatoria permanece alto, se puede intentar resecaer tejido adicional del remanente paratiroideo, si es posible, en lugar de proceder inmediatamente a completar una paratiroidectomía total. Si el valor de la PTH intraoperatoria es < 10 pg/ml, se aconseja completar la paratiroidectomía total y realizar un autoinjerto inmediato en el antebrazo no dominante para prevenir el hipoparatiroidismo permanente.

Estos pacientes son tributarios de un seguimiento posoperatorio estrecho (calcemia y PTH a las 2 semanas, 6 meses y luego anualmente), dado que el riesgo de persistencia o recidiva se estima en un 40-60 % a los 10 años. En estos casos, la reintervención puede curar un 80-90 % de estos casos. Para los pacientes con enfermedad recurrente, la identificación del origen de la enfermedad es obligatoria antes de la reintervención, incluyendo la hiperfunción del autoimplante (test de Casanova y pruebas de imagen, con gammagrafía que incluya el implante).

La monitorización intraoperatoria de PTH puede ayudar a elegir la técnica quirúrgica más apropiada.

El riesgo de persistencia o recidiva se estima en un 40-60 % a los 10 años.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO AISLADO FAMILIAR

El hiperparatiroidismo primario familiar aislado (HPTPFA) es una rara enfermedad de herencia autosómica dominante, en la que puede aparecer enfermedad tanto uniglandular como multiglandular de manera familiar, en ausencia de otros trastornos endocrinos. En estos pacientes, se han observado una serie de mutaciones en línea germinal, incluyendo las de *MEN 1* (0-23 %), *CASR* (14 %) y *CDC73/HRPT2* (raro), más recientemente el *GMC-2* (*glial cell missing*, 6p24.2, incidencia no conocida) y en otros casos la mutación no se conoce.

Debido a que el HPTPFA constituye un espectro de enfermedades, si bien las indicaciones quirúrgicas no difieren de las ya mencionadas para el HPTP esporádico y otros HPTP familiares, la técnica quirúrgica de elección es controvertida: hay autores que proponen paratiroidectomía subtotal o total con autoimplante en todos los casos, y otros que optan por un tratamiento adaptado a la mutación presente en el paciente, proponiendo paratiroidectomías subtotales o totales con autoimplante en pacientes con mutaciones *MEN 1*, paratiroidectomías selectivas apoyadas en PTH intraoperatoria en los pacientes con mutaciones *CDC73/HRPT2* o mutaciones no filiadas.

En el HPTPFA se recomienda el abordaje quirúrgico en función de la mutación presente.

SÍNDROME DE HIPERPARATIROIDISMO FAMILIAR-TUMOR DE MANDÍBULA

El síndrome de hiperparatiroidismo familiar-tumor de mandíbula (*familial hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*), previamente conocido como “adenomatosis quística paratiroidea familiar”, se hereda de forma autosómica domi-

nante y se asocia con una alteración en la función del gen *CDC73/HRPT2*, que codifica la proteína parafibromina. Fue descrito inicialmente en 1958, al apreciar pacientes con tumores fibroósos (fibromas osificantes) en la mandíbula o en el maxilar superior, junto con otras patologías como tumor de Wilms, carcinoma papilar renal, quistes renales o enfermedad poliquística renal, así como HPTP. Los fibromas osificantes de mandíbula o maxilar superior son distintos de los “tumores pardos” propios del HPTP clásico.

Hasta un 10-15 % de los casos de HPTPF-TM pueden presentar un carcinoma de paratiroides.

En más del 95 % de los casos, el hiperparatiroidismo es la primera manifestación de la enfermedad, y, a diferencia de lo que ocurre en otros síndromes hereditarios, el HPTP suele tener un comportamiento clínicamente más agresivo, con hipercalcemia severa o incluso crisis hipercalcémicas, y hay una incidencia significativamente superior de carcinoma de paratiroides, hasta en un 10-15 % de los casos.

Dado que, en este síndrome, alrededor del 90 % de los casos se corresponden con afectación de una sola glándula, se aconseja la resección solo de las paratiroides macroscópicamente afectas, con monitorización intraoperatoria de PTH. Las tasas de recidiva con esta sistemática se sitúan en un 18 %, debido fundamentalmente a la hiperfunción metácrona de otra glándula, con un intervalo medio libre de enfermedad mayor de 13 años desde la primera cirugía. Por este motivo, en estos pacientes también es preciso realizar seguimiento a largo plazo. Estos casos de recidiva son tributarios de reintervención y son mandatorios los estudios previos de localización.

En el caso de que de manera preoperatoria o intraoperatoria se sospeche un carcinoma de paratiroides, debe realizarse la resección en bloque de los tejidos afectos, incluyendo el lóbulo tiroideo ipsilateral.

SÍNDROME MEN 2A

Producido por una mutación en el protooncogén *RET*, ubicado en el cromosoma 10 (10q11.2), este síndrome se hereda de forma autosómica dominante y conlleva un riesgo aumentado de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y tumores paratiroides, que pueden asociarse también al liquen amilodeo cutáneo y a la enfermedad de Hirschprung. Las mutaciones específicas del *RET* se relacionan con diversos fenotipos y cursos clínicos, con una fuerte asociación genotipo-fenotipo. En el MEN 2A, se han descrito más de 100 mutaciones puntuales, duplicaciones, inserciones, deleciones y fusiones, mientras que se ha descrito un número muy inferior para el MEN 2B. El hiperparatiroidismo se presenta generalmente cuando el paciente ya es adulto, habitualmente a finales de la tercera década de la vida, en general después del carcinoma medular de tiroides y después también del feocromocitoma, y aparece en un 20-30 % de todos los casos. Habitualmente se trata de un hiperparatiroidismo leve y asintomático, detectado usualmente durante

El HPTP aparece en un 20-30 % de los pacientes con MEN 2A.

el seguimiento, aunque un pequeño porcentaje de pacientes pueden presentar litiasis renal. La afectación glandular es variable, desde un adenoma hasta una hiperplasia de todas las glándulas.

Se ha sugerido que la enfermedad paratiroidea en el MEN 2A puede ser, de alguna manera, consecuencia de las anomalías de las células C, basándose en la baja incidencia de enfermedad paratiroidea encontrada en pacientes en los que la hiperplasia de células C se detectó precozmente y se trató mediante tiroidectomía total y en pacientes con MEN 2A conocido y tiroidectomía profiláctica. Sin embargo, parece poco probable que la hipercalcitoninemia *per se* sea el estímulo para la aparición de tumores paratiroideos por varias razones:

- El HPTP no está asociado con MEN 2B, FMTC o MTC esporádico, que pueden presentar hipercalcitoninemia sostenida.
- El gen *RET* se expresa en tumores paratiroideos asociados a MEN 2A.
- La mutación *RET*, *Cys* a *Arg* en el codón 634 se encuentra preferentemente en familias MEN 2 que tienen HPTP.
- El hiperparatiroidismo primario rara vez es la primera manifestación de MEN 2.

Estos datos implican que el estímulo inicial para la proliferación de las células paratiroideas en el MEN2A probablemente esté relacionado con la expresión de la mutación *RET* en el tejido paratiroideo. Es interesante en este contexto, aunque no tenga importancia clínica directa, que las pruebas de supresión de calcio en pacientes normocalcémicos han sugerido que las anomalías en la función paratiroidea pueden ser más comunes de lo que se piensa en el MEN 2A. En los pacientes con MEN 2A conocido, se aconseja iniciar las determinaciones anuales de calcio y PTH entre los 11 y los 16 años, en función del riesgo de HPTP asociado a la mutación que presente el paciente.

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son similares a las del MEN 1 y los HPTP esporádicos. Respecto a la técnica quirúrgica, a lo largo del tiempo se han propuesto diversas actuaciones, que van desde la paratiroidectomía subtotal o total con autoimplante realizada de manera profiláctica a la vez que la tiroidectomía (profiláctica o terapéutica), actuación difícilmente sostenible considerando que la mayoría de los pacientes con MEN 2A no van a presentar hiperparatiroidismo, pasando por la exploración y paratiroidectomía selectiva en el mismo contexto, siguiendo con la paratiroidectomía subtotal o total con autoimplante sistemática en los pacientes con HPTP ya manifiesto, hasta las tendencias más actuales que proponen la exéresis de las glándulas afectas, con determinación de PTH intraoperatoria. Este último tipo de abordaje se justifica por la variabilidad de la afectación paratiroidea en el MEN 2A, y en el hecho de que su tratamiento quirúrgico va a conllevar, en la inmensa mayoría de los casos, una reintervención, dado que se tratará de pacientes ya intervenidos por el carcinoma medular de tiroides. Este último hecho hace que la realización de estudios de localización preoperatorios de las glándulas paratiroides afectas cobre una mayor trascendencia en estos pacientes. Asimismo, es importante disponer de los registros de la cirugía del carcino-

En el MEN 2A, la opción quirúrgica más adecuada sería la exéresis de las glándulas afectas con determinación de PTHio.

ma medular, tanto quirúrgicos como anatomopatológicos, para establecer con claridad la situación de partida.

Se ha documentado también la aparición de carcinoma de paratiroides en pacientes con MEN 2A, pero esto es extraordinariamente infrecuente. Por otra parte, ocasionalmente, un carcinoma medular de tiroides localmente avanzado puede afectar a una glándula paratiroides adenomatosa o hiperplásica, en cuyo caso el diagnóstico histopatológico puede ser difícil, dado que algunos adenomas de paratiroides pueden expresar tanto PTH como calcitonina.

Al igual que en otros síndromes hereditarios, es preciso hacer un seguimiento estrecho de la evolución posquirúrgica del hiperparatiroidismo, si bien las persistencias y recidivas son menores que en el MEN 1 (0-14 %) y el hipoparatiroidismo posquirúrgico, con los nuevos abordajes, es también menos frecuente.

Respecto al síndrome MEN 2B, el hiperparatiroidismo no es una patología propia del cuadro clínico, por lo que, de aparecer, se abordará como un HPTP esporádico.

SÍNDROME MEN 4

Identificado inicialmente en ratas como un trastorno autosómico recesivo (MENX), que predispone a la aparición de tumores endocrinos múltiples, con un espectro en el que se superponen características de MEN 1 y MEN 2, aunque sin mutaciones en los genes que causan estos últimos síndromes.

Su reconocimiento como entidad en humanos es reciente, y se trata de una enfermedad muy rara, con poco más de 20 casos índice descritos en la bibliografía. Se transmite por herencia autosómica dominante y se debe a mutaciones heterocigóticas inactivantes del gen *CDKN1B* (12p13.1-p12) que codifica el inhibidor del ciclo celular p27, si bien los mecanismos moleculares concretos que conducen a la formación de tumores están todavía por esclarecer.

Clínicamente, el cuadro es superponible en parte al MEN 1, con aparición de tumores hipofisarios (Cushing, somatotropina, prolactinoma y adenomas no funcionantes) que aparecen en algo más del 40 % de los pacientes, habitualmente en la tercera década de la vida, así como HPTP, que aparece en el 81 % de los pacientes y que se diferencia del HPTP en el MEN 1 por su

aparición usualmente más tardía que en este, alrededor de los 40 años. Se ha descrito también la presencia de tumor carcinoide, gastrinoma, tumores de órganos reproductores (como el tumor neuroendocrino de cérvix), así como tumores adrenales y renales.

Dada su infrecuencia y su reciente diagnóstico, no hay recomendaciones específicas en este síndrome, aunque parece ser que tiene menos tendencia a la recidiva tras la cirugía que el MEN 1, por lo que sería necesario hacer una valoración individualizada del abordaje.

El MEN 4 asocia tumores hipofisarios, paratiroides y de otros órganos. El HPTP aparece en el 80 % de los casos.

En la tabla 16.1, se recogen las características diferenciales principales de los distintos HPTP de origen familiar.

TABLA 16.1
**CARACTERÍSTICAS CLAVE DE LOS DISTINTOS TIPOS
 DE HIPERPARATIROIDISMO FAMILIAR**

	<i>Genes implicados</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Edad de manifestación</i>	<i>Afectación paratiroidea</i>	<i>Actuación quirúrgica</i>
MEN 1	<i>MEN 1</i>	1/20 000-40 000	20-25 años	Multiglandular	Paratiroidectomía subtotal o total con autoimplante + timectomía
HPTPFA	<i>MEN 1</i> <i>CASR</i> <i>CDC73/HRPT2</i> <i>GMC-2</i> Otros	Desconocida	Variable	Uniglandular o multiglandular	Según genotipo y fenotipo, paratiroidectomía selectiva (PTHio), subtotal o total con autoimplante
HF-TM	<i>CDC73/HRPT2</i>	Desconocida	Sobre los 30 años	Uniglandular o multiglandular Frecuente adenoma doble, quístico y carcinoma	Según afectación, paratiroidectomía selectiva (PTHio), subtotal o total con autoimplante Paratiroidectomía ampliada en carcinoma
MEN 2A	<i>RET</i>	1/35 000	Sobre los 30 años	Uniglandular o multiglandular	Según afectación, paratiroidectomía selectiva (PTHio), subtotal o total con autoimplante
MEN 4	<i>CDKN1B</i>	Desconocida	Sobre los 45 años	Uniglandular o multiglandular	Según afectación, paratiroidectomía selectiva (PTHio), subtotal o total con autoimplante

CONSIDERACIONES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como en cualquier hiperparatiroidismo primario, además de establecer el diagnóstico diferencial con otras causas frecuentes de hipercalcemia (de aumento de reabsorción ósea, de aumento de absorción de calcio, metástasis óseas, tratamientos con litio, tiazidas, etc.), precisamente por su agregación familiar, en el HPTP de base genética es preciso establecer especialmente el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF).

¿Cuándo sospechar un hiperparatiroidismo familiar y cómo actuar?

Algunos pacientes con un aparente HPTP esporádico pueden presentar realmente una forma familiar. En un estudio publicado por Starker y cols. sobre pacientes menores de 45 años con HPTP aparentemente esporádico a los que se realizaron test genéticos, se evidenciaron mutaciones de alguno de los genes de susceptibilidad en cerca del 10 % de los casos, tanto mutaciones *MEN 1* como del receptor sensor del calcio (*CASR*) y *HRPT2*.

Hasta un 10-15% de los casos de HPTP pueden presentar un componente genético familiar.

Debido a la posible presencia de un componente genético familiar en un 10-15 % de los casos de hiperparatiroidismo, además de una exhaustiva investigación de los antecedentes familiares (Tabla 16.2), incluso en ausencia de estos, dado que el paciente puede ser el caso índice, hay que sospechar y estudiar dicho componente genético, especialmente en pacientes que presentan un HPTP en edades más jóvenes, por debajo de 45 años y especialmente en menores de 30 años, más si son varones y con más motivo si el estudio de su hiperparatiroidismo lleva a la sospecha de una enfermedad multiglandular. En

el caso de que el paciente presente historia familiar o alguna de las otras patologías propias de las enfermedades con HPTP familiar, el estudio genético es, evidentemente, mandatorio. Dado que en ocasiones el HPTP puede ser la primera manifestación del síndrome, los pacientes diagnosticados de estos trastornos hereditarios deben ser derivados para consejo genético.

TABLA 16.2 PREGUNTAS CLAVE SOBRE ANTECEDENTES FAMILIARES PARA PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO
¿Hay antecedentes en su familia de tumores de hipófisis?
¿Hay antecedentes en su familia de tumores neuroendocrinos de páncreas?
¿Hay antecedentes en su familia de feocromocitoma u otro tumor adrenal?
¿Hay antecedentes en su familia de cáncer de tiroides?
¿Hay antecedentes en su familia de tumores en la mandíbula o en el maxilar superior?
¿Hay antecedentes en su familia de cáncer de útero?
¿Hay antecedentes en su familia de cáncer renal?
¿Hay antecedentes en su familia de hiperparatiroidismo?
<i>Modificada de Grogan RH, 2019.</i>

En la figura 16.1 se muestra de forma resumida una adaptación del algoritmo de estudio propuesto para estos pacientes por el Consensus Statement of the Fourth International Workshop on Primary Hyperparathyroidism, modificado por Machado y Wilhelm.

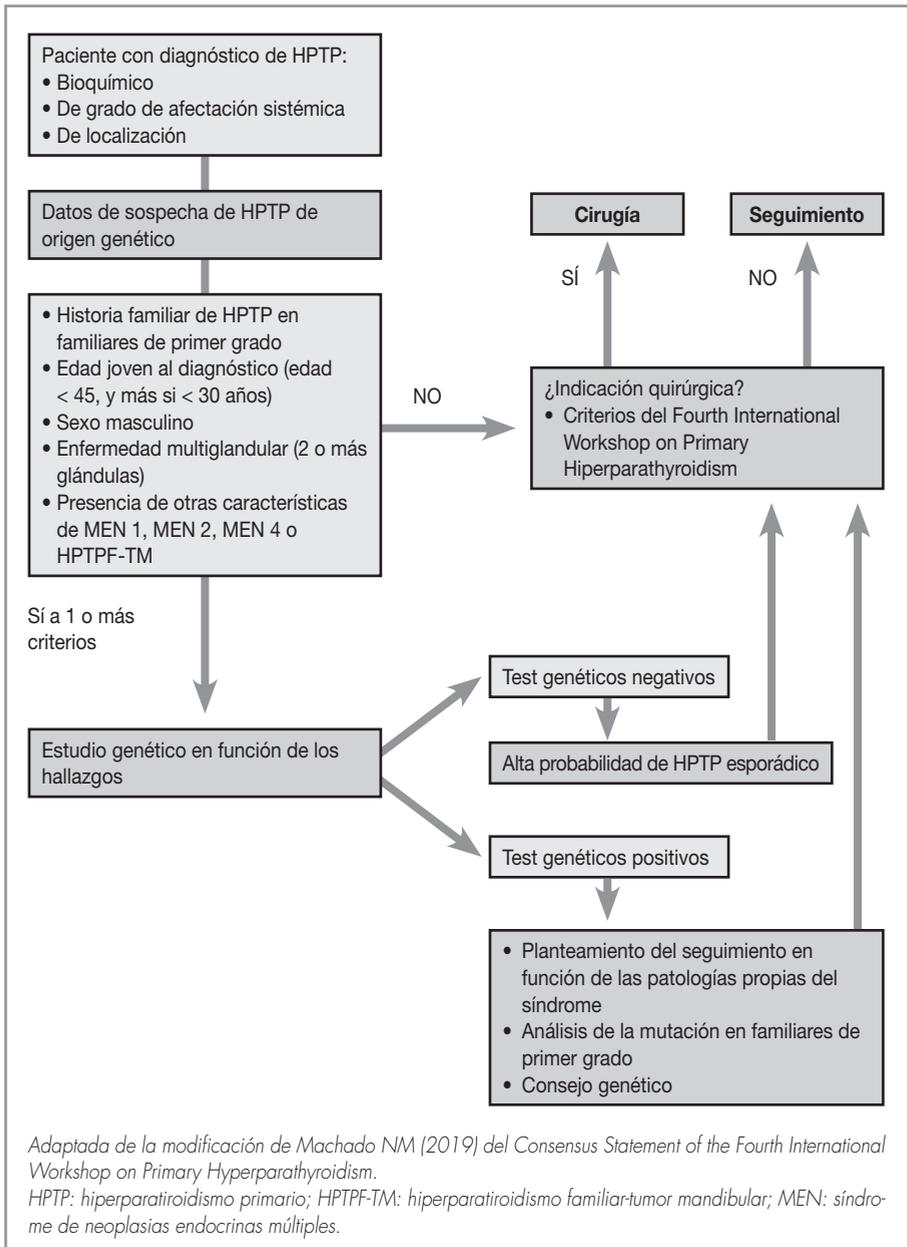


Figura 16.1. Actuación ante un paciente con hiperparatiroidismo primario.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es un trastorno genético, con tres variantes de herencia autosómica dominante (HHF 1-3), con un alto grado de penetrancia y una expresividad variable. Su prevalencia es de 1/16 000.

La variante de tipo 1, que supone el 65 % de los casos, se debe a mutaciones heterocigóticas (se han descrito más de 130) con pérdida de función en el gen del receptor-sensor del calcio (*CASR*, cromosoma 3q21.1), que se expresa fundamentalmente a nivel paratiroideo y renal. Estas mutaciones conducen a una insensibilidad de dicho receptor en los tejidos diana, por lo que se requirieron niveles superiores de calcio para inhibir la biosíntesis y secreción de PTH. A nivel renal, la función anormal del receptor conduce a una reabsorción tubular aumentada de calcio.

En la HHF1 la hipercalcemia es habitualmente leve o moderada y los niveles de PTH son normales o ligeramente elevados. Las glándulas paratiroides suelen ser normales o estar ligeramente aumentadas de tamaño. Para el diagnóstico diferencial con los HPTP de base genética, se emplean determinaciones de los niveles de calcio en orina de 24 horas, que en pacientes con HHF estarán por debajo de 100 mg/24 horas, así como del cociente calcio/creatinina,

En la HHF, la calciuria estará por debajo de 100 mg/24 h.

que será menor de 0,01. En esta enfermedad no está indicada la paratiroidectomía, dado que no afecta al curso de la enfermedad.

La variante de tipo 2 está causada por mutaciones en la proteína de unión a nucleótidos de guanina, alfa-11 (*GNA11*, cromosoma 19p13.3) que provocan una pérdida de función de la subunidad alfa de la proteína G, que es un asociado de señalización del receptor *CASR*, con expresión intensa en las células paratiroides. La variante de tipo 3 está causada por mutaciones en *AP2S1* (subunidad sigma 1 del complejo proteico 2 relacionado con el adaptador, cromosoma 19q13.3). La HHF3 puede presentar hipercalcemia sintomática y disminución de la densidad mineral ósea, así como trastornos del comportamiento en niños con mutaciones determinadas del *AP2S1*.

En el espectro de esta enfermedad, se engloba el síndrome de hiperparatiroidismo neonatal severo (NSPHPT por su sigla en inglés), producido fundamentalmente por mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas con pérdida de función del *CASR*. Los neonatos afectados presentan hipotonía, trastorno de la motilidad intestinal y retraso del desarrollo. Tienen hipercalcemia severa y elevación de la PTH, con hiperplasia paratiroidea multiglandular importante y enfermedad ósea grave por el hiperparatiroidismo, con múltiples fracturas. En estos casos, sí se ha indicado habitualmente la paratiroidectomía. Más recientemente se ha propuesto tratamiento farmacológico (cinacalcet), si bien no se conoce bien su eficacia a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: The latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T195-T208.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-9.
- Costa-Guda G, Arnold A. Genetic and Epigenetic Changes in Sporadic Endocrine Tumors: Parathyroid Tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(0):46-54.

- DeLellis RA, Mangray S. Heritable forms of primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Histopathology*. 2018;72:117-32.
- Grogan RH. The Importance of Family History in the Management of Endocrine Disease. *Surg Clin N Am*. 2019;99:711-20.
- Kiernan CM, Grubbs EG. Surgical Management of Multiple Endocrine Neoplasia 1 and Multiple Endocrine Neoplasia 2. *Surg Clin N Am*. 2019;99:693-709.
- Machado NN, Wilhelm SM. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surg Clin N Am*. 2019;99:649-66.
- Marini F, Cianferotti L, Giusti F, Brandi ML. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: The role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(1):60-70.
- Starker LF, Akerström T, Long WD, Delgado-Verdugo A, Donovan P, Udelsman R, et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically nonfamilial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer*. 2012;3(1-2):44-51.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959-68.
- Yen TWF, Wang TS. Parathyroid surgery for inherited syndromes. Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: May 31, 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-surgery-for-inherited-syndromes>

Técnica quirúrgica en la cirugía de las glándulas paratiroides

J. Sancho Insenser

Introducción

Objetivos

Anatomía y embriología de las glándulas paratiroides

Número de glándulas paratiroides

*Situación ortotópica de las glándulas
paratiroides*

*Situación ectópica de las glándulas
paratiroides*

Vascularización de las glándulas paratiroides

Preparación preoperatoria

Abordaje selectivo en el hiperparatiroidismo primario

Indicaciones

Anestesia y régimen de ingreso

Técnica de paratiroidectomía selectiva

*Abordajes alternativos para
la paratiroidectomía selectiva*

*Determinación intraoperatoria
de la parathormona*

Paratiroidectomía selectiva radiografiada

Exploración cervical bilateral

en el hiperparatiroidismo primario

Anestesia

Posición del paciente

Incisión y abordaje

Identificación de las glándulas paratiroides

Cuidados posoperatorios

Exploración cervical en el hiperparatiroidismo secundario

Táctica ante la falta de localización de una paratiroides

Paratiroidectomía con patología tiroidea asociada

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se resumen los aspectos de la embriología y anatomía de las glándulas paratiroides, esenciales para la paratiroidectomía. Se describen la técnica clásica de abordaje bilateral por cervicotomía, los distintos abordajes selectivos y las exploraciones complementarias preoperatorias e intraoperatorias utilizadas para mejorar el rendimiento y/o disminuir las complicaciones. Asimismo, se analizan tanto las situaciones especiales en cirugía paratiroidea como la toma de decisiones intraoperatorias cuando los hallazgos no son los esperados. Se ilustran algunos aspectos esenciales para completar exitosamente la paratiroidectomía selectiva y se analizan específicamente los aspectos especiales de la cirugía del hiperparatiroidismo secundario.

OBJETIVOS

Los objetivos de la cirugía paratiroidea son la identificación durante la intervención de todo el tejido normal y patológico, la constatación histológica de dichas anomalías, la extirpación del tejido patológico y la preservación de un mínimo de tejido paratiroideo funcional que evite el hipoparatiroidismo posoperatorio.

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides superiores proceden de la IV bolsa branquiogena, y las inferiores de la III, junto con el timo. Por ello es posible encontrar alguna de las paratiroides inferiores en el interior del timo e incluso en el mediastino anterior, mientras que las superiores pueden emigrar hacia el mediastino posterior. Las paratiroides derechas e izquierdas mantienen un cierto grado de simetría.

La forma de las paratiroides normales es muy variada, dependiendo de su localización. Cuando se hallan en tejido areolar laxo suelen adoptar una forma oval, cuando se encuentran subcapsulares toman un aspecto aplanado con bordes más agudos y hasta forma tubular cuando son desplazadas por nódulos tiroideos.

Como la forma y tamaño de las glándulas paratiroides son tan variables, el parámetro más fiable es su volumen, y el cirujano endocrino debe esforzarse en ser capaz de estimar el peso durante el acto quirúrgico, pues de dicha estimación dependerá la decisión de considerarla normal y dejarla, o bien patológica y extirparla. El peso medio de una glándula paratiroides normal está ligeramente por debajo de 50 mg, y el 95 % de las paratiroides normales pesa entre 7 mg y 60 mg. Es posible sobrestimar el peso de las glándulas paratiroides cuando se hallan rodeadas de grasa o subestimarlas cuando no están completamente disecadas de los tejidos circundantes.

Las paratiroides superiores e inferiores tienen un origen embriológico diferente, por lo que su localización en casos de ectopias también difiere.

Número de glándulas paratiroides

Existen cuatro glándulas paratiroides, dos superiores y dos inferiores, en más del 90 % de las personas. En los estudios necrópsicos de población sin patología paratiroidea se hallan cuatro glándulas en el 84-87 % y tres glándulas entre el 3-6 %, y glándulas supernumerarias en un 5 %, aunque el porcentaje de glándulas rudimentarias de menos de 5 mg es superior. Este matiz es importante respecto a la hiperplasia paratiroidea. Así, en amplias series de hiperparatiroidismo primario (HPTP) por adenoma, este se halla sobre una quinta glándula en menos del 1 % de los casos, mientras que en pacientes intervenidos por hiperplasia, primaria o secundaria, las glándulas supernumerarias causan recidivas hasta en un 8-10 % de los casos. Las glándulas supernumerarias suelen corresponder al tercer par y se localizan en el mediastino anterior, en el seno del tiroides o excepcionalmente en la bifurcación carotídea (paratimos).

Situación ortotópica de las glándulas paratiroides

Las paratiroides superiores se encuentran, la mayoría de las veces, inmediatamente craneales y posteriores a la unión entre el nervio laríngeo recurrente y la arteria tiroidea inferior, en el borde lateral o posterior del pedículo superior tiroideo, y con frecuencia en contacto con la cápsula tiroidea. En relación con el nervio recurrente, la paratiroides superior se halla en un área de 1 cm² alrededor de la entrada del nervio en la laringe.

Las paratiroides inferiores se sitúan habitualmente en un plano limitado arriba por el cruce de la arteria tiroidea inferior y el nervio laríngeo recurrente y por abajo llegando hasta el timo e incluso en su prolongación mediastínica.

Las glándulas paratiroides de tamaño normal tienden a estar en posición más fija que una aumentada de tamaño, ya que cuando existe un adenoma, su propio peso y la presión negativa del tórax favorecen su migración.

Las glándulas paratiroides de tamaño normal tienden a estar en posición más fija que una aumentada de tamaño, ya que cuando existe un adenoma, su peso y la presión negativa del tórax favorecen su migración.

Situación ectópica de las glándulas paratiroides

La situación ectópica de una glándula paratiroides patológica es una causa frecuente de fracaso de la paratiroidectomía e hiperparatiroidismo persistente. Así, es posible localizar glándulas en situación retroesofágica, retrocarotídea, retroyugular, en la prolongación del polo superior tiroideo, en el mediastino posterior, en la prolongación del timo y en el mediastino anterior (Tabla 17.1). Aunque muy infrecuentemente (0,5-2 %), las paratiroides inferiores pueden ser intratiroides. Sin embargo, es más común que la paratiroides esté englobada en la propia cápsula tiroidea.

TABLA 17.1
LOCALIZACIÓN DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES QUE ALBERGAN UN ADENOMA

<i>Localización</i>	<i>Porcentaje</i>
Normal superior	35 %
Normal inferior	39 %
Surco traqueoesofágico	21 %
Retroesofágica/retrofaríngea	3 %
Intratímica	9 %
Intratiroidea	1,5 %
Vaina carotídea	0,8 %
Otras (retroclavicular, preescalénica)	0,3 %

Vascularización de las glándulas paratiroides

El 80 % de las glándulas paratiroides disponen de una sola arteria que usualmente proviene de la arteria tiroidea inferior.

La preservación de la irrigación de las glándulas paratiroides normales es crítica para el éxito de una paratiroidectomía. El 80 % de las glándulas paratiroides disponen de una sola arteria que usualmente proviene de la arteria tiroidea inferior. Sin embargo, hasta un 20 % de las glándulas paratiroides superiores y un 5 % de las inferiores son irrigadas por ramas de la arteria tiroidea superior. Las glándulas paratiroides intratímicas en situación mediastínica pueden depender de una arteria tímica proveniente de la arteria mamaria interna.

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Los únicos pacientes electivos que precisan una preparación preoperatoria específica son aquellos que presentan un *turnover* óseo acelerado que se manifiesta por una elevación de las fosfatasas alcalinas. Debe administrarse entonces 1 µg de calcitriol por vía oral 24 horas antes de la paratiroidectomía para evitar la hipocalcemia posoperatoria.

ABORDAJE SELECTIVO EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Tras el diagnóstico de HPTP, se debe decidir si es posible un abordaje selectivo sobre el probable adenoma o se debe realizar una exploración bilateral.

Comparado con la exploración bilateral, el abordaje selectivo tiene similares tasas de recurrencia, persistencia y reintervenciones, pero menor proporción de complicaciones y tiempos operatorios más breves.

Indicaciones

Para escoger un abordaje selectivo, primero deben descartarse las dos causas con mayor probabilidad de HPTP por enfermedad multiglandular: antecedentes familiares sugestivos de neoplasia endocrina múltiple (MEN) o de hiperparatiroidismo o el tratamiento con sales de litio. Entre el 5 % y el 25 % de los casos de hiperplasia paratiroidea primaria involucran enfermedad multiglandular.

Seguidamente, para asegurar una tasa de éxito similar a la de la exploración, el adenoma debe localizarse preoperatoriamente mediante dos técnicas de imagen. La combinación más utilizada es la ecografía + gammagrafía. Los adenomas únicos se localizan en el 75-95 % de los casos mediante la combinación coincidente de gammagrafía con ⁹⁹Tc-Sesta-MIBI y ecografía cervical. Los resultados dependen del equipo, operador, técnica y también del tamaño y la ubicación del adenoma. La tasa de localización es más alta con SPECT (85-95 %) que con la proyección anteroposterior (75-85 %). Alternativamente, la combinación de SPECT y TC ofrece resultados similares en centros con experiencia.

Las técnicas de imagen pueden hacer sospechar enfermedad multiglandular, pues hasta un 50 % de los adenomas dobles son discernibles en la gammagrafía y alrededor del 50 % de los pacientes con hiperplasia paratiroidea mostrarán dos o más focos en una o más pruebas de imagen. Cuando coexiste el HPTP con tiroiditis o enfermedad nodular del tiroides, las pruebas de localización preoperatoria ven reducida su efectividad.

En el abordaje selectivo, para asegurar una tasa de éxito similar a la de la exploración bilateral, el adenoma debe localizarse preoperatoriamente mediante dos técnicas de imagen.

Anestesia y régimen de ingreso

La mayoría de los centros utiliza anestesia general para este abordaje, aunque puede utilizarse una combinación de anestesia local y sedación hasta en el 30 % de los pacientes. La mayoría (> 80 %) de los pacientes con abordaje selectivo pueden intervenir en régimen de cirugía mayor ambulatoria y solamente requieren hospitalización aquellos con comorbilidades que precisan observación hospitalaria.

Técnica de paratiroidectomía selectiva

La técnica selectiva más versátil se consigue con un abordaje lateral que adapta la altura de la incisión, de unos 30 mm, a la posición del adenoma respecto al lóbulo

tiroideo, según se aprecia en la proyección axial de la ecografía cervical (Figura 17.1). Tras seccionar el músculo platisma, se expone el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo por donde suele discurrir una vena yugular anterior que se liga y secciona. A continuación, se retrae lateralmente el músculo esternocleidomastoideo hasta exponer el borde lateral del músculo esternohioideo, que se retrae medialmente con unas pinzas de Allis. Queda así expuesto el músculo esternotiroides que se retrae de la misma forma. Dependiendo de la extensión lateral de estos dos músculos infrahioideos, deberemos seccionarlos parcialmente con bisturí eléctrico.

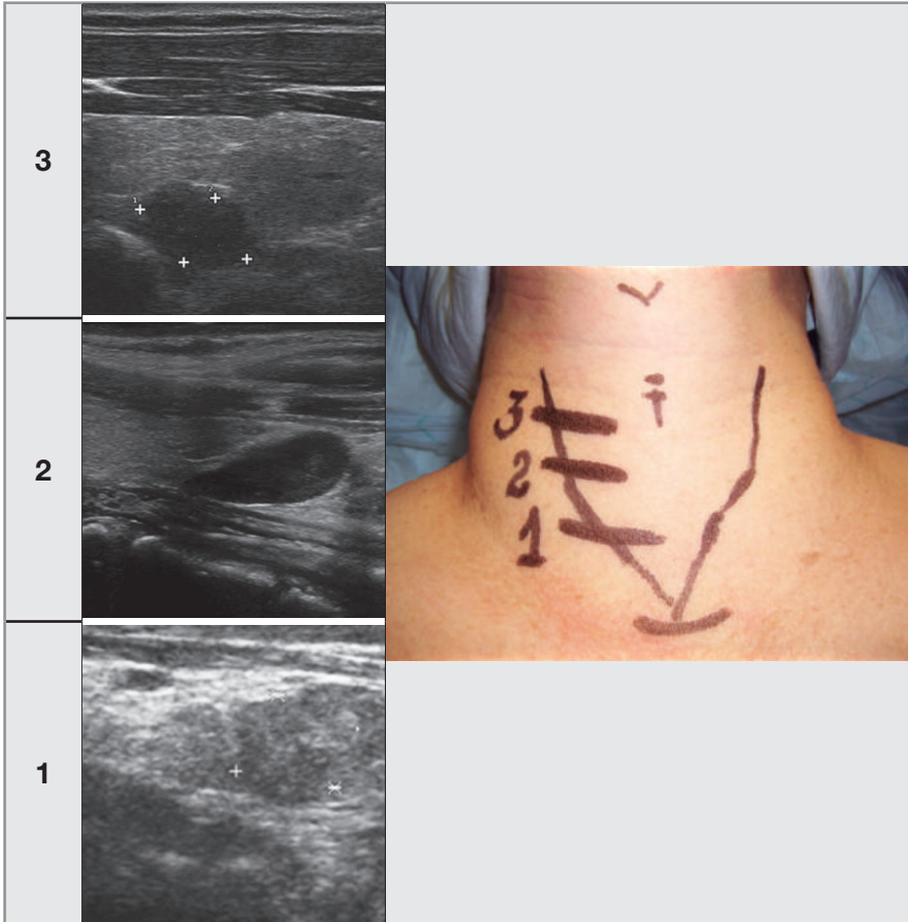


Figura 17.1. Ubicación de la incisión en el abordaje lateral para paratiroidectomía selectiva en el HPTP.

Si el nivel es bajo (1), se debe identificar el polo inferior del tiroides y, adyacente a él, el adenoma. Si el nivel es más alto (2-3), suele ser preciso ligar y seccionar la vena tiroidea media y retraer medialmente el lóbulo tiroideo para exponer el adenoma. En los adenomas de las glándulas paratiroides superiores, especialmente en los desplazados caudalmente tras la arteria tiroidea inferior, es recomendable identificar el nervio laríngeo recurrente para asegurar su preservación.

Una vez identificado el adenoma, se disecciona circunferencialmente evitando a toda costa la rotura de su frágil cápsula y su pedículo se liga (o clipa) y se secciona. La rotura del adenoma y/o su extirpación parcial es la principal causa de recurrencia/persistencia en este tipo de abordajes.

Tras comprobar la hemostasia mediante una maniobra de Valsalva, se reaproximan los músculos infrahiodeos y el músculo esternocleidomastoideo con material reabsorbible, se sutura el músculo platisma y se aplican tiras adhesivas a la piel.

Tras comprobar la hemostasia mediante una maniobra de Valsalva de 20 segundos a 20 mmHg, se suturan los músculos pretiroideos y el platisma con material reabsorbible de 3 o 4 ceros. No suele dejarse drenaje aspirativo.

La piel puede cerrarse con una sutura subcuticular reabsorbible incolora de 4/0 y sus bordes fijados con tiras de papel adhesivo estéril.

Abordajes alternativos para la paratiroidectomía selectiva

Además del abordaje selectivo lateral, se han descrito tanto abordajes mínimamente invasivos con incisión central (con instrumentos endoscópicos y sin ellos) como abordajes endoscópicos puros. Los primeros tropiezan con dificultades de acceso en los adenomas de las glándulas paratiroides superiores, especialmente en las de localización paraesofágica. Los segundos son probablemente innecesarios para los adenomas de las glándulas paratiroides inferiores. Ninguno de ellos ha demostrado ventajas concluyentes para cualquier localización de los adenomas y su aceptación ha sido menos extendida que el abordaje selectivo lateral.

Determinación intraoperatoria de la parathormona

La determinación intraoperatoria de la parathormona (PTHio) se ha utilizado ampliamente para comprobar la resolución del HPTP intervenido bajo abordaje selectivo. Se han establecido varios criterios de curación atendiendo al descenso de la PTHio tras la extirpación del adenoma, y se han bautizado con el nombre de su ciudad de origen (Viena, Roma, Miami, etc.). Todos comparten altas sensibilidades y valores predictivos positivos superiores al 97 %, pero adolecen de una incómoda tasa de falsos no descensos de hasta el 8 %.

Adicionalmente, dos tercios de los pacientes con dobles adenomas experimentan un inquietante falso descenso de la PTHio tras extirpar el primer adenoma, que suele ser el mayor de los dos y el que aparece en la gammagrafía preoperatoria, lo que engaña al cirujano y fuerza una reintervención.

Probablemente, estas limitaciones combinadas con la inevitable prolongación del tiempo quirúrgico (que se llega a duplicar) conspiran para que la PTHio se vaya utilizando de forma

La utilidad de la PTHio ha demostrado ser limitada, y su uso se reserva para las recurrencias/persistencias o, en algunos centros, para los pacientes con solo una prueba de imagen concluyente.

cada vez más restringida; su uso se reserva para las recurrencias/persistencias o, en algunos centros, para los pacientes con solo una prueba de imagen concluyente.

Paratiroidectomía selectiva radiogiada

Esta técnica se basa en la captación de ⁹⁹Tc-Sesta-MIBI por el adenoma detectado mediante una gammacámara portátil a través de una incisión cutánea mínima. Sus defensores aducen que ahorra la biopsia intraoperatoria, la PTHio e incluso la gammagrafía preoperatoria. La mayor parte de los estudios sobre paratiroidectomía selectiva radiogiada (PTXS-RG) son retrospectivos o prospectivos no controlados, con criterios de inclusión poco definidos y exclusión de hasta dos tercios de los pacientes por enfermedad tiroidea. La típica sensibilidad reportada de la PTXS-RG para enfermedad uniglandular o multiglandular es del 85 % y el 60 %, respectivamente, lo que ilustra el estrecho margen de la técnica.

La experiencia de Costello y cols. que defiende que la PTXS-RG permite prescindir de la gammagrafía preoperatoria no ha podido ser reproducida por otros autores. Otros investigadores han destacado la dificultad de interpretación y la confusión generada por la lectura isotópica intraoperatoria. Quizá la PTXS radiogiada pueda resultar útil en alguna reintervención difícil, pero los datos disponibles no indican que mejore los resultados o abarate la PTX selectiva sin RG.

EXPLORACIÓN CERVICAL BILATERAL EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Anestesia

Aunque en la actualidad hay especialistas que practican este tipo de cirugía con anestesia local y sedación, la anestesia general con intubación endotraqueal es la practicada en la mayoría de los centros. En pacientes con hipercalcemia extrema y contraindicación absoluta para someterse a una anestesia general, el abordaje bajo anestesia local puede resultar la única opción.

Posición del paciente

Se coloca al paciente en posición supina y, tras haber fijado la cánula de intubación orotraqueal, se coloca un rollo de unos 10 cm de grosor bajo los hombros y se hiperextiende el cuello. Es útil proveer apoyo a la cabeza con un soporte con orificio central que prevendrá movimientos intempestivos durante el acto quirúrgico. Se eleva seguidamente el tronco unos 30 grados y se flexionan ligeramente las rodillas (posición quebrada de Kocher). Los brazos pueden sujetarse a los lados del tronco o sobre el abdomen. Se aplica seguidamente un antiséptico tópico y se colocan los paños del campo delimitado por la mandíbula, borde lateral del cuello y tercio superior del tórax.

Incisión y abordaje

Se realiza la incisión cervical transversa descrita por Kocher, sobre un pliegue, si es posible, unos 2 cm por encima del *yugulum* esternal, trazando una curva de suave concavidad craneal entre los bordes mediales de los músculos esternocleidomastoideos. Para conseguir un buen resultado estético, la incisión debe ser completamente simétrica.

Se profundiza la incisión en el tejido celular subcutáneo y se secciona el músculo *platysma colli* hasta la fascia cervical media, de la que se disecan dos colgajos miocutáneos, preservando las venas yugulares anteriores. El colgajo superior hasta el cartílago tiroideo, y el inferior hasta el *yugulum* esternal.

A continuación se procede a la incisión de la fascia cervical que une en la línea media a los músculos infrahioideos, hasta identificar la cápsula del istmo tiroideo. No es necesaria la sección transversal de los músculos infrahioideos. Los bordes mediales de ambos músculos esternohioideos se retraen lateralmente y se separan los músculos esternotiroideos de sus adherencias laxas a la cápsula del tiroides.

Combinando disección roma y cortante se separa cuidadosamente la glándula tiroides del tejido fibroareolar circundante hasta exponer el borde lateral de la glándula e identificar la vena tiroidea media que se secciona y liga. Al contrario que en la cirugía tiroidea, es conveniente mantenerse ligeramente más lateral al realizar esta maniobra, en lugar de ir pegado a la cápsula del tiroides. De este modo, la glándula tiroides puede entonces elevarse y desplazarse hacia la línea media mediante un punto de sutura, una pinza de Babcock o simplemente sujetándolo con una gasa. En este punto es muy importante delimitar el ligamento tirotímico separándolo mediante disección roma y cortante de la parte más caudal del músculo esternotiroideo.

Identificación de las glándulas paratiroides

En caso de disponer de información sobre la localización del adenoma de paratiroides, se inicia la exploración por el lado de la lesión.

El abordaje del plano posterior tiroideo debe realizarse con sumo cuidado, procurando que todas las maniobras sean lo más exangües posible. A continuación se secciona la vena tiroidea media accediendo al plano posterior. Para identificar la glándula paratiroides superior debe luxarse completamente el lóbulo tiroideo. Antes de realizar cualquier ligadura, se expone la cápsula posterior tiroidea y se identifica el nervio laríngeo recurrente. La palpación digital puede identificar un nódulo no visible a nivel del surco traqueoesofágico. Se debe identificar el tejido paratiroideo normal o patológico. En esta identificación son importantes las características del adenoma, fundamentalmente el color, consistencia y la sensación de estar fuera del tiroides. Tanto en el caso de identificar en un lado ambas paratiroides de aspecto normal o ambas patológicas deberemos, sin extirpar ninguna de ellas, iniciar la exploración contralateral.

En el caso de un adenoma, seguidamente se procede a su disección delicada, evitando que se rompa la cápsula. Debe separarse el adenoma del nervio laríngeo

En la hiperplasia del hiperparatiroidismo primario, se identifican las cuatro glándulas paratiroides y se practica una paratiroidectomía subtotal, se dejan *in situ* 40-60 mg de una glándula bien vascularizada y se extirpa el resto.

recurrente, y disecarlo hasta dejarlo solamente sujeto por su vascularización. Una vez asegurados de que la disección es correcta, debe extirparse en su totalidad, y remitirlo al laboratorio de patología para biopsia intraoperatoria. Debe solicitarse al patólogo únicamente que confirme la naturaleza del tejido paratiroideo. Se obtendrá una pequeña biopsia de una de las glándulas de apariencia normal.

En la hiperplasia del hiperparatiroidismo primario, se identifican las cuatro glándulas paratiroides y se practica una paratiroidectomía subtotal, se dejan *in situ* 40-60 mg de una glándula bien vascularizada y se extirpa el resto. La cirugía debe completarse con la extirpación del timo, dado el riesgo de una o más glándulas hiperplásicas supernumerarias.

CUIDADOS POSOPERATORIOS

El periodo posoperatorio permite iniciar la dieta a las 4 o 6 horas de la intervención y retirar la sueroterapia y dar de alta al paciente tras ese periodo.

La complicación más frecuente tras una paratiroidectomía es la hipocalcemia, cuyo diagnóstico y tratamiento se exponen en otro capítulo. Las lesiones del nervio laríngeo recurrente se exponen en el capítulo 12.

EXPLORACIÓN CERVICAL EN EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

En el hiperparatiroidismo secundario (HPTS), los pasos sobre la exploración, disección e identificación del tejido paratiroideo son los mismos que en el primario. Sin embargo en este caso existen dos alternativas: o bien proceder como en el HPTP, es decir dejar *in situ* un pequeño resto de tejido paratiroideo de un volumen ligeramente superior a una paratiroides normal, o bien practicar una paratiroidectomía total autotrasplantando unos 40 mg de paratiroides en los músculos del antebrazo. El tejido paratiroideo que no se implanta puede criopreservarse utilizando una solución de dimetilsulfóxido, hasta introducirlo en una cápsula sumergida en nitrógeno líquido. Esto permite la utilización posterior de dicho tejido en caso de insuficiencia paratiroidea por fallo del autotrasplante. El tejido que se autotrasplanta debe guardarse en un recipiente con suero salino frío a 4 °C hasta su implantación en la cara anterior del antebrazo menos afectado por las fístulas arteriovenosas. Para ello se realiza una pequeña incisión de 2 cm y, tras abrir la aponeurosis muscular, se implantan 10 o 12 pequeños fragmentos de tejido paratiroideo de 1 × 1 mm entre la musculatura, y se cierra con puntos simples de material irreabsorbible.

Algunos centros abogan por la paratiroidectomía total sin autotrasplante ni tiemectomía transcervical para el tratamiento de los pacientes con HPTS renal. Esta controvertida técnica parece particularmente indicada para los pacientes que no esperan recibir un trasplante renal, obteniendo resultados superiores a la PTX subtotal.

TÁCTICA ANTE LA FALTA DE LOCALIZACIÓN DE UNA PARATIROIDES

Tras un tiempo de exploración prudencial, y ante los hallazgos negativos, se plantea al cirujano la duda sobre la localización ectópica. Ello obliga a revisar los espacios retroesofágicos, retrotiroides, retroyugulares, pedículos superiores y ambos mediastinos anterior y posterior en su abordaje cervical.

En algunas ocasiones, especialmente cuando falta una paratiroides inferior, puede plantearse ante una exploración repetidamente negativa la práctica de una resección tiroidea simultánea o mejor una tiroidotomía exploradora. La rentabilidad de esta maniobra es del 30 %. Para los adenomas de localización mediastínica, está justificado un abordaje directo por mediastinoscopia si se dispone de pruebas de imagen concluyentes, obviando la exploración cervical.

Nunca se deben extirpar las glándulas paratiroides normales cuando no se consigue hallar un adenoma, ya que jamás se logra así normalizar la calcemia. Muy al contrario, es posible que en una segunda intervención se halle y extirpe el adenoma y ello conduzca a un hipoparatiroidismo permanente.

Nunca se deben extirpar las glándulas paratiroides normales cuando no se consigue hallar un adenoma, ya que jamás se logra así normalizar la calcemia.

PARATIROIDECTOMÍA CON PATOLOGÍA TIROIDEA ASOCIADA

La asociación de patología tiroidea y paratiroidea es frecuente. En estos casos deben resolverse ambas situaciones en el mismo acto quirúrgico. Dependiendo de la situación, es posible clasificar la cirugía combinada de tiroides y paratiroides en cinco categorías distintas (Tabla 17.2).

<i>Denominación</i>	<i>Definición</i>
Incidentaloma paratiroideo	Se descubre adenoma o hiperplasia paratiroidea en el curso de una tiroidectomía
Incidentaloma tiroideo	Se descubre patología tiroidea en el curso de una paratiroidectomía
Tiroidectomía exploradora	Se extirpa el tiroides "a ciegas" al no hallar una glándula paratiroides inferior
Doble procedimiento planificado	Se conoce de antemano la existencia de doble patología tiroidea y paratiroidea
Tiroparatiroidectomía total por carcinoma paratiroideo	Tiroparatiroidectomía total al descubrir un cáncer paratiroideo

Excepcionalmente, se puede plantear la coexistencia de bocio multinodular tóxico e hiperplasia paratiroidea por hiperparatiroidismo primario que obligue a practicar una tiroparatiroidectomía total para facilitar la resección de todo el tejido paratiroideo hiperplásico. En la situación relativamente frecuente de un paciente que ha tenido cirugía tiroidea previa, es particularmente útil el abordaje lateral para evitar el tejido cicatricial anterior.

BIBLIOGRAFÍA

- Bergenfelz A, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H; European Society of Endocrine Surgeons. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbeck Arch Surg.* 2009;394(5):761-4.
- Gómez-Ramírez J, Sancho-Insenser JJ, Pereira JA, Jimeno J, Munné A, Sitges-Serra A. Impact of thyroid nodular disease on 99m Tc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. *Langenbeck Arch Surg.* 2010;395(7):929-33.
- Jason DS, Balentine CJ. Intraoperative Decision Making in Parathyroid Surgery. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):681-91.
- Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond HP. Focused versus bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1924-34.
- Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck Arch Surg.* 2015;400(8):907-27.
- Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, Sitges-Serra A. Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbeck Arch Surg.* 2009;394(5):785-7.
- Ros S, Sitges-Serra A, Pereira JA, Jimeno J, Prieto R, Sancho JJ. Adenomas paratiroideos intratiroideos: derechos y bajos. *Cir Esp.* 2008;84(4):196-200.
- Sitges-Serra A, Díaz-Aguirregoitia FJ, de la Quintana A, Gil-Sánchez J, Jimeno J, Prieto R, et al. Weight difference between double parathyroid adenomas is the cause of false-positive IOPTH test after resection of the first lesion. *World J Surg.* 2010;34(6):1337-42.
- Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg.* 1982;195:245-8.
- Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg.* 1975;183:272-6.

Manejo de la hormona paratiroidea y de la calcemia perioperatoria en el hiperparatiroidismo primario

C. Martínez Santos

Introducción

Hormona paratiroidea intraoperatoria

Técnica

**Otras medidas predictivas de enfermedad
multiglandular**

Calcemia y hormona paratiroidea posoperatoria

INTRODUCCIÓN

Desde la primera paratiroidectomía, realizada en 1925, la exploración bilateral (EB) con criterio anatómico ha sido la cirugía estándar en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario (HPTP) con una tasa de éxito superior al 95 %. Sin embargo, dado que en más del 80 % de los pacientes con HPTP esporádico existe una afectación uniglandular, en los últimos años se ha intentado simplificar la cirugía.

Tibblin y cols. en 1982 ya propusieron una exploración unilateral en pacientes con clara sospecha de adenoma. La histopatología no era útil para diferenciar una glándula hiperplásica de un adenoma, pero intentaban excluir hiperplasia comprobando otra glándula sana homolateral. Dicho procedimiento tenía menos tasas de hipocalcemia posquirúrgica, requería menos tiempo quirúrgico y facilitaba la reintervención en caso de necesidad.

Los avances posteriores en la localización preoperatoria con ecografía y sestamibi, así como en pruebas funcionales como la PTH intraoperatoria (PTHio), tuvieron un gran impacto en la cirugía del HPTP.

HORMONA PARATIROIDEA INTRAOPERATORIA

La PTHio se comercializó en 1996 y permitía comprobar tras la cirugía selectiva (sin visualización del resto de glándulas y con criterio funcional) que se había extirpado todo el tejido hiperfuncionante (en cuyo caso se podía finalizar la intervención) o detectar los casos de doble adenoma o hiperplasia (que requerirían una EB).

De esta forma, se pasó, en un alto porcentaje de los casos, de la exploración bilateral generalizada (asociada a extirpación innecesaria de hasta un 16 % de glándulas grandes normofuncionantes y mayor tasa de hipocalcemia posoperatoria) a la paratiroidectomía selectiva (PS) con técnicas mínimamente invasivas (abierta, endoscópica o videoasistida) de forma segura y efectiva, con una tasa de curación similar a la EB. Inicialmente, los casos candidatos a PS apoyada en la PTHio eran seleccionados por su baja probabilidad en enfermedad multiglandular (EMG), que era cuando los resultados en ecografía y gammagrafía eran

concordantes y sugerentes de adenoma único y el paciente no tenía factores de riesgo de hiperplasia. La EB se dejaba, por tanto, para los casos con mayor probabilidad de hiperplasia (con antecedentes de HPTP familiar, ingesta de litio, insuficiencia renal crónica, enfermedad no localizada o pruebas no concordantes) o en caso de descenso inadecuado de PTHio, reintervenciones, historia de radiación cervical o patología tiroidea sincrónica.

En la actualidad, sin embargo, tras años de experiencia con la PS apoyada con PTHio, hay múltiples estudios en los que se replantean las indicaciones y se defiende su uso racional. Así, en los casos con pruebas de imágenes concordantes,

En la actualidad, en pacientes con pruebas de localización concordantes y sin factores de riesgo de EMG, se puede realizar cirugía selectiva sin apoyo de PTHio, ya que solo sería útil en 1/30 casos.

la prevalencia de EMG varía entre 1-3,5 % y el uso de PTHio aportaría información útil solo en 1/30 casos aproximadamente (habría que realizarla 30 veces para evitar un fallo de la cirugía). El avance reciente en nuevas técnicas de localización como la TC-4D o el SPECT-TC también puede contribuir a una localización preoperatoria más segura y a que el valor de la PTHio sea más limitado. Por esta razón muchos cirujanos endocrinos realizan PS sin apoyo de PTHio.

Sin embargo, cuando solo se dispone de una prueba de imagen positiva y, sobre todo, cuando las pruebas preoperatorias no son concordantes, la posibilidad de EMG es mayor (hasta del 17 % en algunos estudios) y si el cirujano desea realizar una PS, el uso de la PTHio tendría más impacto en las decisiones intraoperatorias y su uso estaría más justificado. En estos casos también hay cirujanos endocrinos que optan por la EB de entrada.

La PTHio también puede ayudarnos en reintervenciones, para reducir la necesidad de una mayor extensión de la disección sobre una cicatriz previa con mayor riesgo de complicaciones.

Hay algunos trabajos en los que parece que, en el HPTP leve o normocalcémico (con mayores tasas de hiperplasia o adenomas más pequeños), la PTHio podría ser útil.

Otra posibilidad de la PTHio sería tomar muestras de ambas yugulares internas en quirófano antes de la incisión cervical para valorar cirugía unilateral en los casos en los que la localización preoperatoria es incierta. Esto podría ser especialmente útil en los casos de reintervenciones.

Por último, otra utilidad de la PTHio sería la de analizar muestras de aspirado de nódulos en quirófano cuando hay dudas diagnósticas entre paratiroides y nódulos tiroideos.

No hay evidencia ni consenso acerca de la utilidad de la PTHio en el tratamiento del HPTP hereditario (MEN 1, MEN 2A, MEN 4, HPTP familiar aislado, síndrome de hiperparatiroidismo y tumor mandibular, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, HPTP moderado autosómico dominante o HPTP severo neonatal).

Cuando las pruebas de localización no son concordantes o hay solo una prueba positiva, se puede optar por la EB o por la cirugía selectiva con PTHio.

La PTHio puede ser útil en reintervenciones para evitar complicaciones posoperatorias.

Técnica

La PTH es un polipéptido de 84 aa con una vida media de 2-4 minutos. Hay una gran heterogeneidad de los péptidos circulantes: activos (PTH entera, amino-PTH) e inactivos (N truncadas, fragmentos C-terminales). La mayoría de los aparatos disponibles en los hospitales usan métodos de segunda generación automatizados que miden PTH intacta (formas activas y N truncadas). En un sujeto sano, la PTH intacta equivale al 20 % de los péptidos circulantes y en insuficiencia renal crónica (IRC) al 5 %. Cada método tiene un fabricante distinto, utiliza diferentes reactivos y trazadores y tiene intervalos de referencia no comparables entre sí.

La PTHio ofrece información funcional en tiempo real durante la paratiroidectomía y predice los valores posoperatorios de la calcemia pero no de la PTH.

El tiempo medio de respuesta de la prueba es de 30 minutos, aunque puede variar desde los 15 (con análisis en el quirófano) a los 60 minutos cuando hay dificultades de transporte o comunicación, según los centros.

La causa más frecuente de fallo en la cirugía de HPTP es la inexperiencia del cirujano en la localización de glándulas patológicas en casos difíciles.

La PTHio ofrece información funcional en tiempo real durante la paratiroidectomía y predice los valores posoperatorios de la calcemia (que determinan la curación) pero no de la PTH.

Una limitación de la técnica es el tiempo de respuesta, que es la suma del transporte de las muestras, la preparación de la muestra con centrifugado (9 minutos) y el tiempo de incubación. En los últimos años se ha conseguido reducir los tiempos de incubación (aumentando la temperatura, agitación, cambiando volúmenes de muestra y reactivos) a 10-12 minutos.

El análisis de las muestras en el laboratorio central no supone un aumento significativo de los costes, si bien el tiempo mínimo requerido sería de unos 30 minutos (y puede aumentar más según distancias y medios de transporte de cada centro hasta los 60 minutos). Existen aparatos portátiles (*point of care*) que, aunque son más caros y requieren más dedicación del personal de laboratorio, analizan las muestras dentro de quirófano y el tiempo de respuesta es de unos 15 minutos. Estos pueden ser interesantes en hospitales con gran distancia del quirófano al laboratorio o dificultades de comunicación con el equipo quirúrgico.

Existen diferentes criterios de interpretación de los resultados. Los criterios de Miami son los más usados y requieren la toma de cuatro muestras en tubos de hemograma (basal preincisión, preexcisión antes de ligar el pedículo, 5 y 10 minutos tras la excisión). Se exige un descenso adecuado mínimo del 50 % a los 10 minutos con respecto al máximo (preincisión o preexcisión, ya que esta última puede haberse elevado por la manipulación de la glándula). Dichos criterios ofrecen una seguridad diagnóstica en la predicción de la normalización posoperatoria de la calcemia del 97 % (sensibilidad 97 %, especificidad 96 %, valor predictivo positivo 99 %, valor predictivo negativo 88 %). Con estos criterios, las tasas de fallo de la PTHio son de aproximadamente 3 % falso positivo (FP) y 1 % falso negativo (FN), que provocarían algún caso de recurrencia o de exploración bilateral innecesaria, respectivamente. Normalmente, los FP estarían en relación con dobles adenomas (si se extirpa primero uno dominante que provoque un descenso de PTH importante) y es más frecuente cuando el descenso de PTHio es del 50-60 %. Los FN se han relacionado con la manipulación del adenoma.

Existen otros criterios más estrictos, como los de Viena, Halle, Roma o Charleston, que tendrían de referencia descensos de PTH por debajo de los niveles basales, < 35 mg/dl, hasta niveles normales o mayores del 65 % en diferentes momentos tras la resección. Estos tendrían una menor tasa de falsos positivos y una mayor de falsos negativos, detectando

algo mejor la EMG, pero prediciendo algo peor la tasa de curación y causando más EB innecesarias.

Hay que tener en cuenta, además, que la causa más frecuente de fallo de la cirugía es el propio cirujano en la localización de las glándulas patológicas en casos difíciles (ectópicas, intratiroideas, microadenomas con < 200 mg) y aunque la PTHio te avise de que hay más glándulas patológicas, si el cirujano no las encuentra por inexperiencia, la técnica habrá sido inútil.

Entre los errores más comunes en la realización de la técnica, se encuentra la utilización de los niveles preoperatorios como basales (hay que extraer una muestra preincisión) y no usar sangre periférica (en la yugular interna la PTH podría ser más alta y el descenso más lento). La muestra preexcisión se debe tomar justo antes de ligar el pedículo de la glándula. Si a los 10 minutos no se cumplen los criterios de Miami, se recomienda tomar una nueva muestra a los 20 minutos antes de realizar una exploración bilateral para evitar la posible influencia de la manipulación de la glándula.

La muestra preexcisión se debe tomar justo antes de ligar el pedículo de la glándula.

Cuando se toma la muestra de las yugulares internas, se recomienda tomarla en la parte más caudal y con control ecográfico y se mide el gradiente entre ambos lados, así como una muestra de sangre periférica.

Coan y cols. han calculado que la PTH en líquido del aspirado en el diagnóstico diferencial de nódulos en quirófano debe ser al menos 1,5 veces mayor que la PTH sérica basal para confirmar tejido paratiroideo.

OTRAS MEDIDAS PREDICTIVAS DE ENFERMEDAD MULTIGLANDULAR

Se ha intentado predecir preoperatoria o intraoperatoriamente la posibilidad de EMG con diferentes escalas y modelos que tienen en cuenta los niveles de calcio y PTH que no se han llegado a generalizar.

Kebebew en 2006 describió una escala en la que puntúan el calcio total preoperatorio > 12 mg/dl, la PTH > 2 veces por encima de los niveles normales, ecografía y MIBI sugerentes de adenoma y concordancia entre ambos resultados. Cuando la puntuación fue mayor o igual a 3, el valor predictivo positivo para predecir adenoma fue del 100 % y en estos casos no sería necesario el apoyo de la PTHio.

Chen propuso en 2013 el índice de Wisconsin (producto entre calcio y PTH preoperatorios) y según nos encontramos en una de las tres categorías (< 800 baja, 801-1600 media, > 1600 alta) y dependiendo del peso de la glándula extirpada, se podría predecir la posibilidad de EMG y podría ayudar a decidir si se espera al resultado de la PTHio o se procede a una EB.

Udelsman, desde la Universidad de Yale, diseñó en 2014 un *software* confeccionado tras el análisis de gran cantidad de curvas de PTH. Este modelo matemático permitiría generar en tiempo real una predicción intraoperatoria de EMG según las cifras de PTH tras la resección.

CALCEMIA Y HORMONA PARATIROIDEA POSOPERATORIA

Después de la cirugía, se puede comprobar la calcemia antes del alta hospitalaria. No se aconseja de forma rutinaria la medición de PTH en el posoperatorio inmediato en caso de normocalcemia.

Se recomienda seguimiento mínimo de 6 meses tras la paratiroidectomía con niveles de calcio y PTH; el seguimiento será más estrecho en pacientes en los que el descenso de la PTH fue adecuado en quirófano pero las cifras finales eran mayores de 40 pg/ml.

Se recomienda seguimiento mínimo de 6 meses tras la paratiroidectomía con niveles de calcio y PTH.

Tras una cirugía curativa (con normocalcemia), los niveles de PTH durante el seguimiento pueden estar elevados hasta en el 30 % de los casos sin asociarse a recidiva de la enfermedad. Esto podría deberse a un déficit de vitamina D y a otras causas de HPT secundario. Sin embargo, siempre hay que descartar una persistencia de la enfermedad.

En HPT normocalcémico los criterios de cura incluyen niveles normales de calcio y PTH durante más de 6 meses tras la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

- Barczynski M, Golkowski F, Nawrot I. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surg.* 2015;4(1):36-43.
- Carneiro-Pla D. Contemporary and practical uses of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Endocr Pract.* 2011;17(Suppl 1):44-53.
- Claflin J, Dhir NM, Espinosa AG, Antunez MS, Cohen PG, Gauger BS, et al. Intraoperative parathyroid hormone levels \leq 40 pg/ml are associated with the lowest persistence rates after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2019;166(1):50-4.
- Coan KE, Yen TW, Carr AA, Bullock M, Colon-Franco JM, Evans DB, et al. Intraoperative ex vivo parathyroid aspiration: a point of care test to confirm parathyroid tissue. *Surgery.* 2016;160(4):850-7.
- Jinij M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond P. Focused vesus bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1924-34.
- Lebastchi AH, Aruny JE. Real-time super selective venous sampling in remedial parathyroid surgery. *J Am Coll Surg.* 2015;220(6):994-1000.
- Mihai R, Sitges-Serra A. Multigland primary hyperparathyroidism-frequently considered, seldom encountered. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400:863-6.
- Ogilvie JB, Clark OH. Parathyroid surgery: we still need traditional and selective approaches. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(6):566-9.
- Trinh G, Rettig E, Noureldine SI, Russell JO, Agrawal N, Mathur A, et al. Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism and the impact of intraoperative parathyroid hormone testing on outcome. *Otolaringol Head Neck Surg.* 2018;159(4):630-7.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-68.

Cirugía tiroidea y paratiroidea en régimen ambulatorio

J. L. Porrero Carro

Introducción

**Criterios de selección en cirugía tiroidea
y paratiroidea**

Técnica anestésica y quirúrgica

Posoperatorio y sus complicaciones

Hemorragia posoperatoria

Hipocalcemia

Lesión recurrential

Criterios de alta

INTRODUCCIÓN

La cirugía mayor ambulatoria (CMA) es eficaz y segura, y existen múltiples procedimientos quirúrgicos que podemos realizar, algunos de ellos ya muy asentados y otros que comienzan a incorporarse en estos últimos años, sin embargo, en el caso de la cirugía endocrina no parece que sea tan ampliamente aceptada.

La razón por la cual la incorporación a la CMA de este tipo de cirugía no se ha generalizado son las posibles complicaciones asociadas a estos procedimientos, sobre todo, la hemorragia y la hipocalcemia posoperatoria, ambas potencialmente graves para el paciente.

La hemorragia y la hipocalcemia posoperatoria pueden ser potencialmente graves para el paciente.

No obstante, con unos criterios estrictos, en unidades acreditadas y ante unas condiciones controladas, desde hace unos años, la cirugía endocrina parece que comienza a tener un sitio en la CMA y ha demostrado que se puede realizar sin

poner en riesgo la seguridad del paciente. En nuestro país permanece la controversia en la mayoría de los centros que realizan cirugía tiroidea y paratiroidea, y el ingreso clásico es lo más extendido.

CRITERIOS DE SELECCIÓN EN CIRUGÍA TIROIDEA Y PARATIROIDEA

La CMA nace en España en los años noventa con protocolos de funcionamiento basados en la evidencia científica. Con el paso de los años, el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y los avances en anestesiología han permitido ampliar los procedimientos y el tipo de paciente, pero existen unos criterios generales de selección en CMA que debemos conocer:

- *Criterios sociofamiliares:* el paciente y la familia deben entender y aceptar perfectamente las condiciones de la CMA (acompañamiento de un adulto durante las 24-48 horas tras el procedimiento; domicilio con unas condiciones mínimas de habitabilidad y confort, y tiempo máximo de 60 minutos desde domicilio al hospital).
- *Criterios médicos:* riesgo anestésico ASA I, II y III estable.
- *Criterios quirúrgicos:* contemplar la complejidad quirúrgica del procedimiento; tiempo quirúrgico limitado (90 minutos con anestesia general); procedimientos que no requieran transfusión sanguínea; no precisar posoperatorios complejos; tolerancia oral y deambulación precoz, y dolor posoperatorio controlado con analgesia oral.

El paciente y la familia entienden y aceptan las condiciones de la CMA.

La CMA en cirugía endocrina no es válida para todos los pacientes y debe cumplir, además de las condiciones generales expuestas anteriormente, unos criterios relacionados con el procedimiento:

- La anticoagulación en CMA es un criterio que se ha de tener en cuenta para la inclusión de pacientes, pero en este tipo de cirugía todavía adquiere mayor importancia y se convierte en un criterio de exclusión.

- Patología tiroidea unilateral o bilateral sin datos de hiperfunción o sospecha de malignidad.
- No deben tratarse bocios de gran tamaño ni endotorácicos.
- Ausencia de antecedentes de cirugía cervical previa que implique o no al nervio laríngeo recurrente.
- Antecedentes de irradiación cervical previa.
- Sospecha de adenoma de paratiroides mediastínico o hiperparatiroidismo secundario.
- Sospecha analítica de hipocalcemia posoperatoria por hueso hambriento.

La sospecha de malignidad, hiperfunción tiroidea, cirugía o irradiación cervical previa y anticoagulación contraindican la CMA.

En la tabla 19.1 se presentan los factores excluyentes de la cirugía tiroidea y paratiroidea en CMA:

TABLA 19.1 FACTORES EXCLUYENTES DE LA CIRUGÍA TIROIDEA Y PARATIROIDEA EN CMA		
Crterios médicos	Crterios socioeconómicos	Crterios quirúrgicos
Enfermedad cardiaca o respiratoria descompensada	Falta de soporte familiar	Bocio de gran tamaño
Diálisis	Gran distancia de su domicilio al hospital	Bocio endotorácico
Uso de anticoagulantes	Falta de transporte para el traslado	Patología tiroidea tumoral
Convulsiones	Imposibilidad para entender las normas	Dificultad de hemostasia
Ansiedad grave	Preferencias del paciente	Hiperfunción tiroidea
Síndrome de apnea obstructiva del sueño		
Pérdida de audición		
Incapacidad visual		
Incapacidad mental		
Embarazo		

En cuanto a los estudios preoperatorios, deben ser los mismos en aquellos pacientes con ingreso que en los derivados a la CMA.

TÉCNICA ANESTÉSICA Y QUIRÚRGICA

En los últimos años, desde el punto de vista anestésico, gracias a nuevos fármacos de rápida metabolización como el propofol y los mórnicos de rápida eliminación, se ha conseguido mejorar y dar más seguridad en el posoperatorio a

La profilaxis antiemética en la anestesia general es fundamental para disminuir las posibles complicaciones de la cirugía tiroidea y paratiroidea.

este tipo de pacientes, ya que existe una menor incidencia de náuseas y vómitos.

La técnica anestésica más utilizada es la anestesia general, al menos en nuestro medio, con profilaxis antiemética mediante dexametasona a dosis de 4 mg u 8 mg en la inducción. Existen centros en los que se complementa la anestesia general con un bloqueo del plexo cervical superficial o profundo (debe practicarse bilateralmente y es suficiente incluir las raíces C2 y C3) para disminuir el dolor y el consumo intraoperatorio y posoperatorio de analgésicos. Y,

al igual que en otros procedimientos quirúrgicos, la infiltración con anestésico local por planos de la herida quirúrgica es muy útil como prevención del dolor posoperatorio.

La anestesia locorregional, que evita la intubación orotraqueal, es una práctica más habitual en otros países.

Las indicaciones, según las guías, de CMA son:

- Hemitiroidectomía.
- Tiroidectomía subtotal o total.
- Adenomas paratiroideos únicos.
- Casos seleccionados de exploración bilateral o hiperplasias paratiroideas.

En CMA se debe respetar la programación a primera hora de la mañana para que el paciente pueda cumplir los criterios de alta el mismo día; siempre se recomienda una estancia mínima de 6-8 horas que coincide con el periodo de tiempo en el que se ponen de manifiesto la mayoría de las posibles complicaciones.

La técnica quirúrgica en CMA no difiere de la técnica quirúrgica en cirugía con ingreso clásico, meticulosa en ambos casos. Los drenajes se deben retirar antes del alta o no utilizarlos; este es un tema que también está presente en la cirugía con ingreso, ya que hay centros que los siguen utilizando y otros que no.

POSOPERATORIO Y SUS COMPLICACIONES

Los pacientes intervenidos de tiroides o paratiroides deben pasar a reanimación para ser monitorizados en las horas posteriores a la cirugía. Las náuseas, los vómitos y la tensión arterial elevada se deben prevenir con tratamiento adecuado, como se ha explicado previamente, para evitar complicaciones importantes. La herida quirúrgica y los drenajes, si los tiene, se deben someter a una vigilancia estrecha durante las horas que se encuentre hospitalizado.

A las 2 horas de la cirugía el paciente puede incorporarse y comenzar la ingesta de líquidos para posteriormente progresar con la dieta si no aparecen náuseas y/o vómitos; y a las 4 horas tras la intervención, el paciente puede deambular acompañado de un familiar.

En un posoperatorio sin complicaciones estos son los pasos a seguir, pero el hecho de que la cirugía de tiroides y paratiroides no termine de desarrollarse en régimen ambulatorio es por

Es fundamental extremar la precaución con las náuseas, vómitos y tensión arterial elevada en el posoperatorio.

las temidas complicaciones, en centros de mucha experiencia no son muy frecuentes, pero existen y son realmente graves para el paciente. Las más importantes son la hemorragia, la hipocalcemia y la lesión recurrencial.

Hemorragia posoperatoria

Es una complicación potencialmente grave y temible, que pone en peligro la vida del paciente. Aparece en un 0,5-2 % de las tiroidectomías. Suele ocurrir en las 6-8 primeras horas de la cirugía, pero no siempre es así: un 50 % de las hemorragias posoperatorias se relaciona con un esfuerzo brusco causado por la extubación o las náuseas y vómitos en las 6 primeras horas, un 30-40 % de los casos entre las 7 y 24 horas posoperatorias y un 15 % en el segundo día de la intervención. La mayoría de las veces está en relación con

factores de riesgo como bocios hiperfuncionantes, de gran tamaño o cirugía oncológica que no cumplen criterios de CMA, pero no son el 100 % de las hemorragias posoperatorias, también existen otros factores que no podemos controlar. La hemostasia meticulosa durante la cirugía es un punto muy importante para reducir la posibilidad del hematoma cervical; en la actualidad se utilizan diferentes sistemas para la hemostasia quirúrgica, como ligadura de los vasos, colocación de clips, sistemas de energía y colocación de hemostáticos en la celda tiroidea una vez extraída la pieza quirúrgica. También la ayuda del anestesiólogo con maniobras de Valsalva antes de comenzar el cierre para comprobar que no existe hemorragia.

Y por supuesto, ante un hematoma sofocante como emergencia médica, se debe avisar al cirujano y al anestesiólogo y tener en la unidad al personal de enfermería con experiencia en estos casos porque la sospecha precoz y el tratamiento inmediato salvan la vida del paciente.

La hemorragia posoperatoria aparece entre las primeras 6-8 horas y es una complicación que pone en peligro la vida del paciente.

Hipocalcemia

Es la complicación más frecuente cuando realizamos este tipo de cirugías. En la bibliografía aparece de forma transitoria en el 10-30 % de los casos y definitiva en menos del 3 %. La patogenia de la hipocalcemia es multifactorial, pero depende mucho del tipo de patología y de la experiencia del equipo quirúrgico. Las cifras de calcio sérico más bajas aparecen a las 48-72 horas tras la tiroidectomía.

Generalmente a los pacientes intervenidos con ingreso clásico se les determina la calcemia y el valor de hormona paratiroidea (PTH) a la mañana siguiente de la cirugía y se les realiza el signo de Trousseau por turno de enfermería. Dependiendo de las cifras de calcio y PTH, se toman decisiones de alta en 24-48 horas o más tiempo si el paciente lo requiere. Por otro lado, la hipocalcemia con clínica de parestesias u hormigueos que pueden desarrollar una tetania aparece a las 24-48 horas de la cirugía, situación que debe explicarse al paciente porque es una sensación desagradable, al igual que peligrosa.

La determinación en sangre de PTH disminuye la necesidad de calcio intravenoso y/o reingresos para controlar la hipocalcemia sintomática.

En la CMA se valorarán varios puntos, el nivel de vitamina D antes de la intervención (estudio preoperatorio) debe ser normal, ya que los niveles bajos de vitamina D van asociados a hipocalcemia sintomática y retraso del alta. Por otro lado, realizar una PTH en sangre posoperatoria para iniciar la ingesta de calcio oral y suplemento de vitamina D, si fuese necesario, disminuye la necesidad de calcio intravenoso en el posoperatorio y/o reingreso hospitalario para controlar la hipocalcemia sintomática. El mantenimiento posterior del calcio oral y/o vitamina D se estudia de forma ambulatoria mediante analítica y clínica del paciente.

Los protocolos de CMA para cirugía tiroidea y paratiroidea incluyen una técnica quirúrgica meticulosa, al igual que en la cirugía con ingreso, y la determinación sistemática de PTH posoperatoria como factor predictor de hipocalcemia temprana.

Lesión recurrencial

Es una complicación temida por los cirujanos endocrinos, que oscila entre un 0,5-3 % de las tiroidectomías. La clínica que presentan los pacientes depende del tipo de lesión causada y de si es unilateral o bilateral, desde disfonía transitoria que el paciente recupera hasta asfixia que precisa traqueotomía. La parálisis bilateral suele aparecer en el momento de la extubación, y realmente es la que pone en riesgo la ambulatorización de este tipo de cirugías. Las intervenciones con más riesgo para este tipo de complicación no están incluidas en programas de CMA, como son los grandes bocios hiperfuncionantes, la cirugía oncológica y los bocios endotorácicos; sin embargo, aunque son los de más riesgo, cualquier cirugía tiroidea o paratiroidea tiene posibilidad de lesión del nervio recurrente. El *gold standard* para no lesionar el nervio laríngeo recurrente sigue siendo des-techarlo y visualizarlo durante la cirugía, pero nuevos estudios y, cada vez más grupos de cirujanos expertos, incluyen la neuromonitorización intraoperatoria del nervio en sus intervenciones.

CRITERIOS DE ALTA

El paciente en el momento en el que abandona el hospital debe estar convencido e informado de su tratamiento y de las recomendaciones que debe seguir en su domicilio, cumplir los criterios generales de CMA, así como la posibilidad de disponer de un teléfono con el que contactar en caso de duda. Debe recibir la información de forma oral y escrita, y cumplir criterios estrictos de alta del paciente (Tabla 19.2) para garantizar su seguridad.

Lo más importante es la seguridad del paciente en el momento del alta hospitalaria.

En los casos de tiroidectomía total o totalización de la tiroidectomía, la sustitución hormonal se puede iniciar a las 24 horas de la intervención y se le proporciona por escrito al paciente junto con las recomendaciones del alta.

TABLA 19.2
CRITERIOS PARA SER DADO DE ALTA

Estabilidad hemodinámica del paciente
Ausencia de hematoma cervical o sospecha de su existencia
Ausencia de signos respiratorios de alarma
Ausencia de clínica de hipocalcemia
Buena tolerancia oral
Deambulación normal
Capacidad para funciones básicas de la vida cotidiana

La profilaxis de la hipocalcemia, previamente explicada, o tratamiento de la hipocalcemia si aparecen síntomas en su domicilio con dos comprimidos de calcio de 500 mg y repetir cada 6-8 horas junto a 0,5 de calcitriol cada 12-24 horas. Es muy importante que el paciente que acepte el régimen de CMA esté perfectamente informado de todo el proceso y cumpla de forma estricta los criterios explicados.

BIBLIOGRAFÍA

- Ayala MA, Yencha MW. Outpatient Thyroid Surgery in a Low-Surgical Volume Hospital. *World J Surg.* 2015 Sep;39(9):2253-8.
- Cozzaglio L, Zuccarelli A, Quagliuolo V. Financial benefit in outpatient thyroid surgery. *J Endocrinol Invest.* 2019 Jul;42(7):867-8.
- Doran HE, Palazzo F. Ambulatory thyroid surgery: do the risks overcome the benefits? *Presse Med.* 2014 Mar;43(3):291-6.
- Kiernan CM, Schlegel C, Isom C, Kavalukas S, Peters MF, Solórzano CC. Ambulatory bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: is it safe? *Am J Surg.* 2016 Oct;212(4):722-7.
- Mayhew D, Sahgal N, Khirwadkar R, Hunter JM, Banerjee A. Analgesic efficacy of bilateral superficial cervical plexus block for thyroid surgery: meta-analysis and systematic review. *Br J Anaesth.* 2018 Feb;120(2):241-51.
- Philippe JB, Riou J, Lemoult A, Sarfati-Lebreton M, Hamy A, Mucci S. Feasibility criteria for total thyroidectomy in outpatient surgery. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019 Nov;80(5-6):286-92.
- Porrero Carro JL, Porrero Guerrero B. Cirugía Mayor Ambulatoria. Eficiencia en la asistencia sanitaria. Morales García D. Cirugía mayor ambulatoria en cirugía general y digestiva: endocrinología. Madrid: Win2win Worldwide; 2015. p. 414-29.
- Reinhart HA, Snyder SK, Stafford SV, Wagner VE, Graham CW, Bortz MD, et al. Same day discharge after thyroidectomy is safe and effective. *Surgery.* 2018 Oct;164(4):887-94.
- Snyder SK, Hamid KS, Roberson CR, Rai SS, Bossen AC, Luh JH, et al. Outpatient thyroidectomy is safe and reasonable: experience with more than 1,000 planned outpatient procedures. *J Am Coll Surg.* 2010 May;210(5):575-82, 582-4.
- Tuggle CT, Roman S, Udelsman R, Sosa JA. Same-day thyroidectomy: a review of practice patterns and outcomes for 1,168 procedures in New York State. *Ann Surg Oncol.* 2011 Apr;18(4):1035-40.

Sección III
Suprarrenales

Incidentaloma suprarrenal

J. M. Villar del Moral

Introducción

Definición, prevalencia y sustrato histopatológico.

Incidentaloma bilateral

¿Cuáles son los objetivos básicos en su diagnóstico y tratamiento?

¿Qué no debemos pasar por alto en su evaluación clínica?

¿Qué estudio hormonal se debe solicitar ante un incidentaloma adrenal?

¿Qué técnicas de imagen se deberían realizar?

¿Hay que biopsiar los incidentalomas suprarrenales?

¿Cuáles son las indicaciones quirúrgicas?

¿Cuál es el abordaje quirúrgico más apropiado?

¿Debe realizarse seguimiento de los incidentalomas no operados?

¿Cuál es el impacto de un incidentaloma no intervenido sobre la salud del paciente?

INTRODUCCIÓN

El amplio uso de las técnicas de imagen torácica y abdominal ha derivado en un frecuente diagnóstico de incidentalomas suprarrenales (IS). En este capítulo se hará una puesta al día en torno a su prevalencia, su posible sustrato histopatológico y los objetivos básicos en su diagnóstico y tratamiento. Estos pasan por remitir a tratamiento quirúrgico a los pacientes portadores de lesiones hormonalmente activas, o con sospecha de malignidad en las pruebas de imagen. Se hará énfasis en los estudios de laboratorio e imagen que se deben realizar, cuyos resultados definirán la existencia o no de indicación quirúrgica. Se analizarán también las vías de abordaje quirúrgico de elección. Por último, se discutirá la necesidad o no de seguimiento para los pacientes sin indicación quirúrgica, así como el impacto que para la salud de dichos enfermos puede tener el IS.

Incidentaloma es cualquier lesión adrenal no sospechada y clínicamente silente, descubierta casualmente mediante técnicas de imagen. Pueden ser benignos o malignos, hormonalmente activos o inactivos, y unilaterales o bilaterales. El más frecuente es el adenoma cortical no funcionante unilateral.

DEFINICIÓN, PREVALENCIA Y SUSTRATO HISTOPATOLÓGICO. INCIDENTALOMA BILATERAL

El IS se define como cualquier lesión adrenal no sospechada y clínicamente silente, descubierta casualmente mediante técnicas de imagen. Se considera que su tamaño mínimo debe ser de 1 cm de diámetro. Con la resolución actual de la tomografía axial computadorizada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM), en torno al 4 % de las exploraciones torácicas y abdominales detectarán un IS en pacientes de edad adulta. Dicha cifra superará el 10 % en los ancianos.

Las lesiones adrenales pueden clasificarse en benignas y malignas, hormonalmente activas o inactivas, y unilaterales o bilaterales (Tabla 20.1). La mayoría son lesiones no funcionantes y la más frecuente es el adenoma cortical, con una mediana en las series consultadas del 75 %. Entre las lesiones funcionantes benignas más prevalentes se incluyen el adenoma productor de cortisol (sobre un 12 %) y el feocromocitoma (en torno a un 7 %). Las lesiones malignas más frecuentes son el carcinoma adrenocortical (funcionante o no, en torno a un 8 % de casos) y las metástasis adrenales (lesión no funcionante, con una mediana en las publicaciones del 5 %).

Un 10-15 % de los casos de IS son bilaterales. Entre las situaciones que los generan se incluyen infecciones micóticas o tuberculosas, hemorragias, metástasis, linfoma, feocromocitoma (frecuentemente asociados a síndrome de neoplasia endocrina múltiple –MEN 2A–), enfermedad de Cushing, tumores de corteza adrenal dependientes de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), e hiperplasia adrenal congénita. En casos de infección, hemorragia o linfoma, es importante descartar precozmente la presencia de una posible insuficiencia suprarrenal asociada.

TABLA 20.1
**SUSTRATO HISTOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES QUE CAUSAN
 INCIDENTALOMA SUPRARRENAL**

<i>Tumores malignos</i>	<i>Lesiones benignas</i>
<i>1. Tumores hormonalmente activos</i>	
Carcinoma adrenocortical	Adenoma secretor de cortisol, aldosterona o andrógenos
Feocromocitoma maligno	Feocromocitoma
	Hiperplasia adrenal micronodular y macronodular*
	Hiperplasia adrenal congénita*
<i>2. Lesiones hormonalmente inactivas</i>	
Carcinoma adrenocortical	Adenoma no secretor
Metástasis adrenales*	Otros tumores benignos: hemangioma, mielolipoma
Linfoma adrenal	Tumores inflamatorios: tuberculoma*
	Granulomas (sarcoidosis)*
	Otros: quistes, hematomas
*Lesiones frecuentemente bilaterales. Modificado de Bednarczuk T, et al, 2016.	

¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS BÁSICOS EN SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO?

En primer lugar, diagnosticar y no pasar por alto ningún caso de carcinoma de corteza suprarrenal. Es un tumor maligno infrecuente, con una alta propensión a provocar invasión local y metástasis a distancia. Su pronóstico es malo, con una supervivencia a los 5 años del diagnóstico inferior al 50 % de forma global, por lo que su detección precoz y tratamiento quirúrgico radical son cruciales.

En segundo lugar, el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de todos los tumores hormonalmente activos. El fracaso en el diagnóstico de tumores productores de aldosterona, cortisol o catecolaminas puede conducir a complicaciones que amenacen la vida del paciente, o a deteriorar progresivamente su calidad de vida a través de la aparición de serias comorbilidades.

En su evaluación, el objetivo básico es no pasar por alto ningún caso de neoplasia maligna (carcinoma de corteza suprarrenal, metástasis) ni de tumores hormonalmente activos (feocromocitoma, adenoma productor de cortisol, aldosterona u hormonas sexuales).

¿QUÉ NO DEBEMOS PASAR POR ALTO EN SU EVALUACIÓN CLÍNICA?

Ante cualquier IS, debe realizarse una correcta valoración clínica. Debe descartarse una afectación familiar, como la que ocurre en casos de feocromocitoma asociado a síndromes MEN 2A y MEN 2B, enfermedad de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis de tipo I, síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario, etc. También pueden existir antecedentes familiares en el carcinoma suprarrenal (síndrome de Li-Fraumeni).

En los antecedentes familiares hay que investigar tumores endocrinos hereditarios. En los personales, síndrome metabólico, HTA e historia oncológica.

Los antecedentes personales son importantes respecto a la posible historia oncológica del enfermo (que aumentaría la sospecha de metástasis suprarrenal), la presencia de síndrome metabólico, hipertensión arterial y eventos cardiovasculares previos.

La anamnesis y exploración clínica deben ir dirigidas a detectar o descartar los síntomas y signos derivados de hiperfunción endocrina o una neoplasia maligna. Podemos encontrar pérdidas o incrementos de peso, cambios de hábito corporal (obesidad, feminización, virilización), hipertensión arterial, clínica derivada de la existencia de hipopotasemia o sugestiva del exceso de catecolaminas. Un IS con fenotipo sospechoso de malignidad nos obliga a investigar posibles síntomas y signos derivados de un posible tumor primario que cause metástasis suprarrenal (pulmonar, colónico, renal, mamario, cutáneo, etc.).

¿QUÉ ESTUDIO HORMONAL SE DEBE SOLICITAR ANTE UN INCIDENTALOMA ADRENAL?

Independientemente del contexto clínico y del aspecto del nódulo en las técnicas de imagen (salvo ante un mielolipoma adrenal), en todos los pacientes con un IS debería descartarse tanto un hipercortisolismo como un feocromocitoma. Los estudios para descartar hiperaldosteronismo no tienen utilidad fuera del contexto de hipertensión y/o hipocaliemia no achacable a otra condición.

Para el diagnóstico de hipercortisolismo, el cribado básico incluye el test de supresión nocturna con 1 µg de dexametasona. Una concentración de cortisol a la mañana siguiente de menos de 1,8 µg/dl (50 nmol/l) excluye hipercortisolismo, con una sensibilidad mayor del 95 % y una especificidad del 80 %. Por otro lado, cifras de cortisol superiores a 5 µg/dl (140 nmol/l) son diagnósticas de síndrome de Cushing, con una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 95 %. La situación intermedia incluye a un grupo de lesiones con una posible secreción autónoma de cortisol. No obstante, en el diagnóstico de incidentaloma, y considerando minimizar el número de pacientes con síndrome de Cushing subclínico que puedan quedar sin una potencial valoración quirúrgica, puede resultar más útil un punto de corte de 3,4 µg/dl (94 nmol/l), que aportaría un 97 % de sensibilidad y un 88 % de especificidad en el diagnóstico.

Como alternativa, se puede considerar el estudio del cortisol libre urinario. Una excreción 1,5 veces superior al límite superior de la normalidad para un laborato-

rio dado indicará el diagnóstico de síndrome de Cushing. Si los resultados de estos estudios de cribado fueran anormales, debe confirmarse el diagnóstico y establecer la etiología del hipercortisolismo (ACTH dependiente o independiente).

Los test de cribado recomendados en el feocromocitoma incluyen la medición de metanefrinas fraccionadas en orina, cuya sensibilidad y especificidad dependen del método empleado. Si se hacen con cromatografía líquida de alta resolución, alcanzan el 95 y 86 %, respectivamente. La medición de metanefrinas libres plasmáticas está disponible en menos laboratorios en nuestro país, aunque su sensibilidad y especificidad son mayores (96 y 89 %, respectivamente).

Otro test valioso para descartar feocromocitoma es la determinación de la concentración de cromogranina A plasmática, con una sensibilidad superior al 85 % y una especificidad superior al 90 %. Su inconveniente es que puede tener falsos positivos en casos de tumor neuroendocrino o prostático coexistente, toma de inhibidores de la bomba de protones o gastritis atrófica de tipo A.

Para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, el test de cribado es el cociente aldosterona/renina, basado en la concentración de aldosterona en ng/dl y la actividad de renina plasmática en ng/ml/h. Para el diagnóstico de hiperaldosteronismo, dicho cociente debería ser mayor de 30, y la concentración de aldosterona debería estar por encima de 10-15 ng/dl. Antes de realizarse el test, debe corregirse una posible hipopotasemia, y la medicación antihipertensiva debería ser revisada y eventualmente modificada, evitando los fármacos que alteran el resultado, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, del receptor de la angiotensina, diuréticos y espironolactona.

En caso de datos clínicos o de pruebas de imágenes sugestivas de carcinoma suprarrenal, se deberían determinar precursores de andrógenos: sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), androstendiona y 17-OH progesterona. Además, testosterona en mujeres, y estradiol en hombres y mujeres posmenopáusicas.

En casos de IS bilateral, se debería testar, por otro lado, la 17-OH progesterona para excluir hiperplasia adrenal congénita, y descartar una insuficiencia suprarrenal si la clínica o las pruebas de imagen sugirieran enfermedad infiltrativa o hemorragia bilateral.

Hay que hacer estudio hormonal para descartar síndrome de Cushing (test de supresión nocturna con 1 µg de dexametasona) y feocromocitoma (metanefrinas fraccionadas en orina o libres en plasma). Ante HTA o hipocalcemia, se debe descartar hiperaldosteronismo primario mediante cociente de aldosterona/renina.

¿QUÉ TÉCNICAS DE IMAGEN SE DEBERÍAN REALIZAR?

Su objetivo fundamental es discriminar entre adenomas y “no adenomas”, para posteriormente poner sobre la pista de un posible feocromocitoma, carcinoma o metástasis adrenal. Las técnicas de imagen básicas incluyen:

- *TC adrenal de alta resolución sin contraste intravenoso (CIV)*, con cortes de 3 mm. Es la primera técnica a solicitar por su bajo coste, corta duración y por no necesitar medio de contraste. Permite definir determinadas características

La TC de alta resolución sin CIV es la primera exploración a solicitar. En pacientes jóvenes, con contraindicaciones al contraste o hallazgos indeterminados en la TC, la alternativa es la RNM adrenal. Otras pruebas incluyen TC con CIV y PET-TC con FDG.

de la lesión, como su tamaño, forma, coeficiente de atenuación de la radiación (en unidades Hounsfield, HU), homogeneidad y presencia o no de áreas necróticas o calcificaciones. Un coeficiente de atenuación menor o igual a +10 HU traduce un alto contenido lipídico en la lesión, que suele corresponder a un adenoma, con una sensibilidad del 71 % y una especificidad del 98 %. En este caso, para lesiones homogéneas y menores de 4 cm de diámetro, no suelen ser necesarias más pruebas de imagen. Si el valor supera los 30 HU, puede sugerir un feocromocitoma, carcinoma o metástasis adrenal. En la “zona gris” intermedia encontraremos ambos grupos de lesiones histopatológicas, y aquí adquiere especial relevancia el adenoma atípico, pobre en lípidos. Por último, lesiones con atenuación menor a -20 HU son característicamente mielolipomas.

- *TC adrenal con CIV*, con cortes de 3 mm. Útil cuando la TC sin contraste IV ofrece resultados ambiguos respecto a la naturaleza de la lesión suprarrenal, su organodependencia o su invasión o no de estructuras vecinas. También permite caracterizar mejor posibles metástasis hepáticas. Se debe valorar especialmente la atenuación de la lesión antes de la inyección del CIV, al minuto y a los 10-15 minutos de dicha inyección, lo que permite estimar el lavado o *washout* de contraste por la lesión.

Los adenomas presentan un lavado rápido (a los 10 minutos, más del 50 % de lavado absoluto o más del 40 % del relativo). Estas cifras son del 60 y 40 % a los 15 minutos, respectivamente. En algunos casos esta técnica permite la discriminación entre adenomas pobres en lípidos y otros tumores adrenales. Los carcinomas o metástasis suprarrenales mantienen elevados coeficientes de atenuación con escaso lavado. El feocromocitoma carece de un comportamiento característico, y hematomas y quistes muestran una típica ausencia de aumento de densidad después de la administración de CIV.

- *RNM suprarrenal*. Generalmente realizada sin CIV, esta técnica se indica ante hallazgos inespecíficos de la TC sin contraste, pacientes menores de 40 años (especialmente niños, adolescentes y mujeres embarazadas), así como ante cualquier contraindicación al CIV (fallo renal, hipertiroidismo o alergias al yodo). Esta técnica es muy sensible (90 %) para el diagnóstico de adenomas pobres en lípidos. La capacidad de discriminación de los tejidos de esta técnica es máxima cuando se utilizan imágenes basadas en el cambio químico (*chemical shift*) que se obtiene bajo determinados parámetros tanto en imágenes en fase como fuera de fase.

En las lesiones con alto contenido lipídico (adenomas, hiperplasia), hay una disminución en la intensidad de la señal (hipointensidad) en imágenes fuera de fase en relación con las imágenes en fase. En lesiones con pobre contenido en lípidos (feocromocitoma, carcinoma o metástasis) no habrá cambio en la intensidad de la señal. El feocromocitoma, en el 70 % de los casos, será hiperintenso respecto al hígado y el bazo en las secuencias potenciadas en T₂, al igual que algunas metástasis adrenales.

- *Ecografía abdominal.* Su principal indicación es la monitorización del tamaño tumoral en el seguimiento, siempre que la lesión sea visible en ultrasonidos.
- *Gammagrafía con I-123 metayodobenzilguanidina (MIBG).* Se realiza ante el diagnóstico de sospecha de feocromocitoma.
- *Tomografía por emisión de positrones (PET)* asociada a TC con F-fluorodesoxiglucosa (FDG). La captación focal adrenal sugiere tumor maligno, aunque puede haber falsos negativos si el tumor primario no muestra avidéz por la glucosa (cáncer renal, tumores mucinosos colorrectales) o en linfomas de bajo grado. En cualquier caso, el uso de esta técnica en pacientes con historia pasada o concomitante de neoplasia maligna extraadrenal está recomendado, y en este contexto podría sustituir a otras técnicas de imagen.
- *Gammagrafía con I-131 yodocolesterol.* Su mayor indicación sería el hiper-cortisolismo no dependiente de ACTH, en pacientes con IS bilateral.

¿HAY QUE BIOPSIAR LOS INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES?

Las indicaciones de la biopsia o toma de citología adrenal son muy limitadas. Solo en pacientes seleccionados con sospecha de metástasis adrenal, linfoma o tuberculosis, y siempre que su resultado pueda cambiar el esquema terapéutico. La sospecha de un feocromocitoma o un carcinoma suprarrenal son contraindicaciones a la biopsia o citología.

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES QUIRÚRGICAS?

Los pacientes con IS, una vez estudiados, deberían ser presentados y discutidos en una sesión multidisciplinar de Patología Endocrina, al menos los que presentan lesiones “no adenoma” en las pruebas de imagen, hiperfunción hormonal o crecimiento significativo durante el seguimiento.

El tratamiento quirúrgico constituye un componente crucial en el manejo de los pacientes con IS. Se debe ofrecer a los enfermos en los que las pruebas de imagen sugieran una lesión maligna (indicación oncológica), o ante lesiones con actividad hormonal confirmada (indicación endocrinológica):

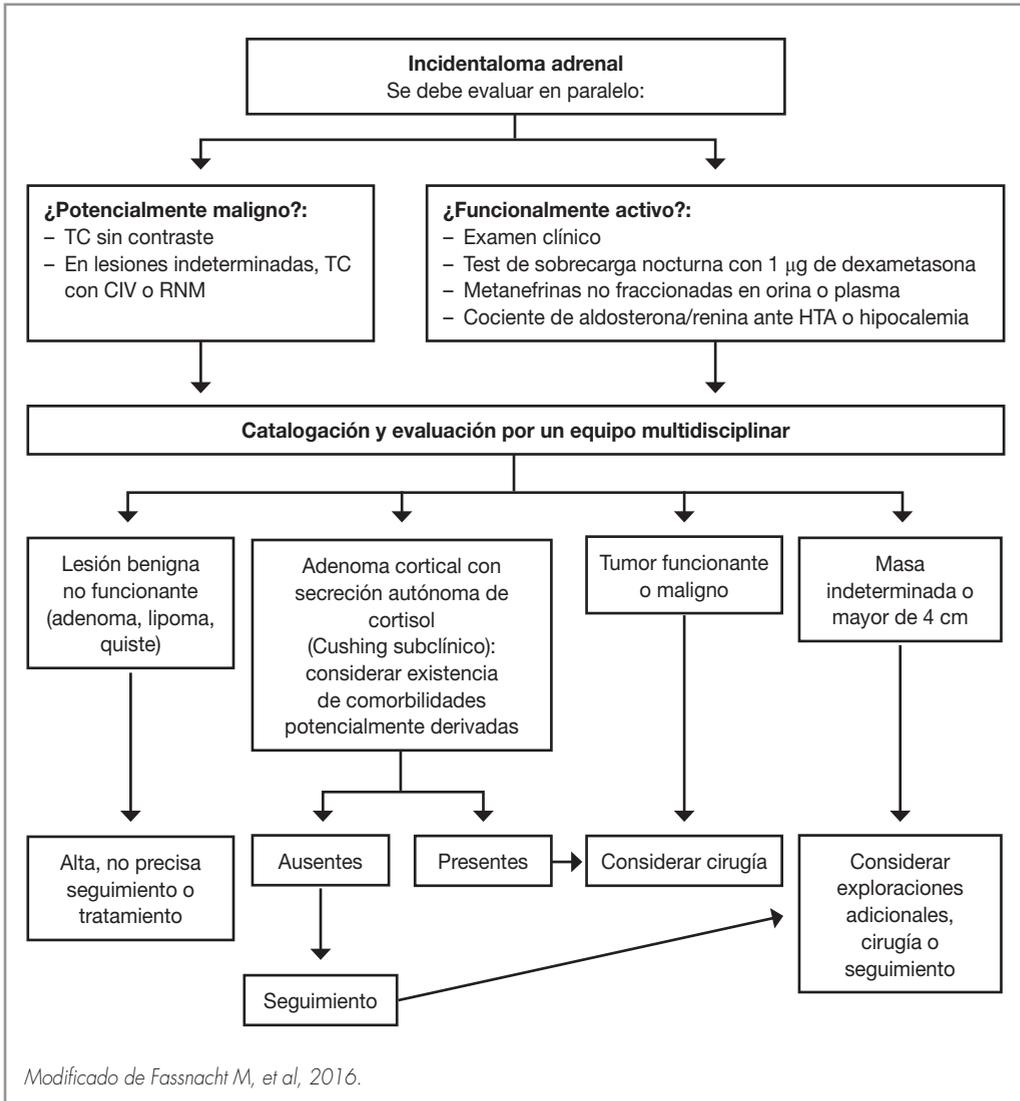
- *Indicaciones oncológicas.* La más importante es una lesión con una imagen radiológica que no se corresponda con un adenoma cortical: densidad superior a 30 HU en TC sin CIV, lavado de medio de contraste menor al 60 % a los 15 minutos tras su inyección, o lesión pobre en lípidos en RNM. Criterios adicionales incluyen el tamaño de la lesión mayor de 4 cm (la proporción de neoplasias

En general, debe ofrecerse tratamiento quirúrgico a los enfermos cuyas pruebas de imagen sugieran una lesión maligna (indicación oncológica), o ante lesiones con actividad hormonal confirmada (indicación endocrinológica).

malignas aumenta exponencialmente con el tamaño tumoral), o un rápido crecimiento.

- *Indicaciones endocrinológicas.* Todos los casos de sospecha de feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario, síndrome de virilización con hipersecreción androgénica o síndrome de Cushing ACTH independiente. En caso de síndrome de Cushing subclínico, la cirugía estaría especialmente indicada en los pacientes más jóvenes, con comorbilidades que puedan agravarse por el exceso de cortisol como hipertensión arterial, diabetes *mellitus* de tipo II, obesidad u osteoporosis.

En la figura 20.1 se presenta un algoritmo de diagnóstico y tratamiento para el manejo de los IS.



Modificado de Fassnacht M, et al, 2016.

Figura 20.1. Algoritmo de manejo del incidentaloma suprarrenal.

En los casos de IS bilateral, cada lesión debería ser evaluada individualmente, con el mismo protocolo de estudio aplicable a los pacientes con IS unilateral. La adrenalectomía bilateral debería evitarse para pacientes con síndrome de Cushing subclínico, aunque podrían plantearse adrenalectomías parciales. En algunos casos podría plantearse una suprarrenalectomía unilateral del lado de la lesión dominante, tras una valoración individualizada de la edad, estado general, grado de hipersecreción, comorbilidades y opinión del paciente.

¿CUÁL ES EL ABORDAJE QUIRÚRGICO MÁS APROPIADO?

La elección debe basarse en la experiencia y habilidades del equipo quirúrgico a cargo, y decidirse tras considerar el tamaño tumoral, la indicación concreta, otras posibles lesiones coexistentes subsidiarias de tratamiento quirúrgico, las características anatómicas del paciente, sus comorbilidades y su opinión.

Tras la descripción y desarrollo de la adrenalectomía endoscópica en los años noventa del pasado siglo, su uso se ha generalizado, y en la actualidad se considera el *gold standard* de tratamiento quirúrgico de la patología suprarrenal. Tanto el abordaje laparoscópico transperitoneal lateral como el retroperitoneal en decúbito prono aportan ventajas en relación con la seguridad y satisfacción del paciente, sus complicaciones y la estancia hospitalaria. Como indicaciones para cirugía laparotómica quedarían los tumores de gran tamaño, las lesiones sugestivas de malignidad con datos de agresividad (invasión local, adenopatías patológicas o metástasis) y las reintervenciones sobre patología suprarrenal.

Raramente se llevan a cabo adrenalectomías parciales. Su objetivo pasa por la exéresis de la lesión que motiva la cirugía, la conservación de una porción bien vascularizada de corteza suprarrenal sana y, en consecuencia, la preservación de su función, que evite la necesidad de tratamiento sustitutivo permanente. Sus indicaciones no están bien definidas, pero puede considerarse en casos de pacientes programados para adrenalectomía bilateral, feocromocitoma asociado a síndromes MEN, pseudoquistes y quistes endoteliales adrenales.

Se recomienda preparación preoperatoria (alfabloqueo con o sin betabloqueo) para los pacientes con feocromocitoma y glucocorticoides perioperatorios para pacientes con síndrome de Cushing clínico, y aquellos con cualquier grado de secreción autónoma de cortisol.

Salvo en reintervenciones, tumores de gran tamaño y lesiones sugestivas de malignidad con datos de invasión local o a distancia, la técnica quirúrgica de elección es la adrenalectomía endoscópica (laparoscópica transperitoneal en decúbito lateral o retroperitoneal en decúbito prono).

¿DEBE REALIZARSE SEGUIMIENTO DE LOS INCIDENTALOMAS NO OPERADOS?

No existe consenso sobre qué seguimiento se debe realizar. Hasta 2016, todas las guías clínicas recomendaban repetir una TC a los 3, 6 y 18 meses para des-

cartar un rápido crecimiento tumoral. Si este no se ha producido, no hay consenso sobre su repetición posterior. El riesgo estimado de crecimiento al año, 5 y 10 años de seguimiento es del 6-8 %, 18 % y 20-30 %, respectivamente.

La guía de 2016 de la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE) y de la Red Europea para el Estudio de los Tumores Suprarrenales (ENSAT) no recomienda repetir pruebas de imagen para pacientes con IS con claros datos de benignidad y un tamaño inferior a 4 cm de diámetro en las pruebas iniciales. Para masas indeterminadas que no se hayan intervenido, sugiere repetir una TC sin CIV o una RMN tras 6-12 meses. En caso de crecimiento mayor del 20 % de la lesión y aumento de al menos 5 mm en su diámetro mayor, sugieren cirugía. Propone nuevo control de imagen a los 6-12 meses si el crecimiento de la lesión no ha llegado a estos puntos de corte.

El riesgo de desarrollo de hiperfunción hormonal a los 12 meses, 5 y 10 años podría estar en torno a 4, 10 y 12-15 %, respectivamente. Su probabilidad de aparición sería mayor en los 2 primeros años de seguimiento, y más frecuente en las lesiones superiores a 2,4 cm de diámetro. La guía ESE/ENSAT no apoya la repetición del estudio hormonal en pacientes con IS y estudio inicial normal, a menos que surja clínica de hiperfunción o empeoramiento de comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes *mellitus* (DM) de tipo II. En caso de síndrome de Cushing subclínico, se recomienda repetir anualmente el estudio y la valoración de comorbilidades relacionadas, para considerar el potencial beneficio de la cirugía.

En el seguimiento de pacientes no intervenidos, se puede obviar repetir técnicas de imagen en pacientes con IS con claros datos de benignidad y tamaño inferior a 4 cm en las pruebas iniciales. Y el estudio hormonal, ante un estudio inicial normal, a menos que surja clínica de hiperfunción o empeoramiento de comorbilidades como HTA o DM.

¿CUÁL ES EL IMPACTO DE UN INCIDENTALOMA NO INTERVENIDO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE?

Las consecuencias metabólicas y cardiovasculares de tumores funcionalmente activos, como el feocromocitoma y el adenoma cortical causante de síndrome de Cushing, son conocidas y están asociadas a una alta morbimortalidad. En el caso de los adenomas con secreción autónoma de cortisol y síndrome de Cushing subclínico (SCS), diferentes estudios han mostrado una mayor prevalencia de hipertensión arterial, obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia y osteoporosis y fracturas vertebrales. Asimismo, se ha constatado una mayor tasa de mortalidad, principalmente debida a eventos cardiovasculares. Esta situación tiende a revertir con la adrenalectomía, mientras que se mantiene estable o empeora en el caso de que el paciente haya recibido un tratamiento médico.

Por otro lado, estudios recientes transversales de prevalencia han mostrado una asociación entre el incidentaloma no funcionante y la resistencia a la insulina, con un mayor riesgo de desarrollar diabetes durante el seguimiento. Asimismo, han mostrado un mayor riesgo cardiovascular para estos pacientes con lesiones sin producción hormonal detectable respecto a controles sanos, en relación con

una más rápida progresión de arteriosclerosis. Estos estudios abren nuevas vías patogénicas, que deben ser confirmadas en trabajos prospectivos con mayores tiempos de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K, Górnicka B, Cieszanowski A, Otto M, et al. Adrenal incidentaloma in adults - management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynologia Polska*. 2016;67:234-42.
- Di Dalmazi G. Update of the risks of benign adrenocortical incidentalomas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:193-9.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas - a European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:G1-G34.
- Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Mondì I, et al. Adrenalectomy can improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery*. 2012;152:991-7.
- Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Clinical Guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab*. 2017;32:200-18.
- Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of incidental adrenal masses: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:1038-44.
- Ponce JL. Incidentaloma suprarrenal. En: Sitges-Serra A, Sancho J, editores. *Cirugía Endocrina*. 2.ª ed. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Arán Ediciones; 2009. p. 219-26.
- Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Eng J Med*. 2007;356:601-10.
- Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2004-15.

Feocromocitoma

Í. García Sanz

Introducción

Conceptos, localización y secreción

Incidencia

Presentación

Diagnóstico y localización

Preparación farmacológica preoperatoria

Tratamiento del feocromocitoma/paraganglioma

Cirugía del feocromocitoma/paraganglioma

Feocromocitoma/paraganglioma metastásico

Seguimiento

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son neoplasias neuroendocrinas raras, la mayoría productoras de catecolaminas (CTC), que se originan en el tejido cromafín derivado de la cresta neural. La presentación clínica típica, consistente en hipertensión (HTA) paroxística, cefalea, palpitaciones y sudoración, es menos frecuente actualmente, habiendo aumentado el diagnóstico incidental en el contexto del estudio de síndromes hereditarios. El diagnóstico es bioquímico, mediante la determinación de metanefrinas en el plasma o en la orina, y posteriormente se precisan pruebas morfológicas/funcionales de localización. La cirugía es el tratamiento de elección. Actualmente, la mayoría de los pacientes son intervenidos por abordajes mínimamente invasivos, habiéndose prácticamente abandonado la cirugía abierta. Ante la posibilidad de inestabilidad hemodinámica (IHD) intraoperatoria y posoperatoria, se recomienda la preparación farmacológica preoperatoria (PFP) y medidas de expansión de volumen. Todos los pacientes intervenidos precisan un seguimiento clínico y bioquímico a largo plazo.

CONCEPTOS, LOCALIZACIÓN Y SECRECIÓN

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino con origen en las células cromafines de la médula suprarrenal (80-90 %), derivadas de la cresta neural, aunque también puede desarrollarse en las células cromafines de los ganglios simpáticos o parasimpáticos, en cuyo caso se denomina paraganglioma (PG) o feocromocitoma extraadrenal (15-20 %). Los PG, como su propio nombre indica, se distribuyen a lo largo del eje paravertebral (cadena simpática paraaórtica), aunque también pueden localizarse en la pelvis, la vejiga, la próstata, el mediastino e incluso, raramente, en el corazón; el 85 % se localizan infradiafragmáticos. Los PG parasimpáticos se localizan mayoritariamente en el cuello y en la base del cráneo, a lo largo de las ramas de los nervios vago y glossofaríngeo.

Los feocromocitomas son indistinguibles histológicamente de los PG; únicamente se diferencian por su localización.

Los feocromocitomas/paragangliomas producen, almacenan, metabolizan y secretan CTC y sus metabolitos. Las CTC secretadas –noradrenalina (NA), adrenalina (A) y, más raramente, dopamina–, en combinación o de forma independiente, explican las manifestaciones clínicas del feocromocitoma/paraganglioma. La mayoría de los feocromocitomas secretan predominantemente NA (fenotipo noradrenérgico), mientras que un 15 % secretan predominantemente A (fenotipo adrenérgico). Los feocromocitomas productores predominantemente de dopamina son raros y se asocian frecuen-

temente a tumores más inmaduros y malignos, donde no se expresa la enzima dopamina-β-hidroxilasa (responsable de transformar la dopamina en NA). Los PG, al tratarse de lesiones extraadrenales únicamente secretan NA, ya que para activar la enzima N-metiltransferasa, que convierte la NA en A, se precisa del cortisol presente en la glándula suprarrenal actuando como coenzima. Los PG parasimpáticos normalmente no secretan CTC.

La mayoría de los feocromocitomas son esporádicos y entre el 30-40 % se asocian a síndromes hereditarios: neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2A y 2B, síndrome feocromocitoma/paraganglioma, neurofibromatosis (NF) tipo I o enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL). Estos últimos tienen mayor incidencia de enfermedad bilateral. Se trata de un tumor con una genética muy compleja en la que se han identificado hasta 17 genes implicados: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *EGLN1 (PHD2)*, *EGLN2 (PDH1)*, *KIF1B*, *IDH1*, *TMEM127*, *MAX*, *HIF2A*, *FH* y *MDH2*.

Los PG tienen un mayor potencial metastásico (13-40 %) frente a los feocromocitomas (10 %), principalmente aquellos asociados a mutaciones *SDHB/A*. Los hallazgos histológicos (patrones de crecimiento, mitosis, atipia de células y núcleos) se correlacionan mal con el comportamiento biológico de los feocromocitomas/paragangliomas. Existen dos sistemas de puntuación para estadificar el riesgo de malignidad: PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score) y GAPP (Grading System for Pheochromocytoma and Paraganglioma). Ambas escalas presentan un escaso valor predictivo positivo, aunque parecen prometedoras a la hora de descartar el riesgo de futuras metástasis (PASS < 4 y GAPP < 3). Solo las metástasis confirman la malignidad del feocromocitoma/paraganglioma, por lo que la última clasificación de la OMS de 2017 ha sustituido el término feocromocitoma/paraganglioma maligno por feocromocitoma/paraganglioma metastásico. Las metástasis se diagnostican ante lesiones localizadas donde habitualmente no se encuentra tejido cromafín (por ejemplo, ganglios linfáticos y hueso). En el hígado y en los pulmones puede ser difícil de diferenciar si se trata de PG primarios o metástasis.

*En 2017 se ha sustituido el término feocromocitoma/paraganglioma maligno por metastásico. Existe mayor probabilidad de enfermedad metastásica en lesiones \geq 5-6 cm, PG, fenotipo NA/dopamina, mutaciones *SDHB/A*, lesiones multifocales, recurrencia local y edad < 20 años.*

INCIDENCIA

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino poco frecuente, con una incidencia estimada de 1-8 casos por millón de habitantes/año en la población general y de 0,1-0,6 % en la población hipertensa. En series de autopsias se ha referido un 0,05 % de feocromocitomas/paragangliomas no diagnosticados, lo que sugiere que pueden pasar desapercibidos en la práctica clínica.

PRESENTACIÓN

Los síntomas y signos son consecuencia de una descarga excesiva de CTC por parte del feocromocitoma/paraganglioma. No obstante, la secreción de CTC es impredecible y la presentación clínica puede ser muy variable e inespecífica, según el perfil de secreción del tumor, desde pacientes asintomáticos a crisis hipertensivas que ponen en riesgo la vida del paciente, arritmias, infarto agudo de

Los síntomas y signos secundarios a la secreción de CTC son inespecíficos y pueden simular más de 30 enfermedades.

miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia renal, síndrome de distrés respiratorio e incluso muerte. La presentación típica consiste en la clásica triada paroxística de palpitaciones, sudoración y cefalea. Dependiendo de si las CTC se secretan de forma continuada o en ráfagas cortas, los pacientes presentarán una HTA mantenida o episodios paroxísticos de HTA. Además, se puede asociar temblor, ansiedad, palidez, debilidad, náuseas o vómitos, diarrea/estreñimiento, pérdida de peso, dolor torácico o abdominal,

disnea, taquiarritmia, *flushing*, hipotensión postural, mareo, visión borrosa y/o parestesias.

DIAGNÓSTICO Y LOCALIZACIÓN

Dada la inespecificidad de los síntomas y signos, se le ha denominado el “gran simulador”. No hay ningún dato clínico que por sí mismo sea definitivo para el diagnóstico o exclusión del feocromocitoma/paraganglioma, y deberá existir un alto grado de sospecha ante la combinación de determinados síntomas y signos, lo que, añadido a su escasa prevalencia, implica un reto diagnóstico. El tiempo que discurre desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico suele ser de varios años y normalmente se realiza a los 40-50 años, salvo en las variantes hereditarias que se diagnostican a una edad más temprana. De los pacientes estudiados por síntomas y signos compatibles, únicamente en torno al 5 % presentarán finalmente un feocromocitoma/paraganglioma.

El diagnóstico del feocromocitoma/paraganglioma es bioquímico. La guía de práctica clínica publicada en 2014 recomienda realizar determinaciones de metanefrinas en plasma o en orina. Recientemente, se ha publicado la superioridad de la determinación de metanefrinas en plasma sobre las determinaciones urinarias. Todos los pacientes sintomáticos, los incidentalomas adrenales y los pacientes con riesgo hereditario de desarrollar tumores secretores de CTC deben ser estudiados funcionalmente. Históricamente, los estudios bioquímicos se han realizado determinando CTC en plasma o en orina que presentan menor sensibilidad, ya que las CTC se metabolizan rápidamente a metanefrinas en el tumor por la catecol-O-metiltransferasa, por lo que la determinación de CTC puede dar valores normales de forma engañosa. Por otro lado, no todos los hospitales incluyen la determinación de dopamina/3-metoxitiramina en el *screening*, por lo que los tumores que producen dopamina (dopaminomas), muy raros y la mayoría malignos, pueden pasar desapercibidos. En las lesiones no funcionantes (bioquímicamente silentes) la cromogranina A puede ser un marcador útil.

Actualmente, hasta el 50 % de los feocromocitomas se diagnostican incidentalmente en el curso de una exploración radiológica. La rareza del feocromocitoma, lo inespecífico de los síntomas y el amplio uso y disponibilidad de las pruebas de imagen pueden explicar el aumento de los casos diagnosticados de forma incidental.

Ha aumentado el diagnóstico en el contexto del estudio de síndromes hereditarios y de incidentalomas.

Una vez diagnosticado bioquímicamente, el tratamiento del feocromocitoma/ paraganglioma depende de manera crítica de su localización preoperatoria precisa (del primario y de las posibles metástasis) de cara a planificar una estrategia quirúrgica. Las pruebas de imagen de localización se pueden dividir en anatómicas –tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)– y funcionales –gammagrafía con ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG) y tomografía con emisión de positrones (PET)–.

En cuanto a las pruebas de imagen, la guía de práctica clínica publicada en 2014 recomienda que los estudios de localización se inicien una vez se haya realizado el diagnóstico bioquímico:

- Como prueba de imagen de primera elección se sugiere el uso de la TC.
- La RM es mejor opción en enfermedad metastásica, para la localización de PG en el cuello o en la base del cráneo, en pacientes con clips quirúrgicos que causan artefactos en la TC, en pacientes alérgicos a contrastes yodados o en pacientes en los que deba evitarse la radiación (niños, embarazadas, pacientes con mutaciones en la línea germinal y aquellos que han recibido excesiva radiación recientemente).
- Se sugiere el uso de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG:
 - En pacientes metastásicos diagnosticados mediante otras pruebas en los que se contempla terapia con ^{131}I -MIBG.
 - Ocasionalmente, en pacientes con riesgo elevado de enfermedad metastásica debido al gran tamaño del tumor primario o PG multifocales (a excepción de los PG cervicales y de base de cráneo) o enfermedad recidivada.
- En pacientes con enfermedad metastásica conocida se sugiere el uso de PET con 18-fluorodeoxiglucosa (^{18}F -FDG-PET).

Tras el diagnóstico bioquímico las guías clínicas sugieren realizar una TC.

Recientemente, se ha publicado la *Guía de Práctica Clínica de la Asociación Europea de Medicina Nuclear* en la que se sugiere que es importante tener en cuenta los diferentes subgrupos de feocromocitomas/paragangliomas a la hora de elegir la prueba funcional más sensible en cada caso. En aquellos casos de PG de cabeza y cuello, PG simpáticos esporádicos, tumores metastásicos y feocromocitomas/paragangliomas asociados a mutaciones *SDHX*, la primera opción diagnóstica y de seguimiento respecto a las pruebas funcionales debería ser una PET-TC con análogos de somatostatina marcados con galio-68 (^{68}Ga -DOTA-SSA PET-TC). En cambio, en casos de feocromocitomas esporádicos o asociados a *VHL*, *HIF2A*, *FH*, *PHD1/2* y en aquellos feocromocitomas/paragangliomas asociados a *RET*, *NFI* y *MAX*, la primera prueba funcional, diagnóstica o de seguimiento que se ha de realizar sería una PET-TC con dihidroxi- ^{18}F fluorofenilalanina (^{18}F DOPA PET-TC).

Las metástasis frecuentemente no se confirman histológicamente, sino que se identifican con pruebas de imagen nuclear (gammagrafía o PET).

PREPARACIÓN FARMACOLÓGICA PREOPERATORIA

Ante la posibilidad de crisis hipertensivas (potencialmente letales), arritmias cardíacas malignas, eventos isquémicos cardíacos y cerebrales, edema pulmonar y/o

Las guías clínicas siguen recomendando la PFP. No existe una pauta universalmente aceptada.

fallo multiorgánico intraoperatorio secundarios a la descarga de CTC, las guías clínicas actuales recomiendan realizar preparación farmacológica preoperatoria (PFP), incluso en ausencia de HTA y/o niveles de CTC aparentemente normales. Sugieren los bloqueantes adrenérgicos como los fármacos de primera opción, sin concretar si estos deben ser selectivos o no.

También se recomiendan medidas para expandir el volumen ya que, debido a una vasoconstricción crónica relacionada con la secreción de CTC, existe un menor volumen intravascular que puede agravar la hipotensión arterial posresección. Estas medidas incluyen una correcta hidratación por vía oral (por ejemplo, 2,5 l/día), una dieta rica en sal una vez iniciado el alfabloqueo (por ejemplo, 5 g/día) y la administración continua de 1-2 litros de suero salino empezando la tarde antes de la cirugía hasta el inicio del procedimiento quirúrgico.

La PFP no evita las crisis hipertensivas intraoperatorias, pero parece facilitar su control y reduce el riesgo de complicaciones adversas mayores perioperatorias. La fenoxibenzamina (FNX), el fármaco más ampliamente utilizado frente al alfabloqueo selectivo, por su mecanismo de acción no competitivo, debería ofrecer una mayor estabilidad hemodinámica (HD) al no verse desplazada de los receptores ante una descarga masiva de CTC. No obstante, debido a su larga vida media puede producir mayor hipotensión arterial posoperatoria una vez ha cedido la secreción de CTC. Asimismo, asocia frecuentes efectos secundarios (taquicardia refleja, hipotensión ortostática, sedación central, fatiga, cefalea y sudoración). Las alternativas a la FNX son:

- *Los alfabloqueantes selectivos*: doxazosina, el más utilizado de este grupo, que con una vida media más corta debe provocar menor hipotensión posoperatoria aunque, al ser su acción competitiva, puede empeorar el control HD intraoperatorio, ya que una descarga de CTC puede desplazar la doxazosina de los receptores.
- *Los calcioantagonistas (CCA)*, que clásicamente se han utilizado en pacientes hipertensos a pesar del alfabloqueo o ante la intolerancia a ellos. También se han indicado en pacientes normotensos o con HTA leve o paroxística en los que los alfabloqueantes causarían hipotensión ortostática con facilidad. Actualmente, hay autores que defienden su uso como tratamiento único de cara a la cirugía del feocromocitoma. Pocos estudios han valorado el papel de los CCA y su seguridad en la PFP de los pacientes con feocromocitoma, aunque parece que son una alternativa segura. Las ventajas de los CCA serían su mayor disponibilidad, menor precio, menor necesidad de ingreso preoperatorio y no deberían empeorar la hipotensión arterial tras la resección (menores requerimientos de fármacos vasopresores tras la resección quirúrgica), a la par que son cardioprotectores y nefroprotectores. Además, los CCA pueden inhibir la vasoconstricción mediada por neuropéptido Y, que está frecuentemente elevado en pacientes con feocromocitoma.
- *Metirosina*: se trata de un inhibidor competitivo de la enzima tirosina hidroxilasa, que se encarga de regular la producción de CTC. Normalmente se usa como fármaco de segunda línea si la HTA no se controla adecuadamente con los alfabloqueantes. No obstante, el precio, la dificultad en su adquisición y la administración intravenosa limitan generalmente su uso.

En la actualidad, no hay estudios aleatorizados que valoren cuál es la mejor PFP (alfabloqueantes y betabloqueantes, CCA y/o metirosina). En nuestro medio son los alfabloqueantes los más empleados, principalmente la FNX, y se deberán asociar betabloqueantes si el paciente presenta taquiarritmias. En casos con HTA paroxística, cardiopatía isquémica o intolerancia a los alfabloqueantes se suelen indicar CCA, aunque no existe ninguna pauta de PFP universalmente aceptada. Tampoco está clara la duración óptima del alfabloqueo preoperatorio, que habitualmente se indicará durante 10-14 días. El tratamiento con monoterapia preoperatoria raramente es suficiente. Los pacientes tratados con FNX frecuentemente tienen que asociar un betabloqueante para controlar la taquicardia refleja, mientras que los pacientes tratados con doxazosina precisan asociar más antihipertensivos (CCA o inhibidores de la enzima angiotensina convertasa [IECA]) para el control de la tensión arterial.

Actualmente, se ha cuestionado la PFP sistemática (frecuentemente mal tolerada en pacientes normotensos) frente a la indicación selectiva de PFP en embarazadas, HTA > 180/115 mmHg o complicaciones relacionadas con la HTA (cardiopatía isquémica, ACV, insuficiencia cardiaca congestiva, etc.). El principal argumento se basa en que la PFP, especialmente con el bloqueo alfa no selectivo (FNX), debido a su vida media larga, puede empeorar la hipotensión posresección, a veces difícil de remontar con infusión de volumen y con mayor necesidad de fármacos vasoactivos. La sobrecarga hídrica preoperatoria recomendada también se discute, ya que la hipotensión arterial posresección también se puede relacionar con una vasoplejía ante el descenso brusco de niveles de CTC una vez reseca la glándula. No hay estudios prospectivos que justifiquen dicha sobrecarga. Los efectos negativos perioperatorios de una sobrecarga hídrica perioperatoria son bien conocidos. En este sentido, es sumamente interesante que la monitorización intraoperatoria incluya ecografía Doppler transesofágica.

Gracias a los avances técnicos (diagnóstico de localización preoperatorio preciso, cirugía mínimamente invasiva, monitorización continua y disponibilidad de fármacos IV de rápido mecanismo de acción y acción corta para el control HD intraoperatorio y posoperatorio), en los próximos años ha de aclararse el papel de la PFP.

En la PFP de un feocromocitoma/paraganglioma nunca se debe iniciar el tratamiento betabloqueante si el paciente no ha sido alfabloqueado previamente.

La PFP podría empeorar la hipotensión posresección.

TRATAMIENTO DEL FEOCROMOCITOMA/ PARAGANGLIOMA

Cirugía del feocromocitoma/paraganglioma

El tratamiento de elección del feocromocitoma/paraganglioma es la resección quirúrgica. La IHD intraoperatoria y posoperatoria no es infrecuente y puede incrementar los riesgos anestésicos y la morbimortalidad perioperatoria. El mayor tamaño de la lesión y los mayores niveles preoperatorios de CTC/meta-

nefrinas al diagnóstico parecen actuar como factores de riesgo de IHD. Dicha IHD incluye:

- Crisis hipertensivas intraoperatorias secundarias a la descarga de CTC, a pesar de una correcta PFP, que suelen ocurrir antes de la resección de la lesión, frecuentemente en relación con la intubación orotraqueal, la creación del neumoperitoneo y la manipulación glandular, con una potencial asociación a un aumento de morbilidad (ACV, IAM, arritmias o edema pulmonar).
- La hipotensión arterial una vez resecada la glándula al cesar de forma repentina la secreción de CTC.

En la actualidad, la suprarrenalectomía laparoscópica (por vía lateral transperitoneal, anterior y retroperitoneoscopia) en casos de feocromocitoma se considera un procedimiento factible, eficaz y seguro y, aunque los estudios prospectivos y

La suprarrenalectomía laparoscópica se considera la técnica de elección para el tratamiento del feocromocitoma menor de 6-8 cm.

aleatorizados son prácticamente inexistentes, se considera la técnica de elección para el tratamiento del feocromocitoma menor de 6-8 cm sin criterios de malignidad. Con objeto de evitar la descarga de CTC, es importante crear el neumoperitoneo de forma progresiva, intentar manipular lo mínimo posible la glándula, seccionar precozmente la vena suprarrenal y trabajar con la presión intraabdominal mínima que permita la resección. La mayoría de los feocromocitomas intervenidos laparoscópicamente, en la bibliografía, se han realizado por vía lateral transperitoneal, que proporciona un amplio

espacio de trabajo y posibilidad de control precoz de la vena en una anatomía familiar para el cirujano. No obstante, la vía retroperitoneal va ganando adeptos y popularidad, ya que ofrece un acceso directo a la glándula suprarrenal y permite la cirugía sincrónica de ambas glándulas suprarrenales.

Por otro lado, los feocromocitomas son generalmente de mayor tamaño que los adenomas corticales benignos y los feocromocitomas mayores de 6 cm son menos

Los datos en la bibliografía con respecto a la indicación de abordaje laparoscópico en lesiones > 6-8 cm son contradictorios.

frecuentemente malignos que otras lesiones, por lo que el tamaño no puede ser considerado como una contraindicación absoluta para el abordaje laparoscópico. La factibilidad de la resección laparoscópica de lesiones mayores de 8 cm está fuera de duda, aunque puede conllevar mayor manipulación glandular (que implica un mayor riesgo de descarga de CTC), mayor tiempo quirúrgico, pérdidas hemáticas y un mayor número de conversiones a cirugía abierta por dificultad en la disección y movilización de la glándula. Pueden ser necesarios puertos adicionales para practicar una adecuada retracción y

exposición de tejidos, y poder realizar una cirugía segura. Así, en caso de dificultades técnicas o sospecha de infiltración local, se recomienda una conversión temprana a cirugía manoasistida o a cirugía abierta, para disminuir el riesgo de disrupción capsular que puede ocasionar una feocromocitomatosiis yatrogénica, complicación que puede conducir a una diseminación tumoral incurable.

En los pacientes con feocromocitomas hereditarios con afectación uniglandular, se ha abandonado la indicación de suprarrenalectomía bilateral realizada en la década de los ochenta. En estos pacientes se debe considerar siempre

la suprarrenalectomía parcial con preservación cortical como primera opción quirúrgica, asumiendo un 13 % de riesgo de recidiva ipsilateral. En caso de recidiva en el remanente, es factible realizar una nueva resección laparoscópica parcial o total.

En los PG, la resección laparoscópica es factible, segura y recomendable, pero se trata de una cirugía más compleja que la suprarrenalectomía por la relación anatómica con estructuras vasculares mayores y por la dificultad en la localización y exposición del PG. La localización preoperatoria es fundamental y la ecografía intraoperatoria facilita la localización de la lesión durante la cirugía.

Se mantiene la indicación de cirugía abierta por vía anterior en lesiones grandes, infiltración local de estructuras adyacentes, cirugías previas que imposibiliten el abordaje laparoscópico (hepática, renal, pancreática, esplénica, etc.) o localizaciones desfavorables (por ejemplo, interaortocava).

Una vez intervenido el paciente se deben monitorizar constantes y glucemias, dado el riesgo de hipotensión arterial e hipoglucemia. El tratamiento de la hipotensión arterial posoperatoria debe realizarse con:

1. Reposición de volumen (con cristaloides, coloides o concentrados de hematies según lo indicado).
2. Tratamiento con fármacos vasoactivos.
3. El azul de metileno también se ha descrito en el tratamiento del *shock* tras resección de feocromocitomas y debe considerarse en situaciones extremadamente difíciles.

Respecto a la hipoglucemia, los síntomas y signos de alarma (palpitaciones, sudoración, temblor, etc.) pueden estar enmascarados por los betabloqueantes y fármacos anestésicos administrados. En casos de suprarrenalectomía bilateral, parcial o completa, la presencia concomitante de hipotensión arterial e hipoglucemia ha de alertar sobre la presencia de una insuficiencia suprarrenal aguda. En estos casos se debe solicitar cortisol sérico, al igual que niveles en plasma de hormona adrenocorticotropa (ACTH), e iniciar tratamiento esteroideo inmediatamente.

Feocromocitoma/paraganglioma metastásico

En escenarios metastásicos, es recomendable la terapia con alfabloqueantes para el control sintomático y prevención de complicaciones cardiovasculares, debiéndose pautar antes de cualquier terapia locorregional o sistémica ante el riesgo de estimular descargas catecolaminérgicas.

En enfermedad metastásica se recomienda la resección del primario, si es factible, para el alivio sintomático y mejora de la supervivencia. En feocromocitomas/paragangliomas oligometastásicos se debe considerar la resección de las metástasis frente a técnicas ablativas percutáneas (radiofrecuencia y crioablación) y frente a radiocirugía (gamma knife/cyberknife). La radioterapia convencional o la radiocirugía son terapias establecidas en metástasis óseas y, por analogía con otros tumores neuroendocrinos, se debe valorar el tratamiento con bifosfonatos o denosumab.

En aquellos casos de progresión metastásica lenta, se debe valorar tratamiento con ¹³¹I-MIBG o ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (según captan en la gammagrafía

con ^{123}I -MIBG o con el ^{68}Ga -DOTA-SSA PET-TC, respectivamente), mientras que en los casos que progresan rápidamente se deben considerar regímenes quimioterápicos basados en ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina.

Ante la progresión de la enfermedad una vez administrado el tratamiento quimioterápico o con radionucleidos, se debe considerar el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa como sunitinib o carbozantinib, especialmente en portadores de la mutación *RET* y *SDHX*.

SEGUIMIENTO

A las 2-6 semanas de la cirugía, se debe realizar estudio bioquímico para comprobar la ausencia de secreción de CTC. En caso de persistencia de valores de metanefrinas o 3-metoxitiramina elevados, se debe solicitar una prueba funcional.

Todos los pacientes intervenidos precisan un seguimiento clínico y bioquímico a largo plazo.

Todos los pacientes intervenidos de feocromocitoma/paraganglioma, a pesar de resecciones R0, tienen riesgo de recurrencia local y potencial metastásico. Los feocromocitomas esporádicos se revisarán al menos durante 10 años. Los feocromocitomas asociados a síndromes hereditarios, los PG y aquellos pacientes con factores de riesgo precisan seguimiento de por vida.

Aunque no existen protocolos de seguimiento definidos, la mayoría de los grupos defienden un seguimiento clínico y bioquímico de forma anual y en caso de enfermedad metastásica cada 4/6 meses. El paciente debe ser informado y consultará ante la presencia de síntomas compatibles con recidiva.

En caso de estudio bioquímico positivo o clínica muy sugestiva, a pesar de destajaje bioquímico negativo, se solicitan pruebas de imagen o estudios funcionales.

En caso de estudio bioquímico positivo o clínica muy sugestiva, se solicitan pruebas de imagen o estudios funcionales. En lesiones bioquímicamente silentes, valorar realizar pruebas de imagen anuales o bianuales.

Hay que tener en cuenta que el 10 % de estos tumores son no secretores y el 50 % de los feocromocitomas/PG metastásicos se diagnostican una vez operado el primario. Algunos autores sugieren solicitar pruebas funcionales o estudios de imagen anuales o bianuales (especialmente en aquellas lesiones bioquímicamente silentes), así como seguir más estrechamente a los pacientes con la mutación en *SDHB* o con factores de riesgo.

En los pacientes intervenidos de PG, a pesar de una resección completa de lesiones aparentemente benignas, existe la posibilidad de recurrencia local o metástasis años después de la cirugía.

Ante una recidiva de un feocromocitoma/paraganglioma intervenido, la resección quirúrgica con linfadenectomía locoregional es la única terapia con opción curativa, ya que con frecuencia se asocia a metástasis ganglionares.

En estos momentos se recomienda estudio genético (mutaciones en la línea germinal) de todos los pacientes diagnosticados y/o intervenidos de feocromocitoma/paraganglioma. Actualmente, se está investigando si las diferentes mutaciones somáticas en la lesión se correlacionan con diferente riesgo metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

- Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Thi P-L, Finnerty B, Germain A, Weryha G, et al. Both pre-operative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery*. 2014;156:1410-8.
- Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK. Perioperative α -receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth*. 2017;118:182-9.
- Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of ^{68}Ga -DOTA–Conjugated somatostatin receptor–targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*. 2019;60:369-76.
- Lam AK. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours. *Endocr Pathol*. 2017;28:213-27.
- Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Giménez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915-42.
- Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381:552-65.
- Niederle MB, Fleischmann E, Kabon B, Niederle B. The determination of real fluid requirements in laparoscopic resection of pheochromocytoma using minimally invasive hemodynamic monitoring: a prospectively designed trial. *Surg Endosc*. 2020 Jan;34(1):368-76.
- Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers* 2019;8;11. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1505>
- Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Giménez-Roqueplo AP, Lenders JW, et al. Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:G1-G10.
- Taieb D, Hicks RJ, Hindie E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European association of nuclear medicine practice guideline/society of nuclear medicine and molecular imaging procedure standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2112-37.

Hiperaldosteronismo primario

I. Amunategui Prats

Introducción

Epidemiología y formas de presentación

Fisiopatología

Presentación clínica

Diagnóstico

Cribado

Diagnóstico y test de confirmación

Distintuir adenoma de hiperplasia

Tratamiento del hiperaldosteronismo primario

Tratamiento médico del hiperaldosteronismo primario

Tratamiento quirúrgico del hiperaldosteronismo primario

INTRODUCCIÓN

El hiperaldosteronismo primario (HAP) se define como la hipersecreción autónoma de aldosterona por una o ambas glándulas suprarrenales. Es la causa más frecuente de hipertensión arterial no idiopática y asocia más probabilidad de complicaciones cardiovasculares que los pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial.

La evolución depende, considerablemente, del tiempo de evolución de la enfermedad (peor resolución cuanto mayor tiempo de evolución), pero su diagnóstico suele demorarse mucho (hasta 10 años en algunos casos). Por un lado, debido a la falta de sospecha en el diagnóstico de la hipertensión. Por otro, porque no es sencillo y se precisan múltiples pruebas (algunas de ellas invasivas) y no hay homogeneidad entre los diferentes grupos de investigadores.

El tratamiento de elección es quirúrgico en más de la mitad de los casos, aunque existe tratamiento médico muy efectivo para los pacientes no candidatos a cirugía.

EPIDEMIOLOGÍA Y FORMAS DE PRESENTACIÓN

Es la causa de menos del 10 % de las hipertensiones arteriales, pero se relaciona aproximadamente con el 20 % de las hipertensiones de mal control (que precisan tres o más antihipertensivos). En la población general la prevalencia es menor del 1 %.

Las principales causas del HAP son el adenoma productor de aldosterona (APA) (en el 65 % de los casos) y la hiperplasia adrenal bilateral (HAB) (en el 30 %). El

5 % restante está causado por hiperplasia adrenal unilateral, formas familiares, y por el carcinoma suprarrenal (que produce aldosterona de forma excepcional asociando, habitualmente, secreción de otras hormonas). El diagnóstico diferencial se ha de realizar con el hiperaldosteronismo secundario que puede aparecer en pacientes con estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis o síndrome nefrótico.

La edad media al diagnóstico son 50 años, aunque puede afectar a pacientes de cualquier edad. Afecta a ambos sexos por igual, aunque el adenoma productor de aldosterona es más frecuente en mujeres.

El HAP se relaciona con el 20 % de los pacientes hipertensos de mal control. Su principal causa es el adenoma productor de aldosterona y la hiperplasia suprarrenal bilateral.

FISIOPATOLOGÍA

La aldosterona se sintetiza en la zona glomerulosa, la capa más periférica de la corteza suprarrenal. Su secreción normal está mediada y regulada por el eje renina-angiotensina-aldosterona a través del cual el riñón responde a la disminución en su perfusión y segrega renina, que es un mediador de regulación de expansión

de volumen circulante. La renina activa el angiotensinógeno en angiotensina II a nivel hepático, y esta, a su vez, activa la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal. La aldosterona actúa sobre el riñón reteniendo sodio y agua y eliminando potasio.

El HAP consiste en la secreción autónoma de aldosterona no mediada por el eje renina-angiotensina-aldosterona, que se encuentra inhibido de forma secundaria. Esto produce aumento de la aldosterona circulante que conlleva un aumento de la presión arterial (a menudo de difícil control) y alteraciones electrolíticas (hipocaliemia, alcalosis metabólica, hipernatremia e hipomagnesemia) que pueden desarrollar diversos síntomas. Presenta efecto directo sobre el miocardio y produce hipertrofia ventricular concéntrica y empeoramiento de la función diastólica. Todo ello se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares cuando se compara con pacientes hipertensos sin hiperaldosteronismo, como infarto de miocardio y fibrilación auricular, entre otras.

La secreción autónoma de aldosterona produce hipertensión de difícil control, alteraciones hidroelectrolíticas con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Habitualmente son pacientes caracterizados por hipertensión moderada o grave de larga evolución que se hace progresivamente refractaria a múltiples tratamientos antihipertensivos. Existen otros síntomas inespecíficos secundarios a las alteraciones hidroelectrolíticas, entre los que se pueden destacar espasmos musculares, debilidad, fatiga, poliuria, nicturia y polidipsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del HAP se realiza en varias fases: primero se plantea una *fase de cribado*, en la que ha de determinarse en qué pacientes se debe sospechar un HAP. En el grupo de sospecha se realizarán diversas pruebas analíticas y en los pacientes de alta sospecha, *pruebas confirmatorias*. Una vez confirmado el diagnóstico, se estudia la causa del cuadro tratando de *discernir entre APA e HSB*, pues el tratamiento será distinto en cada una (Figura 22.1).

Cribado

No todos los pacientes hipertensos son sospechosos de presentar un HAP que produzca el aumento de la tensión arterial. Se han establecido unas poblaciones de pacientes de riesgo en las que se debe hacer el despistaje de HAP (Tabla 22.1).

El *screening* se realiza determinando los *niveles de aldosterona* en plasma (AP), *actividad de renina* en plasma (ARP) y *niveles de potasio sérico* (K). Además se calcula la *relación o cociente aldosterona-renina plasmática* (RAA).

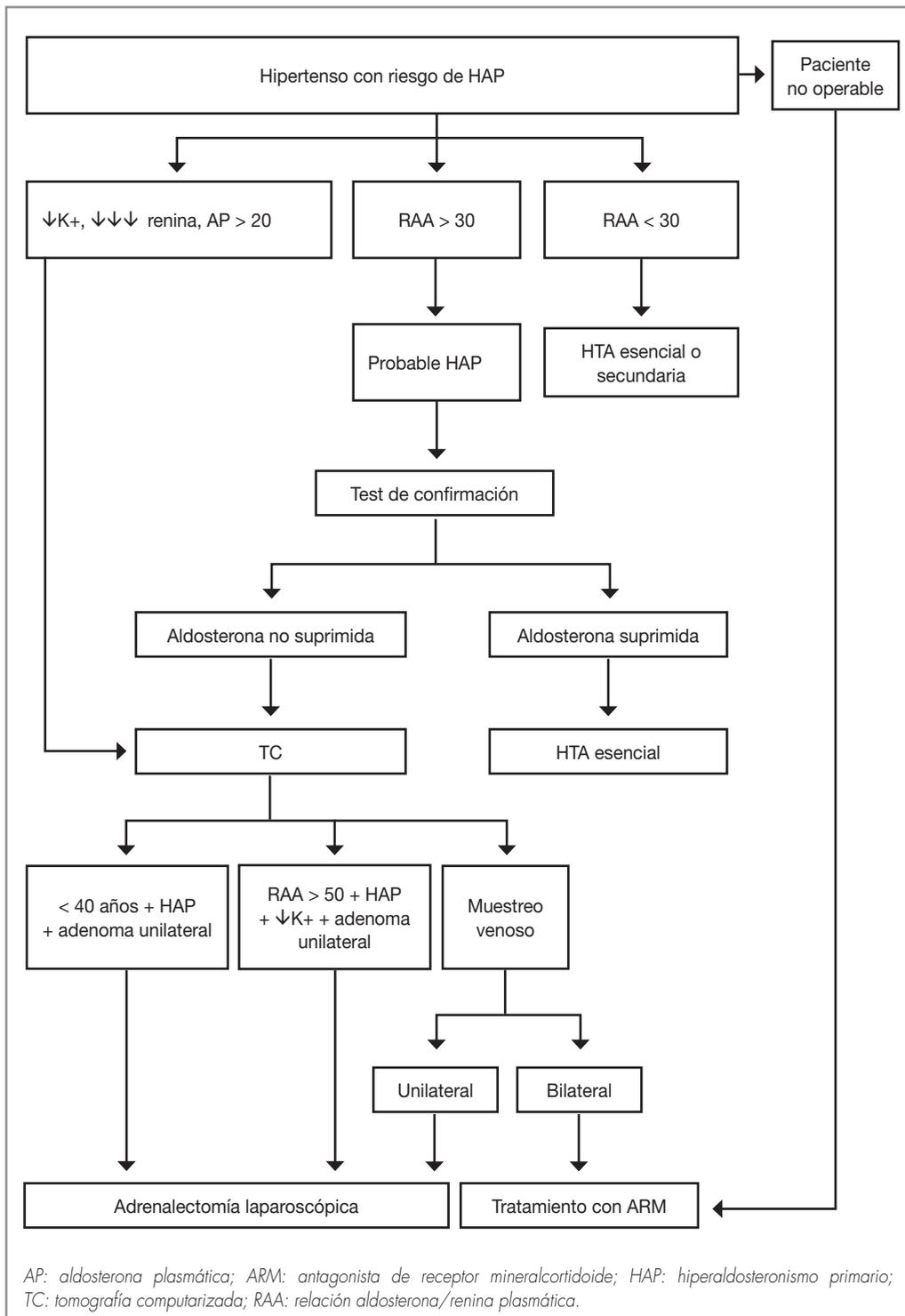


Figura 22.1. Algoritmo diagnóstico del hiperaldosteronismo primario.

TABLA 22.1
POBLACIÓN CON MAYOR RIESGO DE PRESENTAR HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO A LA QUE REALIZAR SCREENING

<i>Población general:</i>
TA > 150/100 mmHg en 3 mediciones en días diferentes
<i>Pacientes hipertensos (HTA definida como TA > 140/90):</i>
TA > 140/90 mmHg resistente a 3 antihipertensivos convencionales
TA < 140/90 mmHg con 4 o más fármacos antihipertensivos
HTA e hipopotasemia espontánea
HTA e incidentaloma suprarrenal
HTA y apnea del sueño
HTA e historia familiar de HTA de debut joven o accidente cardiovascular en menores de 40 años
HTA y familiares de primer grado diagnosticados de HAP
<i>HAP: hiperaldosteronismo; HTA: hipertensión arterial; TA: tensión arterial.</i>

Habitualmente, en el HAP los niveles de aldosterona están aumentados, y los de renina disminuidos. En una gran mayoría de pacientes el potasio sérico también estará disminuido.

La relación aldosterona-renina (RAA) es un buen marcador de HAP, pues relaciona niveles altos de aldosterona con niveles bajos de renina. Cuando esta relación es de 30 o mayor es sugerente de HAP. Cuando es mayor de 50 es diagnóstico. El principal problema en su determinación es su gran variabilidad con determinados medicamentos (gran cantidad de antihipertensivos, por ejemplo) y determinadas condiciones fisiológicas (ciclo menstrual, edad, género, etc.) (Tabla 22.2). Por ello, se deben suspender dichos medicamentos e insistir a los pacientes en la correcta realización de las diferentes pruebas con el fin de evitar en lo posible errores diagnósticos. El cociente aldosterona/renina podría estar elevado en pacientes con hipertensión esencial con niveles de renina muy bajos y niveles de aldosterona discretamente bajos. Por ello se recomienda que para sospechar el HAP el cociente aldosterona/renina ha de superar 30, con una aldosterona sérica de al menos 15 ng/ml.

Screening del HAP:
aldosterona en plasma, actividad de renina en plasma, potasio en plasma y cociente aldosterona/renina.

Diagnóstico y test de confirmación

En los casos en que el estudio analítico confirma una alta sospecha de HAP, se debe realizar algún test confirmatorio, dada la probabilidad no desdeñable

Los pacientes de alta sospecha en el screening precisan pruebas confirmatorias, salvo si cumplen todos los siguientes requisitos: hipocaliemia espontánea, ARP indetectable y AP > 20 ng/dl.

de falsos positivos en su diagnóstico. Dichos test confirmatorios buscan determinar si la secreción aumentada de aldosterona es o no suprimible, ya que en el HAP verdadero no se suprimirá. No obstante, el paciente que presenta hipocaliemia espontánea, con actividad de renina suprimida y niveles de aldosterona en plasma mayores de 20 ng/d *no precisa pruebas confirmatorias*, pues estos criterios son de hecho diagnósticos de HAP.

En la actualidad existen *cuatro opciones* para realizar el *test de confirmación*: sobrecarga oral de sodio, test de infusión salina, test de supresión con fludrocortisona y test del captopril. Ninguno de ellos es superior al resto, de forma que

su realización depende de los protocolos establecidos en cada centro. Su mecanismo de acción se basa en tratar de frenar la secreción de aldosterona bien con aporte salino, bien actuando sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona. Para realizar dicho test, se deben de obtener las mismas condiciones recomendadas para la mejora de resultados del *screening* (Tabla 22.2).

TABLA 22.2

CONDICIONES QUE INFLUYEN EN LA EXACTITUD DEL SCREENING PARA EL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

<i>Condiciones óptimas para mejorar RAA</i>					
<i>Momento del día</i>	<i>Actividad del paciente</i>	<i>Posición del paciente</i>	<i>Medicación del paciente</i>	<i>Metabolismo del paciente</i>	<i>Dieta del paciente</i>
Mañana	Fuera de la cama al menos 2 h	Sentado al menos 5 minutos	Suspender toda la medicación anti-HTA 2 semanas antes Suspender los ARM al menos 4 semanas antes	Reposición de potasio hasta 4,0	Ayuno nocturno Toma de sodio sin restricción
ARM: antagonista de receptor mineralcorticoide; HTA: hipertensión arterial; RAA: relación aldosterona/renina plasmática.					

Distinguir adenoma de hiperplasia

El tratamiento del adenoma único productor de aldosterona (suprarrenalectomía unilateral) difiere del de la hiperplasia bilateral (tratamiento médico). Por ello, una vez confirmada la existencia de un HAP se deben realizar varias pruebas con el fin de determinar la etiología y localización del proceso.

Pruebas de imagen

La realización de una prueba de imagen ante la sospecha de HAP es imprescindible con el fin de tratar de diagnosticar una lesión adrenal (independientemente de su funcionalidad) descartando (o confirmando) la existencia de un cáncer suprarrenal.

La TC es la prueba de imagen de elección debido a que aporta una gran sensibilidad (80-85 %) y especificidad (70-75 %) en la identificación del adenoma suprarrenal. Se pueden obtener las siguientes imágenes:

- Glándulas suprarrenales normales.
- Macroadenoma (> 1 cm) unilateral.
- Adenomas bilaterales.
- Mínimo engrosamiento unilateral.

No obstante, habitualmente es muy difícil discernir entre adenoma e hiperplasia, especialmente en hiperplasias nodulares asimétricas o en adenomas de pequeño tamaño. Además, la aparición de un adenoma en una TC no siempre se asocia a hiperfunción, ya que se puede encontrar adenoma unilateral no funcional, y que sea la glándula contralateral la secretora de aldosterona.

Muestreo venoso

Por todo lo anterior, se hace imprescindible la realización de un muestreo venoso que confirme la lateralidad sospechada en la TC, salvo en *dos escenarios en los que no sería preciso*:

1. Paciente joven (< 40 años) con macroadenoma (> 1 cm) unilateral en TC, con glándula adrenal contralateral normal, y claro HAP.
2. Paciente con cociente aldosterona/renina > 50, con función renal normal, que presenta hipocaliemia e HAP, e imagen de adenoma unilateral en TC.

El muestreo venoso es un procedimiento invasivo que consiste en la cateterización selectiva de ambas venas suprarrenales a través de una de las venas femorales. En dicha cateterización se toman *muestras de ambas venas suprarrenales principales* (o de la vena renal en el lado izquierdo) y *de sangre periférica*, y se miden los niveles de aldosterona y cortisol en las tres muestras.

La cateterización selectiva se ha realizado con éxito cuando la ratio de cortisol adrenal/plasmático de cada muestra adrenal es mayor de 2. En centros con experiencia la tasa de éxito en la toma de muestras ronda el 95 %.

En los casos en los que se ha obtenido una buena muestra, se calcula la *ratio aldosterona/cortisol* de cada muestra adrenal y se comparan. Se dice que una de las glándulas lateraliza

Todos los pacientes precisan cateterismo venoso, salvo: < 40 años + adenoma en TC + HAP evidente, o RAA > 50 + ↓K⁺ + adenoma en TC + HAP evidente.

Diagnóstico de lateralidad, muestreo venoso: ratio A/C 2 a 4 veces mayor que contralateral.

cuando la ratio aldosterona/cortisol de esa glándula es de 2 a 4 veces mayor que la de la glándula contralateral.

El muestreo venoso es el *gold standar* en el diagnóstico de lateralidad, dado que los resultados de TC y muestreo difieren en más del 50 % de los casos, debido principalmente a la alta prevalencia de adenomas no funcionantes descritos en TC, sobre todo en pacientes mayores de 50 años.

Futuro del diagnóstico del hiperaldosteronismo

Una de las razones fundamentales para el retraso en el diagnóstico en el HAP es la falta de homogeneidad de los diferentes medios diagnósticos, así como que la técnica de diagnóstico definitivo sea invasiva y precise de cateterización venosa femoral.

Por ello se están desarrollando estrategias diagnósticas en varios escenarios. Por un lado, en la búsqueda de *marcadores plasmáticos* capaces de discriminar entre adenoma e hiperplasia. Entre otros se ha evidenciado que las concentraciones séricas de 18-oxocortisol (un esteroide “híbrido” con funcionalidad de aldosterona y cortisol) se encuentran más elevadas en adenoma que en hiperplasia, mientras que las concentraciones de cortisol, cortisona y dehidroepiandrosterona se encuentran disminuidas. Por otro, se están desarrollando *nuevos isótopos* que, asociados a imagen PET-TC, podrían mejorar la evaluación de lateralidad y evitar la realización de cateterismo venoso femoral. Aunque aún no existe una adecuada evidencia, en la actualidad se está investigando el ^{11}C -metomidato.

TRATAMIENTO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El tratamiento más resolutivo del HAP es la adrenalectomía del adenoma productor de aldosterona. Sin embargo, se debe realizar un diagnóstico lo más exacto posible de la causa del HAP, pues la cirugía no mejorará a aquellos pacientes con hiperplasia bilateral, o a aquellos con enfermedad unilateral a los que se extirpe la glándula que no funcione.

En los pacientes no quirúrgicos se plantea tratamiento médico con antagonistas mineralcorticoides, con buenos resultados a largo plazo, aunque peores que el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento médico del hiperaldosteronismo primario

El tratamiento médico en el HAP se basa fundamentalmente en el uso de antagonistas de los receptores mineralcorticoides (ARM) y habitualmente presenta buen control de la enfermedad: se han descrito similares tasas de enfermedad cardiovascular a largo plazo tras tratamiento médico que en pacientes operados e incluso que en pacientes con hipertensión esencial.

El tratamiento médico está indicado en pacientes con enfermedad bilateral, en la preparación preoperatoria antes de la adrenalectomía, e incluso en pacientes con alta sospecha de hiperaldosteronismo debido a adenoma unilateral que no quieren o no pueden ser estudiados (pacientes mayores o con severas comorbilidades). Es también el tratamiento de elección en aquellos pacientes que han sido intervenidos y presentan persistencia o recidiva de la enfermedad.

Los antagonistas mineralcorticoides habitualmente utilizados son la espironolactona (ARM de primera generación) y la eplerrenona (ARM de segunda generación).

La espironolactona debe pautarse a bajas dosis (25 mg/día) asociada a los antihipertensivos ya pautados, aumentando 25-50 mg/día cada 4-8 semanas (dosis máxima habitual entre 100-200 mg/día) hasta conseguir un potasio sérico en el nivel medio de la normalidad. Son efectos adversos frecuentes en mujeres no menopáusicas el manchado a mitad de ciclo y la hipersensibilidad en los senos; además, debe asociarse tratamiento anticonceptivo por la potencial teratogenicidad del tratamiento. En varones puede producir ginecomastia y disfunción sexual.

La eplerrenona tiene una acción más selectiva (con menos efectos secundarios), por lo que habitualmente se utiliza cuando la espironolactona produce efectos secundarios. Se pauta al doble de dosis de la espironolactona y se ajusta de forma similar a esta.

Aunque sus efectos sobre el hiperaldosteronismo son similares a la cirugía (reduce la hipertrofia miocárdica y controla las alteraciones hidroelectrolíticas), presenta una serie de controversias que hacen que la cirugía sea el tratamiento de elección en los casos unilaterales:

- Se desconoce si los ARM actúan de forma igualmente efectiva sobre los receptores de los diferentes órganos diana.
- Habitualmente el hiperaldosteronismo asocia secreción discretamente aumentada de cortisol, que, de forma crónica y mantenida, puede producir intolerancia glucídica progresiva.
- El tratamiento crónico con ARM puede producir, como se ha explicado previamente, diversos efectos secundarios.

Los ARM están indicados en: HAP por hiperplasia bilateral, HAP unilateral en paciente no quirúrgico, preparación preoperatoria y persistencia o recidiva tras cirugía.

Tratamiento quirúrgico del hiperaldosteronismo primario

La adrenalectomía unilateral es el tratamiento de elección para el HAP producido por una sola glándula, habitualmente por un adenoma productor de aldosterona, aunque, en escasas ocasiones, puede estar producido por una hiperplasia unilateral. La adrenalectomía bilateral en HAP secundario a hiperplasia bilateral no suele curar la HTA y produce elevada morbilidad, por lo que no estaría indicado en ningún caso.

Preparación preoperatoria

La preparación preoperatoria consiste en administrar ARM durante 4-6 semanas con el fin de controlar la tensión y las cifras de potasio para la cirugía.

El tratamiento médico de elección en HAP son los antagonistas de los receptores mineralcorticoides (ARM), fundamentalmente espironolactona y eplerrenona. En el paciente que va a ser intervenido de HAP se debe pautar el ARM al menos durante 4-6 semanas antes de la cirugía, con el fin de mantener una tensión arterial < 140/90 y unas cifras normales de potasio sin precisar suplementación oral. Se recomienda suspender este tratamiento 1 semana antes de la cirugía con el fin de evitar hipoaldosteronismo en el posoperatorio inmediato.

Técnica quirúrgica

La técnica de elección es la adrenalectomía laparoscópica y no difiere del resto de patologías adrenales. Se puede realizar por abordaje transabdominal anterior o retroperitoneal, según la experiencia del grupo quirúrgico y el tamaño de la glándula.

La adrenalectomía parcial no está recomendada en estos pacientes porque las lesiones adrenales suelen ser pequeñas y se ha descrito mayor tasa de persistencia de la enfermedad en adrenalectomía parcial frente a la total.

Manejo médico posoperatorio

Con relativa frecuencia se puede producir un leve aumento de la creatinina tras la adrenalectomía unilateral por HAP debido a la disminución de aldosterona que produce hiperfiltración glomerular. Además, existen ciertos cambios estructurales del parénquima renal secundarios a la HTA de larga evolución que presentan estos pacientes. Dichos cambios y alteraciones de la filtración desaparecen a largo plazo.

En casos de HAP muy severo, se puede producir insuficiencia de la glomerulosa de la glándula adrenal contralateral. En estos casos a veces se precisa tratamiento mineralcorticoide durante varios meses. La disminución de la filtración glomerular preoperatoria y la microalbuminuria son factores predictivos de dicha situación.

Las cifras de TA suelen mejorar en los primeros 1 a 6 meses tras la cirugía. Se recomienda monitorizar la presión arterial y los niveles de potasio sérico durante los primeros 6 a 12 meses tras la cirugía, con el fin de ajustar el tratamiento antihipertensivo y determinar la necesidad de sustitución del potasio. Posteriormente, se debe revisar la TA anualmente para evaluar la situación cardiovascular.

La adrenalectomía laparoscópica unilateral es la técnica de elección. Las cifras de TA y los niveles de potasio plasmático mejoran en los primeros 6 meses.

Resultados tras adrenalectomía en hiperaldosteronismo primario

La adrenalectomía unilateral bien indicada debería curar el hiperaldosteronismo. No obstante, se ha descrito que aunque el 94 % de los pacientes intervenidos presentan una resolución completa de las alteraciones bioquímicas, solo el 37 % consigue una resolución total y el 47 % una resolución parcial de la clínica (hipocaliemia e hipertensión). Por tanto, el 84 % de los pacientes intervenidos obtuvieron algún tipo de mejoría posoperatoria. Estos resultados se explican principalmente por la duración de la enfermedad hasta su tratamiento, de forma que el mantenimiento durante varios años de la hipertensión y las alteraciones bioquímicas está asociado a una peor recuperación. En un estudio que comparó pacientes con HTA esencial frente a pacientes con HAP, se evidenció que los últimos tenían mayor hipertrofia del ventrículo izquierdo que los primeros. Estas alteraciones cardiológicas mejoraron (y se igualaron a los pacientes con HTA esencial) cuando los pacientes con hiperaldosteronismo fueron tratados (ya fuera médica o quirúrgicamente, según la etiología de cada uno). Esto apoya la idea de que la sospecha precoz llevará a un tratamiento precoz, y conllevará unas mejores tasas de curación.

Aunque las tasas de curación completa son algo bajas, las tasas de mejoría global son elevadas. Además, se ha descrito que tras la cirugía mejora de forma importante el grosor del ventrículo izquierdo y de la íntima de las arterias carótidas.

En los casos con persistencia o recidiva tras la cirugía está indicado el tratamiento con ARM de forma crónica.

Solo el 37 % de los pacientes intervenidos consiguieron una resolución total de la hipocaliemia y la HTA. El diagnóstico y tratamiento precoces se asocian a mejores resultados poscirugía.

BIBLIOGRAFÍA

- Biige W, Wang C, Bao J, Yu D, Min A, Hong Z, et al. Predicting factors related with uncured hypertension after retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98 (39):e16611.
- Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary aldosteronism: A practical approach to diagnosis and management. *Circulation*. 2018;138(8):823-35.
- Funder JW. Primary aldosteronism: present and future. *Viatm Horm*. 2019;109:285-302.
- Lee FT, Elaraj D. Evaluation and management of primary hyperaldosteronism. *Surg Clin N Am*. 2019;99:731-45.
- Nanba AT, Nanba K, Byrd JB. Discordance between imaging and immunohistochemistry in unilateral primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:665-72.
- Rodríguez González JM. Hipertensión e hipokaliemia: hiperaldosteronismo primario. En: *Cirugía endocrina. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. 1.ª ed. Arán ediciones; 1999. p. 151-5.
- Schreiner F, Anand G, Beuschlein F. Perioperative management of endocrine active adrenal tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127:137-46.
- Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella C, Matrozova J, Adolf C, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):641-9.
- Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):689-99.

Hipercortisolismo. Síndrome de Cushing

E. Glückmann Maldonado

Introducción

Concepto y tipos

Evaluación clínica

Diagnóstico (laboratorio e imágenes)

Pauta diagnóstica

Técnicas de imagen

Tratamiento del hipercortisolismo

Preparación preoperatoria

Tratamiento quirúrgico

Vías de abordaje

Tratamiento posoperatorio

Resultados del tratamiento quirúrgico

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing es debido a un exceso crónico de glucocorticoides. El síndrome de Cushing de origen suprarrenal se debe a adenomas (10 %), carcinomas (10 %) y muy excepcionalmente a hiperplasia adrenal primaria (afectación bilateral, generalmente de forma micronodular). Ante la sospecha, hay que establecer el adecuado diagnóstico de hipercortisolismo, dado que existen diferentes situaciones que pueden generar una clínica sugestiva de hipercortisolismo pero sin que realmente exista una sobreproducción de glucocorticoides endógena. No se deben emprender investigaciones radiológicas mientras no se haya confirmado bioquímicamente el síndrome de Cushing. La cirugía es el tratamiento de elección en estos pacientes y el abordaje laparoscópico transperitoneal es el más utilizado.

CONCEPTO Y TIPOS

El síndrome de Cushing es debido a un exceso crónico de glucocorticoides. Es poco frecuente (10 casos por millón/habitante) más frecuente en mujeres (8:1), con un pico de presentación entre los 20-40 años y supone el 0,2 % de las causas de hipertensión arterial (HTA).

El 70 % de los casos son de origen hipofisario, hablamos entonces de enfermedad de Cushing (por hiperproducción de hormona adrenocorticotropa –ACTH–).

El 10 % ocurre por una producción ectópica de ACTH (tumores de pulmón, timo, páncreas, tumores carcinoides, bronquiales, carcinoma medular de tiroides, etc.).

El síndrome de Cushing de origen suprarrenal se debe a adenomas (10 %), carcinomas (10 %) y muy excepcionalmente a hiperplasia adrenal primaria (afectación bilateral, generalmente de forma micronodular).

Hay que descartar el denominado síndrome de Cushing iatrógeno por administración exógena de corticoides y el denominado “pseudo Cushing”, ya que el etilismo, la obesidad, la depresión y el tratamiento estrogénico prolongado pueden presentar no solo alguna o todas las características clínicas del Cushing, sino también algún dato bioquímico de hipercortisolismo. Por lo tanto, debe considerarse en el diagnóstico diferencial.

EVALUACIÓN CLÍNICA

La clínica del síndrome de Cushing se manifiesta de forma gradual y mucho más rápida si se debe a un tumor maligno.

Existe obesidad central (cuerpo obeso y piernas delgadas), con “cara de luna llena” y “giba de búfalo” en el 80 % de los casos. El 70 % de los pacientes cursa con HTA moderada y solo en el 20 % de los casos hay una hipertensión grave.

Es habitual la astenia importante, la debilidad muscular, la anorexia y la pérdida de peso. Los síntomas cutáneos incluyen estrías gravídicas de color vinoso y equimosis, con plétora facial, acné e hirsutismo junto a hiperpigmentación.

Otros datos clínicos incluyen:

- Cardiomiopatía.
- Insuficiencia cardiacocongestiva.
- Diabetes *mellitus*.
- Poliuria.
- Osteoporosis.
- Dislipidemia.
- Alteraciones menstruales.
- Impotencia.
- Disminución de la libido.
- Depresión.

Analíticamente pueden aparecer linfocitopenia y eosinopenia, con elevación del hematocrito, hipercalcemia, hiperglucemia y alcalosis hipoclorémica (Figura 23.1).

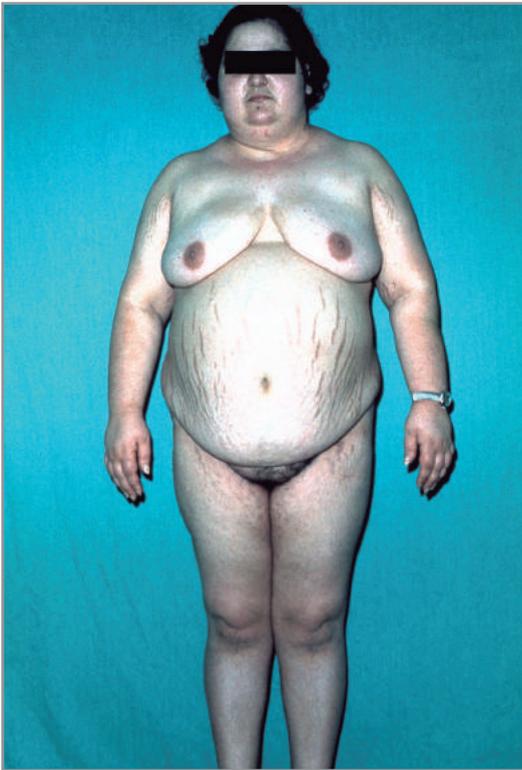


Figura 23.1. *Mujer con síndrome de Cushing.*

DIAGNÓSTICO (LABORATORIO E IMÁGENES)

Pauta diagnóstica

Para la valoración de las pruebas, lo primero es consultar siempre con los valores de normalidad del laboratorio de referencia, por lo que los valores que presentamos en este capítulo son solo orientativos.

Ante la sospecha de un paciente con Cushing, el proceso diagnóstico debe realizarse de forma escalonada respondiendo a dos importantes preguntas:

1. ¿Tiene verdaderamente un Cushing?
2. Si lo tiene, ¿cuál es la causa?

¿Tiene verdaderamente un Cushing?

Ante la sospecha, hay que establecer el adecuado diagnóstico de hipercortisolismo, dado que existen diferentes situaciones que pueden generar una clínica sugestiva de hipercortisolismo pero sin que realmente exista una sobreproducción de glucocorticoides endógena (pseudo Cushing anteriormente mencionado).

Para establecer dicho diagnóstico es necesario tener al menos dos pruebas positivas de las siguientes:

Test de primera línea:

- 1 mg nocturno de dexametasona (test de Nugent). Supresión por debajo de 1,8 mg/dl, descarta hipercortisolismo. Repetido dos veces.
- Cortisol libre en orina: 3 veces superior al límite superior de la normalidad, confirma hipercortisolismo. Repetido 2 veces.
- Cortisol salivar nocturno > 2 ng/dl, confirma hipercortisolismo. Repetido 2 veces.

Test de segunda línea:

- Supresión larga con dexametasona (test de Liddle, solo o con hormona liberadora de corticotropina –CRH–, que elimina la posibilidad de pseudo Cushing). Si la supresión está por debajo de 1,8 µg/dl, descarta hipercortisolismo.
- Ritmo circadiano: cortisol matutino > 7,5 ng/dl y nocturno > 1,8 ng/dl sugiere el diagnóstico de hipercortisolismo.

Se recomiendan dos test de primera línea positivos para confirmar hipercortisolismo.

Circunstancias especiales:

- Embarazo: no usar dexametasona y determinar el cortisol libre urinario (CLU) teniendo en cuenta que en esta circunstancia solo serán diagnósticos niveles de CLU 2-3 veces superiores al límite superior de la normalidad.
- Pacientes con tratamiento antiepiléptico: no utilizar dexametasona y usar cortisol salivar o CLU.
- Pacientes con insuficiencia renal: no utilizar CLU y usar dexametasona.
- En pacientes con síndrome cíclico usar CLU o cortisol salivar.
- En el incidentaloma adrenal, usar el test de Nugent o la determinación de cortisol salivar.
- El cortisol salivar nocturno disminuye su sensibilidad en ancianos.

Tiene Cushing, ¿cuál es la causa?

Una vez establecido el diagnóstico de hipercortisolismo, debemos diferenciar entre ACTH dependiente (por adenomas hipofisarios o por producción ectópica

de ACTH por otro tumor) del ACTH independiente (de origen adrenal). Para ello la prueba de elección será:

- Determinación de ACTH plasmática:
 - ACTH es < 10 es que es ACTH independiente.
 - ACTH es > 20 es que es ACTH dependiente.
 - ACTH entre 10 y 20 son más indeterminados y pueden necesitar otras determinaciones.
- Para diferenciar el hipercortisolismo ACTH dependiente hipofisario del ectópico, realizaremos:
 - Supresión fuerte con dexametasona (2 mg/6 h x 2 días u 8 mg nocturnos), si se suprime la secreción de cortisol orienta al origen hipofisario (o adrenal si hay dudas diagnósticas). La ausencia de frenación en esta prueba es muy sugestiva de un tumor ectópico productor de ACTH.
 - Test de CRH: los tumores hipofisarios responden exageradamente a la CRH. Por ello si se observa una elevación de ACTH $> 50\%$ y el cortisol $> 20\%$, será hipofisario.
- Si persisten dudas, lo más eficaz es la toma de muestras del seno petroso inferior y la cateterización venosa selectiva, para determinar el cociente ACTH en el seno petroso inferior/ACTH en sangre periférica:
 - $< 1,4$ origen ectópico.
 - > 2 enfermedad de Cushing.

Sensibilizando esta prueba con inyección iv de 100 μ g de CRH (hormona liberadora de ACTH), un cociente > 3 es diagnóstico de enfermedad de Cushing, con una sensibilidad del 97 % y una especificidad del 100 %. La diferencia entre los dos senos debe ser $> 1,4$ para indicar literalidad.

Una vez confirmado el Cushing bioquímicamente, se pueden iniciar los estudios radiológicos, que a continuación detallamos.

Técnicas de imagen

Como hemos comentado anteriormente no se deben emprender investigaciones radiológicas mientras no se tenga la certeza bioquímica de que estamos ante un síndrome de Cushing.

Una vez diagnosticado bioquímicamente, la TC es la técnica de elección para la suprarrenal y la RNM la más específica para la hipófisis.

Se puede utilizar también la gammagrafía con Se75-selenometilnorcolesterol que, en el caso de adenoma suprarrenal, muestra una hiper captación focal unilateral, mientras que en los caso de hiperplasia la captación es bilateral, aunque esta prueba ha ido cayendo últimamente en desuso.

En el caso de Cushing hipofisario, la RNM de la hipófisis es muy útil para detectar adenomas. Sin embargo, la cateterización venosa selectiva de senos petrosos con estimulación de CRH (hormona liberadora de ACTH) es la prueba más sensible para el diagnóstico y lateralización de microadenomas hipofisarios.

No se deben emprender investigaciones radiológicas mientras no se haya confirmado bioquímicamente el síndrome de Cushing.

En la secreción ectópica de ACTH está indicada la realización de TC toracoabdominal para localizar un posible tumor secretor primario.

TRATAMIENTO DEL HIPERCORTISOLISMO

Preparación preoperatoria

La cirugía es el tratamiento de elección, aunque es posible que en ocasiones se requiera tratamiento médico ante un síndrome de Cushing severo, que debe ser realizado en conjunción con el endocrinólogo, para permitir posteriormente la cirugía o como paso previo a la resección quirúrgica.

Para frenar el hipercortisolismo puede usarse ketoconazol, que inhibe la producción de esteroides, aunque este fármaco no es fácil de encontrar en nuestro país. Además, es obligado el tratamiento con hidrocortisona intravenosa en dosis de 100 mg preoperatoria y posoperatoriamente, tanto en caso de resección adrenal unilateral como bilateral para evitar la insuficiencia suprarrenal posoperatoria.

La cirugía en el Cushing tiene gran morbilidad, por lo que la colaboración entre endocrinólogos y cirujanos es obligada.

La morbilidad en la cirugía del síndrome de Cushing es elevada (superior al 10 %). La infección de la herida, el embolismo pulmonar, la hemorragia y las complicaciones respiratorias son las complicaciones más frecuentes.

Por este motivo es fundamental la preparación adecuada del paciente con profilaxis antibiótica, heparinas de bajo peso molecular, así como el control de la hipertensión arterial y la diabetes.

Tratamiento quirúrgico

Indicaciones para la cirugía

- Síndrome de Cushing: tratamiento de elección en todos los pacientes.
- Enfermedad de Cushing después de cirugía hipofisaria fallida: adrenalectomía bilateral.
- Cushing subclínico: es más controvertido, pero si hay evidencia de síndrome metabólico y masa suprarrenal medianamente voluminosa (> 3 cm), se debería discutir y ofrecérselo al paciente, ya que parece que pueden mejorar las manifestaciones metabólicas.

La adrenalectomía unilateral es la técnica de elección ante adenomas. En la hiperplasia nodular adrenal primaria, la adrenalectomía debe ser bilateral.

En casos de carcinomas, la adrenalectomía unilateral total es mandataria y el pronóstico dependerá de la total reseccabilidad o no del tumor que, en ocasiones, puede obligar a resecciones más amplias incluyendo estructuras vecinas.

En el síndrome de Cushing de origen hipofisario (enfermedad de Cushing), la adrenalectomía bilateral solamente está indicada ante el fracaso del tratamiento hipofisario y en pacientes con hipercortisolismo muy grave.

En los casos de síndrome de secreción ectópica de ACTH de difícil control médico o en aquellos casos en los que no se localiza el tumor primario, podría realizarse una adrenalectomía bilateral (Figura 23.2).

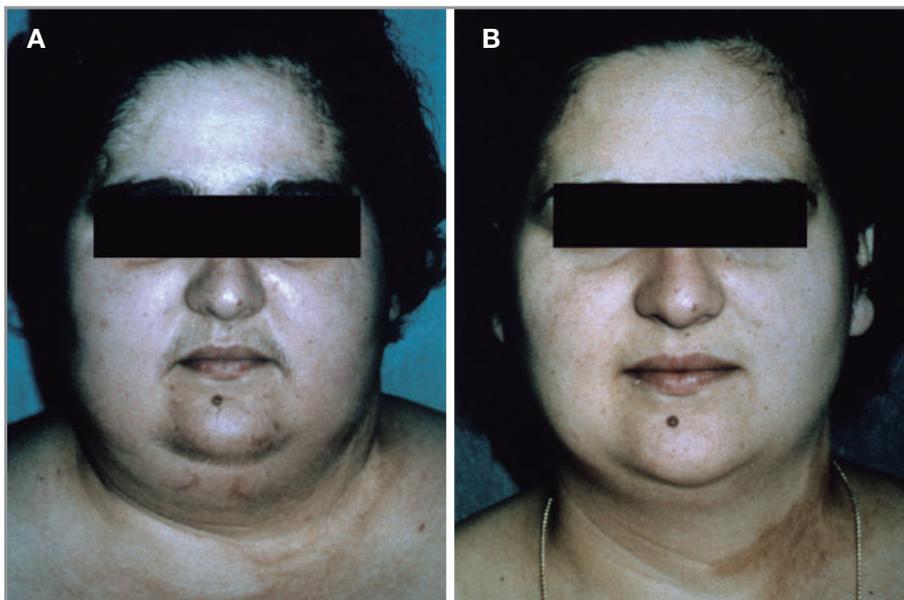


Figura 23.2. Antes (A) y después del tratamiento (B).

Vías de abordaje

La vía laparoscópica anterior transperitoneal, en decúbito lateral contralateral e hiperextensión, es la más usada toda vez que se ha demostrado sencilla, efectiva y reproducible, con una recuperación rápida del paciente y poca morbilidad, aunque últimamente la vía retroperitoneoscópica está ganando adeptos por la posibilidad de realizar la adrenalectomía bilateral sin tener que modificar la posición del paciente sobre la mesa de operaciones y por su supuesta menor morbilidad.

En nódulos mayores de 12 cm o ante sospecha de carcinoma, de difícil manejo laparoscópico, se debería realizar laparotomía subcostal homolateral, aunque existe gran controversia sobre este tema.

Últimamente se han publicado algunos trabajos sobre la ablación percutánea por radiofrecuencia dirigida por TC (RFA) de nódulos suprarrenales en Conn y Cushing, pero concluyen que a pesar de la mejoría en los síntomas con esta técnica, la cirugía actualmente alcanza mejores resultados.

Tratamiento posoperatorio

Tras la adrenalectomía unilateral se debe instaurar tratamiento sustitutivo con esteroides, durante 6 meses, aunque en ocasiones puede requerir más tiempo.

En caso de adrenalectomía bilateral el tratamiento será crónico (30 mg de cortisol/24 hora, vía oral).

En ambos casos se debe trabajar en estrecha colaboración con el especialista de endocrinología.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía realizada sobre adenomas mejora paulatinamente la sintomatología. Las alteraciones clínicas y metabólicas comienzan a desaparecer pasadas 4-6 semanas. Sin embargo, la mejoría o curación de la HTA es mucho más lenta, ya que puede persistir entre el 20-30 % de los casos.

La obesidad, los síntomas cutáneos y “la giba de búfalo” pueden tardar en mejorar más de 1 año.

En los casos en los que se realizó adrenalectomía bilateral obligada por Cushing hipofisario los resultados son peores: la HTA, la obesidad y la hiperglucemia pueden mantenerse en más del 30 % de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Belli S, Oneto A, Mendaro E. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Rev Med Chil.* 2007;Sep;135(9):1095-102.
- Debono M, Newell-Price JD. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. *Front Horm Res.* 2016;46:15-27.
- Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to Intervene for Subclinical Cushing's Syndrome. *Surgical Clinics.* 2019;99(4):747-58.
- Lindsey JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-Term Impaired Quality of Life in Cushing's Syndrome despite Initial Improvement after Surgical Remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):447-53.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams. Tratado de endocrinología. Madrid: Elsevier España; 2017.
- Polat Korkmaz O, Karayel B, Korkmaz M, Haliloglu O, Sahin S, Durcan E, et al. Reliability of the Corticotropin Releasing Hormone Stimulation test for differentiating between ACTH dependent and independent Cushing Syndrome. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019 Apr-Jun;15(2):195-202.
- Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(2):71-84.
- Szejnfeld D, Nunes TF, Giordano EE, Freire F, Ajzen SA, Kater CE, et al. Radiofrequency Ablation of Functioning Adrenal Adenomas: Preliminary Clinical and Laboratory Findings. *J Vasc Interv Radiol.* 2015 Oct;26(10):1459-64.

Carcinoma suprarrenal

A. Ríos Zambudio

Introducción

Epidemiología del carcinoma adrenocortical

Etiología y biología del carcinoma adrenocortical

Presentación clínica del carcinoma adrenocortical

Formas de presentación clínica

Síntomas debidos a hipersecreción hormonal

Síntomas debidos a la masa adrenal

Síntomas debidos a la invasión local

o diseminación a distancia

Pacientes asintomáticos. Debut como

incidentaloma suprarrenal

Carcinomas corticales en niños

Situaciones de sospecha de un carcinoma adrenocortical

Protocolo diagnóstico del carcinoma adrenocortical

Estudio hormonal

Estudio radiológico

Estudio citológico

Estadificación del carcinoma adrenocortical

Criterios de malignidad del carcinoma adrenocortical

Tratamiento del carcinoma adrenocortical

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento adrenolítico. Mitotane

Quimioterapia

Radioterapia

Factores pronósticos del carcinoma adrenocortical

Seguimiento del carcinoma adrenocortical

INTRODUCCIÓN

El carcinoma adrenocortical suprarrenal es poco frecuente pero presenta muy mal pronóstico, con una supervivencia inferior al 30 % a los 5 años. Muestra una tendencia a la invasión vascular precoz, lo que condiciona la metastización precoz y hace que al diagnóstico en la mayoría de los casos se realice en estadios avanzados. Su localización a nivel retroperitoneal condiciona la ausencia de sintomatología que permita su diagnóstico precoz en los casos asintomáticos. Solo se suele sospechar antes de la afectación sistémica en los carcinomas funcionales que presentan un síndrome hiperfuncional.

A pesar de su mal pronóstico, es un tumor curable en estadios precoces y en estadios avanzados; con el tratamiento adecuado, se pueden conseguir supervivencias prolongadas. De ahí la importancia de una sospecha clínica adecuada para realizar un protocolo diagnóstico que permita su determinación lo más precozmente posible.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

El carcinoma adrenocortical es un tumor maligno primario de la corteza suprarrenal, con una incidencia estimada de 0,5-2 casos nuevos por millón de población y año, y representa el 0,02 % del total de los cánceres.

Presenta una distribución bimodal, con un primer pico en niños de 5 años y un segundo pico durante la cuarta y quinta décadas de vida. Se ha descrito una incidencia de más de 400 veces la normal entre la población pediátrica del sur y sureste de Brasil, asociada con una mutación de la línea germinal (p.R337H) del supresor tumoral p53.

Se describe un ligero predominio entre las mujeres (relación 1,5 a 1), si bien está condicionado por las características funcionales del carcinoma. Así, los no funcionantes son de predominio masculino, y los funcionantes, de predominio femenino.

El carcinoma adrenocortical presenta una distribución bimodal: un pico en niños y otro en adultos entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

ETIOLOGÍA Y BIOLOGÍA DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

La etiología del carcinoma adrenocortical es desconocida y no se han descrito factores predisponentes. Si bien, aunque no se puede asegurar una relación causal directa, se ha observado su desarrollo en glándulas que han sido crónicamente estimuladas con hormona adrenocorticotrópica (ACTH): síndrome adrenogenital no tratado, enfermedad de Cushing hipófiso-dependiente e hiperplasia macronodular. Además, en estudios experimentales, en ciertas cepas de ratón, se ha observado la transformación de hiperplasia a carcinoma.

La mayoría son carcinomas esporádicos, si bien forman parte de algunos síndromes hereditarios como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Beckwith-

Wiedeman, el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 1, la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Lynch, y las mutaciones de β -catenina.

La biología de este tumor se caracteriza por tres hechos:

1. *Alteración de la esteroidogénesis.* Durante la transformación neoplásica la esteroidogénesis presenta varios fallos enzimáticos que condicionan la secreción de distintos tipos de precursores hormonales, la mayoría de escaso poder hormonal. Por ello, los síndromes endocrinos no suelen manifestarse hasta que el tumor no adquiere un determinado tamaño.
2. *Falta de respuesta a ACTH.* Es raro observar carcinomas que respondan a la ACTH. Se ha utilizado este defecto para diferenciar los tumores adrenales benignos de los malignos, pero algunos carcinomas presentan diferentes grados de respuesta.
3. *Fenómeno de esteroidogénesis constitutiva.* Es el fenómeno más característico de este tumor e implica la activación de la síntesis de esteroides sin la estimulación de hormonas tróficas habituales. Así, hay valores suprimidos de ACTH y, sin embargo, se producen cantidades suprafisiológicas de hormonas esteroideas. Este fenómeno se explica por tres mecanismos:
 - El estado basal hiperfuncionante autónomo del tumor.
 - La estimulación por otros factores que no tienen un papel predominante en las condiciones fisiológicas (PGE1, agonistas betaadrenérgicos, etc.).
 - La activación de procesos intracelulares distales por análogos de la vía AMPc-proteincinasa o mutaciones de esta, por déficit en la acción de la fosfodiesterasa o por activación de la vía calcio-fosfatidilinositol.

A nivel patogénico, se ha objetivado una pérdida de alelos en los cromosomas 11p, 13q y 17p en el carcinoma adrenocortical. Así, se han identificado mutaciones somáticas de *TP53* (17p13) en el 25-35 % de los carcinomas. Estas mutaciones de *TP53* representan un evento tardío durante la carcinogénesis, por lo que se asocian a tumores grandes y diseminados, que se consideran un predictor de mal pronóstico.

Otro mecanismo detectado es la sobreexpresión del gen *IGF2* del cromosoma 11p15. Además, los perfiles de expresión génica de los genes *DGL7*, *BUB1B* y *PINK1* parecen estar implicados en la recidiva en pacientes adultos. Por último, se sugiere la posibilidad de que el *EGF*, el *TGF-alfa* (ligando del receptor de EGF), el *IGF-I* y la insulina puedan tener alguna implicación en la tumorigénesis.

Las mutaciones somáticas de TP53 se asocian al carcinoma adrenocortical avanzado y suelen indicar mal pronóstico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

Formas de presentación clínica

La presentación clínica del paciente viene determinada por la secreción hormonal y la diseminación tumoral (el 50-60 % presentan diseminación locorregional o metástasis al diagnóstico); pueden diferenciarse tres formas:

1. Síndrome de hipersecreción (\approx 60 % casos).

2. Tumoración palpable abdominal ($\approx 30\%$ casos).
3. Asintomático, como un incidentaloma suprarrenal ($\approx 10\%$ casos).

Síntomas debidos a hipersecreción hormonal

Los carcinomas productores de hormonas representan entre el 40-70 % de los casos y es más frecuente en mujeres (65-75 %). Los cuadros más frecuentes son el hipercortisolismo (30 %) en ambos sexos, la virilización en mujeres (20 %), la feminización en hombres (10 %) y la pubertad precoz en niños. Además, es el único tumor suprarrenal que origina cuadros mixtos de hipersecreción hormonal (35 %).

Es frecuente que la producción hormonal sea ineficiente debido a la secreción de esteroides biológicamente poco potentes. Por ello, la expresión clínica precisa de grandes producciones hormonales y esta se relaciona con el tamaño tumoral. Así, suele presentarse una hiperfunción bioquímica sin expresión clínica en tumores pequeños.

Los cuadros mixtos de hipersecreción hormonal son típicos del carcinoma adrenocortical.

La presentación clínica del hipercortisolismo (síndrome de Cushing) es similar a la que ocurre en patología benigna, excepto que suele asociar signos de hiperandrogenismo (aumento del grosor del pelo, calvicie temporal, acné y virilización). Esta asociación hipercortisolismo e hiperandrogenismo es típica de este tumor.

En el carcinoma adrenocortical es frecuente la hipersecreción de andrógenos. La clínica androgénica está condicionada por el tamaño tumoral debido a la escasa potencia de los andrógenos producidos, ya que generalmente no secretan testosterona. Las mujeres pueden presentar desde un leve hirsutismo hasta una virilización completa con amenorrea, hipertrofia del clítoris, aparición de barba y calvicie. En los niños la manifestación más típica es el desarrollo de la pubertad precoz, y en las niñas una pubertad precoz con hirsutismo y masculinización. En el hombre puede pasar desapercibida o presentar un aumento de peso por el efecto anabolizante.

Aunque poco frecuente, puede producir estrógenos, el llamado “feminismo adrenal”, que en niñas se manifiesta como una pubertad precoz, en mujeres queda enmascarado, y en el varón es típica la aparición de ginecomastia, pérdida de la libido e hipoandrogenismo.

La hipersecreción mineralocorticoide es infrecuente, representa el 1-2 % de todos los hiperaldosteronismos, y no hay diferencias en su presentación respecto al adenoma.

Síntomas debidos a la masa adrenal

En el 30-40 % de los casos se palpa una masa abdominal que, dependiendo de su localización y tamaño, puede producir síntomas gastrointestinales como la

saciedad precoz, distensión abdominal, náuseas y vómitos. La astenia, fatiga, pérdida de peso y febrícula son síntomas frecuentes, al igual que el dolor abdominal.

Cuando se produce necrosis tumoral y hemorragia secundaria, el cuadro de dolor abdominal suele ser brusco e irradiado al flanco. En estos casos suele acompañarse de íleo, hipotensión y e incluso *shock* o insuficiencia suprarrenal aguda si la glándula contralateral se encuentra suprimida por la secreción de cortisol.

El 30-40 % de los casos de carcinoma adrenocortical presenta masa abdominal y suele asociarse a dolor abdominal y clínica gastrointestinal inespecífica.

Síntomas debidos a la invasión local o diseminación a distancia

Entre el 30 % y el 70 % pueden presentar al diagnóstico signos y síntomas de diseminación a otros órganos. Las afectaciones más frecuentes son el pulmón (60-70 %), el hígado (50 %) y el hueso (25 %).

Pacientes asintomáticos. Debút como incidentaloma suprarrenal

Con la generalización de las técnicas de imagen abdominal, el diagnóstico del incidentaloma suprarrenal ha aumentado en los últimos años. Así, hasta en un 3-4 % de los estudios de imagen abdominal se diagnostica un incidentaloma, y dicho porcentaje aumenta con la edad del paciente.

Entre los incidentalomas, la frecuencia del carcinoma adrenocortical oscila entre el 2-4 %, si bien algunos autores describen hasta un 8 %. La posibilidad de malignidad aumenta con el tamaño. Así, es excepcional un carcinoma en tumores menores de 3 cm, mientras que la prevalencia aumenta al 15 % en los mayores de 6 cm. La importancia de un buen *screening* diagnóstico ante un incidentaloma suprarrenal radica en que son los casos en los que se puede obtener un diagnóstico más precoz y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Carcinomas corticales en niños

En el 65-70 % de los tumores corticales suprarrenales en niños menores de 16 años la etiología es un carcinoma, principalmente en niños sobre los 5 años. La forma más frecuente de presentación es el hirsutismo (50 %) y la virilización (76 %), seguidos del síndrome de Cushing (30 %) y la feminización (10 %). Aunque al diagnóstico al 50-60 % se les palpa una tumoración abdominal, el 80 % presentan enfermedad local, y del resto el 7 %, enfermedad locorregional y el 13 %, metástasis a distancia.

SITUACIONES DE SOSPECHA DE UN CARCINOMA ADRENOCORTICAL

Debe descartarse un carcinoma adrenocortical cuando se presente alguno de los siguientes contextos:

1. *Datos clínicos sugestivos.* Tumoración abdominal palpable asociado a dolor abdominal brusco, fiebre, síndrome de compresión de la vena cava inferior, y/o un síndrome feminizante.
2. *Datos bioquímicos sugestivos.* Análítica que muestre una secreción hormonal mixta, niveles elevados de dehidro-epiandrosterona, secreción de precursores inactivos de aldosterona y pregnenolona (sobre todo compuestos 18-OH), o un aumento de la excreción urinaria de cetosteroides por encima de 30-40 mg/día.
3. *Datos de técnicas de imagen sugestivos.* Glándula suprarrenal heterogénea con bordes irregulares, adenopatías regionales, sospecha de invasión local y/o metástasis a distancia. Un tamaño suprarrenal mayor de 6 cm obliga a descartar un carcinoma, aunque por encima de 4 cm la prevalencia de cáncer se eleva progresivamente.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

El carcinoma adrenocortical solo puede confirmarse histológicamente. Sin embargo, la evaluación diagnóstica tiene como objetivo identificar el grado de funcionalidad y extensión local y metastásica.

El protocolo diagnóstico debe realizarse ante la presencia de un incidentaloma, una masa retroperitoneal o metástasis sin un tumor primario conocido.

Estudio hormonal

Se debe realizar un estudio hormonal que permita diagnosticar la producción excesiva de cortisol (nivel basal de cortisol, ACTH, supresión con dexametasona de 1 mg a las 23 horas y cortisol urinario), de esteroides sexuales y sus precursores (DHEA-S plasmática, 17-OH-progesterona, androstendiona, testosterona, 17- β -estradiol y 17-cetosteroides en orina), aldosterona (aldosterona y renina) y catecolaminas (metanefrina urinaria total de 24 horas y metanefrina libre plasmática) (Tabla 24.1).

Ante la sospecha de un carcinoma adrenocortical, debe realizarse un estudio hormonal suprarrenal completo y técnicas de imagen abdominales y torácicas (TC y/o RMN).

Como norma general, el diagnóstico de hipercortisolismo e hiperaldosteronismo no difiere en nada del que se realiza en patología benigna. La hipersecreción androgénica es puesta de manifiesto por la elevación de los 17-cetosteroides urinarios o la de deshidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) plasmática, que se considera el mejor marcador de carcinoma.

La determinación de la testosterona plasmática es poco útil excepto en mujeres con tumores virilizantes. La valoración de la secreción estrogénica solo es necesaria cuando se demuestre en varones rasgos típicos de feminización o una pubertad precoz isosexual en niñas.

TABLA 24.1 ESTUDIO DIAGNÓSTICO ANTE LA SOSPECHA DE UN CARCINOMA CORTICOADRENAL (RECOMENDACIONES DEL GRUPO ENSAT*)	
Estudio	Pruebas diagnósticas
Sobreproducción de glucocorticoides (mínimo 3 de 4)	Test de supresión de dexametasona Cortisol urinario en orina de 24 h Cortisol basal ACTH basal
Sobreproducción de mineralcorticoides	Potasio sérico Aldosterona/renina (solo si HTA y/o hipopotasemia)
Sobreproducción de hormonas sexuales y precursores esteroideos	DHEA-S 17-OH-progesterona Androstendiona Testosterona 17-β-estradiol (solo en hombres y mujeres posmenopáusicas) 17-cetosteroides en orina
Exclusión de feocromocitoma	Metanefrinas séricas o en orina de 24 h
Pruebas de imagen	TC o RMN de abdomen TC de tórax Opcional: gammagrafía ósea, PET
Biopsia percutánea	No indicada de rutina No diferencia adenoma de carcinoma Simple excluir previamente un feocromocitoma Indicada si tumor inoperable o metastásico para indicar el tratamiento Indicada ante sospecha de una metástasis de tumor extraadrenal
*European Network for the Study of Adrenal Tumors. ACTH: hormona adrenocorticotrópica; DHEA-S: deshidroepiandrosterona sulfato; HTA: hipertensión arterial; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computarizada.	

Estudio radiológico

La primera técnica de imagen que se deberá utilizar ante la sospecha de un carcinoma es la TC y/o la RMN; se reservará el resto de exploraciones como complemento de estas, en función de los resultados aportados.

Tomografía computarizada

La TC permite detectar la mayor parte de los carcinomas; las principales características sugestivas de malignidad son la presencia de calcificaciones, de áreas necroticóquísticas, de un contorno tumoral irregular y mal definido, de invasión de estructuras vecinas y de adenopatías.

La imagen típica es una tumoración irregular mayor de 6 cm, heterogénea por la presencia de áreas de necrosis y/o calcificación, con una densidad precontraste superior a 10 unidades Hounsfield (generalmente superior a 400) (Tabla 24.2).

TABLA 24.2
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DE LOS TUMORES ADRENALES

	<i>Adenoma</i>	<i>Carcinoma</i>	<i>Feocromocitoma</i>	<i>Metástasis</i>
<i>TC</i>				
Tamaño	Pequeño Normalmente < 3 cm	Grande Normalmente > 6 cm	Grande Normalmente > 3 cm	Variable Normalmente < 3 cm
Lateralidad	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Bilateral con frecuencia
Forma	Redondeado	Irregular	Redondeado u oval	Irregular u oval
Márgenes	Lisos	Poco definidos	Lisos	Poco definidos
Densidad	Homogénea	Heterogénea	Heterogénea con zonas quísticas	Heterogénea
Atenuación en TC sin contraste	≤ 10 unidades Hounsfield	≥ 10 (> 25) unidades Hounsfield	≥ 10 (> 25) unidades Hounsfield	≥ 10 (> 25) unidades Hounsfield
Vascularidad	Poco vascular	Vascular	Vascular	Vascular
Rapidez del lavado del contraste a los 10 minutos	≥ 50 %	< 50 %	< 50 %	< 50 %

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 24.2 (CONT.)
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DE LOS TUMORES ADRENALES

	<i>Adenoma</i>	<i>Carcinoma</i>	<i>Feocromocitoma</i>	<i>Metástasis</i>
<i>RMN</i>				
Homogeneidad en T2, en relación con el hígado	Isointensa	Hiperintensa	Muy hiperintensa	Hiperintensa
<i>Ambas</i>				
Necrosis	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente y con zonas quísticas	Ocasionalmente y con zonas quísticas
Calcificaciones	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Tasa de crecimiento	Estable o muy lenta (< 1 cm al año)	Rápida (> 2 cm al año)	Lenta (0,5-1 cm al año)	Variable

En el caso de sospecha de un carcinoma no funcionante menor de 6 cm, la TC por sí sola no permite asegurar el diagnóstico y debe recurrirse a la RMN.

Resonancia magnética nuclear

La RMN es la técnica de elección si se sospecha afectación venosa, sobre todo de la vena cava, y ante dudas diagnósticas con la TC. La imagen típica es una tumoración heterogénea con aumento de intensidad en T2, escaso refuerzo tras inyección de gadolinio y, eventualmente, invasión vascular.

La base del diagnóstico de imagen del carcinoma adrenocortical son la TC y la RMN.

Tomografía por emisión de positrones con desoxiglucosa o fludesoxiglucosa-F-18

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una herramienta útil para distinguir lesiones suprarrenales radiológicamente indeterminadas con la TC y la RMN. Las lesiones malignas tienen una alta actividad metabólica que conduce a una alta absorción de fludesoxiglucosa frente a la baja absorción de las lesiones benignas. Sin embargo, lesiones benignas, especialmente aquellas con alta actividad hormonal, pueden tener una alta actividad metabólica, lo que da lugar a falsos positivos.

Gammagrafía con yodometilnorcolesterol (NP-59)

El estudio gammagráfico ha ido perdiendo vigencia en el estudio de las masas suprarrenales y muestra, como máximo, una ausencia o una disminución muy marcada de la captación del isótopo, incluso en los carcinomas “funcionales”. Mientras que en el adenoma dicha captación es alta.

Otras técnicas

Algunos centros recomiendan la gammagrafía ósea sistemática, previa a la cirugía, para descartar metástasis óseas.

Otras técnicas como la arteriografía, muy útil en otros tiempos, prácticamente no tiene indicación actualmente.

Estudio citológico

La biopsia de una lesión suprarrenal sugestiva de carcinoma es controvertida. Aunque algunos grupos la defienden, otros indican el riesgo de provocar una diseminación tumoral y un aumento hormonal, por lo que no la recomiendan.

Además, no existen criterios citológicos claros de malignidad, por lo que la punción es poco útil para discriminar entre un adenoma y un carcinoma. Sin embargo, sí distingue entre lesión primaria o metastásica, por ello cuando se plantea el diagnóstico diferencial entre neoplasia primaria o metastásica, es donde está más aceptada la indicación de la punción.

ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

La estadificación es fundamental para planificar una adecuada estrategia terapéutica. Sin embargo, no hay consenso sobre cuál es el mejor sistema y con frecuencia van apareciendo modificaciones de los sistemas vigentes.

Por ello, se van a presentar las tres estadificaciones más utilizadas a lo largo de los años, y que en muchos centros siguen aplicándose actualmente.

La más utilizada clásicamente es la propuesta por el Departamento de Salud de EE.UU. (SEER) y modificada por Sullivan en 1978, que considera cuatro estadios:

1. *Enfermedad localizada*: tumor confinado a la glándula adrenal sin evidencia de metástasis.
2. *Enfermedad regional*: tumor con afectación de tejidos contiguos y órganos de vecindad, incluyendo los ganglios linfáticos, pero sin evidencia de metástasis a distancia.
3. *Enfermedad a distancia*: tumores metastatizados en el momento del diagnóstico.
4. *Enfermedad recurrente*: recidiva local o diseminación a distancia tras la resección teóricamente curativa del tumor primario.

En las últimas décadas la más utilizada y extendida ha sido la clasificación de McFarlane, que diferencia cuatro estadios como puede comprobarse en la tabla 24.3.

TABLA 24.3 ESTADIFICACIÓN DE LOS CARCINOMAS ADRENOCORTICALES SEGÚN MCFARLANE					
Estadio	Tamaño	Peso	Invasión local	Adenopatías	Metástasis
I	< 5 cm	< 50 g	No	No	No
II	> 5 cm	> 50 g	No	No	No
III	Cualquiera	Cualquiera	Una de las dos		No
IV	Cualquiera	Cualquiera	Sí	Sí	No
	Cualquiera	Cualquiera	Sí/No	Sí/No	Sí

En la actualidad se está utilizando cada vez más el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), mediante el sistema TNM (Tabla 24.4), como puede observarse en la tabla 24.5.

TABLA 24.4 DEFINICIÓN DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS DEL SISTEMA TNM EN EL CARCINOMA ADRENOCORTICAL	
<i>T - Tamaño</i>	
<i>T_x</i>	Tumor primario no evaluable
<i>T₀</i>	Sin indicios de tumor primario
<i>T₁</i>	Tumor que mide ≤ 5 cm en su mayor dimensión, sin invasión fuera de las glándulas suprarrenales
<i>T₂</i>	Tumor que mide > 5 cm, sin invasión fuera de las glándulas suprarrenales
<i>T₃</i>	Tumor de cualquier tamaño con invasión local, pero sin invasión de órganos adyacentes
<i>T₄</i>	Tumor de cualquier tamaño con invasión de órganos adyacentes o grandes vasos
<i>N - Afectación linfática</i>	
<i>N_x</i>	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
<i>N₀</i>	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
<i>N₁</i>	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
<i>M - Afectación metastásica</i>	
<i>M₀</i>	Sin metástasis a distancia
<i>M₁</i>	Metástasis a distancia

TABLA 24.5

ESTADIFICACIÓN DE LOS CARCINOMAS SUPRARRENALES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER

Estadio	TNM		
	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Cualquiera	Cualquiera	M1

Además de la estadificación AJCC, el sistema de estadificación de la European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) basado en el TNM tiene una fuerte implantación. En esencia es el mismo que el AJCC, pero reserva el estadio IV solo para tumores con metástasis a distancia. En 2015, la ENSAT propuso reclasificar el estadio IV en tres grupos: IVa (afectación ganglionar regional y metástasis en 2 órganos), IVb (metástasis en 3 órganos) y IVc (metástasis en más de 3 órganos).

CRITERIOS DE MALIGNIDAD DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

Macroscópicamente, el carcinoma adrenocortical es un tumor muy vascularizado, de consistencia blanda (el adenoma es de consistencia firme) y al corte presenta una superficie rojiza con zonas de necrosis y/o hemorragia, y es típica la invasión de tejidos blandos del espacio retroperitoneal y estructuras adyacentes.

La presencia de metástasis a distancia o la invasión de estructuras vecinas son los únicos criterios absolutos de malignidad.

Microscópicamente, las formas diferenciadas están compuestas por células que se asemejan a las células normales de la corteza adrenal, con abundantes mitosis, de características poligonales, de apariencia monótona, y en general ordenadas en capas o en trabéculas, con frecuentes focos de necrosis. Las formas indiferenciadas están compuestas por células con importante pleomorfismo, con núcleos bizarros y una falta de cohesión característica.

La presencia de metástasis a distancia o la invasión de estructuras vecinas son los únicos criterios absolutos de malignidad.

El diagnóstico histológico del carcinoma suprarrenal es difícil, pues no hay datos histológicos patognomónicos.

Para su diagnóstico se utilizan los criterios histológicos de malignidad de Weiss (Tabla 24.6). Según el sistema de Weiss, un tumor de la corteza suprarrenal se define como carcinoma cuando presenta al menos tres de estos criterios. Por todo ello es importante que estos casos sean analizados por un patólogo experto.

TABLA 24.6
CRITERIOS DE WEISS DE MALIGNIDAD

<i>Criterio histológico</i>	<i>Criterio de benignidad</i>	<i>Criterio de malignidad</i>
1 Alto grado nuclear	1-2	3-4
2 Índice mitótico	≤ 5 por 50 campos de gran aumento	≥ 6 por 50 campos de gran aumento
3 Mitosis atípicas	No	Sí
4 Células claras	> 25 %	≤ 25 %
5 Patrón arquitectural difuso	≤ 33 % del tumor	> 33 % del tumor
6 Focos de necrosis confluentes	No	Sí
7 Invasión venosa	No	Sí
8 Invasión sinusoidal	No	Sí
9 Invasión capsular	No	Sí

La inmensa mayoría de los adenomas no cumple ninguna característica de Weiss y más del 60 % de los carcinomas adrenocorticales tienen más de 6 características. Debemos recordar que estas características no son aplicables con fiabilidad en tumores pediátricos ni en variedades raras como la mixoide o la oncocítica.

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, el Ki-67 es un factor pronóstico importante, los niveles altos implican mayor riesgo de recurrencia y enfermedad diseminada, y pueden ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Así, un índice Ki-67 superior al 10 % puede diferenciar tumores con un alto riesgo de recurrencia que son potencialmente candidatos para la terapia adyuvante.

Otros marcadores como la la vimentina, la sinaptofisina y el MIB-1 se expresan más frecuentemente en estos carcinomas, sin embargo no hay resultados concluyentes.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

El carcinoma adrenocortical es un tumor de alto grado de malignidad y una corta expectativa de vida.

El carcinoma adrenocortical es un tumor de alto grado de malignidad y una corta expectativa de vida. El objetivo del tratamiento es obtener un tiempo aceptable de remisión y, en los casos de tumor funcionante, un buen control de los síntomas.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento de elección y el más efectivo. Los pacientes diagnosticados en estadios I, II y III tienen indicación quirúrgica, si bien la resección completa solo se puede lograr en los estadios I, II y en algunos III.

En el estadio IV con metástasis la cirugía no mejora la supervivencia, excepto en pacientes jóvenes con metástasis única resecable. La cirugía paliativa citorreductora está indicada en tumores avanzados con sintomatología hormonal grave no controlable con la terapia médica, siempre que la esperanza de vida sea superior a los 6 meses.

Se aconseja que la cirugía se realice en centros experimentados para evitar resecciones incompletas y/o la rotura de la cápsula tumoral, ambos son factores de mal pronóstico.

Los pacientes con secreción anormal de glucocorticoides deben recibir un reemplazo exógeno de glucocorticoides durante el perioperatorio para prevenir la insuficiencia suprarrenal aguda tras la resección tumoral. Generalmente se recomiendan 100 mg de hidrocortisona intravenosa en la inducción anestésica, seguido de entre 100 y 50 mg de hidrocortisona IV cada 8 horas durante 2 días, y posteriormente pasar a hidrocortisona oral.

El tratamiento preoperatorio con mitotane puede ser útil en caso de enfermedad metastásica o en el hipercortisolismo grave, aunque la experiencia con este fármaco en el preoperatorio es escasa.

La vía de abordaje quirúrgico debe proporcionar una adecuada exposición del tumor que permita su resección en bloque, la estadificación correcta, y un adecuado control vascular ante posibles complicaciones intraoperatorias o extensiones tumorales intravasculares. Por ello, es difícil cumplir estos objetivos por laparoscopia o por vía posterior, excepto en tumores menores de 6-8 cm sin evidencia preoperatoria de invasión local, y debe limitarse a centros con una experiencia consolidada en cirugía suprarrenal laparoscópica para cumplir los principios oncológicos. La vía más indicada es la laparotomía media o subcostal.

La resección completa del tumor constituye el principal factor pronóstico para la supervivencia (Figura 24.1). Con frecuencia implica realizar resecciones amplias de órganos vecinos; se recomienda la resección en bloque cuando hay invasión de tejidos adyacentes. La linfadenectomía locorregional está indicada solo ante la presencia de afectación linfática; no se recomienda la linfadenectomía profiláctica, ya que no mejora el pronóstico y aumentan las complicaciones

posoperatorias. En los casos en los que se presenta trombosis neoplásica debe realizarse un control precoz del drenaje venoso para evitar embolismos tumorales.

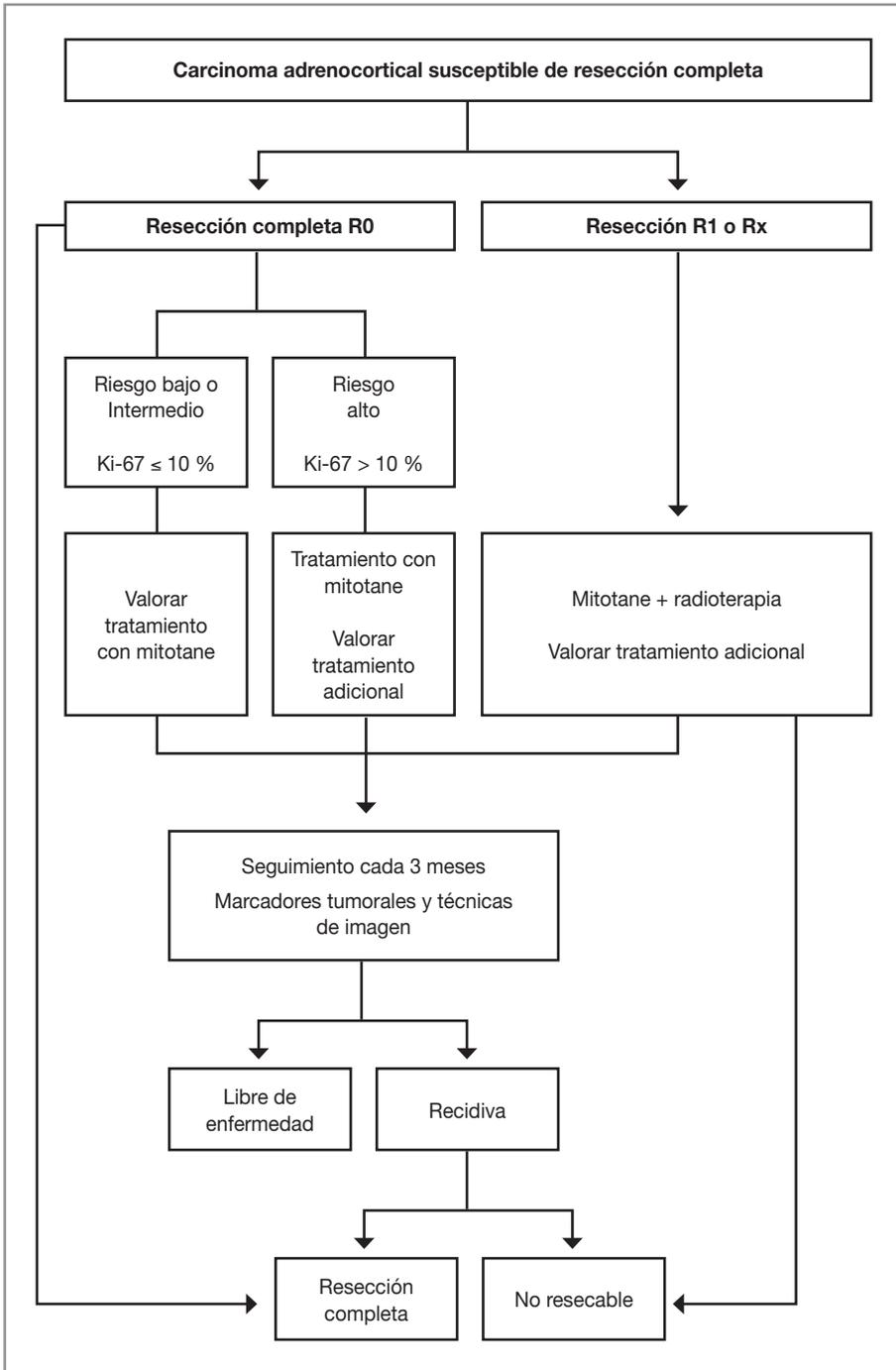


Figura 24.1. Algoritmo terapéutico del carcinoma adrenocortical.

Las reintervenciones raramente están indicadas, excepto cuando la recidiva puede ser extirpada totalmente (recidiva local o metástasis única), especialmente si el intervalo libre de enfermedad previo es largo (más de 12 meses), ya que incrementa la supervivencia, permite obtener una mejoría de los síntomas en casos de tumores funcionales y permite una mayor efectividad de los fármacos adrenolíticos.

Tratamiento adrenolítico. Mitotane

En el tratamiento posoperatorio los fármacos de acción adrenolítica mejoran y prolongan la supervivencia. El fármaco de elección es el o-p-DDD (mitotane o Lisodren®), que es un agente citotóxico adrenal que produce inhibición adrenal sin destrucción celular, y actúa bloqueando la 11-beta-hidroxilasa, con lo cual se reduce drásticamente la síntesis de cortisol.

Aunque los datos no son concluyentes, sugieren que el mitotane adyuvante puede retrasar y posiblemente prevenir una recurrencia de la enfermedad. Sobre estas bases, se ha consensuado que a los pacientes con enfermedad residual potencial (resección R1 o Rx) y/o Ki-67 más del 10 % se les debería tratar con mitotane adyuvante (Figura 24.1). No se considera obligatorio en pacientes con enfermedad en estadio I o II, resección R0 histológicamente probada, y Ki-67 expresado en ≤ 10 % de las células neoplásicas. Es decir, en pacientes en los que se consigue la resección tumoral completa el tratamiento adyuvante con mitotane no está claramente indicado.

Actualmente se acepta su indicación en la enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable. En estos casos la respuesta clínica oscila entre el 13-35 % de los casos con aumento de la supervivencia, si bien hay mucha variabilidad en los resultados publicados. No se ha objetivado que la funcionalidad del tumor influya en el grado de respuesta al mitotane, pudiendo estar esta más relacionada con su depósito en la grasa, hígado o cerebro.

La limitación del mitotane es la gran toxicidad, principalmente reacciones gastrointestinales, seguidas de las neurológicas y cutáneas. Así, casi el 90 % de los pacientes presentan náuseas.

No hay consenso sobre cuánto tiempo se debe usar, pero la mayoría de los especialistas están de acuerdo en que 2 años debería ser el periodo mínimo, ya que la mayor frecuencia de recurrencia de la enfermedad se espera dentro de este periodo. Sin embargo, su toxicidad hace que no se tolere durante largos periodos. En la mayoría de los pacientes el mitotane es una terapia que impacta notablemente en la calidad de sus vidas. Por lo tanto, la duración del tratamiento debe evaluarse individualmente, teniendo en cuenta la relación coste/beneficio.

En los casos de hipersecreción hormonal, el mitotane reduce la cortisolemia y mejora los síntomas derivados de la sobreproducción hormonal, produciendo mejoría de la sintomatología en el 75 % de los casos. Con frecuencia hay que aumentar la dosis para conseguir estos resultados y con ello la toxicidad. En estos casos se puede asociar el ketoconazol o la aminoglutetimida, ajustando las dosis de la combinación de fármacos de forma individualizada.

Debido a la actividad adrenolítica del mitotane, todos los pacientes deben recibir la administración concomitante de glucocorticoides para cubrir la insuficiencia suprarrenal que asocia. También puede ser necesario suplementar mineralocorticoides, testosterona y tiroxina. El mitotane también puede inducir un amplio espectro de trastornos hormonales y metabólicos, por lo que un especialista experimentado debe ser el encargado del seguimiento de estos pacientes.

Debido a la latencia del mitotane para alcanzar el rango terapéutico, la monoterapia con este fármaco está indicada en el tratamiento de pacientes con baja carga tumoral y enfermedad más indolente. En casos más agresivos, se recomienda la combinación con otras terapias locorregionales o sistémicas.

Los pacientes con carcinomas irreseccables con baja carga tumoral y progresión lenta (enfermedad indolente) deben tratarse con monoterapia con mitotane, combinada o no con otras opciones locorregionales (radioterapia, etc.).

Quimioterapia

El carcinoma adrenocortical es muy poco sensible a la quimioterapia, y esta resistencia parece consecuencia de la expresión del gen *MDR*.

Los principales protocolos que han obtenido algunas remisiones se han basado en la utilización de combinaciones como la doxorubicina y agentes alquilantes (cisplatino y etopósido); como el 5-fluorouracilo, la doxorubicina y el cisplatino; o como el mitotane con etopósido, doxorubicina y cisplatino. Se ensayan nuevos agentes como la suramina o el taxol, pero aún con una experiencia muy limitada.

En caso de enfermedad metastásica extensa que progresa rápidamente a pesar del mitotane, está indicada la quimioterapia citotóxica. Las tasas de respuesta varían entre el 7 % y el 54 %, nuevamente con variabilidad en los criterios de respuesta. La asociación del mitotane a la quimioterapia parece ser más activa que la quimioterapia sola, aunque ningún ensayo aleatorizado lo ha demostrado.

Radioterapia

La radioterapia tiene solo un papel paliativo, especialmente en las metástasis óseas dolorosas. No se ha demostrado que mejore los resultados en carcinomas resecaos completamente, si bien hay estudios prospectivos en marcha. Por ello, las indicaciones para la radioterapia adyuvante todavía se están debatiendo.

La quimioembolización arterial y la ablación por radiofrecuencia pueden ser beneficiosas en pacientes seleccionados.

FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

El pronóstico es malo, con una supervivencia global a los 5 años entre el 10-35 % de los pacientes, una supervivencia media entre 20-35 meses, y una mor-

talidad entre el 65-94 % a los 5 años. El estadio tumoral es el factor pronóstico más importante. Así, la supervivencia actuarial a los 5 años es del 80-65 % en el estadio I, del 60-40 % en el estadio II, del 40-20 % en el estadio III y del 17-0 % en el estadio IV.

Junto con el estadio tumoral, la resección completa, son los dos factores pronósticos más importantes. La supervivencia del paciente va a depender de la detección precoz y de la correcta extirpación quirúrgica del tumor y de las adenopatías regionales. Así, la supervivencia media para los tumores resecaos completamente oscila entre el 35-45 % a los 5 años, y entre los no resecaos es inferior al 10 %.

La edad, el recuento mitótico, el marcador de proliferación Ki-67 y el exceso de glucocorticoides son parámetros pronósticos adicionales. Se indica un mejor pronóstico en tumores no funcionantes en pacientes menores de 35-40 años. Tienen peor pronóstico los tumores con índice mitótico mayor de 20 por 50 campos de alta magnificación. Respecto al marcador de proliferación Ki-67, cifras por encima del 10 % aumentan el riesgo de recidiva y empeoran el pronóstico. Por último, respecto a la funcionalidad, parece que los tumores feminizantes y los raros productores de aldosterona tienen mejor pronóstico que los secretores de andrógenos y cortisol.

Algunos grupos han propuesto la puntuación GRAS como valoración del pronóstico –G: grado (4-6 criterios de Weiss y/o Ki-67 \geq 20 %); R: resección incompleta del tumor primario; A: edad (*age*) mayor o igual a 50 años; y S: síntomas relacionados con el tumor o la producción hormonal–. La combinación del sistema de estadificación ENSAT y la puntuación GRAS parecen presentar una buena correlación pronóstica en los estadios III y IV.

Recientemente se han propuesto nuevos marcadores moleculares de agresividad y supervivencia, pero su uso en clínica necesita validación. Así, las mutaciones *SDHB* predicen un mal pronóstico y la expresión de p53 (aunque hay varios estudios que lo discuten) podría predecir también mal pronóstico.

Los pacientes con criterios de curación deben ser seguidos a intervalos regulares con exámenes clínicos, de imagen y bioquímicos durante al menos 10 años, aunque faltan recomendaciones internacionales.

SEGUIMIENTO DEL CARCINOMA ADRENOCORTICAL

Faltan recomendaciones internacionales sobre el seguimiento para el carcinoma adrenocortical, lo que condiciona la variabilidad en las recomendaciones según el grupo que las indique.

Como norma general, tras el tratamiento completo, el seguimiento debe ser como mínimo cada 3 meses, con una exploración física, una evaluación hormonal y una evaluación radiológica con TC abdominal y torácica. Después de 2-3 años

de seguimiento sin recurrencia, se pueden espaciar las revisiones a cada 6 meses o aumentar gradualmente. El seguimiento debe continuar durante al menos 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):131-8.
- Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35:282-326.
- Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, Kroiss M, Ronchi C, Quinkler M, et al. German Adrenocortical Carcinoma Study Group. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:181-91.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:G1-34.
- Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179:G1-46.
- Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. ENSAT network. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 2015;26:2119-25.
- Proye CAG, Armstrong JD, Pattou RN. Chapter 86: Adrenocortical Carcinoma: Nonfunctioning and Functioning. In: Clark OH, Quan-Yang D, Kebebew E, Gosnell JE, Shen WT, editors. *Textbook of Endocrine Surgery*. Third Edition. Editorial team from the University of California, San Francisco. JP Medical Ltd; 2016.
- Sabolch A, Else T, Griffith KA, Ben-Josef E, Williams A, Miller BS, et al. Adjuvant radiation therapy improves local control after surgical resection in patients with localized adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:252-9.

Vías de abordaje y técnica de la cirugía suprarrenal

Ó. Vidal Pérez

Introducción

Selección del abordaje

Abordaje transperitoneal laparoscópico

Posición del paciente y colocación de trócares

Principios generales

Suprarrenalectomía transperitoneal lateral laparoscópica izquierda

Suprarrenalectomía transperitoneal lateral laparoscópica derecha

Abordaje retroperitoneoscópico

Posición del paciente

Colocación de trócares

Principios generales y disección

Apertura de la fascia de Gerota (fascia renal posterior)

Separación del polo superior renal de la glándula suprarrenal

Identificación y visión de la vena suprarrenal

Extracción de la pieza quirúrgica y cierre

Abordaje abierto

Elección de la incisión

Suprarrenalectomía derecha abierta

Suprarrenalectomía izquierda abierta

Manejo posoperatorio

Feocromocitoma

Síndrome/enfermedad de Cushing

Hiperaldosteronismo

Controversias

INTRODUCCIÓN

La primera suprarrenalectomía fue atribuida a Thornton en el siglo XIX (1889); sin embargo, el inicio en forma de la cirugía reglada no tuvo lugar hasta la primera mitad del siglo XX, cuando se describen las técnicas abiertas transperitoneales y retroperitoneales, conocidas y vigentes hasta nuestros días.

En 1992, Gagner desarrolla el abordaje laparoscópico, que se fue consolidando hasta llegar a ser considerado el *gold standard* en el momento actual. A partir de aquí y con el desarrollo de los avances tecnológicos y de los procedimientos en cirugía mínimamente invasiva, se han descritos varias vías de abordaje para la glándula suprarrenal. Estas opciones de abordaje presentan ventajas, desventajas y contraindicaciones, lo que pone de relieve la necesidad de una estricta evaluación preoperatoria para una planificación quirúrgica correcta, con el objetivo final de ofrecer a nuestros pacientes el mayor beneficio posible de cada técnica.

SELECCIÓN DEL ABORDAJE

El cirujano debe trabajar como parte de un equipo multidisciplinar que asegure un manejo bioquímico preoperatorio, la localización anatómica, la evaluación cardiopulmonar y la optimización necesaria previa para cada uno de los pacientes de manera correcta. Una vez cumplidos estos requisitos, la selección del abordaje quirúrgico más apropiado es fundamental para garantizar unos resultados correctos tanto quirúrgicos como oncológicos en los casos necesarios.

La glándula suprarrenal puede abordarse ya sea por cirugía abierta o por cirugía mínimamente invasiva, que incluye las plataformas endoscópicas (retroperitoneoscópica y laparoscópica) y la robótica. Está ampliamente demostrado que los abordajes endoscópicos ofrecen ventajas significativas al compararse con los abordajes abiertos, como menor estancia hospitalaria, dolor posoperatorio, hemorragia intraoperatoria y morbimortalidad relacionada en los primeros 30 días posquirúrgicos, por lo que la suprarrenalectomía endoscópica se ha convertido en el *gold standard* para el tratamiento de la mayoría de los procesos quirúrgicos suprarrenales (Tabla 25.1).

El abordaje transperitoneal laparoscópico ofrece las ventajas de una visión más familiar de la anatomía (es más fácil de enseñar), de la capacidad para examinar la cavidad peritoneal y de un mayor espacio de trabajo (relevante en tumores de tamaño considerable). El abordaje retroperitoneoscópico presenta las ventajas de la ausencia de manipulación de los órganos y vísceras intraperitoneales (disminución del riesgo de adherencias y lesiones por manipulación), de ser un abordaje más directo a la glándula suprarrenal y de evitar el reposicionamiento del paciente durante la necesidad de suprarrenalectomías bilaterales. Sin embargo, desde el punto de vista técnico, la suprarrenalectomía retroperitoneoscópica es un procedimiento más exigente, ya que el espacio de trabajo es más pequeño y la visión de las estructuras es anatómicamente menos familiar para los cirujanos no experimentados en este procedimiento. Ambos abordajes mínimamente invasivos se pueden llevar a cabo utilizando una plataforma robótica. Los estudios clínicos que evalúan la plataforma

robótica para la suprarrenalectomía han demostrado que, en equipos quirúrgicos entrenados, puede ofrecer ventajas similares a la suprarrenalectomía endoscópica (recordar que es el *gold standard*); sin embargo, tiene un coste mucho más alto.

TABLA 25.1 VENTAJAS, DESVENTAJAS Y CONTRAINDICACIONES DE LOS DIFERENTES ABORDAJES EN CIRUGÍA SUPRARRENAL			
	<i>Laparoscópico transperitoneal</i>	<i>Retroperitoneoscópico</i>	<i>Abierto</i>
<i>Ventajas</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exploración de toda la cavidad abdominal 2. Fácil de enseñar 3. Mayor campo quirúrgico (importante en tumores grandes) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menor dolor posoperatorio 2. Mayor conservación de la estética 3. En caso de adrenalectomía bilateral, no hay necesidad de reposicionar al paciente 4. Menor tiempo operatorio 5. Menor morbilidad 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mejor exposición en tumores grandes y localmente avanzados
<i>Desventajas</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mayor riesgo de eventraciones 2. Mayor tiempo operatorio 3. En caso de adrenalectomía bilateral, necesidad de reposicionar al paciente 4. Incremento potencial en la dificultad en pacientes con cirugías previas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Campo quirúrgico pequeño 2. Incremento potencial en la presión intraocular en cirugías prolongadas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mayor morbilidad 2. Mayor tiempo de recuperación
<i>Contraindicaciones</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intolerancia a neumoperitoneo 2. Probabilidad elevada de malignidad (relativa)* 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intolerancia a la posición en prono 2. Probabilidad elevada de malignidad (relativa)* 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Peformance</i> status bajo 2. Riesgo perioperatorio elevado de morbimortalidad
<p>*La probabilidad de malignidad se basa en el tamaño de la lesión, manifestaciones clínicas de enfermedad localmente avanzada, exceso de hormonas sexuales, hallazgos en imagen de enfermedad localmente avanzada.</p>			

La suprarrenalectomía endoscópica se ha convertido en el gold standard para el tratamiento de la mayoría de los procesos quirúrgicos suprarrenales. Los abordajes abiertos se reservan para las lesiones grandes y las claramente malignas o sospechosas de malignidad.

Los abordajes abiertos se reservan para las lesiones grandes y aquellas claramente malignas o sospechosas de malignidad, principalmente para evitar su rotura durante la manipulación quirúrgica, ya que está demostrado que el riesgo de rotura capsular se incrementa con los abordajes mínimamente invasivos. Aunque no hay un umbral de tamaño definido, los tumores grandes (especialmente aquellos mayores de 10 cm) tienen un mayor riesgo de malignidad. Asimismo, los tumores localmente avanzados con invasión a órganos adyacentes o vasos principales (como invasión a la vena cava inferior –VCI– u oclusión de la vena renal izquierda) se abordan con menor riesgo de complicaciones graves con los abordajes abiertos.

ABORDAJE TRANSPERITONEAL LAPAROSCÓPICO

Posición del paciente y colocación de trócares

La suprarrenalectomía transperitoneal laparoscópica se puede llevar a cabo mediante la vía lateral o la vía anterior, siendo la primera, la más utilizada. En la suprarrenalectomía transperitoneal lateral laparoscópica (STLL), la gravedad se utiliza para proporcionar retracción pasiva en los tejidos, lo que ayuda a exponer los planos avasculares, facilita la disección y reduce la manipulación de estructuras intraabdominales. En este abordaje, el paciente se coloca en decúbito lateral con la suprarrenal ipsilateral hacia arriba (Figura 25.1). Es necesaria una almohadilla a nivel lumbar contralateral para conseguir esta posición y asegurar al paciente, así como protectores acolchonados en todos los puntos de presión, prominencias óseas y áreas de posible compresión nerviosa de las extremidades. La mesa se flexiona 70 grados a nivel del margen costal para maximizar la distancia entre la cresta iliaca y el reborde costal de la última costilla.



Figura 25.1. Posición de decúbito lateral para la suprarrenalectomía transabdominal laparoscópica.

(Por cortesía del Dr. J. M. Martos).

La colocación de los trócares es similar tanto para la STLL izquierda como para la derecha (Figura 25.1). El acceso a la cavidad peritoneal se puede llevar a cabo mediante técnica abierta (trocar de Hasson) como cerrada (aguja de Veress), incidiendo a 2 cm inferior al margen costal a nivel de la línea medioclavicular. Dependiendo del hábito del paciente, se colocan los trócares ya sea subcostalmente o en una configuración en forma de “L”, con el trocar lateral colocado a nivel de la línea axilar media. En la STLL izquierda, se puede realizar con tres trócares (uno para la óptica y dos trócares de trabajo para el cirujano), pero si es necesario se puede colocar un cuarto trocar medialmente para que el asistente ayude a retraer el bazo y el páncreas. En la STLL derecha se requieren cuatro trócares (uno para la óptica, otro para un retractor hepático y dos puertos de trabajo para el cirujano).

Principios generales

La secuencia general de pasos para las STLL izquierda y derecha es similar:

1. *Exploración laparoscópica* de la cavidad abdominal en búsqueda de lesiones y otras patologías.
2. *Movilización de estructuras adyacentes al espacio retroperitoneal e incisión de la fascia de Gerota*. En la STLL derecha, la porción lateral del lóbulo hepático izquierdo se moviliza, seccionando el ligamento triangular a nivel de la VCI. En la STLL izquierda, el bazo y el páncreas se movilizan fuera de la fascia de Gerota y se seccionan las adherencias laterales del bazo. Una vez que estas estructuras se movilizan, queda expuesta la fascia de Gerota, sobre la que se incide desde el diafragma hasta el riñón. Esta maniobra expone el plano entre la porción medial de la glándula suprarrenal y las estructuras adyacentes (en la STLL derecha: la VCI y el hígado; y en la STLL izquierda: el páncreas, bazo y estómago).
3. *Disección de la arcada de arterias suprarrenales (pedículos inferior, medio y superior)*. La disección se inicia en el borde medial superior de la glándula suprarrenal y se progresa hacia el hilio renal, encontrando las arterias renales que se pueden seccionar con un dispositivo de sellado energético o con cauterio.
4. *Identificación y ligadura de la vena suprarrenal*. En la STLL derecha, la vena suprarrenal es tributaria directa de la VCI inferiormente al punto de entrada al hígado. En la STLL izquierda, la vena suprarrenal es tributaria de la vena renal y se une a la vena frénica inferior izquierda previo a su entrada en la glándula suprarrenal. La vena suprarrenal puede ser seccionada entre clips o con dispositivo de sellado energético. En caso de venas tortuosas y de gran tamaño (como en los pacientes con feocromocitomas de tamaño considerable), se puede utilizar una endograpadora.
5. *Separación de la glándula suprarrenal del polo superior renal*. Una vez ligada la vena suprarrenal, los bordes medial inferior e inferior de la glándula suprarrenal se disecan del borde renal. Durante esta disección es importante identificar los vasos renales del polo superior y preservarlos.
6. *Liberación de las adherencias posterolaterales a la pared abdominal restantes*. Este paso se puede llevar a cabo con el dispositivo de sellado energético.
7. *Extracción de la pieza quirúrgica*. La pieza se extrae en bolsa de plástico.

A pesar de que algunos cirujanos recomiendan ligar la vena suprarrenal como uno de los primeros pasos y tan pronto como sea posible durante la operación, preferimos el enfoque descrito para maximizar la identificación positiva de la anatomía vascular. En particular, en casos de feocromocitoma, la ligadura temprana de la vena suprarrenal puede provocar congestión y dilatación proximal de pequeños vasos friables, lo que aumenta la propensión de sangrado durante la operación.

Suprarrenalectomía transperitoneal lateral laparoscópica izquierda

La figura 25.2 resume los principales pasos durante la STLL izquierda. El ángulo esplénico del colon se moviliza inferomedialmente para exponer la fascia de Gerota y el compartimento perirrenal.

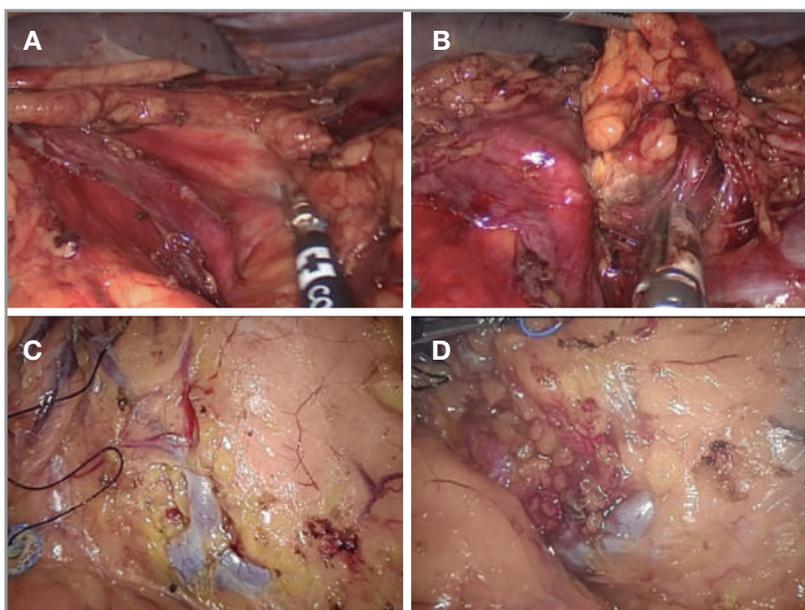


Figura 25.2. Etapas durante la adrenalectomía laparoscópica transabdominal. A y B. Movilización del ángulo esplénico. Sección de adherencias laterales del bazo, movilización medial del bazo y páncreas distal disecando en plano avascular retropancreático para exponer la fascia de Gerota. C. Disección y esqueletización de la vena adrenal izquierda, después de incidir en la fascia de Gerota y disecar la grasa periadrenal. D. Imagen del sellado.

Una vez movilizado el colon, el bazo y el páncreas distal se rechazan medialmente, liberando el ligamento esplenorrenal y disecando el espacio avascular retropancreático para observar la fascia de Gerota (Figura 25.2A). La medialización del bazo debe continuarse hasta visualizar la porción superior de la curvatura mayor del estómago. Una vez movilizados en su totalidad el bazo y el páncreas, se incide la fascia de Gerota en el borde superomedial de la glándula suprarrenal desde

el diafragma hacia el hilio renal. La diferencia entre la grasa peripancreática (dorada) y la grasa perirrenal (pálida) se puede usar para confirmar el plano correcto de disección. Se debe tener cuidado de no lesionar el diafragma o el estómago con los dispositivos de energía durante esta parte de la disección. En este punto, se identifica el borde medial de la glándula suprarrenal y se dividen sus uniones cefálicas al diafragma y se continúa a lo largo del borde medial de la glándula hacia el hilio renal. Para exponer este plano adecuadamente, la glándula puede retraerse delicadamente inferolateralmente y, si es necesario, el asistente puede aplicar contracción, retrayendo el bazo y el páncreas usando un instrumento accesorio con un cuarto trocar (Figura 25.2B). Las arterias pequeñas que se encuentran en este plano se seccionan con un dispositivo de sellado hasta que la vena suprarrenal se identifica y esqueletoniza en su confluencia con la vena frénica inferior izquierda (Figura 25.2C). La vena suprarrenal puede ser ligada con clips o con un dispositivo de sellado (Figura 25.2D). Finalmente, se liberan las adherencias posterolaterales restantes y su grasa periadrenal circundante. La muestra se extrae intacta con una bolsa de plástico, después de asegurar la hemostasia.

Suprarrenalectomía transperitoneal lateral laparoscópica derecha

La figura 25.3 resume los principales pasos durante la STLL derecha. No suele ser necesaria la realización de maniobra de Kocher ni el descenso del ángulo hepático del colon, aunque habrán de realizarse si son precisos para exponer adecuadamente el polo renal superior y la VCI.

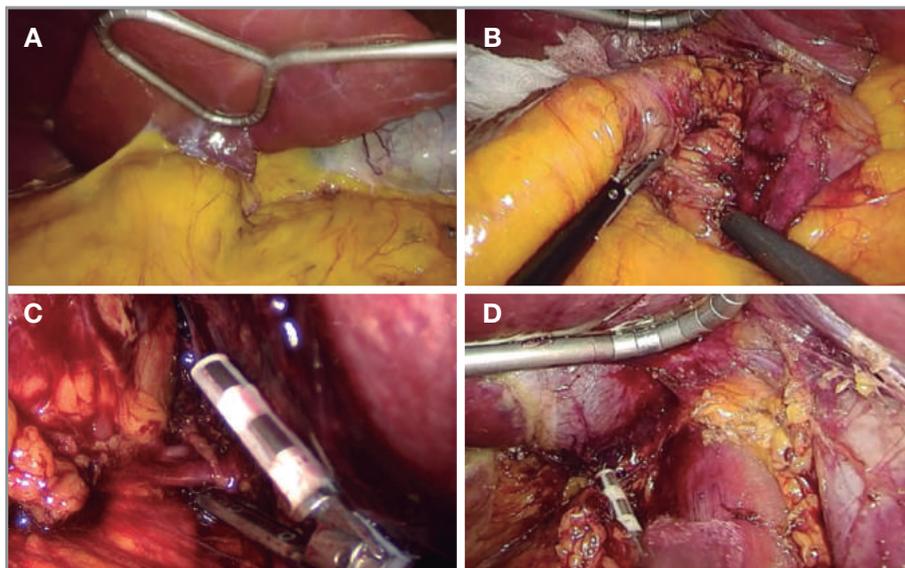


Figura 25.3. A. Liberación de ligamento triangular y borde inferior del hígado. B. Apertura del borde del hígado hacia la VCI para exponer y dividir la fascia de Gerota. C. Sección de vena en su entrada en la VCI. D. Liberación de adherencias posterolaterales.

La STLL se puede realizar por vía lateral (la más utilizada) o por vía anterior. Se utiliza la gravedad para proporcionar retracción pasiva en los tejidos, lo que ayuda a exponer los planos avasculares, facilita la disección y reduce la manipulación de estructuras intraabdominales.

La disección comienza dividiendo el ligamento triangular derecho del hígado, y continuando medialmente aproximadamente a 1 cm del borde del hígado hacia la VCI para exponer y dividir la fascia de Gerota (Figura 25.3A). Es importante que el asistente proporcione una retracción adecuada del hígado en dirección superomedial mientras el cirujano realiza contracción de la glándula suprarrenal y el riñón en una dirección inferolateral para exponer el plano adecuadamente. La disección se continúa meticulosamente a lo largo del borde superomedial de la glándula suprarrenal hacia el borde lateral de la VCI para movilizar el borde medial de la glándula suprarrenal y la grasa periadrenal circundante (Figura 25.3B). A lo largo de este proceso, múltiples arterias pequeñas se identificarán y se dividirán con el dispositivo de sellado. La vena suprarrenal derecha se encuentra justo debajo de donde la VCI entra al hígado. La vena suprarrenal derecha es de corta longitud y de pequeño calibre, asimismo su pared es delgada y tiene alta capacitancia, por lo que se debe tener cuidado en el momento de su disección circunferencial (Figura 25.3C). La movilización de la porción de la glándula suprarrenal inferior a la vena puede ser útil en este proceso. Una vez que la porción medial de la glándula suprarrenal y la grasa periadrenal han sido disecadas, se completa liberando las adherencias posterolaterales (Figura 25.3D).

ABORDAJE RETROPERITONEOSCÓPICO

Posición del paciente

Una vez intubado el paciente y con los accesos venosos colocados, se coloca en posición prono modificada, que maximiza la distancia entre el margen costal y la cresta iliaca. Esta posición se logra colocando almohadillas debajo de las caderas y en el pecho. La almohadilla de la cadera debe colocarse en el descanso de la mesa y un extensor en el pie de cama que debe estar en ángulo para proporcionar una ligera flexión de las rodillas (Figura 25.4).



Figura 25.4. Posición en prono para la suprarrenalectomía endoscópica retroperitoneal.

La posición óptima se logra cuando el espacio entre el margen costal y la cresta iliaca es plano y paralela al piso. Todos los puntos de presión deben acolcharse generosamente, especialmente en los brazos, rodillas y piernas.

Colocación de trócares

La posición correcta de los trócares es crítica para proporcionar un amplio acceso al espacio retroperitoneal y evitar conflictos con la cadera. Se usan tres trócares (Figura 25.5):

1. Un trocar medial para la óptica: puede ser de 5 o de 10 mm, inmediatamente lateral al músculo paraespinoso y 4 a 5 cm inferior al ángulo costovertebral.
2. Un trocar lateral (de trabajo) de 5 mm: se coloca lo más lateral posible, a nivel de la línea axilar media e inmediatamente inferior al margen costal.
3. Un trocar con punta de globo de 10 mm (de trabajo): colocado justo en el punto medio entre los trócares medial lateral e inmediatamente inferior al margen costal.

En el abordaje retroperitoneal, la posición correcta de los trócares es crítica para proporcionar un amplio acceso al espacio retroperitoneal y evitar conflictos con la cadera.

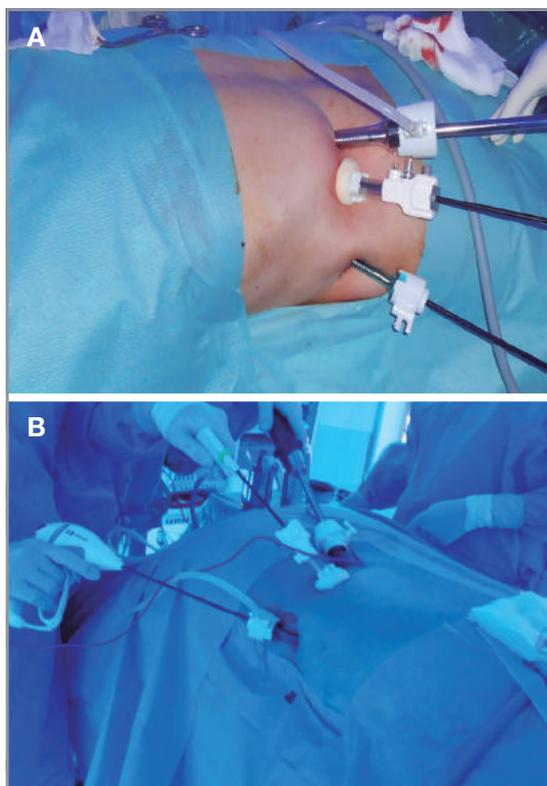


Figura 25.5. Posición de los trócares de trabajo para la suprarrenalectomía endoscópica retroperitoneal. A. Izquierda. B. Derecha.

A nivel del punto de la entrada donde se colocará el trocar de 10 mm con punta de globo, se realiza una incisión directa hasta el tejido subcutáneo que se disecciona hasta observar la fascia muscular, el espacio pararenal posterior se incide a través de la fascia toracolumbar y se amplía la abertura con tijeras de Metzenbaum para proporcionar acceso al trocar de 10 mm. La sensación de superficie lisa de las costillas confirma el acceso al espacio correcto, asimismo, la disección roma que se puede hacer con el dedo despeja medial y lateralmente el espacio para la colocación de los trócares medial y lateral. El trocar lateral se coloca directamente en el espacio inmediatamente inferior al margen costal con el dedo colocado en el espacio previamente diseccionado para guiar la colocación del trocar. El trocar medial se coloca aproximadamente a un ángulo de 30 a 45 grados para que la punta entre en el espacio justo debajo del margen costal bajo guía directa con el dedo en el espacio retroperitoneal. Finalmente, el trocar de 10 mm con punta de globo se coloca y se infla en su posición.

Principios generales y disección

Los hitos principales para esta operación consisten en el músculo paraespinoso medialmente, el borde del peritoneo lateralmente, el contenido del espacio perirrenal (riñón, glándula suprarrenal y grasa perirrenal) anteriormente y las costillas posteriormente. Una correcta presión de insuflación (aproximadamente 25 mmHg) proporciona una visualización adecuada y ayuda a taponar cualquier pequeño vaso sangrante, mejorando la visión. Sin embargo, se puede desarrollar hipercapnia y crepitación que requieren de periodos breves de desinsuflación o, según la situación, disminuir la presión de insuflación.

Apertura de la fascia de Gerota (fascia renal posterior)

Después de la colocación de los trócares, se inserta una óptica de 30 grados en el puerto de 10 mm y con un dispositivo de sellado introducido por el puerto lateral, se divide la fascia de Gerota, abriéndola ampliamente desde el músculo paraespinoso hasta el peritoneo. El tejido alrededor del puerto medial se despeja mediante disección, para introducir la óptica por este puerto. El dispositivo de sellado se coloca en la mano dominante y una pinza atraumática se coloca en la mano no dominante, para usar como retractor. Las adherencias posteriores de la grasa perirrenal y perisuprarrenal se seccionan (anteriormente) utilizando la gravedad como ayuda, hasta obtener la imagen del peritoneo lateralmente, el músculo paraespinoso medialmente y el vértice del retroperitoneo fuera del diafragma superiormente (Figura 25.6).

Separación del polo superior renal de la glándula suprarrenal

Después de identificar el riñón, el polo superior se moviliza de la grasa perisuprarrenal, mediante tracción inferomedial sobre el riñón con la pinza atraumática. Esta disección se inicia en la superficie anterolateral del riñón y a medida que la disección se lleva de lateral a medial, hacia el hilio renal, el riñón se rota progresivamente hacia abajo y medialmente (Figura 25.7).



Figura 25.6. Adrenalectomía retroperitoneoscópica izquierda: incisión y amplia apertura de la fascia de Gerota desde el músculo paraespinoso hasta el peritoneo.

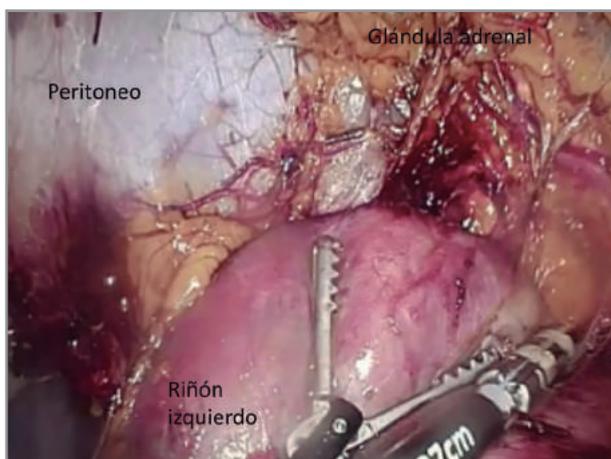


Figura 25.7. Durante la adrenalectomía izquierda retroperitoneoscópica, la disección se inicia en la superficie lateral del riñón y se prosigue medialmente hasta el hilio renal, rotando progresivamente al riñón inferior y medialmente.

Identificación y visión de la vena suprarrenal

Las adherencias mediales de la glándula suprarrenal se disecan y seccionan hasta que la capa que contiene la arcada arterial suprarrenal se encuentra. Estos vasos se disecan y se seccionan con el dispositivo de sellado. En el lado derecho, debe identificarse la VCI, previa a la disección de caudal a cefálica de la glándula a lo largo de su borde medial, hasta visualizar la vena suprarrenal que se encuentra en la superficie anterior de la glándula, justo por debajo donde la VCI se introduce al hígado.

Una vez disecada circunferencialmente la vena suprarrenal se liga y se secciona entre clips o con el dispositivo de sellado (Figura 25.8). En el lado izquierdo, se diseca la glándula suprarrenal a lo largo de su borde medial en dirección al hilio renal para identificar así la bifurcación con la vena suprarrenal izquierda. La vena suprarrenal izquierda se secciona entre clips o con el dispositivo de sellado (Figura 25.9).

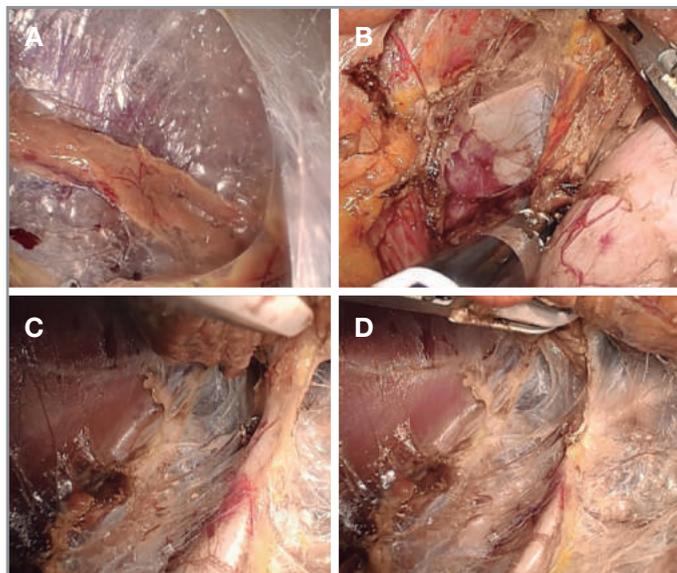


Figura 25.8. A. Fascia de Gerota. B. Disección hacia la VCI para exponer. C. Disección circunferencial de la vena adrenal en su entrada en la VCI. D. Sección de vena en su entrada en la VCI.

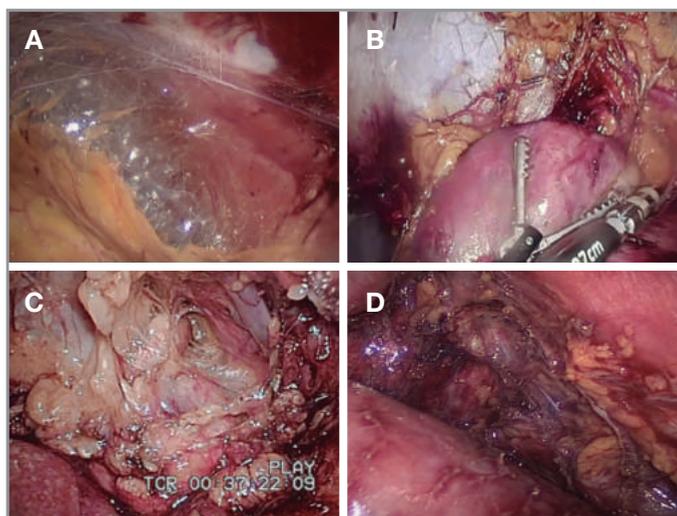


Figura 25.9. A. Fascia de Gerota. B. Disección en la superficie lateral del riñón y se prosigue medialmente hasta el hilio renal. C. Se expone la vena suprarrenal y se sella. D. Imagen final.

Extracción de la pieza quirúrgica y cierre

Liberamos las adherencias con el músculo paraespinoso y el peritoneo, y se introduce la pieza en una bolsa de plástico endoscópica y se extrae por medio de la incisión para el trocar medio de 10 mm. A continuación, se reintroduce la óptica y se revisa la hemostasia cuidadosamente con una presión de insuflación baja (10-15 mmHg) para identificar cualquier vaso sangrante. Los sitios de inserción de los trócares se cierran según la técnica habitual. Si es precisa la ampliación de la incisión del puerto de extracción de la pieza, es necesario cerrar con sutura absorbible la fascia muscular.

ABORDAJE ABIERTO

El abordaje abierto es necesario en la mayoría de los casos en los que se sospecha o se conoce que la lesión es maligna, por lo que es fundamental cumplir con los principios oncológicos básicos, como evitar cualquier manipulación que rompa el tumor o la glándula y se produzca la consiguiente siembra de células tumorales. En algunos casos, es necesaria la resección concomitante de órganos adyacentes, tales como el riñón, un segmento hepático, el colon, el bazo o el páncreas, y en casos más extremos puede ser necesaria la reconstrucción de la VCI. Considerando lo anterior, las pruebas de imagen preoperatorias son imprescindibles para una planificación preoperatoria correcta.

El abordaje abierto es necesario en la mayoría de los casos en los que se sospecha o se conoce que la lesión es maligna, por lo que es fundamental cumplir con los principios oncológicos básicos, como evitar cualquier manipulación que rompa el tumor o la glándula y se produzca la consiguiente siembra de células tumorales.

Elección de la incisión

Existen cuatro opciones de incisión para la adrenalectomía abierta: laparotomía media supraumbilical, laparotomía subcostal, incisión modificada de Makuuchi (“J”) e incisión toracoabdominal. Deben tenerse en cuenta varios factores al decidir el tipo de incisión:

1. Tamaño del tumor y necesidad de resección concomitante (por ejemplo, nefrectomía, o hepatectomía anatómica o no), o de reconstrucción vascular.
2. Ubicación del tumor y la dirección de invasión.
3. Posición existente del paciente durante la conversión de un procedimiento mínimamente invasivo.

También se puede realizar un abordaje posterior con el paciente en posición de prono, mediante una incisión curvilínea que va desde la línea paramediana ipsilateral y que se extiende lateralmente. Este enfoque requiere la extracción de la costilla 12 para exponer ampliamente el espacio retroperitoneal. El resto de la operación se desarrolla de manera similar a una suprarrenalectomía retroperitoneal endoscópica.

Suprarrenalectomía derecha abierta

La incisión modificada de Makuuchi derecha o subcostal modificada son las incisiones preferidas porque proporcionan una exposición adecuada para una disección segura. El lóbulo derecho del hígado necesita moverse completamente dividiendo el ligamento triangular, mientras se desplaza el hígado superomedialmente para exponer la VCI infrahepática y retrohepática, así como los vasos colaterales retrocavales. Además, es necesaria la maniobra de Kocher en su extensión y la movilización del ángulo hepático del colon. Para tumores muy grandes, o si hay evidencia de afectación hepática, diafragmática o trombo tumoral de la VCI, puede ser necesaria una incisión toracoabdominal para completar la disección/resección de estructuras. En los casos en los que se planea una hepatectomía derecha, otra opción es realizar una resección hepática usando un abordaje transabdominal antes de movilizar el hígado derecho, usando la llamada “maniobra colgante” (*hanging maneuver*). Esta maniobra requiere control de flujo extrahepático (arteria hepática derecha y vena porta derecha) seguida de una sección transversal del parénquima hepático hasta el nivel de la VCI y la división de la vena hepática derecha. Para los casos donde el tumor invade el hígado, pero no el diafragma, esta técnica evita una toracotomía y el resto del tumor se disecciona fuera de la VCI y la fosa suprarrenal. En los casos de tumores localmente avanzados que afectan a la VCI, la disección de la vena suprarrenal derecha puede ser un desafío. Después de movilizar el hígado, colon, duodeno y páncreas derechos y visualizar en toda su longitud la VCI, la vena suprarrenal se expone y se evalúa ultrasonográficamente para detectar cualquier trombo tumoral que se extiende hasta la VCI.

Suprarrenalectomía izquierda abierta

Por lo general, esta operación se realiza a través de una incisión subcostal izquierda o una “J” del lado izquierdo. Se puede realizar una laparotomía media supraumbilical, pero esta incisión puede ser insuficiente para una correcta exposición. La incisión toracoabdominal en las suprarrenalectomías izquierdas se reservan para tumores muy agresivos y localmente avanzados. Además, en casos de tumores localmente avanzados, con afectación de la vena renal izquierda, se requiere una nefrectomía, así como la extirpación de cualquier trombo tumoral que se extienda a la VCI, con su reconstrucción concomitante.

MANEJO POSOPERATORIO

La mayoría de los pacientes posoperados de una suprarrenalectomía mínimamente invasiva, sin incidentes perioperatorios, pueden ser dados de alta en el posoperatorio el día 1 después de la reanudación inmediata de la dieta y la movilización temprana. En el caso de las suprarrenalectomías abiertas, la recuperación posoperatoria es más progresiva y dependiendo de la extensión de la resección es necesario vigilar la función renal, hepática o el desarrollo de trombosis de las re-

construcciones venosas en el posoperatorio inmediato, por lo que, en ocasiones, es necesaria una vigilancia intensiva en las primeras 48-72 horas posoperatorias.

Feocromocitoma

Los pacientes deben ser monitorizados para identificar cualquier fluctuación hemodinámica o inestabilidad, y tratarla en consecuencia con reanimación a base de líquidos con o sin agentes vasoactivos de corta duración. La mayoría de los pacientes tienen un posoperatorio sin incidencias y no requieren unidad de cuidados intensivos.

Síndrome/enfermedad de Cushing

Además de recibir corticoides intravenosos perioperatorios, estos pacientes requieren su disminución gradual durante los meses posteriores a la cirugía. También se debe vigilar de manera cercana cualquier signo y síntoma de una crisis addisoniana (insuficiencia suprarrenal aguda).

Hiperaldosteronismo

Los antagonistas del receptor de aldosterona y los suplementos de potasio deben suspenderse después de la cirugía, mientras que otros medicamentos antihipertensivos pueden reducirse o suspenderse, según la respuesta. Los niveles séricos de potasio y aldosterona deben verificarse desde el primer día posoperatorio y los niveles séricos de potasio deben evaluarse semanalmente durante 4 semanas para evitar hipercalemia, ya que su presencia puede indicar deficiencia de mineralocorticoides.

CONTROVERSIAS

La cirugía de la glándula suprarrenal ha evolucionado a medida que se ha consolidado la cirugía mínimamente invasiva y han tenido lugar los avances tecnológicos; sin embargo, existen controversias que siguen en constante evaluación y cuya respuesta delinearán el futuro de los abordajes en cirugía endocrina y particularmente a nivel de la glándula suprarrenal:

1. El tratamiento por cirugía mínimamente invasiva de los tumores malignos sin afectación de órganos vecinos y según su tamaño, con series prospectivas a largo plazo que hasta el momento actual son escasas.
2. El papel de la plataforma robótica una vez descartados los costes que este abordaje conlleva.
3. El desarrollo de técnicas novedosas como la cirugía por puerto único y la cirugía por orificios naturales que ya están disponibles y en evaluación para otros órganos como en la cirugía tiroidea, paratiroidea y de tubo digestivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Autorino R, Bove P, De Sio M, Miano R, Micali S, Cindolo L, et al. Open versus laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a meta-analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1195-202.
- Donatini G, Caiazzo R, Do Cao C, Aubert S, Zerrweck C, El-Kathib Z, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(1):284-91.
- Elfenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, Scheri RP. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons- National Surgery Quality Improvement Project. *J Surg Res.* 2013;184(1):216-20.
- Lee CR, Walz MK, Park S, Park JH, Jeong JS, Lee SH, et al. A comparative study of the transperitoneal and posterior retroperitoneal approaches for laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(8):2629-34.
- Madani A, Lee JA. Surgical approaches to the adrenal gland. *Surg Clin N Am.* 2019;99(4):773-91.
- Samreen S, Fluck M, Hunsinger M, Wild J, Shabahang M, Blansfield JA, et al. Laparoscopic versus robotic adrenalectomy: a review of the national inpatient sample. *J Robot Surg.* 2019;13(1):69-75.
- Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg.* 2004;28(11):1176-9.
- Turrentine FE, Stukenborg GJ, Hanks JB, Smith PW. Elective laparoscopic adrenalectomy outcomes in 1099 ACS NSQIP patients: identifying candidates for early discharge. *Am Surg.* 2015;81(5):507-14.
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006;140(6):943-8; discussion:8-50.
- Yeh M, Livhits M, Duh Q. The adrenal glands. In: Townsend C Jr, Beauchamp R, Evers B, et al, editors. *Sabiston textbook of surgery.* 20th edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 963-95.

Sección IV
Tumores endocrinos
gastroenteropancreáticos

Sistema endocrino gastrointestinal

I. Larrañaga Blanc

Introducción

Sistema neuroendocrino difuso

Células APUD

Sistema neuroendocrino gastrointestinal

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Clínica

Diagnóstico

INTRODUCCIÓN

En 1995 Zollinger y Ellison publicaron la observación de que un secretagogo humoral proveniente de un tumor no insulínico del páncreas producía ulceraciones recurrentes debido a la hipersecreción gástrica. Por primera vez se demostraba que una sustancia normalmente originada en el estómago podía ser producida fuera del antro gástrico. Tiempo después, Gregory y Tracy identificaban la gastrina, polipéptido presente en el antro gástrico, en los tumores ulcerogénicos del páncreas.

Estos descubrimientos abrieron las puertas a la investigación en el campo de la endocrinología gastroenterológica. Gracias a la disponibilidad de nuevas técnicas de citología, ultramicroscopia, citoquímica e inmunopatología, se comprobó la existencia de un vasto sistema endocrino distribuido en diversos órganos y tejidos, compuesto por una variedad de células altamente especializadas, capaces de sintetizar y excretar hormonas, aminas y polipéptidos fisiológicamente activos.

Estas células endocrinas intestinales se reconocen por la expresión de varios marcadores generales y citosólicos como la cromogranina A y la sinaptofisina, aunque es la síntesis de diferentes hormonas lo que identifica los distintos tipos celulares.

SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO

El sistema neuroendocrino difuso (APUD) es un conjunto heterogéneo de células especializadas, de distinto origen embriológico, que integran estructuras funcionales tan diferentes como el páncreas endocrino, la anterohipófisis, la médula suprarrenal o las glándulas paratiroides. A pesar de contar solo con un conocimiento parcial de su fisiología, la proximidad neurológica (con frecuencia al sistema neurológico vegetativo) de las células que lo componen convierten a este sistema en un verdadero “órgano” que interviene en la regulación precisa del funcionamiento del organismo.

El concepto del sistema endocrino difuso aparece tras la descripción de Feyrter en 1938 de unas células pálidas, secretoras de hormonas, diseminadas en tejidos no endocrinos, particularmente en el tubo digestivo que denominó *helle xellen*.

Pearse y colaboradores, en los años setenta, demostraron que estas células (neuronas especiales y células endocrinas) son las encargadas de la producción de un gran número de hormonas. Según sus planteamientos, el sistema endocrino del tracto gastrointestinal, páncreas y glándulas endocrinas lo constituyen células pluripotenciales capaces de secretar hormonas bien definidas y otras aminas y polipéptidos con actividad funcional.

Este sistema neuroendocrino difuso al que llamaron APUD (*Amine Precursor Uptake Descarboxilase*) de manera coordinada con los sistemas nervioso autónomo y somático controla la función de las vísceras.

Las células neuroendocrinas diseminadas por la mucosa del tracto gastrointestinal forman el mayor sistema endocrino del organismo, tanto por su magnitud como por la multitud de hormonas que producen.

CÉLULAS APUD

El sistema APUD está formado por un conjunto de células que poseen características histoquímicas comunes, capaces de absorber y descarboxilar las aminas y sus precursores. Se han considerado como de diferenciación terminal e incapaces de proliferar, aunque en la actualidad existen datos de que pueden adaptarse en respuesta a estímulos fisiológicos tejido-específicos. Esta capacidad de adaptación se mantendría por la entrada de nuevas células intermedias sensibles a estímulos fisiológicos y capaces de ser transformadas por distintos agentes.

El origen de estas células es controvertido. Pearse en 1966 fue el primero en introducir aspectos relacionados con su concepto y origen al plantear que todas las células endocrinas derivaban de un antecesor común neuroectodérmico y sugería que almacenaban aminas y colinesterasa y que estaban programadas neuroendocrinamente.

Afirmaciones similares a las de Pearse son referidas por otros investigadores, entre ellos Le Douarin y Le Lièvre, que confirman mediante técnicas de inmunofluorescencia el origen en la cresta neural de dichas células. Fujita propuso una clasificación más funcional basada en el concepto de paraneurona, manteniendo la idea de un origen neural común. Sin embargo, otros científicos señalan que algunas de estas células podrían tener un origen endodérmico, como las del páncreas endocrino e intestino.

Este “sistema endocrino difuso APUD” incluiría las células de Masson del intestino, las células cromafines, las células de los islotes pancreáticos, las células parafoliculares del tiroides, las células corticotropas y melanotropas, los mastocitos y las células productoras de gastrina del estómago, englobando en total 15 tipos diferentes de células (Tabla 26.1). En el momento actual estos 15 tipos celulares se han ampliado hasta 40.

La forma de estas células es triangular, piriforme u oval, apoyada su base sobre la membrana basal que delimita las formaciones glandulares, y en las del tubo digestivo su extremo apical puede llegar hasta la luz intestinal con microvellosidades. El núcleo es esférico o escotado, central, situado en un citoplasma claro. Lo más significativo es la presencia de gránulos secretores intracitoplasmáticos redondeados que varían en número, tamaño y densidad. El citoplasma muestra, además, un aparato de Golgi evidente, al igual que el retículo endoplásmico rugoso moderadamente desarrollado; además, presentan numerosos microfilamentos y microtúbulos, mitocondrias, lábiles y densas, así como polirribosomas libres en gran proporción.

Las células del sistema APUD tienen tres características:

- Sintetizan polipéptidos con carácter hormonal.
- Captan aminas y las descarboxilan.
- Sus gránulos de secreción se tiñen con sales de plata y cromo (argentafines y cromafines).

Estas células pueden actuar por mecanismos diferentes: neurocrino (interior de las neuronas), neuroendocrino (vía axónica), endocrino (interior de células somáticas), paracrino (al espacio extracelular), epicrino (interior de células somáticas) o exocrino (al exterior).

TABLA 26.1
CÉLULAS APUD

Células APUD	Hormonas
Células ACTH	ACTH
Células de MSH	MSH
Células B del páncreas	Insulina
Células A2 del páncreas	Glucagón
Células C parafoliculares	Calcitonina
Células G del páncreas	Gastrina
Células enterocromafines gástricas	Gastrina, secretina
Células argirófilas intestinales	CCK
Células endocrinas del pulmón	Neumoquinina
Células enterocromafines intestinales	Secretina, glucagón
Células NA de la médula adrenal	Noradrenérgicas
Células de tipo 1 del <i>glomus</i> carotídeo	Glomina
Células D	Somatostatina
Células A de la médula adrenal	Adrenérgicas
Células PP	Polipéptido pancreático

En estos momentos, el concepto de célula neuroendocrina no se fundamenta en un origen embriológico común, sino en la capacidad de expresar marcadores comunes.

Actualmente se sabe que la célula neuroendocrina no se fundamenta en un origen embriológico común, sino en la capacidad de expresar marcadores comunes (Tabla 26.2). Algunos de ellos, como la cromogranina A y la proteína intermedia de filamentos tienen una importante aplicación clínica, y otras, como las moléculas de adhesión L1 y NCAM, permiten distinguir distintos fenotipos de naturaleza más neuroendocrina, endocrina o neuronal, por lo que puede proponerse un nuevo concepto de sistema APUD: el de célula neuroendocrina productora de péptidos y hormonas.

SISTEMA NEUROENDOCRINO GASTROINTESTINAL

Una de las partes más coordinadas del sistema neuroinmunoendocrino y que tiene funciones más concretas es la relacionada con el aparato digestivo.

De forma colectiva las hormonas gastrointestinales, secretadas por las células enteroendocrinas, ejercen el control de la motilidad, secreción, digestión y absorción en el intestino.

TABLA 26.2
MARCADORES MOLECULARES DE LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS

Constituyentes citoplasmáticos	Aminoácido decarboxilasa Acetilcolinesterasa Enolasa neuronal específica
Contenido de gránulos	Hormonas peptídicas Cromogranina A y B Secretogranina II Carboxipeptidasa H
Constituyentes de vesículas secretoras de membrana	Citocromo B561 Transportador de amina Sinaptofisina p56/sinaptogamina Sinaptobrevina/VAMP SV2 (proteína de la vesícula sinóptica) Transportador vesicular de monoaminas
Constituyentes de membrana plasmática	Receptores (péptidos o neurotransmisores) Receptores de toxina tetánica Moléculas de adhesión NCAM, L1

En estos últimos años ha aumentado la identificación de péptidos que son secretados por las células gastrointestinales. Aunque todo el tracto gastrointestinal y el páncreas muestran una adecuada compartimentalización celular, algunos tipos de células se encuentran restringidos a segmentos intestinales específicos, como por ejemplo las células productoras de insulina, que son exclusivas del páncreas, o las productoras de histamina, restringidas a la mucosa gástrica oxíntica.

De forma resumida, las más importantes son las siguientes (Tabla 26.3):

- *Estómago*. Contiene cinco tipos de células endocrinas: células situadas en la mucosa secretora de ácido y pepsina (células ECL productoras de histamina, células P/D1 de grelina), células situadas en el antro (células G de gastrina) y células situadas en toda la mucosa gástrica (células D de somatostatina y células EC de serotonina).
- *Mucosa intestinal*. Al menos se han identificado 10 tipos celulares diferentes con una distribución completamente distinta: las células EC productoras de serotonina y las D de somatostatina se distribuyen por todo el intestino, las células secretoras de grelina, gastrina, colecistoquinina, motilina, neurotensina, GIP y secretina quedan restringidas al intestino delgado, fundamentalmente en su tercio proximal, mientras que las células L productoras de GLP1 y PYY predominan en el intestino grueso.
- *Páncreas*. Se han identificado al menos cuatro tipos celulares: células beta, alfa, PP y D, que producen insulina, glucagón, polipéptido pancreático y somatostatina, respectivamente.

TABLA 26.3
**PRINCIPALES CÉLULAS NEUROENDOCRINAS
 DEL TRACTO GASTROINTESTINAL**

<i>Localización de las células endocrinas</i>	<i>Célula productora</i>	<i>Hormona</i>
Duodeno o yeyuno	S	Secretina
	I	Colecistocinina
	M	Motilina
	K	Péptico inhibidor gástrico
	D	Somatostatina
	EC	Serotonina
Estómago	G	Gastrina
	D	Somatostatina
	ECL	Histamina
	P/D1	Grelina
	EC	Serotonina
Íleon o colon	L	Enteroglucagón
	L	Péptico YY
	N	Neurotensina
	D	Somatostatina
Islotes pancreáticos	Beta	Insulina
	Alfa	Glucagón
	PP	Polipéptido pancreático
	D	Somatostatina

TUMORES ENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Los tumores de los islotes pancreáticos (TNP) y los del sistema endocrino difuso gastrointestinal, definidos en la bibliografía como tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP), forman un grupo de tumores que presentan una serie de características comunes: anatomía patológica similar, suelen ser bien diferenciados, pueden secretar determinadas aminas y péptidos vasoactivos al torrente sanguíneo y causar síntomas específicos, en cuyo caso se consideran funcionantes.

A pesar de la amplia distribución de las células neuroendocrinas en la anatomía humana, la incidencia de tumores GEP es muy baja y puede cifrarse como término medio en 1/1 000 000 de habitantes/año para el insulinoma, 1/2 000 000 habitantes/año para el gastrinoma, 1/10 000 000 habitantes/año para el vipoma

o 1/20 000 000 habitantes año para el glucagonoma. Su baja incidencia hace suponer que su desarrollo no sigue las mismas vías patogénicas del resto de los tumores, si bien existen casos puntuales en los que puede suponerse una disregulación fisiológica que inicie la secuencia hiperplasia-neoplasia.

Su manejo terapéutico es complejo y multidisciplinario y está basado en grados de evidencia bajos. Más del 80 % de los TEGEP expresan receptores de somatostatina, lo que puede utilizarse con fines diagnósticos –gammagrafía con octreótido– o terapéuticos –análogos de somatostatina utilizados en el síndrome funcional–. Son tumores muy vascularizados, lo que también tiene implicaciones terapéuticas y en el diagnóstico por imagen. Pueden aparecer agregados en síndromes familiares, entre los que destaca el síndrome de las neoplasias endocrinas múltiples de tipo 1, de herencia autosómica dominante, con mutación a nivel del cromosoma 11q13, que hace suponer una alteración genética en la que se desconocen los agentes que pueden provocarla.

Según el grado de diferenciación, se distinguen cuatro grupos de acuerdo con la clasificación de la OMS (Tabla 26.4). Casi todos estos tumores son tumores bien diferenciados, con índice mitótico y proliferativo bajo, y expresan marcadores generales neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuronal específica, CAM-5.2 o PGP-9.5, serotonina, etc.).

Los TEGEP constituyen un conjunto de entidades poco frecuentes con rasgos biológicos comunes, pero gran variabilidad en cuanto a su presentación y características clínicas, y de complejo abordaje diagnóstico y terapéutico.

TABLA 26.4

CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

- | |
|---|
| 1. Tumores endocrinos bien diferenciados: <ul style="list-style-type: none"> 1.1. De comportamiento benigno 1.2. De comportamiento incierto |
| 2. Carcinoma endocrino bien diferenciado |
| 3. Carcinoma endocrino mal diferenciado |

Clínica

Desde el punto de vista clínico todos los tumores GEP siguen unas reglas generales muy semejantes: pueden o no asociarse a un síndrome clínico específico debido a hipersecreción hormonal (un 30 % son no funcionantes); pueden presentar un comportamiento benigno o maligno, y algunos son esporádicos mientras que otros se pueden asociar a síndromes hereditarios (Tabla 26.5).

TABLA 26.5

**SÍNDROMES CLÍNICOS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS
GASTROENTEROPANCREÁTICOS**

<i>Tumor</i>	<i>Hormona</i>	<i>Clínica</i>	<i>Diagnóstico</i>
<i>Carcinoide</i>	Serotonina	<i>Flushing</i> (diarrea, lesiones cutáneas, sibilancias y valvulopatía)	5-HIAA en orina
<i>Insulinoma</i>	Insulina	Hipoglucemia	Insulinemia/glucemia, proinsulina, prueba del ayuno 24-72 h
<i>Gastrinoma</i>	Gastrina	Úlcera péptica, diarrea	Gastrinemia, prueba de la secretina
<i>Glucagonoma</i>	Glucagón	Eritema necrótico migratorio, diabetes <i>mellitus</i> , glositis	Hiperoglucagonemia
<i>Somatostinoma</i>	Somatostatina	Esteatorrea, diabetes <i>mellitus</i> , coledoclitiasis	Hipersomatostinemia
<i>Vipoma</i>	Péptido Vasointestinal Vasoactivo	Diarrea, hipocloridria, hipocaliemia	Vipemia

Diagnóstico

Para el diagnóstico de estos tumores es necesaria una perspicacia clínica correcta, ya que a veces los síntomas son difusos. Así pues, para el manejo correcto de estos pacientes debe seguirse un esquema de actuación que comprende los siguientes pasos:

1. Plantearse el diagnóstico de tumor endocrino GEP frente a síntomas y/o signos clínicos de sospecha.
2. Demostrar una hipersecreción hormonal autónoma y no frenable.
3. Localizar preoperatoriamente el tumor utilizando de forma secuencial aquellas técnicas que aporten la mayor efectividad diagnóstica con el menor riesgo para el paciente.
4. Realizar preoperatoriamente un tratamiento médico racional, no solo para diseñar la táctica quirúrgica idónea, sino para llevar al paciente a la intervención en las mejores condiciones posibles.

La cirugía radical es en la actualidad el único tratamiento con potencial curativo y debe considerarse en todos los casos.

Enfocar el tratamiento bajo dos aspectos distintos: el tratamiento del proceso tumoral como tal y la supresión de la hipersecreción hormonal. La cirugía radical es en la actualidad el único tratamiento con potencial curativo y debe considerarse en todos los casos, individualizando la decisión final en función de su potencial curativo, inducción de secuelas graves, malignidad o benignidad del tumor y riesgo operatorio del enfermo. La cirugía de tumor residual y de las metástasis

debe llevarse a cabo siempre que se pueda, incluso iterativamente, para facilitar el control sintomático. El control farmacológico de los síntomas debidos a hipersecreción hormonal es el segundo pilar terapéutico y tiene gran importancia en la preparación preoperatoria y en el tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad neoplásica residual endocrinológicamente activa.

BIBLIOGRAFÍA

- Adriaenssens AE, Reimann F, Gribble FM. Distribution and stimulus secretion coupling of enteroendocrine cells along the intestinal tract. *Compr Physiol*. 2018;Sep 14;8(4):1603-38.
- Larrad Jiménez A. El sistema endocrino gastrointestinal. Capítulo 22. En: Sitges Serra A, Sancho Insenser JJ, editores. *Cirugía Endocrina*. 2.ª ed. Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2009. p. 257-62.
- Nylon ES, Becker KH. The diffuse neuroendocrine system. In: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1605-11.
- Patiño JF, Patiño Restrepo JF. El sistema neuroendocrino, apudomas y síndrome de Zollinger-Ellison. Capítulos 6-8. En: *Lecciones de Cirugía*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 286-98.
- Salazar R, Villabona C, Fabregat J. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(6):227-31.
- Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, et al. Diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: General recommendations by a Consensus Workshop. *World J Surg*. 1998;22:309-18.

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

E. Martín Pérez

Introducción

Epidemiología

Clasificación y estadificación

Procedimientos diagnósticos

Abordaje terapéutico según localización

Tumores neuroendocrinos gástricos

Tumores neuroendocrinos duodenales

Tumores neuroendocrinos de yeyuno e íleon

Tumores neuroendocrinos apendiculares

Tumores neuroendocrinos colorrectales

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

Tratamiento quirúrgico

Cirugía frente a observación en TNep

no funcionantes de pequeño tamaño

Cirugía en enfermedad metastásica

Carcinoma neuroendocrino

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes, de crecimiento lento y comportamiento biológico impredecible. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo en enfermedad localizada, sin embargo, la mayoría de los pacientes se diagnostican con metástasis distantes. Como regla general, los TNE en estadio temprano se asocian con un pronóstico favorable, mientras que la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica depende tanto del grado de diferenciación como de la localización del tumor.

En TNE, la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo de los TNE localizados, sin embargo, la mayoría presenta metástasis distantes al diagnóstico. No obstante, la cirugía es una opción incluso en presencia de enfermedad metastásica.

Debido a su baja incidencia, conducta heterogénea y lento crecimiento, la cirugía es una opción incluso en enfermedad metastásica, aunque es difícil estandarizar las indicaciones para la cirugía y el abordaje más adecuado. Las opciones quirúrgicas varían desde procedimientos conservadores y mínimamente invasivos hasta procedimientos quirúrgicos extensos con resecciones vasculares y multiviscerales. En este capítulo describimos el tratamiento quirúrgico de los TNE gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), destacando la necesidad de un tratamiento individualizado dentro de un entorno multidisciplinar que permita mejorar la selección del paciente y su evolución a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los TNE-GEP representan la segunda causa más frecuente de cáncer digestivo. Según una reciente revisión de la base de datos SEER, la incidencia ajustada por edad ha aumentado de 1,09 casos/100 000 habitantes/año en 1973 a 6,98 en 2012; las localizaciones con mayor incidencia son el intestino delgado, el recto, el páncreas, el estómago y el apéndice. En el momento del diagnóstico, el 53 % de los pacientes con TNE presentan enfermedad localizada, el 20 % enfermedad locorregional y el 27 % tiene metástasis a distancia.

Uno de los factores implicados en el aumento de la incidencia de los TNE es su detección incidental en pruebas de imagen o endoscopias realizadas por otros motivos.

Aunque probablemente se trate de un fenómeno multifactorial, uno de los factores que se han relacionado con este aumento de incidencia es la detección incidental en pruebas de imagen y endoscopias realizadas por otro motivo. Esto hace que el diagnóstico en estadios iniciales de la enfermedad haya aumentado significativamente, lo que por un lado favorece una mejora en la supervivencia, pero por otro, ha sido fuente de controversia en lo que respecta a la agresividad quirúrgica con la que tratar estos tumores.

Si bien hasta el momento no se han identificado factores de riesgo ambientales relacionados con el desarrollo de los TNE, se han estudiado ampliamente sus factores genéticos

y se han encontrado mutaciones en la línea germinal hasta en un 17 % de los pacientes, por lo que, además de en el contexto de síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1) o la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), los pacientes con familiares de primer grado afectados podrían tener un mayor riesgo de desarrollar TNE.

CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

En el año 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la 5.ª edición de la Clasificación de los Tumores del Sistema Endocrino, dentro de la cual se encuentran los TNE pancreáticos (TNEp). Los TNE bien diferenciados se dividen en G1, G2 o G3 según su expresión del índice Ki-67 y su índice mitótico, y se diferencian de los carcinomas neuroendocrinos (CNE) en función del grado de diferenciación celular (bien y pobremente diferenciado), apoyado por la presencia de mutaciones características, como las de *MEN 1*, *DAXX* y *ATRX* en los TNE y en *TP53* o *RB1* en los CNE (Tabla 27.1). Se incluye en esta clasificación una categoría de TNE G3 (Ki-67 > 20 %) diferente del CNEp pobremente diferenciado en cuanto a pronóstico y respuesta al tratamiento. En 2019 se ha publicado la Clasificación de los Tumores del Sistema Digestivo, en la que se ha extendido esta terminología a todos los TNE digestivos.

La clasificación de la OMS de 2017 incluye una categoría de TNE G3 (Ki-67 > 20 %) diferente del CNE pobremente diferenciado en cuanto a pronóstico y respuesta al tratamiento.

TABLA 27.1

CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA DE LA OMS DE LOS TNE-GEP

	Diferenciación	Grado	Índice mitótico (mitosis/2 mm ²)	Ki-67
TNE G1		Bajo	< 2	< 3 %
TNE G2	Bien diferenciado	Intermedio	2-20	3-20 %
TNE G3		Alto		
CNE	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20 %

En cuanto a la estadificación, la Sociedad Europea de TNE (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) propuso en 2006 la primera clasificación TNM de los TNE GEP que fue adoptada por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) en 2010. En el caso de los TNEp, mientras que el sistema de ENETS es específico para los TNE, en ediciones previas del sistema TNM de la AJCC/UICC, la estadificación de los TNEp era similar a la del adenocarcinoma de páncreas exocrino. En la octava edición de 2017 de la clasificación de la AJCC/UICC, por primera vez, existe

un sistema de estadificación de los TNEp diferente del empleado para los tumores pancreáticos exocrinos. Este sistema de estadificación no aplica a los CNE de alto grado pobremente diferenciados, los cuales se estadifican de la misma forma que el carcinoma de páncreas exocrino.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de los TNE-GEP se basa en procedimientos bioquímicos, patológicos, radiológicos o endoscópicos, dependiendo de la localización del tumor primario, el estadio y la presentación clínica. Estos procedimientos incluyen:

El diagnóstico de los TNE-GEP se basa en procedimientos bioquímicos, patológicos, radiológicos o endoscópicos, dependiendo de la localización del tumor primario, el estadio y la presentación clínica.

- Cromogranina A (CgA) (TNE bien diferenciados) o enolasa neuronal específica (ENE) (CNE pobremente diferenciado).
- Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina (en síndrome carcinoide); gastrina ± test de secretina (gastrinomas); ratio insulina/glucosa, proinsulina, péptido C (insulinomas), glucagón, VIP y otros, según síntomas clínicos.
- Informe histopatológico: debe incluir la clasificación de la OMS y la estadificación TNM, la tinción inmunohistoquímica, incluidos Ki-67 y marcadores neuroendocrinos generales (CgA, sinaptofisina y ENE). Los marcadores específicos no son obligatorios y solo deben realizarse si están clínicamente indicados (insulina, glucagón, etc.).
- Pruebas de imagen convencionales: tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) abdominal en TNEp y centrada en abdomen y pelvis para los intestinales; radiografía de tórax; TC torácica en tumores G3, primarios de colon o en los que se va a realizar cirugía de metástasis hepáticas (MH).
- Pruebas de imagen funcionales basadas en la expresión de receptores de somatostatina: gammagrafía con ¹¹¹In-DTPA-octreótido (octreoscan) o preferiblemente, si está disponible PET/TC con galio-68 (⁶⁸Ga-DOTATATE, ⁶⁸Ga-DOTATOC y ⁶⁸Ga-DOTANOC) para la estadificación, detección de metástasis ganglionares y óseas, identificación del tumor primario con mayor sensibilidad y especificidad que octreoscan y valoración de la respuesta a radionucleidos.

El ⁶⁸Ga-PET/TC presenta mayor sensibilidad y especificidad que el octreoscan en el diagnóstico y estadificación de los TNE, aunque su disponibilidad todavía es limitada.

- Asesoramiento genético en síndromes hereditarios (MEN 1, VHL, neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) y esclerosis tuberosa, entre otros).

Según la localización del primario, pueden ser necesarios otros procedimientos como endoscopia, ecoendoscopia, ¹⁸F-fluorodeoxyglucosa-(FDG-) PET (tumores G3), y ecocardiograma (síndrome carcinoide). En la tabla 27.2 se presenta un resumen de los diferentes procedimientos diagnósticos empleados en los TNE-GEP.

TABLA 27.2
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN TNE-GEP

	<i>Test de laboratorio</i>	<i>Pruebas de imagen/ técnicas endoscópicas</i>	<i>Pruebas funcionales</i>
<i>Estómago</i>	CgA sérica Gastrina sérica pH gástrico	– Gastroscopia con biopsia; ecoendoscopia en > 1 cm y tipo 3 – TC/RM abdominal: en tipo 2 > 2 cm y siempre en tipo 3	– Octreoscan en tipo 2 > 2 cm y siempre en tipo 3 – Valorar ¹⁸ FDF-PET si enfermedad avanzada con escasa/nula captación en octreoscan
<i>Duodeno</i>	CgA sérica Si síntomas: gastrina, GRF, 5HIAA orina	– Endoscopia + biopsia; ecoendoscopia en > 2 cm – TC/RM abdominal: si > 2 cm o sospecha N+/M+	– Octreoscan si sospecha N+/M+ – Valorar ¹⁸ FDF-PET si enfermedad avanzada con escasa/nula captación en octreoscan
<i>Páncreas</i>	CgA sérica Gastrina, glucagón, insulina, proinsulina, PP, VIP	– Ecoendoscopia, recomendable, especialmente si se opta por vigilancia (PAAF) – TC/RM abdominal: siempre	– Preferible ⁶⁸ Ga-PET/TC; si no disponible, octreoscan – ¹⁸ FDF-PET si crecimiento rápido de tumor conocido G1/G2 o enfermedad avanzada con escasa/nula captación en octreoscan
<i>Yeyuno-íleon</i>	CgA sérica 5HIAA orina	No primario conocido: colonoscopia, enteroscopia de doble balón, cápsula endoscópica (si no hay obstrucción intestinal) Primario y metástasis: TC/RM toracoabdominal: detectar lesiones abdominales, torácicas Gammagrafía ósea: detectar lesiones óseas Ecografía transtorácica: sospecha enfermedad cardiaca	– Técnica inicial de estadificación: octreoscan o ⁶⁸ Ga-PET/TC (preferible) – Valorar ¹⁸ FDF-PET si alto grado (G3)
<i>Apéndice</i>	CgA sérica 5HIAA orina si sospecha de síndrome carcinoide	– < 1 cm, G1-2 y resección R0: no procedimientos diagnósticos posoperatorios – 1-2 cm y resección R0: TC/RM abdominal para descartar adenopatías o metástasis distantes – > 2 cm: infiltración mesoapéndice o angioinvasión: TC/RM abdominal para descartar metástasis	– > 2 cm: infiltración mesoapéndice o angioinvasión: octreoscan para descartar metástasis

CgA: cromogranina A; GRF: factor liberador de hormona del crecimiento; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; PET: tomografía por emisión de positrones; PP: polipéptido pancreático; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VIP: péptido intestinal vasoactivo; 5-HIAA: ácido 5-hidroxi-indolacético.

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 27.2 (CONT.)
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN TNE-GEP

	Test de laboratorio	Pruebas de imagen/ técnicas endoscópicas	Pruebas funcionales
Colon	CgA sérica	<ul style="list-style-type: none"> - Colonoscopia - TC/RM abdominal/pélvica: Si G3, > 2 cm o sospecha N+/M+ y previo a rescate quirúrgico si base de polipectomía afecta 	<ul style="list-style-type: none"> - Octreoscan si > 2 cm o sospecha N+/M+ y previo a rescate quirúrgico - Valorar ¹⁸FDF-PET si enfermedad avanzada con escasa/nula captación en octreoscan
Recto	CgA sérica	<ul style="list-style-type: none"> - T1: RM pélvica o ecoendoscopia - T2-T4: colonoscopia; RM pélvica o ecoendoscopia; TC/RM abdominal/pélvica: si > 1 cm o sospecha N+/M+ 	<ul style="list-style-type: none"> - T2-T4: octreoscan si > 2 cm o sospecha N+/M+ - Valorar ¹⁸FDF-PET si enfermedad avanzada con escasa/nula captación en octreoscan

CgA: cromogranina A; GRF: factor liberador de hormona del crecimiento; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; PET: tomografía por emisión de positrones; PP: polipéptido pancreático; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VIP: péptido intestinal vasoactivo; 5-HIAA: ácido 5-hidroxi-indolacético.

ABORDAJE TERAPEÚTICO SEGÚN LOCALIZACIÓN

Tumores neuroendocrinos gástricos

Los TNE del estómago son raros y constituyen alrededor del 0,1-0,6 % de todos los cánceres gástricos y el 7-8 % de todos los tumores neuroendocrinos (TNE). Se dividen en tres tipos:

- *Tipo 1 (70-80 %)*: se caracterizan por múltiples tumores de pequeño tamaño (Figura 27.1A), asociados con gastritis crónica atrófica e hipergastrinemia y de comportamiento benigno, con aparición de metástasis locales o a distancia en menos del 10 % de los casos. Las guías ENETS de 2016 proponen resección endoscópica mucosa (REM) en tumores ≤ 1 cm G1 y G2 (con Ki-67 ≤ 5 %), aunque una opción razonable sería el seguimiento, dada su escasa tasa de progresión. En tumores de entre 1-2 cm, se recomienda REM o disección endoscópica submucosa (DES) cuando no existen factores de riesgo como presencia de angioinvasión, G2/G3,

Los TNE gástricos de tipo 1 son habitualmente múltiples y de comportamiento benigno; los tumores < 2 cm sin factores de riesgo de malignidad pueden ser tratados de forma endoscópica.

infiltración de *muscularis propria* o adenopatías regionales. En estos casos o cuando las lesiones superen los 2 cm, se recomienda la resección quirúrgica. Aunque inicialmente se defendía la antrectomía para eliminar la fuente de hipergastrinemia, considerada el mecanismo etiológico subyacente, posteriormente se recomendó la resección local ante la ausencia de beneficio de la antrectomía en diversas series. Sin embargo, recientemente diversos estudios han observado que la antrectomía laparoscópica disminuye la recidiva, mejora la supervivencia libre de enfermedad y reduce el número de endoscopias necesarias en el seguimiento. No están indicadas las gastrectomías amplias, ya que empeoran la calidad de vida sin aportar beneficio en términos de supervivencia. Algunos autores proponen el uso de análogos de somatostatina ante tumores de tipo 1 múltiples y de pequeño tamaño que sean difíciles de resecar o que recidiven, aunque la evidencia es muy escasa.

- *Tipo 2* (5 %): también suelen presentarse como múltiples tumores, < 2 cm y asociados a hipergastrinemia y síndrome de Zollinger-Ellison en el contexto de MEN 1. Si bien suele tratarse también de tumores G1-2, pueden desarrollar metástasis linfáticas con mayor frecuencia.

El tratamiento vendrá determinado principalmente por el del gastrinoma y el manejo de las lesiones gástricas es superponible al del tipo 1.

- *Tipo 3* (15-20 %): tumores grandes, únicos y no asociados con hipergastrinemia (Figura 27.1B). Presentan alto potencial maligno con frecuente aparición de metástasis linfáticas y a distancia. Su tratamiento debe ser igual al del adenocarcinoma gástrico, con gastrectomía parcial o total y linfadenectomía. La presencia de MH resecales no supone una contraindicación para la resección quirúrgica del primario y las metástasis (Tabla 27.3).

Los TNE gástricos de tipo 3 presentan alto potencial maligno y frecuente aparición de metástasis linfáticas y a distancia. Su tratamiento debe ser igual al del adenocarcinoma gástrico, con gastrectomía y linfadenectomía.

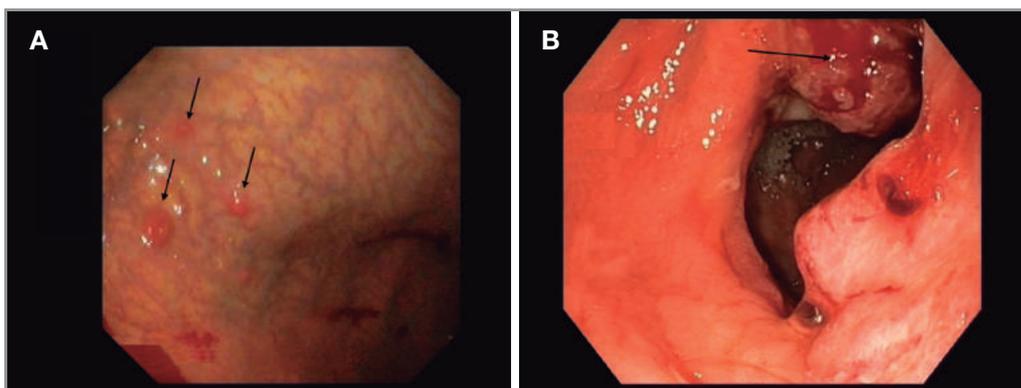


Figura 27.1. TNE gástricos. A. Tipo 1: TNE múltiples, G1 asociados a hipergastrinemia. B. Tipo 3: TNE gástrico esporádico, similar al adenocarcinoma.

TABLA 27.3

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LOS TNE GASTROINTESTINALES

Localización	Tamaño	Tratamiento
Estómago	Tipo 1-2	< 1 cm: REM en G1 y G2 (con Ki-67 ≤ 5 %) 1-2 cm sin factores de riesgo*: REM/DES > 2 cm o con factores de riesgo*: cirugía
	Tipo 3	Gastrectomía parcial o total y linfadenectomía
Duodeno	< 1 cm	Resección endoscópica
	1-2 cm	Resección endoscópica vs. resección quirúrgica
	> 2 cm	Si N+: resección quirúrgica segmentaria/ DPC Si M+: tratamiento médico: radionucleidos, análogos de somatostatina, quimioterapia, según Ki-67
Yeyuno-íleon	Enfermedad locorreional Estadio I-III T1-4N0-1M0	Resección radical de tumor primario (buscar tumores múltiples) con linfadenectomía a lo largo de la arteria mesentérica superior
Apéndice	< 1 cm	Apendicectomía simple
	1-2 cm	Apendicectomía o hemicolectomía derecha si márgenes positivos, localización en la base del apéndice, invasión mesoapéndice > 3 mm, G2, angioinvasión
	> 2 cm	Hemicolectomía derecha con linfadenectomía
Colon	< 2 cm	Polipectomía o REM Resección oncológica si resección incompleta o G3
	> 2 cm	Colectomía y linfadenectomía locorreional oncológica
Recto	< 1 cm	T1: resección endoscópica (REM, DES) T2: resección local transanal
	1-2 cm	T1 (G1/G2): resección local transanal > T2 (G1-3): resección anterior + ETM o AAP
	> 2 cm	Sin metástasis: resección anterior baja + ETM o AAP Con metástasis: resección paliativa, endoprótesis, quimioterapia, etc.

*Factores de riesgo: presencia de angioinvasión, G2/G3, infiltración de muscularis propria, adenopatías regionales, tamaño > 2 cm.
AAP: amputación abdominoperineal; DES: disección endoscópica submucosa; DPC: duodenopancreatectomía céfalica; ETM: escisión total de mesorrecto; M+: presencia de metástasis; N+: ganglios positivos; REM: resección endoscópica mucosa.

Tumores neuroendocrinos duodenales

Los TNE duodenales pueden ser esporádicos o asociados a MEN 1 y se presentan con síndrome funcional (gastrinoma con síndrome de Zollinger-Ellison). Constituyen el 1-3 % de todos los tumores duodenales primarios, la mayoría son < 2 cm, se limitan a mucosa o submucosa y se localizan en la primera o segunda porción del duodeno. Al igual que otros TNE intestinales, las lesiones mayores de 2 cm se asocian con una conducta más agresiva, como invasión de la *muscularis propria* o una localización periampular.

Todos los TNE duodenales deben ser extirpados y su tratamiento depende del tamaño de la lesión. En lesiones < 1 cm, limitadas a la submucosa y sin metástasis ganglionares o a distancia está indicada la resección endoscópica. Si la pieza de resección muestra un grado de diferenciación G2/G3, angioinvasión, infiltración de la *muscularis propria* (T2) o del margen de resección, debe realizarse cirugía con linfadenectomía regional. Los tumores localizados en la región periampular de cualquier tamaño deben someterse a duodenopancreatectomía cefálica (DPC) con linfadenectomía. En lesiones mayores de 2 cm debe realizarse resección segmentaria o DPC (Tabla 27.3).

Los pacientes con MH reseccables, sin metástasis distantes y riesgo quirúrgico aceptable pueden beneficiarse de resección quirúrgica y/o técnicas ablativas.

Tumores neuroendocrinos de yeyuno e íleon

Los TNE de intestino delgado se localizan con mayor frecuencia en el íleon distal y suelen tener un comportamiento maligno, con metástasis al diagnóstico en más del 70 % de los pacientes. A diferencia de otras localizaciones, el tamaño no es un buen predictor de malignidad, ya que incluso TNE menores de 1 cm pueden tener metástasis a distancia. Son la causa más frecuente de síndrome carcinoide, que aparece cuando se han desarrollado MH.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Todos los TNE de intestino delgado deben ser sometidos a cirugía potencialmente curativa mediante resección segmentaria del tumor primario y amplia linfadenectomía de ganglios regionales a lo largo de la arteria mesentérica superior (AMS) y del mesenterio, incluso en tumores pequeños y descubiertos de forma incidental. En la cirugía es habitual encontrar un pequeño tumor ileal y grandes metástasis mesentéricas con pronunciada fibrosis debido a los efectos locales de la serotonina y a los factores de crecimiento que puede originar obstrucción, isquemia intestinal e hidronefrosis (Figura 27.2). La fibrosis afecta también a corazón, pulmón y cavidad peritoneal.

Los TNE de yeyuno e íleon deben ser sometidos a cirugía oncológica (resección segmentaria del tumor primario y amplia linfadenectomía de ganglios regionales a lo largo de la AMS), incluso en tumores pequeños y descubiertos de forma incidental.

Debido a que en un 20-30 % de los casos existen tumores múltiples, debe realizarse una palpación bidigital intraoperatoria sistemática de todo el intestino delgado desde el ligamento de Treitz a la válvula ileocecal.



Figura 27.2. Tumor neuroendocrino de intestino delgado donde se observan múltiples adenopatías locorregionales que originan retracción mesentérica y fibrosis.

Debido a que en un 20-30 % de los casos existen tumores múltiples y a que las pruebas de imagen no los detectan, debe realizarse una palpación bidigital intraoperatoria sistemática de todo el intestino delgado desde el ligamento de Treitz a la válvula ileocecal. Este abordaje se realizará mediante laparotomía; la resección laparoscópica no está recomendada en pacientes con tumores múltiples y gran infiltración mesentérica y deben valorarse los beneficios potenciales de la cirugía mínimamente invasiva frente a los riesgos de la resección tumoral incompleta. Por último, a la hora de intervenir a un paciente con un TNE-GEP se debe considerar la posibilidad de tratamiento con análogos de somatostatina a largo plazo, por lo que debe realizarse colecistectomía profiláctica en la cirugía inicial, por el alto riesgo de colelitiasis y de complicaciones derivadas de ella.

Según las pruebas de imagen preoperatorias, la enfermedad ganglionar puede clasificarse en estadios de 0 a IV (Figura 27.3). Los pacientes en estadios 0 a III bajo pueden tratarse mediante una linfadenectomía radical. Clásicamente, la resección intestinal se realizaba “en cuña”, lo que implicaba amplias resecciones intestinales para resecaer tumores de muy pequeño tamaño. Actualmente, se aboga por amplias resecciones del mesenterio manteniendo la arcada vascular próxima al intestino, lo que permite respetar grandes segmentos intestinales. En los estadios III alto se deben extremar las precauciones para no devascularizar el intestino remanente, por lo que es recomendable realizar un clampaje vascular intermitente para valorar la viabilidad vascular. Los pacientes en estadio IV son considerados irreseccables.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Ante la existencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, un escenario muy frecuente en estos tumores, se debe considerar la resección del tumor primario

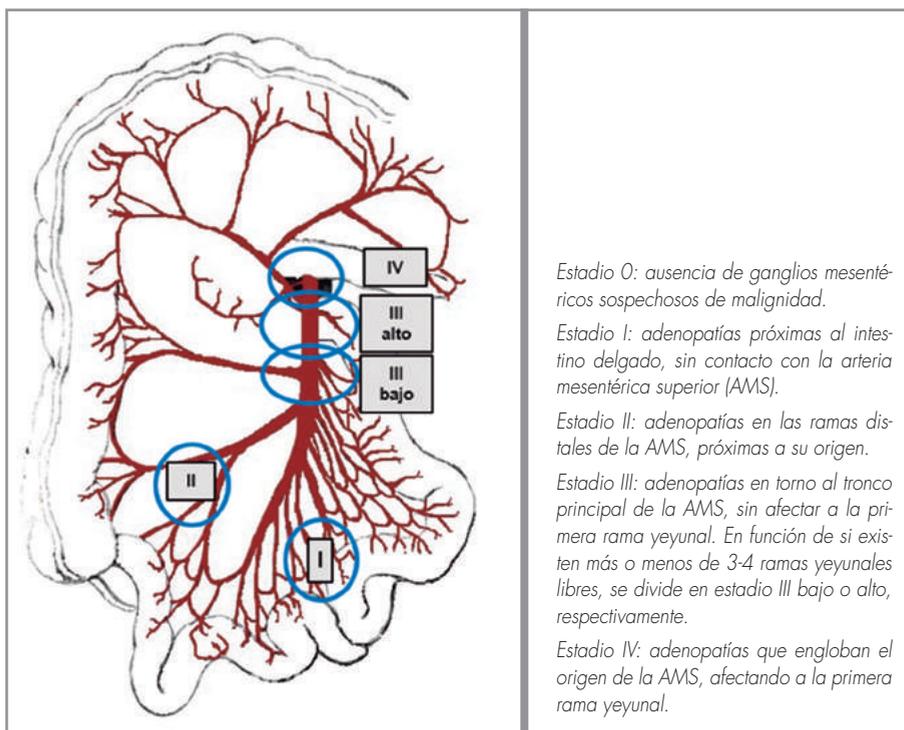


Figura 27.3. Clasificación de la enfermedad ganglionar en TNE yeyunoileales.

y las metástasis si estas son reseccables. Las MH pueden producir síndrome carcinoide, caracterizado por síntomas vasomotores episódicos que deben controlarse antes, durante y después de la cirugía con análogos de somatostatina. En ocasiones, la fibrosis progresiva de las válvulas cardíacas derechas condiciona su insuficiencia (cardiopatía carcinoide). Antes de la cirugía debe realizarse una ecocardiografía para descartar enfermedad cardíaca carcinoide y, si es necesaria su resolución quirúrgica, debe precederse a la cirugía hepática; se recomienda un intervalo mínimo entre ambas de 3 meses.

En casos de metástasis irresecables y tumor asintomático, se ha recomendado la resección paliativa del tumor primario y linfadenectomía con el fin de prevenir la obstrucción intestinal o isquemia, mejorar los síntomas asociados con la secreción hormonal y podría asociarse con un aumento de la supervivencia. No obstante, esta recomendación se basa en estudios observacionales retrospectivos, por lo que se necesitan estudios que proporcionen mayor evidencia sobre el potencial beneficio en términos de supervivencia de la resección del tumor primario en ausencia de síntomas.

Tumores neuroendocrinos apendiculares

Los TNE apendiculares son el tumor más común del apéndice ileocecal y su forma de presentación más frecuente es el hallazgo incidental en la pieza de

apendicectomía (1 de cada 300). En este escenario siempre nos planteamos la misma cuestión: ¿es preciso ampliar la resección?

En tumores ≤ 1 cm, la apendicectomía simple es generalmente curativa y suficiente si la resección es R0 con supervivencia a largo plazo casi del 100 %. Cuando el tumor se encuentra en la base del apéndice o existe invasión del mesoapéndice > 3 mm, se recomienda ampliar la resección, aunque no se ha demostrado peor pronóstico que con la apendicectomía simple pero sí mayor morbilidad. En tumores > 2 cm se recomienda hemicolectomía derecha oncológica por el mayor riesgo de metástasis y recurrencia a largo plazo.

El escenario más controvertido es el de los tumores de entre 1-2 cm. La apendicectomía simple es curativa en aproximadamente el 90 % de los pacientes con tumores G1. En general, se recomienda completarla con una hemicolectomía derecha oncológica en tumores con márgenes positivos o no claros,

G2, de tamaño $> 1,5$ cm, invasión del mesoapéndice > 3 mm o invasión linfovascular. La hemicolectomía derecha debe realizarse dentro de los 3 meses después de la apendicectomía.

El carcinoma de células calcificiformes (*globet cells*) es un tipo de carcinoma mixto adenoneuroendocrino, diferente a los TNE propiamente dichos. Su pronóstico es malo y es muy frecuente la diseminación peritoneal y a los ovarios. El tratamiento de elección es hemicolectomía derecha, con salpingooforectomía bilateral en mujeres, antes de que discurran 3 meses desde la apendicectomía. Ante carcinomatosis peritoneal avanzada, estaría indicada la cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal.

En TNE apendiculares está indicada la hemicolectomía derecha en tumores con márgenes positivos, G2, $> 1,5$ cm, con invasión del mesoapéndice > 3 mm o invasión linfovascular y debe realizarse dentro de los 3 meses tras la apendicectomía.

Tumores neuroendocrinos colorrectales

La incidencia de los TNE colorrectales está aumentando ante los hallazgos cada vez más frecuentes en piezas de polipectomías o en resecciones por carcinoma colorrectal. Las principales localizaciones son el ciego y el recto, que a su vez presentan un comportamiento diferente: las lesiones primarias de colon normalmente son más agresivas, mientras que las de recto suelen tener un comportamiento más indolente.

La mayoría de los TNE del *colon* suelen ser mayores de 2 cm, invadir la *muscularis propria* y presentar adenopatías radiológicamente significativas, y deben tratarse de forma similar al adenocarcinoma de colon con colectomía y linfadenectomía locorregional oncológica. Los tumores menores de 2 cm pueden tratarse mediante polipectomía o REM. Si la resección es incompleta o el tumor es G3, se debe completar el tratamiento con una resección oncológica.

El manejo de los TNE de *recto* depende de su tamaño y de la afectación de la *muscularis propria*, por lo que se recomienda ecoendoscopia para determinar la invasión del tumor y la posibilidad de terapia endoscópica:

La mayoría de los tumores neuroendocrinos del colon deben tratarse de forma similar al adenocarcinoma de colon con colectomía y linfadenectomía locorregional oncológica.

- *TNE rectal < 1 cm, G1-G2, sin afectación de la muscularis propia*: se recomienda REM, que en caso de ser completa no requiere medidas adicionales. En caso de resección incompleta, se puede plantear el tratamiento de rescate con DES o mediante cirugía endoscópica transanal (TEM), aunque no está claro si esta estrategia mejora la evolución a largo plazo.
- *TNE rectal 1-2 cm, G1-G2*: se recomienda excisión endoscópica o transanal. Debido a que pueden existir metástasis ganglionares hasta en el 66 % de los casos, se debe realizar ecoendoscopia o RM pélvica para valorar invasión de la *muscularis propria* o presencia de adenopatías patológicas en cuyo caso se llevará a cabo resección anterior con escisión total del mesorrecto o amputación abdominoperineal (AAP).
- *TNE rectal > 2 cm*: es necesario un adecuado estudio de extensión para valorar la presencia de adenopatías locorregionales o enfermedad a distancia. Si la enfermedad está localizada, el tratamiento es la resección anterior baja o AAP oncológica. En presencia de metástasis o tumores G3, la resección del tumor primario no mejora el pronóstico y la supervivencia mediana es de 13 meses. Puede emplearse radioterapia paliativa, aunque no existe una clara evidencia sobre su beneficio.

El tratamiento de los TNE de recto depende del tamaño y de la afectación de la muscularis propia, por lo que se recomienda ecoendoscopia para valorar terapia endoscópica en tumores < 2 cm.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

Los TNep se clasifican en funcionantes (TNep-F) y no funcionantes (TNep-NF), según la existencia o no de un síndrome clínico producido por la secreción hormonal de la lesión. Hasta hace dos décadas, la mayoría de los TNep eran funcionantes pero las series más recientes describen que entre el 50-85 % de los TNep son no funcionantes. Dentro de los TNep-F, los insulinomas son los más frecuentes y muestran una evolución generalmente benigna, mientras que gastrinomas, glucagonomas, somatostatínomas y VIPomas se asocian con conducta clínica agresiva. Aunque la mayoría de los TNep ocurren de forma esporádica, algunos se asocian con síndromes hereditarios como MEN 1, VHL, NF1 y la esclerosis tuberosa.

Un alto porcentaje de los TNep-NF se diagnostican de forma incidental, pero más de la mitad de los casos presentan enfermedad metastásica al diagnóstico, lo que condiciona en gran medida el pronóstico de la enfermedad. El abordaje diagnóstico terapéutico de los TNep-F se muestra en la tabla 27.4.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento de elección en todos los TNep-F y en los no funcionantes G1 y G2 > 2 cm. La técnica quirúrgica sigue los mismos prin-

TABLA 27.4
ABORDAJE DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICO DE LOS TNE_p FUNCIONANTES

TNE _p	Péptido	Síndrome clínico	Diagnóstico bioquímico	Tratamiento
Insulinoma	Insulina	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas de hipoglucemia en ejercicio o ayuno prolongado - Glucemia < 55 mg/dl - Recuperación de síntomas tras administración de glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> Ante hipoglucemia espontánea o provocada (test de ayuno de 72 horas o test de comida mixta): - Glucemia < 55 mg/dl - Insulina ≥ 18 pmol/l - Péptido C ≥ 0,2 nmol/l - Proinsulina ≥ 5 pmol/l - B-hidroxibutirato ≤ 2,7 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor periférico localizado a más de 2-3 mm del CPP: enucleación No necesaria linfadenectomía - Tumor profundo, cercano al conducto de Wirsung: resección pancreática parcial (central, PD o incluso DPC) - No hacer resecciones ciegas
Gastrinoma (Zollinger-Ellison)	Gastrina	<ul style="list-style-type: none"> Úlceras pépticas atípicas y recurrentes, diarrea, reflujo gastroesofágico y dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrina basal > 1000 pg/ml (o > 10 veces LSN) con pH gástrico < 2 - Test de estimulación con secretina: elevación de gastrina > 120 pg/ml respecto basal - Secreción ácida gástrica basal > 15 mEq/h 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores duodenales: duodenotomía y enucleación o resección local de pared duodenal y linfadenectomía periduodenal - Tumores pancreáticos: <ul style="list-style-type: none"> • Exofíticos o periféricos: enucleación y linfadenectomía periduodenal • Profundos o invasivos o próximos al CPP: DPC o pancreatectomía distal con linfadenectomía periduodenal

CPP: conducto pancreático principal; DPC: duodenopancreatectomía cefálica; LSN: límite superior de lo normal; PD: pancreatectomía distal; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

(Continúa en la página siguiente)

TABLA 27.4 (CONT.)
ABORDAJE DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICO DE LOS TNE_p FUNCIONANTES

TNE _p	Péptido	Síndrome clínico	Diagnóstico bioquímico	Tratamiento
VIPoma (Verner-Morrison)	VIP	Diarrea acuosa, hipopotasemia y acidosis metabólica con deshidratación	VIP basal > 200 pg/ml	<ul style="list-style-type: none"> – Tumores en páncreas distal: PD con esplenectomía y linfadenectomía – Tumores en cabeza de páncreas: DPC con linfadenectomía
Glucagonoma	Glucagón	Diabetes mellitus, eritema necrolítico migratorio, trombosis venosa profunda, depresión	Glucagón basal > 500 pg/ml	<ul style="list-style-type: none"> – Tumores en páncreas distal: PD con esplenectomía y linfadenectomía – Tumores en cabeza de páncreas: DPC con linfadenectomía
Somatostatina	Somatostatina	Diabetes mellitus, colelitiasis, dolor abdominal, diarrea, esteatorrea, pérdida de peso	Somatostatina basal > 30 pg/ml	<ul style="list-style-type: none"> – Tumores en páncreas distal: PD con esplenectomía y linfadenectomía – Tumores en cabeza de páncreas: DPC con linfadenectomía

CPP: conducto pancreático principal; DPC: duodenopancreatectomía cefálica; LSN: límite superior de lo normal; PD: pancreatectomía distal; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

cipios oncológicos que la cirugía por adenocarcinoma de páncreas y depende del tipo de tumor, tamaño, grado de malignidad y su localización, si se trata de un tumor único o múltiple o si está asociado a un síndrome hereditario. En términos generales, se realizará DPC en tumores localizados en la región periampular y pancreatectomía distal (PD) con esplenectomía para los localizados en el cuerpo y en la cola del páncreas. Dado su potencial maligno, se aconseja linfadenectomía en los TNE_p-F (excepto insulinooma por su baja agresividad) y en TNE_p-NF > 2 cm y sobre todo G2.

Como alternativa a estas técnicas estándar, pueden emplearse resecciones conservadoras de parénquima (enucleación, pancreatectomía central) en TNE_p de pequeño tamaño que permiten preservar mayor cantidad de tejido pancreático y reducen el riesgo de desarrollar insuficiencia pancreática endocrina y/o exocrina. La enucleación está indicada en tumores G1 < 2 cm, subcapsulares, periféricos y

La cirugía es el tratamiento de elección en todos los TNE_p-F y en los no funcionantes G1 y G2 > 2 cm.

Las indicaciones de resecciones pancreáticas conservadoras de parénquima deben limitarse a pequeños insulinomas o a pacientes seleccionados con TNEp < 2 cm cuando está contraindicado un manejo conservador.

insulinomas o a pacientes seleccionados con TNEp < 2 cm cuando está contraindicado un manejo conservador (como en pacientes jóvenes o que rechazan el seguimiento).

Los TNEp se clasifican en funcionantes o no funcionantes según la existencia o no de un síndrome clínico producido por la liberación hormonal.

alejados del conducto de Wirsung y la pancreatomectomía central en lesiones localizadas en el cuello del páncreas. Aunque la mortalidad es similar a la de la pancreatomectomía estándar, estas operaciones se han asociado con un alto riesgo de complicaciones, principalmente fistula pancreática. Su principal limitación es la seguridad oncológica por el riesgo de no obtener un adecuado margen quirúrgico y la ausencia de linfadenectomía; se justifica un muestreo ganglionar de forma rutinaria para mejorar la estadificación de la enfermedad, especialmente en presencia de ganglios linfáticos sospechosos. Por tanto, las indicaciones de las resecciones pancreáticas conservadoras de parénquima deberían limitarse a pequeños

La existencia de enfermedad localmente avanzada, con infiltración de estructuras vasculares o de órganos vecinos, podría beneficiarse de una resección radical con o sin reconstrucción vascular, pero únicamente se debe contemplar ante tumores G1-G2 sin enfermedad metastásica, en los que se pueda realizar una resección de toda la enfermedad.

El abordaje mínimamente invasivo (laparoscópica y robótica) ha ganado cada vez más importancia en la última década, siempre que garantice principios oncológicos, incluyendo una adecuada linfadenectomía y márgenes quirúrgicos libres.

Pacientes seleccionados con TNEp bien diferenciados G1, < 2 cm, asintomáticos y esporádicos pueden ser seguidos sin cirugía. Debe plantearse cirugía en pacientes jóvenes, con síntomas u otros signos de agresividad local y cuando se demuestra crecimiento en el seguimiento.

Cirugía frente a observación en TNEp no funcionantes de pequeño tamaño

La incidencia de TNEp asintomáticos menores de 2 cm ha aumentado un 710 % en los últimos 20 años con el amplio uso de técnicas de imagen de alta calidad. Dado que el diagnóstico incidental de TNEp se asocia con excelente pronóstico tras cirugía curativa y mínimo riesgo de recurrencia y a que varios estudios han observado que en el seguimiento de pacientes no operados los tumores no muestran cambios significativos, se ha propuesto una actitud de *wait and see* en pacientes seleccionados con TNEp < 2 cm, asintomáticos, esporádicos, G1 y G2 bajo. Para ello, siempre debería valorarse el grado del tumor por PAAF o biopsia y llevar a cabo un seguimiento a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente anual para confirmar la estabilidad de la lesión. Debe plantearse cirugía en pacientes con síntomas u otros signos de

agresividad local, cuando se observa crecimiento y probablemente en pacientes jóvenes, por la necesidad de seguimiento a largo plazo.

La presencia de MH al diagnóstico es frecuente en los TNEp-NF. Si la enfermedad hepática es irresecable, se debe contemplar la resección del tumor pancreático, ya que podría mejorar la supervivencia al tiempo que trata o previene síntomas locales producidos por el tumor. Así, habría que considerar la realización de una PD o subtotal ante la presencia de TNEp G1-2 en el cuerpo o cola. La realización de una DPC en tumores localizados en la cabeza no está recomendada por la alta tasa de complicaciones posoperatorias de este procedimiento y por cómo podría condicionar la realización de terapias locorregionales sobre la enfermedad hepática, como la embolización, debido a la presencia de una anastomosis bilioentérica.

CIRUGÍA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Existen varias modalidades de tratamiento en TNE metastásicos que incluyen análogos de somatostatina, radionucleidos, terapias dirigidas (everolimus y sunitinib) y quimioterapia. En este contexto, la cirugía siempre debe incluirse dentro de un enfoque multimodal con la colaboración estrecha de un equipo multidisciplinar de especialistas.

En cuanto a las MH, constituyen el factor pronóstico más importante de supervivencia. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección, pero solamente un 20 % de los pacientes son candidatos a resección, ya que las MH habitualmente son múltiples y bilobares. Un abordaje quirúrgico agresivo complementado con diversas *terapias locorregionales* como la quimioembolización, la radioembolización y la termoablación hepática permiten conseguir supervivencias prolongadas, obtener una buena paliación de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de las MH no es el objetivo de este capítulo y referimos al lector al capítulo correspondiente de la *Guía de cirugía hepática* de esta serie de Guías Clínicas de la AEC.

CARCINOMA NEUROENDOCRINO

Los carcinomas neuroendocrinos (CNE) son tumores pobremente diferenciados (G3) con comportamiento maligno y mal pronóstico, con supervivencia generalmente inferior a 6 meses desde el diagnóstico. Normalmente se les ha tratado de forma análoga al carcinoma de pulmón de células pequeñas con quimioterapia sistémica de primera línea con etopósido y cisplatino. Sin embargo, en los casos de enfermedad localizada, las últimas guías de ENETS recomiendan el tratamiento quirúrgico seguido de quimiorradioterapia. No obstante, el manejo de estos pacientes debe ser individualizado y realizado por equipos multidisciplinares con experiencia en el manejo de los TNE.

En CNE (G3) localizados, las últimas guías de ENETS recomiendan el tratamiento quirúrgico seguido de quimiorradioterapia. En presencia de enfermedad metastásica no se recomienda la cirugía, ni siquiera con intención citorréductora.

En presencia de enfermedad metastásica, no se recomienda la cirugía, ni siquiera con intención citorreductora o de *debulking* ni otras estrategias ablativas, como radiofrecuencia o quimioembolización. Algunos estudios han planteado la cirugía en caso de metástasis metacrónicas ante la estabilidad de la enfermedad tras una primera etapa de tratamiento sistémico.

BIBLIOGRAFÍA

- Chua TC, Yang TX, Gill AJ, Samra JS. Systematic review and meta-analysis of enucleation versus standardized resection for small pancreatic lesions. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:592-9.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3:1335-42.
- Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, Stuart HC, Welin S, Tiensuu Janson E, et al. Association of a Prophylactic Surgical Approach to Stage IV Small Intestinal Neuroendocrine Tumors With Survival. *JAMA Oncol.* 2018;4:183-9.
- Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103:119-24.
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103:153-71.
- García-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016;103:186-94.
- González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, Viudez A, Barriuso J, Benavent M, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21:55-63.
- Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimir F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology.* 2016;103:125-38.
- Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimir F, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology.* 2016;103:144-52.
- Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103:139-43.

ISBN 978-84-18116-81-0



9 788418 116810