

NÓDULO TIROÍDEO

Residente: Dr. Daniel Capurro
Tutor: Dra. Claudia Campusano

I. DEFINICIONES

BOCIO: Aumento de tamaño de la glándula de cualquier causa.

NÓDULO TIROÍDEO: Aumento de tamaño focal en la glándula tiroidea, se diagnostica mediante la palpación o ecografía. Puede ser uninodular o multinodular.

INCIDENTALOMA TIROÍDEO: Nódulo(s) encontrados como hallazgo en estudio de imágenes no tiroideo (Doppler carotídeo, TAC de tórax, etc.).

II. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de nódulos tiroideos en la población general depende del método de diagnóstico utilizado. Nódulos al examen físico se encuentran en un 4 a 7% de la población con un predominio en el sexo femenino **(1)**, en imágenes de tiroidea la prevalencia es de 19 a 67% **(2)** y en estudios realizados en autopsias de pacientes sin antecedentes de patología tiroidea la prevalencia es de alrededor de un 49% **(3)**.

Los nódulos tiroideos también son más frecuentes en **(4)**:
Mayor edad
Déficit de yodo en la dieta
Historia de irradiación de cabeza y cuello

Se estima que un 5% de los nódulos tiroideos son malignos **(1)**.

III. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La gran mayoría de los nódulos tiroideos son asintomáticos. Se estima que sólo un 1% de ellos causa hipertiroidismo **(5)**.

Los sintomáticos habitualmente den síntomas compresivos como sensación de masa cervical, disfagia o disfonía por compresión del nervio laríngeo recurrente. Algunos pueden presentarse por dolor agudo, explicado por el brusco sangrado intranodular **(6)**.

Al examen físico se puede encontrar, durante el examen tiroideo, una masa visible durante la inspección o una masa palpable que excursiona durante la deglución.

Como ya mencionamos, un nódulo puede hacerse evidente durante un estudio de imágenes tiroideo o no tiroideo.

La capacidad del examen físico para detectar un nódulo tiroideo no ha sido estudiada en forma exhaustiva. Sí existen estudios en cuanto a su capacidad para detectar una tiroides aumentada de tamaño. El *Gold Standard* utilizado es la ecografía tiroidea, con un *Likelihood Ratio* de 3.8 para un hallazgo de bocio al examen y un *Likelihood Ratio* de 0.37 para una tiroides normal a examen físico (7).

Cuando se está frente a una tiroides aumentada de tamaño se debe determinar si se trata de un bocio difuso o nodular y en este último caso, si es uni o multinodular. En caso de ser multinodular debe definirse si hay o no un nódulo dominante. Si es éste el caso, el manejo es similar al de un nódulo único (Figura 1).

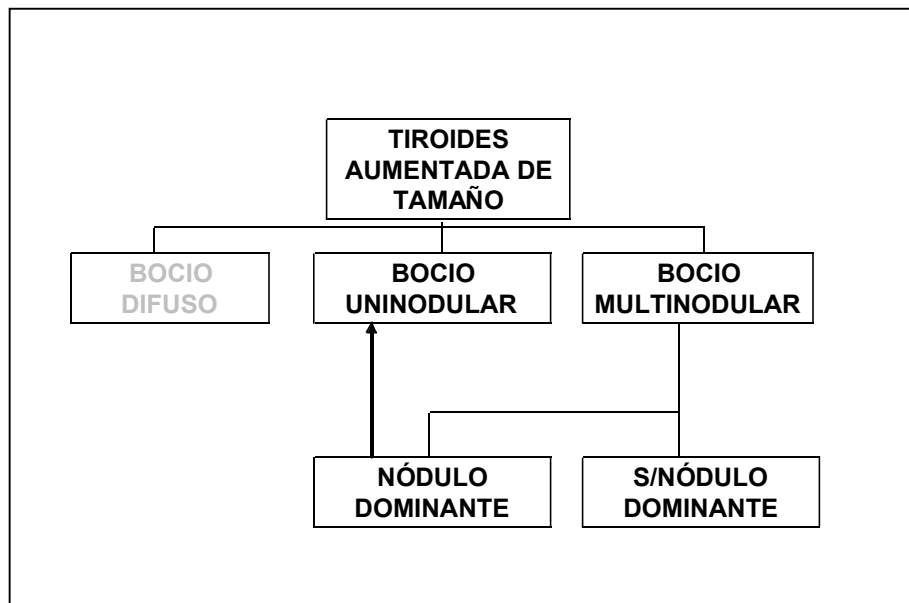


FIGURA 1

IV. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen múltiples patologías que se manifiestan como un nódulo tiroideo. Estas pueden clasificarse en no neoplásicas y neoplásicas (8 y 9) (Tabla 1):

a) NO NEOPLÁSICAS

- i. Nódulos coloides: **multinodular simple o tóxico**.
- ii. Autoinmune: tiroiditis crónica, Basedow-Graves.
- iii. Dishormonogénicos: defecto congénito de síntesis hormonal.
- iv. Inflamatorias: tiroiditis, granulomas.

b) NEOPLÁSICAS

- i. Células Foliculares
Benignos: **Adenomas foliculares**.
Malignos: Carcinoma bien diferenciado: Papilar o Folicular.
Carcinoma pobremente diferenciado.
Carcinoma anaplástico.
- ii. Células C: Carcinoma medular de tiroides.
- iii. Otros: linfoma, sarcoma, tumores secundarios.

TABLA 1

Para comprender mejor la aproximación diagnóstica a los nódulos tiroideos revisaremos brevemente algunas de las patologías benignas prevalentes destacadas en la tabla anterior.

BOCIO MULTINODULAR SIMPLE:

Por definición son eutiroideos. Pueden presentarse en forma esporádica o en zonas endémicas de bocio. Habitualmente son bocios heterogéneos. En la patogenia del crecimiento glandular se ha involucrado la deficiencia de yodo, sustancias bociógenas y elementos multifactoriales. Se cree que la TSH tiene un rol en su crecimiento a pesar de que por definición ella está normal. Son más frecuentes en mujeres que en hombres en una razón de 7 a 9:1. Con el tiempo tienden a aumentar en tamaño y nodularidad y pueden desarrollar hipertiroidismo hasta en un 9 a 10% de los casos (**10**). Dentro del diagnóstico diferencial encontramos la Tiroiditis de Hashimoto y el Basedow-Graves (**8**).

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

Son bocios multinodulares que se originan de un bocio multinodular simple que con el tiempo ha desarrollado autonomía. Esta aparición de autonomía se explica por mutaciones en el receptor de la TSH, en la proteína G transductora de la señal intracelular de dicho receptor u otras mutaciones desconocidas. La TSH está suprimida y el tejido circundante a los nódulos funcionantes está atrófico. Las áreas hiperfuncionantes no

son adenomas pues son de origen policlonal. El hipertiroidismo habitualmente es leve y puede aparecer ante cargas de yodo (medio de contraste, Amiodarona). Dado el origen de esta patología también son más frecuentes en las mujeres pero se presentan a mayor edad que el bocio multinodular simple, habitualmente mayores de 50 años.

ADENOMA TÓXICO

Es un verdadero adenoma, de estirpe folicular. Se originan a partir de una mutación en el receptor de la TSH o de la proteína G transductora de su señal intracelular. Su tamaño y autonomía aumentan en forma progresiva con el tiempo y, al estar suprimida la TSH, el tejido tiroideo circundante está atrófico y en una cintigrafía tiroidea se observa un nódulo caliente rodeado de glándula hipo o no captante. Se presenta en pacientes más jóvenes que el Bocio Multinodular Tóxico y causan un hipertiroidismo más leve que el Basedow-Graves.

V. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

La estrategia diagnóstica ideal es aquella que nos permita diferenciar los nódulos malignos de los benignos y luego definir la terapia a seguir.

Existen diversos elementos clínicos que modifican, en uno u otro sentido, la probabilidad de que un nódulo se trate de un cáncer de tiroides. Entre ellos se encuentran:

Sexo masculino: si bien el cáncer de tiroides tiene la misma incidencia en hombres que en mujeres, dado que los nódulos son más frecuentes en mujeres, un nódulo tiroideo en un paciente de sexo masculino tiene mayor probabilidad de ser maligno.

Edades extremas: menores de 20 años y mayores de 65 años.

Crecimiento rápido: la historia natural de los nódulos benignos es a crecer con el tiempo, un crecimiento rápido es sugerente de malignidad.

Historia de irradiación de cabeza y cuello: especialmente pacientes irradiados por condiciones benignas durante la infancia (acné, hiperplasia de adenoides)

Historia familiar: especialmente pacientes con historia familiar de MEN-II, ellos tienen mayor frecuencia de cáncer medula de tiroides.

Síntomas de invasión local, adenopatías regionales.

En cuanto a los elementos del examen físico, existen estudios que han evaluado la potencia para modificar la probabilidad de neoplasias malignas de algunos de los hallazgos (11) (Tabla 2).

Bocio	LR(+)	LR(-)
Parálisis cuerda vocal	45.2	0.8
Adenopatía cervical	13.4	0.6
Fijo a tejidos	9.7	0.4
Nodular (vs difuso)	1.5	0.5
Nódulo		
Parálisis cuerda vocal	12.0	ns
Adenopatía cervical	7.4	0.7
Fijo a tejidos	7.2	ns

TABLA 2

Existen también otros elementos usados clásicamente para diferenciar nódulos benignos de malignos que han sido reevaluados durante los últimos años. Los nódulos únicos parecen tener una incidencia similar de cáncer que los nódulos múltiples **(12)**. De la misma manera, si bien los cánceres son en su gran mayoría fríos a la cintigrafía tiroidea, también lo son la mayoría de de los benignos **(13)**. Finalmente hacer la diferencia entre quístico y sólido sólo ayuda en caso de que sean quísticos puros, lo que es raro entre los nódulos tiroideos.

Tomando en consideración los elementos aquí señalados es posible diseñar una estrategia diagnóstica que sea lo más eficiente para llegar a confirmar o descartar la presencia de un cáncer. Es preciso señalar que no existen estrategias diagnósticas que hayan sido comparadas en cuanto a su efectividad o a su costo-efectividad y la mayoría de las estrategias son recomendaciones de expertos.

NÓDULO TIROÍDEO PAPABLE

Una de las más citadas en la literatura es la que presentaremos a continuación **(14)** (Figura 2 y 3)

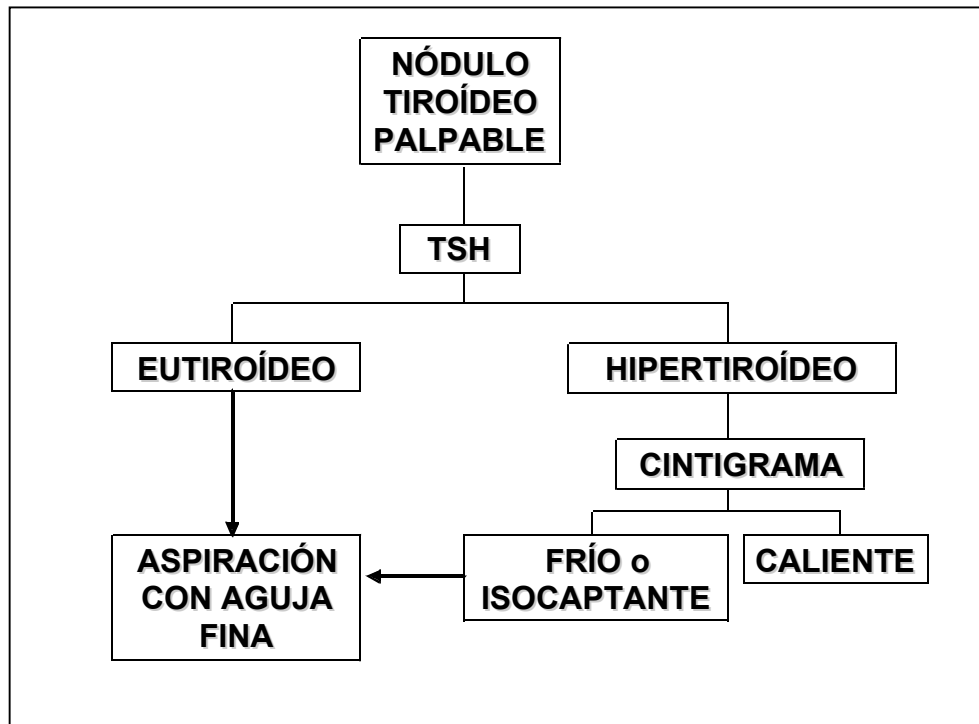


FIGURA 2

La biopsia por aguja fina tiene como objetivo el seleccionar los mejores pacientes para ir a cirugía. El procedimiento es simple ya que se hace con una aguja 21 a 25 en la consulta. Se fija con parafina y se envía a anatomía patológica para tinción con Hematoxilina-Eosina. Este último elemento es el que nos clarifica que se trata de una biopsia y no de una citología, que tiene peor rendimiento.

El resultado de la punción puede caer en una de cuatro categorías, las que pueden estar dadas por diversas patologías **(15 y 16)**:

- a) **BENIGNO**: Tiroides normal, tiroiditis linfocítica, tiroiditis subaguda
- b) **SOSPECHOSO**: muestras con hiper celularidad compatible con Neoplasias Foliculares o Hurtle-Cell o bien sugerente pero no diagnóstica de otra neoplasia maligna. Dado que la única diferencia entre un adenoma folicular y un carcinoma folicular es la presencia de invasión de la cápsula o de los vasos, toda histología folicular se informa como sospechosa.
- c) **MALIGNO**: tumor maligno primario o secundario de tiroides
- d) **INSUFICIENTE**: es frecuente obtener este resultado, especialmente en nódulos de tamaños extremos, o bien quistes.

La frecuencia de cada una de estas categorías es la siguiente **(17)**:

Benigno	69% (53-90%)
Sospechoso	10% (5-23%)
Maligno	3.5% (1-10%)
Insuficiente	17% (2-21%)

El rendimiento de esta técnica, expresado en términos de sensibilidad y especificidad, depende de cómo se categorice el hallazgo de “sospechoso”, pero los reportes de la literatura describen una sensibilidad de 83% y una especificidad de 92% (18).

La conducta a tomar luego de la biopsia por aspiración es la que se sugiere en la figura 3.

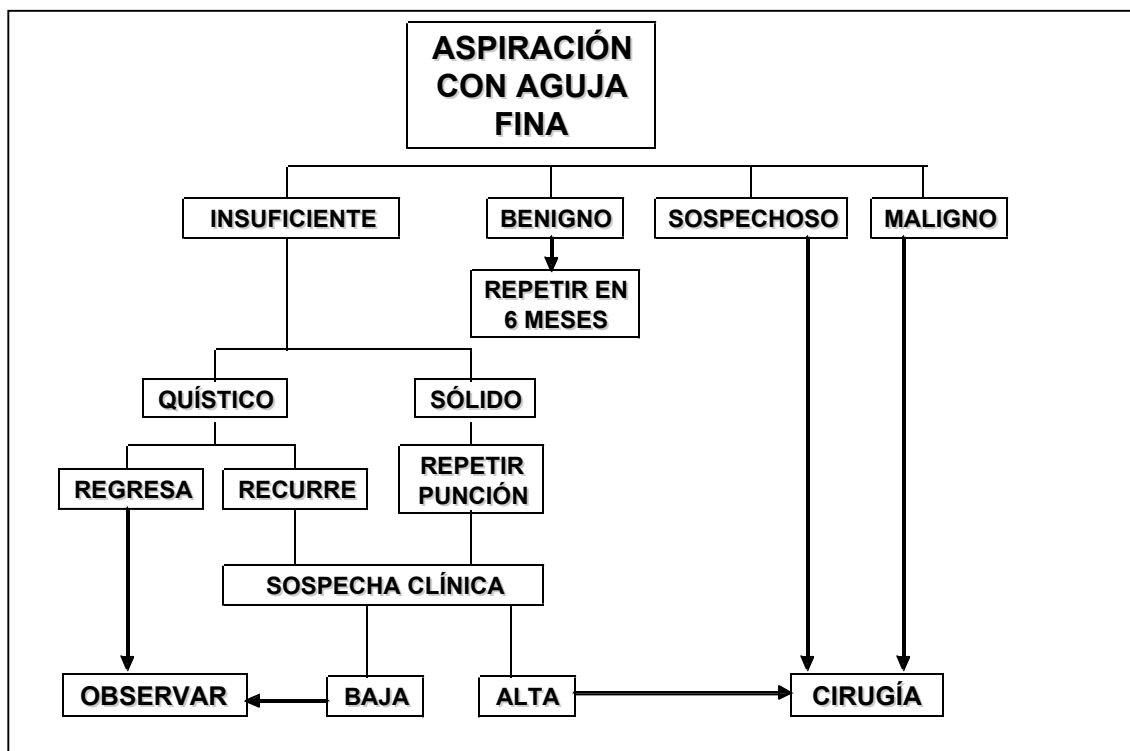


FIGURA 3

Se recomienda enviar a cirugía a los pacientes que tienen hallazgos sospechosos ya que en ellos la prevalencia de neoplasias malignas es de un 24% (19).

Con respecto a los pacientes con hallazgos benignos la conducta no está universalmente definida. La prevalencia de cáncer en ese grupo es de un 1% (20) por lo que algunos recomiendan repetir la punción a los 6 meses.

En el caso de obtenerse una punción insuficiente, habiéndose tratado de un nódulo quístico, se recomienda observar y ver si el nódulo se

reproduce. Habitualmente un 50 a 70% de las lesiones benignas no recurren **(21)**. Si el nódulo vuelve a aparecer se recomienda observar o llevar a cirugía dependiendo de la sospecha clínica.

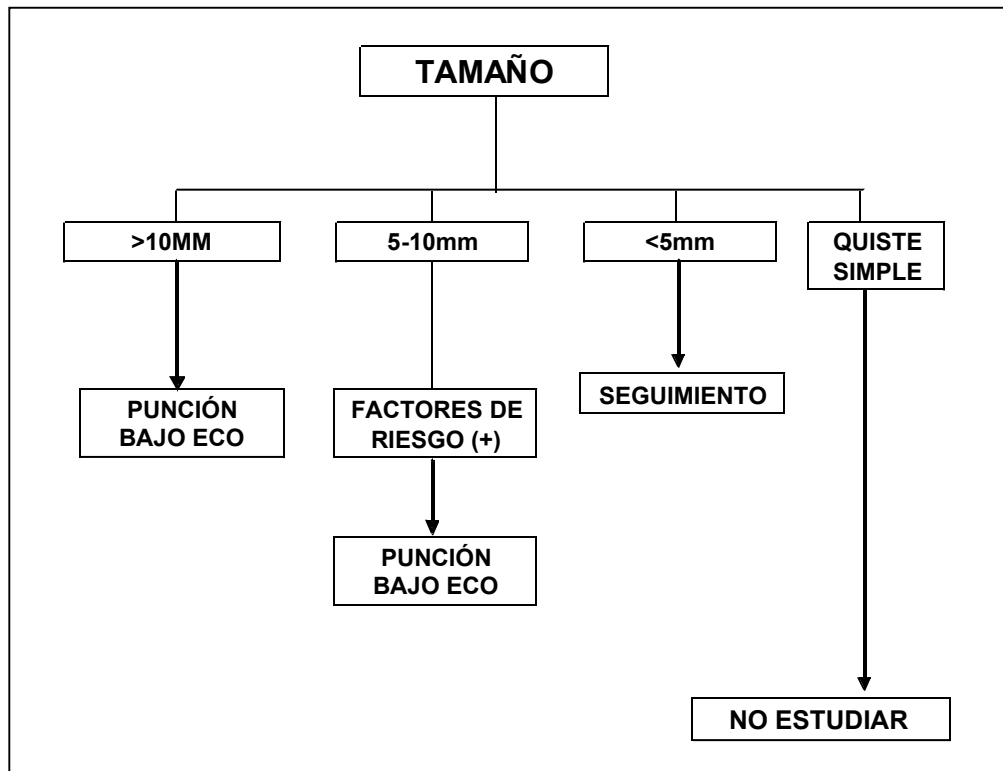
INCIDENTALOMA TIROÍDEO

Como fue señalado con anterioridad, un incidentaloma es aquél que se detecta mediante un estudio de imágenes no tiroideo. No se recomienda hacer screening en la población para detectar nódulos no palpables, sólo se recomienda en el grupo de pacientes de alto riesgo de neoplasias malignas de tiroides (Ej. irradiación durante la infancia, antecedentes familiares).

La incidencia de cáncer en incidentalomas tiroideos no se conoce con exactitud pero se estima que sería similar a la de los nódulos palpables. Existen también factores de riesgo para ello: Niños, irradiación en la infancia, embarazadas, Basedow-Graves, antecedentes familiares y criterios ecográficos. Estos criterios ecográficos son los siguientes **(22 y 23)**:

- Hipoecogenicidad
- Hicrocalcificaciones
- Bordes irregulares
- Halo periférico grueso o irregular
- Ausencia de halo
- Adenopatías
- Alto flujo intranodular al Doppler

Es muy raro que un nódulo incidental produzca hipertiroidismo por lo que la TSH no es parte de la evaluación inicial. La conducta a seguir es la que se describe en la figura 4.



El criterio del tamaño se desprende de estudios de anatomía patológica en que pacientes sin antecedentes de patología tiroidea tienen una alta incidencia de microcarcinomas. Tomando en consideración la baja incidencia de cáncer de tiroides en la población general, mucho menor que la de microcarcinomas, se deduce que la mayoría de estos nunca serán clínicamente evidentes. Por esta razón es que sólo se recomienda puncionar los nódulos entre 5 y 10mm en pacientes con factores de riesgo clínicos o ecográficos de malignidad.

La punción es bajo ecografía dado que los nódulos no son palpables. Una vez puncionados el manejo es similar al de los nódulos palpables, dependiendo de la categoría diagnóstica de la biopsia.

VI. TRATAMIENTO

En esta sección revisaremos algunos conceptos para el tratamiento que son importantes para el internista general.

a) NÓDULO TIROIDEO Y BOCIO MULTINODULAR SIMPLES

La razón para tratar estas patologías es que la historia natural de los nódulos es a crecer. Se estima que cerca de un 90% de ellos crece más de un 15% de su tamaño original en un plazo de 5 años **(24)**.

Existen tres alternativas de tratamiento: la cirugía, supresión con levotiroxina y el radioyodo.

Las ventajas de la cirugía son una reducción rápida de tamaño y la posibilidad de obtener un diagnóstico histológico certero. Las desventajas son el riesgo quirúrgico asociado, que incluye hasta un 1% de hipoparatiroidismo y de parálisis de cuerda vocal cada uno, y el riesgo común a todas las cirugías (sangrados, infección de herida operatoria, anestesia, etc.). A esto debe agregarse el hipotiroidismo post quirúrgico que es variable dependiendo del porcentaje de glándula que se extraiga. Otra de las desventajas de la cirugía es la alta tasa de recurrencias, que se describe entre 5 y 40% **(25)**.

La terapia de supresión con levotiroxina se fundamenta en el hecho de que al suprimir la TSH se atrofia la glándula tiroides. Dado que existen evidencias de que los nódulos simples dependen en parte de TSH, se extrapola que al suprimirla, el nódulo debiera disminuir de tamaño.

La dosis de Levotiroxina es la necesaria para llevar la TSH a un nivel de $0,1\mu\text{U/mL}$, habitualmente con $2,2\mu\text{g/día}$. El problema de esta terapia es que posee una efectividad discutible y no está exenta de efectos adversos.

Un Meta-análisis de 6 estudios randomizados no mostró diferencias significativas entre el tratamiento de supresión con levitiroxina y placebo, con un RR de 1.9 (0.95 a 3.81) para reducción de tamaño **(26)**. La terapia de supresión tampoco disminuye el riesgo de recurrencia post cirugía, salvo en pacientes con historia de irradiación en la infancia **(16)**.

Como se señaló, la terapia no está exenta de efectos adversos. Estos son principalmente a nivel óseo y cardiovascular.

A nivel cardiovascular, el tener una TSH suprimida se asocia a un mayor riesgo de desarrollar una fibrilación auricular, con un RR de 3.1 para TSH menor a 0.1 y un RR de 1.6 para TSH entre 0.1 y 0.4 **(27)**. También se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular y disfunción diastólica **(28)**.

A nivel óseo se ha descrito una disminución en la masa ósea medida por densitometría en mujeres pre y post menopáusicas **(29)**. No existen estudios que describan una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas.

El Radioyodo ha sido tradicionalmente usado para el tratamiento del hipertiroidismo y el cáncer de tiroides, pero se usa cada vez más para el tratamiento de nódulos simples. Su uso para el bocio nodular simple está más difundido en Europa que en EE.UU.

Un estudio randomizado de levotiroxina versus radioyodo **(30)** mostró que la primera produce una reducción de tamaño de los nódulos en un 1% de los casos a 2 años, comparado con un 44% en el grupo de pacientes tratados con radioyodo. Esta terapia también tiene efectos adversos. Se describe una incidencia en torno al 20% de hipotiroidismo post radioyodo. En el estudio mencionado la incidencia de hipotiroidismo fue de un 45%, hecho que los autores atribuyen a la laxitud con que se hizo el diagnóstico ya que se buscaba instalar rápidamente la terapia de sustitución en aquéllos que presentaban una TSH de 4 ó mayor.

b) ADENOMA Y BOCIO MULTINODULAR TÓXICOS

En general la recomendación es iniciar el tratamiento con drogas antitiroideas hasta alcanzar el eutiroidismo y después iniciar la terapia definitiva.

Las alternativas terapéuticas usadas con mayor frecuencia son el radioyodo y la cirugía.

En la terapia con radioyodo se describe que un 92% resuelve su hipertiroidismo y un 20% de hipotiroidismo post radioyodo **(31)**.

Un tratamiento más recientemente descrito es la utilización de inyecciones de etanol intranodular en sesiones consecutivas. Se describe que hasta un 85% de los pacientes logran en eutiroidismo y no se describe hipotiroidismo post tratamiento **(32)**. El inconveniente de esta terapia es que es sumamente doloroso para el paciente y puede traer complicaciones locales, ya que lo que se busca es la necrosis del tejido anómalo.

VII. CONCLUSIÓN

La patología nodular de tiroides es muy prevalente en la población general. El estudio de la etiología está dirigido fundamentalmente a descartar la presencia de una neoplasia maligna y el tratamiento debe ser seleccionado en forma individual para cada paciente, tomando en consideración el perfil de riesgos y beneficios de cada modalidad.

VIII. REFERENCIAS

1. Arch Intern Med 1984; 144:474
2. Ann Intern Med 1997; 126:226
3. Ann Intern Med 1997; 126:226
4. Ann Intern Med 1997;126(3) 226
5. AAFP 2003; 67:559
6. JAMA. 1995; 273:813-7.
7. Kelley's Textbook of Internal Medicine. 5th Edition. 2000.
8. Williams Textbook of Endocrinology 10th Edition. 2003
9. Endocrinología Clínica. JA Rodriguez. 2000
10. Postgrad Med J 1990;66:186
11. Evidence Based Physical Diagnosis. 1st Edition 2001
12. Am J Med 1992; 93:363
13. Br J Surg 1991; 78:90
14. Endocrin Metab Clin North Am 1996;24:663
15. JAMC 2002;167:491
16. Bailleres Clin Endocr Metab 2000;14:559
17. Annals Intern Med 1993;118:282
18. Annals Intern Med 1993;118:282
19. Ann Intern Med 1984;101:25
20. BMJ 2001;323:294
21. CMAJ 2002;167:491
22. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1941
23. Consenso Nódulo tiroideo Incidental. American College of Surgeons. Capítulo Chileno.
24. Ann Intern Med 2003;138:315
25. Endocrine Reviews 2003;24:102
26. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4154
27. N Engl J Med 1994;331:1249
28. J Clin Endocr Metab 1995; 80: 2222
29. Ann Intern Med 1999;130:750
30. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:998
31. Arch Intern Med 1999;159:1364
32. Clin Endocrinol 1997;46:9