

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2023

90

Javier Lagos Lizán

El bocio multinodular frío.
Encrucijada de las tiroidopatías
nodulares desde la óptica
quirúrgica

Director/es

Lamata Hernández, Félix

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Prensas de la Universidad
Universidad Zaragoza



© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EL BOCIO MULTINODULAR FRÍO. ENCRUCIJADA
DE LAS TIROIDOPATÍAS NODULARES DESDE LA
ÓPTICA QUIRÚRGICA

Autor

Javier Lagos Lizán

Director/es

Lamata Hernández, Félix

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

1997



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EL BOCIO MULTINODULAR FRÍO. Encrucijada de las tiroidopatías nodulares desde la óptica quirúrgica

Autor

Javier Lagos Lizán

Directores

**Félix Lamata Hernández
Manuel González González
Francisco Agustín García Gil**

Facultad de Medicina
1996



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

EL BOCIO MULTINODULAR FRÍO:

ENCRUCIJADA DE LAS TIROIDOPATÍAS NODULARES

DESDE LA ÓPTICA QUIRÚRGICA.

Javier Lagos Lizán

ZARAGOZA, 1996



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

D. FÉLIX LAMATA HERNÁNDEZ, PROFESOR ASOCIADO MÉDICO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA.

D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ, CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA QUIRÚRGICAS "B" DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA.

D. FRANCISCO AGUSTÍN GARCÍA GIL, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA.

Tienen el gusto de informar:

Que D. JAVIER LAGOS LIZÁN ha realizado un trabajo de Tesis Doctoral con el tema: **"El Bocio Multinodular Frío: encrucijada de las tiroidopatías nodulares desde la óptica quirúrgica"**.

Que el planteamiento del problema a investigar, las hipótesis y el diseño del trabajo han sido metodológicamente correctos, que el material y la bibliografía utilizados fueron cuidadosamente obtenidos y seleccionados, y cuyos resultados, discusión y conclusiones hacen estimar a los que suscriben, como directores de la Tesis, que puede ser presentada a efectos de ser juzgada.

ZARAGOZA, 15 de JULIO de 1996.

Fdo.: Félix Lamata Hernández

Fdo.: Fco. Agustín García Gil

A mis padres, Eloy (†) y Carmen.

A mi mujer, Esperanza.

Escuchar y escoger entre los consejos, he aquí el primer paso del conocimiento. Ver y reflexionar sobre lo que se ha visto, he aquí el segundo paso del conocimiento.

(Confucio).

El hombre llega a conocer verdaderamente sólo cuando se limita a conocer poco; con el conocimiento se acrecientan las dudas.

(J. W. Goethe).

AGRADECIMIENTOS

Finalizada esta Tesis Doctoral, sirvan estas palabras para expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible su realización:

Al Profesor D. Manuel González González, “alma mater” de la cirugía tiroidea del Servicio, trabajador infatigable, que ha guiado mis primeros pasos en el mundo de la práctica quirúrgica.

Al Dr. D. Félix Lamata, por su dedicación absoluta durante la elaboración de este trabajo, con paciencia infinita y siempre con una palabra de ánimo en las horas bajas.

A Esperanza, mi mujer, por su comprensión y apoyo incondicionales.

A mis compañeros de Residencia del Servicio de Cirugía “B”, los que fueron y los que son, por su inestimable ayuda en la revisión de las Historias Clínicas.

Al Dr. Joaquín Resa por su amistad.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía General “B”, y especialmente a los Dres. Sanz y Esteban, con quienes he compartido el quehacer diario durante cuatro años de mi vida.

A los pacientes.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA Y OBJETIVOS DE LA TESIS.....	1
INTRODUCCIÓN.....	5
1. FISIOLOGÍA TIROIDEA	5
1.1. METABOLISMO DEL YODO	5
1.2. SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	6
1.3. EL TRIÁNGULO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEO	8
2. EL CONCEPTO DE BOCIO MULTINODULAR FRÍO (BMNF).....	9
2.1. BOCIO. BOCIO ENDÉMICO.	9
2.2. BOCIO MULTINODULAR FRÍO	11
3. ETIOPATOGENIA DEL BMNF.....	13
3.1. ETIOLOGÍA.....	13
3.2. PATOGENIA	15
4. RIESGOS EVOLUTIVOS DEL BMNF.....	18
4.1. CLÍNICA COMPRESIVA.	18
4.2. BMNF Y CÁNCER TIROIDEO.....	21
4.3. HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO.	23
5. DIAGNÓSTICO.	25
5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	25
5.2. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN.....	25
5.2.1. GAMMAGRAFÍA.....	25
5.2.2. RADIOLOGÍA CONVENCIONAL.	26
5.2.3. ECOGRAFÍA.	26
5.2.4. TC Y RNM.	27

ÍNDICE

5.3. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.....	28
5.3.1. PAAF (PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA).....	28
5.3.2. BIOPSIA INTRAOPERATORIA.....	29
5.3.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA.	30
6. TRATAMIENTO DEL BMNF.	34
6.1. TRATAMIENTO MÉDICO.....	34
6.2. TRATAMIENTO CON RADIOYODO.....	36
6.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	38
6.3.1. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	38
6.3.2. LA VÍA DE ABORDAJE.	38
6.3.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA.	39
6.4. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA.	41
6.4.1. MORTALIDAD POSTOPERATORIA.....	41
6.4.2. HEMATOMA SOFOCANTE.....	41
6.4.3. INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA.....	42
6.4.4. HIPOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO.	43
6.4.5. MORBILIDAD RECURRENCIAL.....	50
6.4.6. RECIDIVA.....	52
6.4.7. HIPOTIROIDISMO POSTOPERATORIO.....	56
ICONOGRAFÍA.....	59
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	75
MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	79
2. PROTOCOLO GENERAL DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE UNA TIROIDOPATIA.....	80

ÍNDICE

2.1. PAUTA DIAGNOSTICA PREOPERATORIA ⁽²³¹⁾	80
2.2. PREPARACION FARMACOLOGICA PREOPERATORIA.....	81
2.3. TECNICA QUIRURGICA DE LA TIROIDECTOMIA	81
2.4. CONTROLES POSTOPERATORIOS	88
2.4.1. ESTUDIO DE LA MORBILIDAD RECURRENCIAL	88
2.4.2. ESTUDIO, SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA MORBILIDAD PARATIROIDEA.....	89
2.5. CONTROLES POSTHOSPITALARIOS	90
3. RECOGIDA DE DATOS.	91
3.1. LA FICHA INFORMÁTICA DE BOCIO.	92
4. MEDIOS TÉCNICOS DE TRABAJO.....	105
5. MÉTODO ESTADÍSTICO	106
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: SÍNTESIS DE DATOS Y PRESENTACIÓN.....	106
6. ESTILO	109
7. BIBLIOGRAFIA	110
RESULTADOS.....	111
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	111
1. EPIDEMIOLOGÍA	111
2. CLÍNICA	117
3. DIAGNÓSTICO	120
4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	130
5. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA	143

ÍNDICE

ESTADÍSTICA INFERENCIAL	155
1. EL BMNF.....	155
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	155
1.2 RIESGOS EVOLUTIVOS.....	159
1.2.1. CLÍNICA COMPRESIVA	159
1.2.2. BMNF Y CÁNCER TIROIDEO	184
1.2.3. HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO.....	191
1.3. DATOS ANATOMOQUIRÚRGICOS	197
1.3.1. NÚMERO DE NÓDULOS	197
1.3.2. PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA	198
1.4. MORBILIDAD POSTOPERATORIA	199
1.4.1. HIOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO	199
1.4.2. MORBILIDAD RECURRENCIAL.....	212
1.4.3. INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA.....	227
1.4.4. RECIDIVA.....	228
2. INFERENCIA ESTADÍSTICA ENTRE EL BMNF Y EL “NÓDULO FRÍO SOLITARIO”	233
2.1. EPIDEMIOLOGÍA	233
2.2. DIAGNÓSTICO	238
2.3. TIPO DE INTERVENCIÓN.....	239
2.4. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA	240
3. INFERENCIA ESTADÍSTICA ENTRE LOS BMNF CON TSH BAJA Y LOS BOCIOS MULTINODULARES BASEDOWIFICADOS	249
3.1. EPIDEMIOLOGÍA	252
3.2. CLÍNICA COMPRESIVA.....	255

ÍNDICE

3.3. DATOS ANATOMOQUIRÚRGICOS	261
3.4. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA	265
3.4.1. HIPOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO	265
3.4.2. MORBILIDAD RECURRENCIAL	266
DISCUSIÓN	269
1. SOBRE LOS MÉTODOS:.....	269
2. EL CONCEPTO DE BOCIO MULTINODULAR FRÍO: CENTRO DE GRAVEDAD DE LAS TIROIDOPATÍAS NODULARES	273
2.1. HISTORIA NATURAL DEL BOCIO MULTINODULAR FRÍO:.....	278
2.2. RELACIÓN PATOGENÉTICA DEL BMNF Y EL “NÓDULO FRÍO” ..	288
2.3. RELACIÓN PATOGENÉTICA DEL BMNF CON LOS BOCIOS MULTINODULARES BASEDOWIFICADOS (BMNB)	295
3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	301
4. LA INDICACIÓN QUIRÚRGICA.....	305
5. LA INTERVENCIÓN.....	306
6. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA	312
6.1.COMPLICACIONES PRECOCES (UN MES)	312
6.2. COMPLICACIONES TARDÍAS.....	321
7. SÍNTESIS.....	327
CONCLUSIONES	329
BIBLIOGRAFÍA	331

***JUSTIFICACIÓN DEL TEMA Y
OBJETIVOS DE LA TESIS***

El bocio endémico en Aragón, región en la que ejercemos nuestra profesión, sigue constituyendo un importante problema de salud pública. Sin conocer sus tasas reales de incidencia y prevalencia, en nuestro Servicio de Cirugía General del H.C.U. (Prof. González), hemos venido operando más de 100 bocios anuales durante las dos últimas décadas. De todos estos bocios, más de una cuarta parte presentan características gammagráficas que los encuadran en el grupo de los denominados Bocios Multinodulares Fríos, constituyéndose así en la segunda forma más frecuente de bocio endémico en nuestro medio, tan sólo superada por el “nódulo frío solitario”. Este hecho es conocido desde antiguo, al observarse la casi constante transformación, especialmente en las regiones de endemia bociosa, de los bocios inicialmente difusos en nodulares.

A pesar de esta elevada frecuencia de aparición, una revisión profunda de la literatura científica internacional revela que son escasos los trabajos centrados en el problema del Bocio Multinodular Frío. La confusa terminología empleada en la denominación de las patologías tiroideas, en la que se emplean de forma indistinta términos que hacen referencia a características epidemiológicas (bocio endémico vs. bocio esporádico), funcionales (bocios normofuncionales, hipofuncionales e hiperfuncionales o tóxicos), gammagráficas (nódulos “fríos”, “templados” y “calientes”) o anatomopatológicas (bocio coloide, bocio adenomatoso, etc.), hacen que muchos de los datos de esta patología deban ser extrapolados de series más amplias, y por lo tanto no homogéneas en cuanto a sus características gammagráficas.

Muchos trabajos, fundamentalmente de la escuela anglosajona, se refieren a los Bocios Multinodulares No Tóxicos o normofuncionantes, entendiéndose por tales aquellos bocios con patrón nodular en los que los niveles de hormonas tiroideas circulantes se mantienen en los límites de la normalidad. Si bien este concepto se aproxima bastante al del Bocio Multinodular Frío, no son exactamente coincidentes, pues dentro de los Bocios Multinodulares No Tóxicos se incluirían bocios multinodulares calientes y mixtos (bocios heteromultinodulares) que todavía no han alcanzado el grado de tirotoxicosis.

Nosotros pensamos que los caracteres gammagráficos de una determinada tiroidopatía no constituyen una barrera infranqueable, ya que no es infrecuente observar cómo unos tipos gammagráficos pueden transformarse en otros diferentes, e incluso como pueden coincidir en un mismo sujeto signos escintigráficos pertenecientes a patologías distintas (Basedow y nódulos fríos, por ejemplo); sin embargo, sí creemos que la gammagrafía facilita el estudio de las patologías tiroideas, delimitando una serie de grupos dentro de ellas, los cuales muestran entre sí diferentes características epidemiológicas y tendencias evolutivas. Por ello hemos considerado interesante centrar este trabajo de Tesis Doctoral en uno de esos grupos, precisamente uno de los más frecuentes en nuestro medio: los Bocios Multinodulares Fríos.

La observación clínica diaria nos enseña que no es fácil el diagnóstico preoperatorio de la multinodularidad tiroidea. La constatación macroscópica de la pieza quirúrgica nos demuestra constantemente que el Bocio Multinodular Frío es una entidad aún más frecuente que lo constatado por las pruebas preoperatorias. La gammagrafía, método diagnóstico por excelencia en las patologías tiroideas y fundamental para poder hablar de Bocio Multinodular Frío, adolece sin embargo de ciertas limitaciones, al tratarse de una prueba que registra la funcionalidad de la glándula, y a través de ella su morfología. Así, es frecuente que el estudio gammagráfico no detecte nódulos hipoactivos de pequeño tamaño, generalmente menores de 1 cm. de diámetro, especialmente si se hallan rodeados de parénquima normofuncional. La ecografía ha aumentado el rendimiento del diagnóstico de la multinodularidad tiroidea, al estar dotada de una mayor sensibilidad en la detección de lesiones nodulares; sin embargo, tampoco consigue detectar todos los casos, probablemente por la escasa consistencia de la cápsula de dichos nódulos.

Como hemos dicho anteriormente, creemos que el Bocio Multinodular Frío no puede considerarse como un grupo estanco e independiente del resto de patologías tiroideas; antes al contrario, numerosas observaciones, tanto nuestras como de otros autores de la comunidad científica internacional, sugieren la existencia de amplias zonas de contacto con otras tiroidopatías. Estas observaciones serían:

- El elevado número de “nódulos fríos solitarios” que intraoperatoriamente resultan multinodulares ^(90, 276) (el 36% de ellos, en nuestra experiencia).
- La práctica totalidad de las nodulectomías y gran parte de las hemitiroidectomías por “nódulo frío solitario” acaban en recidiva.
- La adquisición de hiperfunción en algunos Bocios Multinodulares Fríos de largo tiempo de evolución, tras una fase previa de hipertiroidismo subclínico, lo cual sugiere un carácter evolutivo de esta enfermedad ^(21, 38, 87, 88, 137, 169, 214, 356)

Todos los datos hasta aquí expuestos, unidos a las teorías etiopatogénicas de la bociogénesis y nodulación formuladas por el grupo científico suizo ^(115, 116, 255, 256, 257, 319, 320, 321, 322, 323) sugieren que las tiroidopatías nodulares pueden ser abordadas desde un enfoque conceptual unitario, al cual trataremos de dar soporte en esta Tesis; visto desde este

prisma, las diversas patologías tiroideas tendrían un carácter evolutivo, determinado entre otros factores por la heterogeneidad intrínseca de las células tiroideas, con susceptibilidad de transformarse unas en otras, y en el cual el Bocio Multinodular Frío constituiría el eje o punto común de contacto de todas ellas.

OBJETIVOS DE LA TESIS:

1. Proponer un nuevo planteamiento acerca de las teorías de la bociogénesis nodular y la interrelación evolutiva entre los distintos patrones gammagráficos conocidos (“nódulo frío solitario”, Bocio Multinodular Frío, bocios multinodulares hiperfuncionales, e incluso el Basedow con nódulos fríos asociados).

2. Conocer la Historia Natural, desde una óptica quirúrgica, del Bocio Multinodular Frío: desde sus características epidemiológicas, comparadas con las de otras tiroidopatías, hasta sus riesgos evolutivos de degeneración maligna y de transformación a un cuadro de hipertiroidismo.

3. Establecer el estudio diagnóstico básico necesario para tipificar esta patología:

- Delimitación “nódulo frío solitario”-Bocio Multinodular Frío.
- Detección preoperatoria de una neoplasia subyacente.
- Identificación precoz de las formas de transición hacia un cuadro de tirotoxicosis (hipertiroidismo subclínico).

4. Sentar las indicaciones quirúrgicas absolutas y relativas en el tratamiento del Bocio Multinodular Frío, así como la técnica quirúrgica idónea para minimizar sus complicaciones.

5. Identificar los factores de riesgo recurrential y paratiroideo.
6. Determinar los factores predisponentes a la recidiva postquirúrgica y valorar los resultados de la opoterapia frenadora en su prevención.
7. Evaluar los resultados a corto y largo plazo del tratamiento quirúrgico, comparándolos con los recogidos en la literatura científica internacional.

INTRODUCCIÓN

1. FISIOLOGÍA TIROIDEA

Resumiendo los aspectos más importantes de la fisiología de las hormonas tiroideas (biosíntesis, secreción, transporte y efectos), abordamos brevemente el tema de la regulación de la función tiroidea, como base para la exposición de las teorías actuales sobre la bociogénesis de los bocios nodulares.

1.1. METABOLISMO DEL YODO

El yodo es el elemento fundamental en la síntesis de las hormonas tiroideas. Su procedencia tiene tres orígenes ⁽¹⁸³⁾:

a) Yodo exógeno alimentario: Ingerido con los alimentos a razón de 50 a 100 mg. de yoduro al día. En ciertas regiones del mundo, especialmente en zonas montañosas, el aporte de yodo es insuficiente, y este déficit es causa de la aparición de bocio endémico ^(25, 300).

b) Yodo exógeno yatrógeno: procedente de diversos fármacos y de los contrastes yodados utilizados en Radiología, que son capaces de provocar una sobrecarga de yodo con el resultado de distiroidismos, hipotiroidismos e hipertiroidismos ^(183, 252).

c) Yodo endógeno inorgánico: obtenido a partir de la desyodación periférica de las hormonas tiroideas y de la desyodación intratiroidea de las yodotirosinas, es reutilizado en la yodación de la tiroglobulina o incorporándose al “pool” circulante extratiroideo ^(146, 183).

1.2. SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La biosíntesis de las hormonas tiroideas se produce a partir de los yoduros circulantes ^(218, 221, 329) que son atrapados, transportados activamente a través de la membrana basal y concentrados por las células foliculares tiroideas ^(221, 329). Dentro de estas células, y probablemente cerca de las microvellosidades apicales ⁽³²⁹⁾, se oxida el yoduro por medio de la enzima tiroperoxidasa ^(221, 329). Posteriormente se produce la yodación de los residuos de tirosina existentes en la tiroglobulina ^(218, 221, 329), dando lugar a las yodotirosinas MIT (monoiodotirosina) y DIT (diiodotirosina), por mecanismo aún desconocido ⁽²²¹⁾.

La hormonogénesis se lleva a cabo por acoplamiento de las yodotirosinas, formando las hormonas tiroideas T₃ y T₄ ^(218, 221, 329). Esta reacción se ve mediada por la peroxidasa tiroidea a través de un mecanismo de acoplamiento intra o intermolecular ⁽²²¹⁾. Las fases de yodación y acoplamiento tienen lugar en la interfase célula-coloide ⁽²²¹⁾.

La liberación hormonal requiere varias etapas:

- La tiroglobulina almacenada en el coloide es reabsorbida por un proceso de pinocitosis y fusionada con los lisosomas para constituir fagolisosomas ^(221, 329).
- Las yodotirosinas y yodotironinas son liberadas por hidrólisis de su unión proteica con la tiroglobulina ^(218, 221, 329).
- Parte de las yodotirosinas se desyodan por acción de las deshalogenasas microsomales ⁽²²¹⁾, pasando al ciclo intratiroideo del yodo para formar nuevas hormonas ^(138, 329).
- Las yodotironinas T₃ y T₄ salen de la célula por un mecanismo no del todo bien conocido ⁽¹⁸³⁾, probablemente por difusión pasiva, y pasan al torrente circulatorio ^(221, 329), junto con pequeñas cantidades de yodotirosinas, yoduro y tiroglobulina ⁽²²¹⁾.

La auténtica hormona tiroidea es la T₄, formada toda ella en el interior del tiroides. Su producción diaria oscila entre 80 y 100 mg. y su vida media es de una semana. El resto de los derivados yodados son producto de la conversión periférica de la tiroxina ⁽²²¹⁾. La T₃ se produce principalmente (en un 80%) por desyodación intratiroidea de la T₄ en posición 5', mientras que, si pierde el yodo en posición 5, aparece la rT₃, de escasa actividad biológica ⁽²²¹⁾.

El transporte de las hormonas tiroideas en el torrente circulatorio es realizado por ciertas proteínas vectoras, entre las que destacan la TBG (globulina fijadora de tiroxina), con una elevada afinidad por la T_4 , transportando un 75% de ella y sólo un 40% de T_3 ⁽¹⁸³⁾; y en menor proporción la TBPA (prealbúmina fijadora de tiroxina), menos afín a la T_4 pero con una elevada capacidad de transporte⁽¹⁸³⁾, y la propia albúmina. Igualmente se han descrito como mecanismos de transporte las lipoproteínas, sobre todo la apoproteína A1 de las HDL, a la que se ligan de un 3 a un 6% de las hormonas, y los anticuerpos anti- T_3 y anti- T_4 cuando están presentes⁽¹⁸³⁾. Las hormonas tiroideas unidas a este grupo de proteínas representan el “pool” circulante dispuesto a su utilización inmediata; su cuantía influirá en la pequeña fracción libre, apenas el 0,2-0,3% de la T_4 y el 2% de la T_3 ⁽¹⁸³⁾, que es la forma metabólicamente activa⁽²²¹⁾.

La T_3 tiene una actividad biológica más potente que la T_4 ⁽²²¹⁾. Algunos autores aceptan un mecanismo de acción directo de aquella sobre la célula diana, mientras que la T_4 habría de sufrir una desyodación que la transformara en T_3 ⁽¹⁸¹⁾. De este modo, la tiroxina es considerada como una prohormona⁽²⁵²⁾. Hoy se sabe, sin embargo, que determinados efectos biológicos son producidos directamente por la T_4 ⁽²²¹⁾.

Entre sus efectos metabólicos, el más importante es el incremento de la actividad metabólica en general, de la termogénesis, del consumo de oxígeno, e influyen igualmente en los metabolismos glucídico, proteico, lipídico y fosfocálcico. Desempeñan además un papel secundario en el crecimiento, desarrollo y maduración del sistema nervioso central durante la vida fetal⁽¹⁸³⁾, complementado por las hormonas tiroideas maternas que difunden de manera débil a través de la barrera placentaria⁽⁴⁸⁾. En la edad infantil, intervienen decisivamente en el desarrollo adecuado del sistema nervioso central^(221, 183) y en la mielinización de las fibras nerviosas⁽¹⁸³⁾.

1.3. EL TRIÁNGULO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEO

La secreción de las hormonas tiroideas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), está regulada por la hormona tiroestimulante o tirotropina (TSH), producida en la región tirotrópica de la hipófisis anterior. Dicha hormona está a su vez sometida a dos mecanismos de regulación íntimamente imbricados entre sí ^(45, 218, 221, 252, 265).

- La TRH, hormona secretada por el hipotálamo, que regula la secreción de tirotropina.
- Un mecanismo de retroalimentación negativa a partir del volumen de hormonas tiroideas circulantes.

Actualmente, los estudios de varios autores ^(183, 221) han permitido reconocer la existencia de otras sustancias que influyen en la regulación de la TSH: neuropéptidos (inhibidores, como la neurotensina y la colecistoquinina, o estimuladores, como las encefalinas y algunos péptidos opiáceos) y hormonas (inhibidoras: somatostatina y glucocorticoides; o estimulantes: norepinefrina, serotonina y estrógenos).

Los dos mecanismos esenciales, TRH y concentración de hormonas tiroideas en sangre, interactuarán a nivel de la región tirotrópica de la adenohipófisis, zona en la que se produce la TSH. Los niveles intrahipofisarios de T_3 , dependientes en gran medida de la conversión “in situ” de la T_4 ^(221, 265), inhiben la respuesta tirotrópica a la TRH, que a su vez regula la sensibilidad de la hipófisis anterior a dicha inhibición ^(45, 221). Pequeñas variaciones de los niveles séricos de hormonas tiroideas, aunque se encuentren en rangos no patológicos, conducen a notables alteraciones de la respuesta tirotrópica a la TRH ⁽⁴⁵⁾.

La TRH es un tripéptido que, tras ser sintetizado en el hipotálamo, pasa a la adenohipófisis a través del sistema porta hipofisario. En dicha región actuará sobre las células tirotropas, provocando un incremento de la síntesis y liberación de TSH ^(218, 221, 252, 265). El mecanismo de acción es la activación de la adenilciclase y el aumento del calcio iónico intracelular ⁽¹⁸³⁾. No son del todo conocidos los mecanismos que originan la secreción de TRH, aunque se han reconocido como tales ciertos estímulos neuroendocrinos ⁽²⁵²⁾, quizá procedentes de centros diencefálicos ⁽²¹⁸⁾, y posiblemente desencadenados por los niveles séricos de hormonas tiroideas libres ^(218, 252). La T_3 ejercería una función de “modulador fisiológico” de la respuesta de la TSH a la TRH ⁽²²¹⁾.

Por último, la TSH se unirá a receptores específicos de membrana de la célula tiroidea, provocando la activación del AMP cíclico, el cual, actuando a modo de segundo mensajero, acelerará los procesos de atrapamiento del yoduro y las diversas fases de la biosíntesis y liberación de las hormonas tiroideas ^(218, 221, 252, 329).

La glándula tiroidea posee una capacidad de autorregulación propia, aunque mucho más modesta que los mecanismos anteriormente descritos. Parece estar basada en la concentración de yoduro intratiroideo ^(157, 218, 252), como se ha demostrado en los animales de experimentación hipofisectomizados ^(157, 221). El yodo posee otros efectos interesantes: su exceso provoca la disminución de la síntesis de hormonas tiroideas, al parecer por interferencia de la proteólisis de la tiroglobulina, en tanto que su disminución aumenta la avidéz de las células foliculares por el yodo y orienta la síntesis hormonal hacia la T₃ de preferencia sobre la T₄ ⁽¹⁸³⁾. También se ha planteado por otros autores la posibilidad de la existencia de un sistema de retroalimentación corto entre los niveles sanguíneos de hormonas tiroideas y la propia glándula ⁽²²¹⁾.

2. EL CONCEPTO DE BOCIO MULTINODULAR FRÍO (BMNF)

2.1. BOCIO. BOCIO ENDÉMICO.

La palabra **bocio** hace referencia al aumento de volumen no neoplásico ni inflamatorio de la glándula tiroidea ^(198, 199, 243, 274), si bien esta concepción del término exige una comprobación histopatológica. Por ello y en un estricto sentido clínico, MARAÑÓN ⁽²⁰⁰⁾ entiende por bocio toda tumoración del cuerpo tiroideo que haga aumentar su tamaño, aunque patogénicamente pueda tratarse de una hiperplasia, una tiroiditis o una neoplasia.

Según GRISOLI y cols. ⁽¹³⁵⁾, bocio es una hipertrofia del tejido tiroideo, de carácter distrófico, reaccional, testigo de una alteración secretora del mismo parénquima o del eje hipotálamo-hipofisario, que controla su actividad funcional.

Se habla de **bocio endémico** cuando éste se encuentra ampliamente difundido entre comunidades expuestas a deficiencia dietética y ambiental de yodo ^(198, 199, 200, 242, 243). Epidemiológicamente, cuando un 10% o más de los habitantes presentan un aumento clínico de la glándula tiroidea, se considera región de bocio endémico ^(98, 102, 103, 129, 219, 266, 274). Su distribución geográfica es universal y está presente en todos los países, desde los polos al trópico, con independencia climática o estacional ^(102, 103, 198, 199, 242, 243, 266).

La prevalencia del bocio se calculó en 200 millones de personas afectas en 1961, constituyendo un grave problema de salud pública ^(102, 103). La incidencia media del bocio en España se ha cifrado en un 13,4% ⁽¹⁹⁸⁾.

La endemia bociosa de una región determinada está casi siempre vinculada a una situación de déficit de yodo ⁽⁹⁸⁾, cuantificada a través de la excreción de yodo urinario ⁽²⁶⁶⁾.

En las regiones endémicas, la forma de bocio más común es el bocio multinodular. Este bocio crece lenta e intermitentemente en razón al desarrollo de nuevos folículos morfológica y funcionalmente heterogéneos, en el interior de un tejido conectivo cicatrizal ⁽²⁸⁾. Sus patrones gammagráficos más comunes son el “**nódulo frío**” y el **bocio multinodular frío (BMNF)**.

Histopatológicamente, las masas o nódulos del bocio nodular están constituídas por focos de tejido hiperplásico y/o de involución, de límites no muy bien definidos, formados por tejido fibroso y no por verdaderas cápsulas ⁽²⁴²⁾.

Estos bocios son denominados por los autores franceses como bocios heteromultinodulares, entendiéndose por tales el aumento inhomogéneo del volumen tiroideo, con al menos dos nódulos, generalmente con diferente grado de actividad funcional, descubiertos pre o, más a menudo, peroperatoriamente, y representarían una forma de involución de los bocios hiperplásicos difusos ⁽¹⁵⁴⁾.

Los datos epidemiológicos más significativos de este tipo de bocios son los siguientes ⁽⁶¹⁾:

- Predominio femenino neto (5 a 1).
- Origen en regiones bociógenas.

- Frecuencia de antecedentes familiares de patología tiroidea.
- Interferencia clara con las etapas de la vida genital femenina: pubertad, embarazo y menopausia.

La incidencia del bocio nodular aumenta, en las regiones con endemia bociosa, con el paso de los años, y las complicaciones (especialmente los fenómenos de compresión mecánica, el hipertiroidismo y el carcinoma) se incrementan en relación directa con la evolución cronológica del bocio ⁽²⁴²⁾.

2.2. BOCIO MULTINODULAR FRÍO

La confusa terminología empleada en la denominación de las enfermedades nodulares tiroideas, al utilizarse indistintamente términos que hacen referencia a características gammagráficas (nódulos “fríos”, “templados” y “calientes”), funcionales (bocios tóxicos o no tóxicos), epidemiológicas (bocio endémico o esporádico), o anatomopatológicas (bocio coloide, bocio adenomatoso) ... hacen que este concepto no sea recogido por el thesaurus del “Index Medicus”. Así, al hacer un rastreo electrónico sobre la base de datos MEDLINE, hemos tenido que utilizar los siguientes términos, en el perfil de búsqueda:

- “Non toxic multinodular goiter”. Este término incluye, además del BMNF, los bocios multinodulares calientes o mixtos (heteromultinodulares) que todavía no son hiperfuncionales.
- “Nodular goiter”. Este concepto integra tanto los bocios uninodulares como los multinodulares.
- “Endemic goiter”. Sólo hace referencia a su característica epidemiológica, pudiendo ser uni o multinodular, normo o hiperfuncional.

El concepto de **Bocio Multinodular Frío (BMNF)** hace referencia a una variedad de las tiroidopatías nodulares (caracterizadas por un aumento inhomogéneo del tamaño de la glándula tiroides con dos o más nódulos en su interior), cuya exploración gammagráfica revela dos o más áreas hipocaptantes en el seno de un parénquima normofuncionante, y con un Estudio Funcional Tiroideo en el que la T_3 y T_4 se encuentran dentro de los límites de la normalidad ⁽¹⁹⁹⁾ (FIGURAS 1 a 4). Aunque, como el resto de las patologías tiroideas, puede presentarse de forma esporádica, su máxima incidencia se da en las regiones de endemia bociosa, en las que constituye, junto con el nódulo frío solitario, el tipo gammagráfico más frecuente ^(102, 103, 199). De hecho, es conocida desde antiguo la transición del bocio inicialmente difuso a un estado de mayor o menor nodulación, probablemente por los fenómenos de hiperplasia-involución enunciados por MARINE ⁽²⁰¹⁾, y que serán expuestos al hablar de la patogenia de la bociogénesis. Por este motivo, muchos autores se refieren en sus trabajos al “bocio simple” (en contraposición a los bocios neoplásicos, inflamatorios o autoinmunes) o al “bocio endémico”, sin hacer distinciones según sus características gammagráficas.

En ocasiones, a pesar de persistir la normofunción tiroidea y la normocaptación del parénquima extranodular, aparecen en la misma glándula lesiones nodulares con distinto grado de actividad funcional, desde francamente hipocaptantes hasta débilmente hiperfuncionantes; como ya comentamos anteriormente, constituyen los bocios heteromultinodulares de la Escuela francesa, y pueden considerarse como una variedad de los BMNF (FIGURAS 5 a 8).

Como más adelante veremos, ya que es una de las hipótesis de trabajo de esta Tesis, el nódulo frío gammagráfico (aumento inhomogéneo del tamaño de la glándula tiroides, cuya exploración gammagráfica revela un área hipocaptante única en el seno de un parénquima normofuncionante) muchas veces enmascara un verdadero bocio multinodular frío.

3. ETIOPATOGENIA DEL BMNF.

Existen todavía muchas lagunas acerca del conocimiento científico de la etiopatogenia del proceso de formación de nódulos en el seno del parénquima tiroideo y su posterior crecimiento.

3.1. ETIOLOGÍA

Los factores que se han involucrado clásicamente en el desarrollo de un bocio son:

1º) Aumento de la TSH por falta de yodo ^(27, 28, 102, 185, 194, 198, 200, 218, 242, 274). Es el caso típico de las zonas montañosas, si bien algunos estudios no corroboran este supuesto ^(27, 283). La carencia de yodo en las aguas de bebida parece guardar una estrecha relación con las áreas de endemia bociosa, considerándose como factor etiológico responsable cuando la concentración es menor de 10 mgr./litro ⁽²⁸⁾. En algunas zonas del planeta se ha conseguido reducir la incidencia del bocio endémico mediante la profilaxis con sales o aceite yodados ^(8, 91, 102, 194, 198, 218). A esta carencia de yodo ambiental se suma en ocasiones la presencia de sustancias bociógenas en los alimentos o en el agua ⁽¹⁰⁴⁾, las cuales interferirían en algún punto la cadena metabólica de la producción de hormonas tiroideas, provocando un efecto de déficit de dichas hormonas, el cual a su vez condicionaría el aumento de los niveles de TSH y el desencadenamiento o mantenimiento del proceso de bociogénesis. Muchas de estas sustancias han sido descritas en zonas de endemia bociosa, si bien su papel como agentes etiológicos no ha sido totalmente probado ⁽²⁸⁶⁾.

Pero si bien existen pruebas evidentes de que la carencia alimentaria de yodo es la causa principal en la génesis del bocio, persisten serias dudas de que pueda ser la única ^(198, 218). Así, hay datos epidemiológicos y estadísticos que sugieren que, además del déficit crónico en la ingesta de yodo, deben existir otros factores que expliquen:

- ¿Por qué en las áreas endémicas típicas, con déficit comprobado de yodo, se hallan individuos con glándulas tiroideas normales en mucha mayor proporción que los afectados de bocio?
- ¿Por qué la profilaxis con yodo no logra erradicar completamente el bocio endémico en estas regiones?
- ¿Por qué afecta con mayor frecuencia a la mujer?
- ¿Por qué existe el bocio de carácter familiar fuera de las zonas de endemia?

Para dar respuesta a estas interrogantes se han barajado las siguientes hipótesis:

2^o) Alteraciones en la biosíntesis tiroidea, de base hereditaria, que afectaría posiblemente a alguno de los enzimas responsables del metabolismo intratiroideo del yodo. Estos déficits enzimáticos podrían tener un mecanismo de transmisión ligado al sexo ^(85, 185, 200, 218, 243, 283).

3^o) Factores inmunológicos extratiroideos ^(28, 185).

4^o) Hormonas locales que regulan el crecimiento tisular ⁽²⁸⁾.

5^o) Las alteraciones hormonales que se producen en la mujer durante la pubertad, los embarazos y la menopausia ⁽¹⁹⁴⁾, las cuales, a través de un mayor requerimiento de yodo ⁽¹⁹⁸⁾ o de T₄ ⁽²¹⁸⁾ producirían situaciones de hipotiroxinemia ligadas a estos estados fisiológicos, con el consiguiente aumento de TSH y la respuesta bociógena. Para BANNA y cols. ⁽¹⁸⁾ sería la consecuencia de estados de hipotiroxinemia ligados a estos estados fisiológicos, con el consiguiente aumento de TSH que produciría la hiperplasia y crecimiento del tiroides. También se ha involucrado la posible regulación ejercida por los estrógenos sobre la secreción de TRH y sus interacciones con el eje hipotálamo-hipofisario ^(71, 225, 291, 346).

Recientes estudios soportan la hipótesis de que el crecimiento tiroideo no es regulado sólo por la TSH, sino que otros factores diferentes también estarían involucrados en el proceso de bociogénesis. Entre dichos factores se encuentran el Insukin-like Growth Factor-I (IGF-I), un péptido GH-dependiente capaz de inducir por sí sólo o en sinergismo con la TSH la proliferación de las células tiroideas, y cuyos receptores citoplásmicos se encuentran en concentraciones significativamente superiores en el tejido tiroideo nodular que en el resto del parénquima ^(196, 217, 335); el Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor, EGF), producido por el oncogen erbB, y al cual se ha involucrado no sólo en la proliferación celular tiroidea, sino también en la carcinogénesis de este tejido, dada la mayor concentración de EGF encontrada en el tejido tiroideo neoplásico frente al tejido normal ^(81, 205, 324); y factores autoinmunes, mediados por las Inmunoglobulinas Estimuladoras del Tiroides (TSI), si bien los resultados obtenidos por los diversos autores en este sentido son contradictorios ^(80, 206, 237).

3.2. PATOGENIA

David MARINE ⁽²⁰¹⁾ formuló en 1924 una hipótesis patogénica del proceso de nodulación tiroidea: como respuesta al estímulo tiroideo por factores endógenos o exógenos, se producirían ciclos de hiperplasia folicular, con posterior involución al cesar aquellos, conduciendo a un crecimiento anormal y nodular de la glándula.

Según esta teoría, todavía vigente hoy día, el bocio multinodular eutiroideo sería el resultado morfológico del incremento continuo o en pulsos de la TSH, necesario para mantener unos niveles sanguíneos adecuados de hormonas tiroideas en presencia de algún factor bociógeno ^(85, 185, 198, 218, 242, 283).

La disminución de la tasa de hormonas tiroideas circulantes por cualquiera de los factores etiológicos anteriormente señalados provoca, por retroalimentación, un estímulo del sistema hipotálamo-hipofisario con el resultado de una hipersecreción de TSH. La hormona tirotrópica produce una hiperplasia e hipertrofia del tiroides, a la vez que estimula la biosíntesis y secreción de las hormonas tiroideas.

Ahora bien, la acción de la TSH por sí sola no basta para explicar por qué el tiroides acusa una mayor tendencia que otras glándulas endocrinas a nodularse e hiperplasiarse. BERCHTOLD ⁽²⁸⁾ propone en 1983 la teoría patogénica más aceptada actualmente acerca del proceso de nodulación tiroidea. Según este autor, la formación de nódulos sería la consecuencia indirecta de la multiplicación ininterrumpida de folículos. A medida que el crecimiento del soporte capilar, responsable de la vascularización, se va limitando, se produce, como en otras multiplicaciones tisulares, una necrobiosis seguida de cicatrización conjuntiva. En el interior de este tejido cicatrizal, los folículos en crecimiento no pueden desarrollarse más que en forma de zonas nodulares.

Estas formulaciones etiopatogénicas dejan todavía sin respuesta por qué ante un mismo estímulo bociogénico (el aumento de la TSH) se producen repuestas tan dispares: ¿Por qué en unos pacientes aparece un bocio uninodular y en otros se producen múltiples nódulos? ¿Por qué los nódulos neoformados son en ocasiones hipofuncionales (“fríos”) y otras veces son normo o incluso hiperfuncionantes?

Este problema ha sido parcialmente aclarado tras la formulación de la llamada “teoría de la heterogeneidad” del grupo investigador de Berna. Según estos autores, las células foliculares de un tiroides normal no son idénticas entre sí, sino que existen dos diferencias esenciales entre ellas, las cuales se transmiten genéticamente y de forma independiente la una de la otra ^(256, 257, 319, 320, 322, 323).

- Cada célula está dotada de un equipamiento metabólico altamente individualizado, que se transfiere genéticamente de la célula madre a su progenie. Este

potencial metabólico se traduciría en una gran variabilidad en la captación y organización del yodo y en la síntesis de tiroglobulina, y por tanto en la producción de hormonas tiroideas.

- Existe un escaso número de células en cada folículo con una velocidad de replicación genéticamente determinada y sensiblemente superior a la del resto de células tiroideas ^(255, 256, 257). Estas células “madre” son las responsables de la formación de los folículos hijos ^(319, 320, 322). Grupos particularmente grandes de estos folículos resultarían visibles en la gammagrafía como nódulos.

Tras el estímulo bociogénico (¿TSH?) se pone en marcha una respuesta tiroidea global de hiperplasia, que es máxima en aquellas células foliculares con un alto poder de replicación ^(255, 256, 257). De este modo, la proliferación celular se produce de forma multifocal.

PETER ^(255, 256) enunció en 1985 la teoría de la “intensidad de los estímulos”, según la cual estímulos de alta intensidad y agudos en el tiempo ocasionarán un bocio difuso, en tanto que estímulos de baja intensidad y prolongados permitirían la aparición de clonas celulares funcionalmente heterogéneos y la presencia de los fenómenos de involución y degeneración previamente citados, con la consiguiente formación de nódulos.

Con arreglo al equipamiento genético de las células tiroideas estimuladas, se producirían distintos tipos de folículos hijos ^(115, 116).

- De células “madre” con alto potencial de replicación y gran capacidad de captar y organizar el yodo, resultan nódulos hiperfuncionantes.
- Células “madre” con alto potencial de replicación pero baja capacidad de ligar y organizar el yodo, generan nódulos fríos.
- De células “madre” con bajo potencial de replicación y escasa capacidad de captar y organizar el yodo, se producen folículos autónomos dispersos por todo el tejido tiroideo (denominados “autonomía diseminada”).

La gran mayoría de los nódulos del bocio constituyen verdaderas neoplasias benignas no monoclonales ^(115, 116, 319, 320, 322, 323), al estar constituidos por un conglomerado de folículos heterogéneos y policlonales, los mismos que aparecen en el tejido bocioso extranodular. Los adenomas verdaderos, es decir, los nódulos monoclonales, son raros, aunque pueden desarrollarse secundariamente por crecimiento preferencial de una línea celular con mayor velocidad de replicación ⁽¹⁶⁶⁾.

La forma nodular del crecimiento es debida a su replicación entre una poco extensible red de tejido conectivo, procedente de las cicatrices de múltiples necrosis hemorrágicas que suceden episódicamente durante el crecimiento del bocio. ^(115, 116, 319, 320, 322, 323).

El grado de captación gammagráfica (y por tanto de actividad funcional) de cada nódulo dependerá de la cantidad de folículos activos e inactivos. Así, el estudio gammagráfico mostrará “nódulos fríos” acompañados de otros hiper e isocaptantes: los denominados por HUBINOIS ⁽¹⁵⁴⁾ **bocios heteromultinodulares**.

El fin último del proceso bociógeno es el aumento de producción de hormonas tiroideas. Una vez alcanzado el nivel óptimo de éstas, cesaría el estímulo de la TSH y se detendría el crecimiento de la glándula. Sin embargo, en ocasiones, y por mecanismos desconocidos, los folículos activos se “autonomizan” del Control de la TSH, transformándose en un bocio hiperfuncional.

4. RIESGOS EVOLUTIVOS DEL BMNF.

Por sus características de normofuncionalidad, los BMNF, a diferencia de otras tiroidopatías nodulares, no poseen un cuadro clínico característico, a excepción del síndrome tumoral cervical que acompaña a todas las enfermedades bociosas. Sin embargo, y a raíz del carácter evolutivo de esta patología, puesto de manifiesto por diversos autores (21, 28, 38, 87, 88, 137, 169, 214, 242, 255, 322, 330, 345, 356), pueden aparecer a lo largo del tiempo alguno de los siguientes riesgos evolutivos o complicaciones, que son por lo general los motivos de que se siente una indicación quirúrgica.

4.1. CLÍNICA COMPRESIVA.

A pesar del descenso en su incidencia gracias a la profilaxis con sal yodada, todavía hoy es frecuente la observación en zonas endémicas de BMNF de gran tamaño. Dado que el tiroides rodea al eje traqueoesofágico, y que las estructuras aponeuróticas cervicales ofrecen gran resistencia a la distensión, no es extraño que en estos bocios de gran tamaño se presenten síntomas de compresión de dichas estructuras. SHAHA⁽³⁰⁸⁾, en una revisión de 300 pacientes intervenidos por BMNF de naturaleza benigna, encuentra que un 15% de los pacientes presentan signos o síntomas de compresión traqueal, un 5% compresión esofágica, y un 8% compresión de ambos órganos. En total, más de una cuarta parte de todos los pacientes presentaron algún indicio de compresión esófago-traqueal.

La frecuencia de presentación de manifestaciones compresivas aumenta conforme se incrementa el tamaño del bocio; así, GARDINER⁽¹¹⁰⁾, entre 64 pacientes intervenidos por BMNF con peso superior a los 100 gr., encuentra síntomas de compresión traqueal en el 42% de los casos, compresión esofágica en el 22%, y compresión de los grandes vasos venosos en el 22%.

Otra posibilidad evolutiva de los BMNF que condiciona la aparición de clínica compresiva es la migración mediastínica del bocio (FIGURA 21), lo cual ocurre con una frecuencia que oscila entre el 2 y el 16% de todos los BMNF según las series consultadas (8, 68, 120, 174, 210, 259, 262, 293, 307, 308, 325). El crecimiento lento y progresivo de los BMNF, favorecido por el largo periodo evolutivo que los suele caracterizar, y unido a la escasa distensibilidad de las estructuras aponeuróticas del espacio cervical, obliga a estos bocios a crecer hacia el lugar en el que encuentran menor resistencia: el desfiladero cervicomedial⁽¹⁷⁴⁾. Los confines óseos de éste hacen que conforme aumenta la cantidad de

tejido tiroideo que por él transita se produzca un conflicto de espacio, con compresión y desviación de los órganos del cuello y mediastino, originando un conjunto de signos y síntomas que constituyen el **síndrome mediastínico**.

La aparición de fenómenos compresivos se ha aceptado clásicamente como una indicación absoluta de tratamiento quirúrgico^(11, 28, 31, 68, 94, 120, 210, 271, 272, 293, 307, 308, 324, 325, 339). Incluso la presencia de un BMNF con prolongación mediastínica, aun con ausencia de manifestaciones clínicas, constituye para la mayoría de los autores una indicación de tratamiento quirúrgico precoz, ante la posibilidad de que sobrevengan dichos síntomas, especialmente episodios de disnea brusca o crisis asfícticas, frecuentes en estos bocios, y que pueden hacer peligrar la vida del enfermo^(8, 68, 120, 210, 259, 262, 293, 307, 308, 325).

Los síntomas que componen este síndrome de compresión de las estructuras cérvico-mediastínicas son los siguientes:

- La **disnea**, producida por compresión y/o invasión de la vía aérea, es el síntoma más frecuente entre los BMNF con clínica compresiva; su frecuencia oscila entre el 40 y el 70% de los bocios con prolongación mediastínica, aunque también puede aparecer en bocios puramente cervicales, alcanzando entonces una incidencia del 23%^(293, 307, 308). Traduce una disminución del calibre traqueal, que puede permanecer asintomática hasta alcanzar el 50-70% de su luz^(307, 308). En ocasiones puede aparecer o agravarse de forma brusca, pudiendo ser necesaria la intubación del paciente, y suele entonces ser secundaria a una hemorragia intratiroidea⁽³⁰⁸⁾. Puede acompañarse de tos seca, irritativa, en salvas, que se desencadena en determinadas posturas de decúbito lateral, cuando la tumoración gravita sobre la tráquea estenosada⁽¹⁷⁴⁾.
- La **disfonía** aparece en el 6-20% de los BMNF con prolongación mediastínica^(8, 68, 120, 210, 259, 262, 293, 307, 308, 325), aunque su presencia como síntoma único es excepcional. Clásicamente se atribuía a la elongación o compresión recurrential por el bocio, aunque diversos autores^(174, 247, 259, 262, 292) han señalado que puede ser secundaria a la ruptura del equilibrio laringotraqueal por modificaciones anatómicas (descenso, rotación y apalancamiento laríngeo por el peso y tamaño del bocio), hipótesis que se sustenta en el hecho de que la disfonía siempre se acompaña de desviación laríngea y, además, las alteraciones fonatorias desaparecen en su gran mayoría en el primer año tras la intervención^(259, 262).
- La **disfagia** se presenta en las series consultadas en el 15-20% de los bocios con prolongación mediastínica, y en el 5% de los BMNF cervicales^(307, 308). Aunque el desplazamiento esofágico es común, suele ser por lo general asintomático, dado que el esófago es un órgano elástico, muscular, que se adapta bien a la distorsión⁽²⁹²⁾. La presencia de disfagia, al igual que la disfonía, suele traducir fenómenos

disquinéticos más que puramente mecánicos ^(174, 247, 259, 262, 292). Suele asociarse a los síntomas respiratorios, y su aparición en forma aislada es rara.

- El **dolor** es el síntoma menos frecuente (2-10%) y más inespecífico entre los fenómenos compresivos de los BMNF. En general, son dolores cervicales bajos o torácicos altos, mal sistematizados, referidos a veces como simple sensación de molestia o de cuerpo extraño, pero que en ocasiones pueden alcanzar gran intensidad. Su etiología es poco clara, pudiendo corresponder a compresión neural, pero también a distensiones bruscas de la cápsula tiroidea (hemorragias intraparenquimatosas), fenómenos inflamatorios (tiroiditis o estrumitis), etc.
- El **Síndrome de la Vena Cava Superior (S.V.C.S.)** es prácticamente patognómico de la existencia de prolongación mediastínica, y se presenta en el 20-25% de los BMNF con componente intratorácico ^(8, 68, 120, 210, 259, 262, 293, 307, 308, 325). Esta elevada frecuencia de aparición está condicionada por la delgadez de la pared venosa y la baja presión intravascular, que la hacen menos resistente que otras estructuras a la compresión. Debido al lento crecimiento del bocio, se posibilita el desarrollo gradual de una extensa red colateral sin síntomas clínicos, por lo cual el curso inicial de este síndrome es insidioso. Una vez establecido, evoluciona progresivamente en tres estadios:

- 1.- Turgescencia yugular con edema cervical.
- 2.- Cianosis y edema faciales, con edema “en esclavina”.
- 3.- Circulación colateral cervicobraquiotorácica.

Aunque pocas veces reseñado, el peso de los bocios causantes de S.V.C.S. no parece ser desmesurado, variando entre 150 y 350 gr. ^(96, 110, 184, 275).

4.2. BMNF Y CÁNCER TIROIDEO.

La incidencia de cáncer tiroideo sobre un BMNF oscila entre un 1.4 y un 17% en las series ^(3, 99, 101, 138, 139, 165, 295, 315), planteando así un problema de diagnóstico diferencial en las regiones de bocio endémico. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres ⁽⁷⁶⁾ y representa alrededor del 0.4% de todas las muertes por cáncer en los países desarrollados ⁽²⁹⁵⁾. Sin embargo, su incidencia real puede ser mucho más elevada, pues hasta el 11% de los tiroides procedentes de autopsia presentan alguna forma carcinoma tiroideo oculto ⁽¹³⁾.

El único factor de riesgo claramente establecido en el desarrollo de un cáncer tiroideo es el antecedente de radiación cervical, especialmente en la infancia ^(208, 286). Otras hipótesis etiológicas parten de la observación en animales de experimentación de que los niveles excesivos y prolongados de TSH desarrollan neoplasias tiroideas, de modo que, por analogía y parcialmente apoyados en evidencias epidemiológicas, se han involucrado en la génesis de los cánceres tiroideos todos aquellos factores dietéticos que aumentan la producción de TSH: ingesta insuficiente de yodo (aunque también en las zonas con aporte excesivo de yodo se observa un aumento en la incidencia del cáncer de tiroides, probablemente por mecanismos autoinmunes ⁽⁴¹⁾), alimentos bociógenos por su alto contenido en glucósidos cianogénicos, que dificultan la captación e incorporación a la tiroglobulina del yodo (col, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, etc.), alcohol (por estímulo directo de la liberación de TSH en la adenohipófisis), etc. ⁽⁹⁹⁾. Un reciente trabajo de ZAICHICK ⁽³⁵⁸⁾ confiere un papel de importancia en la etiología del cáncer tiroideo a la acción tóxica directa de ciertos metales (plata, cobalto y mercurio), afirmando además que una relación disminuída entre la concentración de yodo en el tejido nodular y paranodular es indicativa de neoplasia maligna. También algunos autores señalan un probable papel carcinogénico del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) ^(81, 205, 324), si bien resultados no son concluyentes.

Anatomopatológicamente, las formas más frecuentes de cáncer tiroideo asentado sobre un BMNF pertenecen a los carcinomas diferenciados, y especialmente al carcinoma papilar, cuya incidencia alcanza en los trabajos consultados el 45-60% de todos los cánceres ^(138, 139, 165, 295, 315). Sin embargo, en las regiones de endemia bociosa se observa un aumento relativo de la frecuencia de adenocarcinoma folicular, que tiende a equipararse e incluso en ocasiones supera al carcinoma papilar, así como de la agresividad intrínseca de los tumores malignos tiroideos. Esta observación ha llevado a algunos autores a invocar un papel etiológico de la TSH en la génesis del carcinoma folicular, especialmente en estas áreas de bocio endémico ^(295, 354).

El diagnóstico preoperatorio del cáncer tiroideo en los BMNF representa un problema todavía sin solución hoy día, de modo que, en la experiencia de VAN HEE ⁽³³⁴⁾, hasta un tercio de los carcinomas diferenciados tiroideos son hallazgos intra o postoperatorios, y un 6,5% de las lesiones tiroideas con diagnóstico de presunción preoperatorio de benignidad corresponden a cánceres. La falta de hallazgos específicos en las técnicas de

exploración por la imagen (gammagrafía, ecografía, TC y RNM) no se ha visto contrarrestada, a diferencia de los “nódulos fríos” solitarios, por el empleo de la PAAF, fundamentalmente por las dificultades de esta técnica para diferenciar entre lesiones foliculares benignas y malignas ^(57, 138, 139, 284, 302), y por la posibilidad de que el cáncer radique en cualquiera de los múltiples nódulos, y no precisamente en el más sospechoso ⁽²⁷⁸⁾. Así, KOH ⁽¹⁶⁵⁾ se plantea la utilidad real de la PAAF como método de diagnóstico del cáncer tiroideo en los BMNF. HERMANS ⁽¹⁴⁴⁾ señala que, en su experiencia, el método más eficaz en el diagnóstico preoperatorio del cáncer tiroideo asentado sobre un BMNF, superior incluso a la citología por punción, consiste en la realización de forma complementaria de una gammagrafía convencional y otra con Ta²⁰¹, dada la afinidad de este radioisótopo por los tejidos neoplásicos.

Algunos signos de sospecha clínica en el diagnóstico del cáncer tiroideo recogidos en la literatura son: el rápido crecimiento de un bocio preexistente, la detección en la exploración tiroidea de un nódulo de consistencia dura y fijo a planos profundos ^(138, 139), las adenopatías laterocervicales ^(165, 295, 332), y la aparición de un bocio nodular en las edades extremas de la vida (infancia o senectud) ^(94, 315).

En lo referente al tratamiento, todos los autores consultados coinciden en señalar a la cirugía como la terapéutica de elección en el cáncer tiroideo, aunque como veremos posteriormente el punto de discordia es la extensión del acto quirúrgico.

4.3. HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO.

El hipertiroidismo subclínico se define como un estadio de autonomía funcional del tejido tiroideo, que se independiza del control de la TSH, caracterizado por unos niveles de hormonas tiroideas circulantes normales o en el límite superior de la normalidad, con cifras por debajo de lo normal o indetectables de TSH, y con una respuesta de liberación de tirotropina disminuída tras la administración intravenosa de TRH (prueba de estimulación con TRH) ⁽⁸⁷⁾. Gammagráficamente suelen traducirse por un aspecto “parcheado” del parénquima extranodular, con zonas de actividad funcional incrementada, similar al que se observa en los bocios multinodulares basedowificados (FIGURAS 9 a 14).

Desde los estudios realizados por diversos autores a partir de los años 70 ^(38, 88, 137, 214, 356), y mediante técnicas combinadas gammagráficas y autorradiográficas, se conoce la existencia de áreas de funcionalismo autónomo, y por tanto independientes del control de la TSH, dispersas por todo el parénquima de algunos BMNF. En el trabajo de MILLER ⁽²¹⁴⁾, estas zonas de autonomía funcional se presentarían en 2/3 de los pacientes afectos de BMNF de gran tamaño y larga evolución. Los trabajos de estos autores sugieren que la frecuencia de autonomía funcional en los BMNF se incrementa con la edad de los pacientes.

¿Qué significado clínico tiene la aparición de autonomía funcional sobre un BMNF? Investigaciones recientes apuntan que la presencia de hipertiroidismo subclínico, traducción analítica de las zonas autónomas del parénquima tiroideo, es una estación previa ante el desarrollo de un estado de hipertiroidismo clínico. ELTE ⁽⁸⁷⁾, en un trabajo sobre 90 BMNF en los que determina el grado de autonomía funcional y a los que sigue durante un periodo medio de 5 años, encuentra que un 9% se hacen hipertiroides al cabo de este tiempo, y en todos ellos detecta previamente la aparición de autonomía funcional. De esta observación concluye que debe hacerse un despistaje sistemático del hipertiroidismo subclínico en todos los BMNF, y especialmente en los pacientes añosos y con problemas cardiacos, en los cuales se justificaría el tratamiento quirúrgico para evitar el desarrollo de un síndrome hipertiroides florido. Para este autor, apoyándose en sus propias observaciones y en las teorías etiopatogénicas formuladas por el grupo de Berna ^(255, 256, 257, 319, 320, 321, 322, 323), la historia natural del BMNF sería la siguiente: a resultas de la deficiencia ambiental de yodo y/o de otros factores bociógenos, se desarrollaría en primer lugar un bocio difuso, el cual por estimulación de diferentes clonas celulares se transformaría en multinodular. En su evolución en el tiempo, la adquisición progresiva de autonomía funcional, por mecanismos desconocidos, conllevaría el paso a un estadio de hipertiroidismo subclínico, y eventualmente a la aparición de un hipertiroidismo franco.

Esta teoría de evolutividad de los bocios también es confirmada por el trabajo de BERGHOUT ⁽³⁰⁾, quien encuentra una asociación positiva y con significación estadística entre la edad de los pacientes y el tiempo de evolución del bocio, por un lado, con el

tamaño del bocio y el grado de nodularidad del mismo; así, los BMNF presentan un mayor tamaño y periodo de evolución que los “nódulos fríos solitarios”, y éstos que los bocios difusos. Así mismo, también existe una relación inversa entre el volumen tiroideo y los niveles plasmáticos de TSH, sugiriendo que la autonomía funcional en estos bocios se desarrolla paulatinamente a medida que aumentan el tamaño y nodularidad de la glándula. Para este autor, el progresivo descenso en los niveles de TSH circulante puede obedecer a un incremento en la producción de hormonas tiroideas ⁽³²⁾, o a alguna sustancia desconocida producida por el tiroides y que “frene” la producción de tirotrópina. También se han involucrado en este papel los Anticuerpos Estimuladores Tiroideos ⁽³¹²⁾, detectables en algunos pacientes afectados de BMNF, aunque los hallazgos a este respecto son contradictorios.

KRISTENSEN ⁽¹⁶⁹⁾ lleva a cabo un seguimiento gammagráfico y analítico durante un periodo medio de 33 meses a 214 pacientes afectados de BMNF, y observa que al cabo de este tiempo un 18% de ellos se transforman de normo en hipertiroideos, aumentando la frecuencia de la transición hacia la tirotoxicosis a medida que se incrementa la edad de los pacientes. BARTALENA ⁽²¹⁾ realiza un estudio sobre 115 pacientes con BMNF a los que controla durante un periodo medio de 2 años, al cabo de los cuales observa que un 18% de ellos se han hecho hipertiroideos. Este autor señala que la ausencia de elevación nocturna de los niveles de TSH puede ser utilizada como factor predictivo de la transición del eutiroidismo al hipertiroidismo en estos pacientes.

En resumen, los trabajos consultados acerca de este problema apoyan la teoría del crecimiento continuo de los bocios normofuncionales, posiblemente regulado por mecanismos intrínsecos, el cual se acompaña de un incremento en la nodularidad de los mismos y de una progresiva adquisición de autonomía funcional. Por tanto, el hipertiroidismo subclínico debe ser investigado en todos los casos de BMNF de gran tamaño y largo periodo de evolución ^(30, 87, 330).

5. DIAGNÓSTICO.

5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

El diagnóstico clínico de los bocios (su tamaño y características, nodularidad, etc.), se determinan por palpación. La clasificación y método de exploración aceptada y recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la propuesta por PEREZ y cols. ⁽²⁵³⁾:

- Grado 0A: Tiroides no palpable, o si lo es, de menor tamaño que la falange terminal del dedo pulgar del individuo explorado.
- Grado 0B: Tiroides palpable pero no visible, ni siquiera con el cuello en extensión, y con un tamaño mayor que la falange terminal del dedo pulgar del individuo explorado.
- Grado I: Bocio palpable, pero visible sólo con el cuello en extensión.
- Grado II: Bocio visible con el cuello en posición neutra, haciendo innecesaria la palpación para el diagnóstico.
- Grado III: Bocio visible a distancia.

5.2. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN.

5.2.1. GAMMAGRAFÍA.

El gammógrafo lineal y la gammacámara de Anger hicieron posible la medida de la distribución regional del trazador radiactivo dentro de la glándula tiroides, permitiendo construir un mapa funcional, que se conoce con el nombre de gammagrafía tiroidea ⁽²¹⁵⁾.

El tiroides fue el primer órgano que se estudió “*in vivo*” con trazadores radiactivos. La propiedad del tiroides de ser el único órgano capaz de concentrar y organificar el yodo inorgánico, almacenar los compuestos yodados y liberarlos a la circulación sanguínea en forma de hormonas activas, posibilitó la investigación de esta glándula utilizando

el yodo radiactivo (131). Más tarde se observó que también el Tecnecio (Tc) era concentrado en las células tiroideas, aunque no se organificaba ni se transformaba en hormonas. El uso del isótopo radiactivo Tc^{99m} proporciona información sólo del mecanismo de captación tiroidea, aunque como consecuencia de sus propiedades físicas (periodo de semidesintegración más corto, con la consiguiente menor irradiación del paciente, y emisión gamma de energía óptima para la realización de la gammagrafía), es utilizado ampliamente en la actualidad para la realización de gammagrafías tiroideas ^(97, 109, 167, 193, 327, 352).

La gammagrafía tiroidea proporciona información de la *anatomía funcional* del órgano, por lo que para su correcta interpretación debe relacionarse con la anatomía estructural (palpación y ecografía, fundamentalmente), así como con la Historia Clínica del paciente y el estudio funcional tiroideo (EFT).

5.2.2. RADIOLOGÍA CONVENCIONAL.

De uso habitual en prácticamente todos los protocolos diagnósticos preoperatorios, la radiografía simple cervical y de la parte superior del tórax, en proyecciones pósterio-anterior y lateral, es útil para comprobar la existencia de bocios retroesternales, que se proyectan como una masa de densidad homogénea, ocupando generalmente la parte superior del mediastino anterior. Así mismo, permite detectar desplazamientos y compresiones traqueales, presentes en el 70% y 42% de los BMNF con peso superior a 100 gr., según GARDINER ⁽¹¹⁰⁾ (FIGURA 15); calcificaciones parenquimatosas (cuerpos de Psammoma) y, en ocasiones, puede demostrar la existencia de metástasis pulmonares ⁽¹⁹⁹⁾.

5.2.3. ECOGRAFÍA.

La exploración mediante ultrasonidos de la glándula tiroidea en tiempo real permite la precisa medición del tamaño del tiroides y del o los nódulos para su seguimiento ^(14, 333). Para TURPIN ⁽³³³⁾, la ecografía es la prueba diagnóstica que más datos aporta respecto a la detección de la multinodularidad en las patologías tiroideas, permitiendo clasificar como multinodulares muchos bocios cuya imagen gammagráfica corresponde a un “nódulo frío solitario” (FIGURAS 19 y 20).

Quizás la contribución más importante de la ecografía ha incidido en la posibilidad de diferenciar los nódulos según su estructura sólida, quística o mixta sólido-quística (FIGURAS 16 a 18), dado el predominio de presentación del cáncer de tiroides en las

lesiones sólidas ^(128, 282), aunque relativo ⁽⁷²⁾. La ecografía alcanza una sensibilidad en la detección de los quistes cercana al 100%, con una especificidad de sólo el 60%. Por el contrario, su fiabilidad disminuye en el caso de los nódulos sólidos, probablemente por la escasa consistencia de la cápsula de estos ⁽⁹⁰⁾. Estudios más avanzados, ayudados por ordenador (ecografía computarizada), permiten detectar las lesiones sólidas con un porcentaje de seguridad del 85% ⁽¹⁴⁸⁾.

5.2.4. TC Y RNM.

La Tomografía Computadorizada (TC) en el protocolo diagnóstico de los BMNF encuentra su mayor aplicación en el estudio de las tumoraciones mediastínicas superiores descubiertas en la radiografía de tórax. En estos casos, se plantea con frecuencia el diagnóstico diferencial entre un bocio cervicomedial y otros tipos de tumores, en cuya discriminación la aportación de otras técnicas de diagnóstico por la imagen es pobre (fundamentalmente la gammagrafía, cuya sensibilidad para detectar la prolongación mediastínica se cifra en torno al 50%, según LAMATA ⁽¹⁷⁴⁾). La TC permite en la mayoría de los casos realizar un diagnóstico específico de bocio cervicomedial, basándose en la continuidad anatómica de la masa a estudio con el tiroides cervical (evidenciable en prácticamente el 100% de los casos), la presencia de calcificaciones focales (que aparecen con mucha mayor frecuencia que en la radiología simple), la inhomogeneidad de la masa (bocios multinodulares) y los altos valores de atenuación de las imágenes en los bocios torácicos, que se incrementan más todavía tras la administración de un contraste yodado intravenoso ^(22, 174). Además, y debido a la buena definición de los límites de la porción intratorácica, es útil para cuantificar el grado de compresión y desplazamiento de los elementos vasculares, del esófago y fundamentalmente de la vía aérea (FIGURA 22), permitiendo obtener imágenes tridimensionales que facultan una valoración exacta de la intensidad de las estenosis traqueales, imposible con el empleo de la radiología simple ⁽¹⁹⁵⁾. Por estas razones, la mayoría de los autores consultados coinciden en señalar la utilidad de la TC en la valoración preoperatoria de los BMNF con prolongación mediastínica ^(36, 68, 120, 210, 211, 229, 293, 307, 308, 325).

En los últimos años se ha asistido al auge de la Resonancia Nuclear Magnética (RNM), apoyado en la posibilidad de esta técnica de obtener imágenes tomográficas de alta resolución en tres planos (frontal, coronal y sagital), sin necesidad de utilizar radiaciones ionizantes, así como en su superior capacidad para diferenciar las estructuras vasculares de las masas sólidas sin el uso de contrastes intravenosos ^(26, 106, 155, 267, 294). RENARD ⁽²⁶⁷⁾ sugiere un cierto valor predictivo de las imágenes obtenidas en la RNM acerca del carácter maligno de las lesiones tiroideas. Entre sus desventajas con respecto a la TC se han señalado la dificultad para detectar las calcificaciones intratiroides y la peor diferenciación entre las masas mediastínicas y la grasa que las rodea ⁽¹⁰⁶⁾.

5.3. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.

5.3.1. PAAF (PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA).

Los nódulos fríos tiroideos constituyen la forma más común de manifestarse numerosas lesiones histopatológicas distintas: hemorragias intranodulares, quistes coloides, tiroiditis crónicas, bocios nodulares, adenomas, carcinomas y tumores metastáticos, lo cual plantea al cirujano problemas diagnósticos ⁽²¹¹⁾ El estudio citológico de los nódulos fríos tiroideos por punción-aspiración con aguja fina es un método diagnóstico sencillo, rápido, de realización ambulatoria y bajo costo ⁽⁶²⁾ que permite precisión diagnóstica con riesgos inferiores a los de la biopsia quirúrgica. Superados los primeros recelos frente a esta técnica, hoy se admite que, en manos expertas, supera la eficacia diagnóstica de otros medios de exploración ^(7, 52, 138, 139, 164, 173, 189, 211, 351). Los porcentajes medios de falsos positivos y falsos negativos en la literatura mundial, en manos de citopatólogos expertos, oscilan entre el 5 y el 10% ^(138, 139, 164, 173, 189).

La limitación más importante de esta técnica es su falta de especificidad para diferenciar los tumores foliculares benignos de los malignos, origen del término “proliferación folicular”, dentro del cual se incluirían los nódulos adenomatosos, los adenomas foliculares, y los carcinomas foliculares de bajo grado ^(7, 52, 57, 138, 139, 284, 302). A pesar de ello, su introducción en los protocolos de diagnóstico preoperatorio ha supuesto una disminución del número de “nódulos fríos solitarios” sometidos a cirugía, así como un aumento en los porcentajes de lesiones malignas en las series de “nódulos fríos” intervenidos ^(189, 351) de forma que muchos autores ^(7, 52, 118, 138, 139, 164, 173, 186, 189, 211, 351) atribuyen a la PAAF el criterio básico de selección de los pacientes que puedan beneficiarse de la cirugía en esta patología.

Frente a los muy aceptables resultados de la PAAF en el estudio de los “nódulos fríos” solitarios recogidos en la literatura, su utilidad en los BMNF es muy discutible, dado que no siempre la neoplasia asienta sobre el nódulo clínica, ecográfica o gamma-gráficamente más sospechoso, y que es materialmente imposible puncionar la totalidad de los nódulos. Por este motivo, KOH ⁽¹⁶⁵⁾ duda de la utilidad de la PAAF en el estudio preoperatorio de los BMNF. En el lado opuesto se encuentra el trabajo de FRANKLYN

⁽¹⁰¹⁾ que aconseja realizar PAAF en todo tipo de bocios, incluso en los difusos, y en ausencia de signos de sospecha clínica.

Respecto al control de los pacientes con PAAF benigna, es interesante el trabajo de LUCAS ⁽¹⁹¹⁾, en cuya experiencia la realización de punciones aspirativas periódicas en ausencia de signos de sospecha clínica nunca obtuvo ningún diagnóstico de malignidad, motivo por el cual se cuestiona la utilidad de este proceder.

5.3.2. BIOPSIA INTRAOPERATORIA.

Al igual que la PAAF, su mayor limitación radica en la dificultad para diferenciar las lesiones foliculares benignas y malignas. Efectivamente, el diagnóstico de malignidad depende de la demostración de invasión capsular y/o vascular, lo cual requiere en múltiples ocasiones examinar numerosos cortes de un mismo nódulo, siendo generalmente impracticable de forma peroperatoria debido a la premura de tiempo. Este hecho ha hecho acuñar el término de “neoplasia folicular” ⁽⁵⁷⁾, el cual englobaría los adenomas foliculares junto a los carcinomas foliculares encapsulados. SCHMIDT ⁽³⁰³⁾ señala que sólo el 26% de los carcinomas foliculares encapsulados son diagnosticados como tales en la biopsia peroperatoria.

COSTA ⁽⁵⁷⁾ propone una estrategia de estudio citológico basada en efectuar un aspirado celular intraoperatorio de cada uno de los nódulos apreciables macroscópicamente, y realizar biopsia peroperatoria sólo de aquellos nódulos que presenten criterios citológicos sospechosos (celularidad abundante, escasez de coloide, núcleos agrandados y pleomórficos). BALAZS y cols. ⁽¹⁶⁾, en cuya experiencia esta técnica alcanza un 96,3% de seguridad diagnóstica sobre una muestra de 747 pacientes, proponen su empleo, dado que sólo presenta falsos negativos en la diferenciación del carcinoma folicular bien diferenciado con el adenoma folicular, y falsos positivos en algunos casos de adenomas atípicos.

5.3.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

5.3.3.1. CARACTERES MACROSCÓPICOS.

Morfológicamente, los BMNF presentan por lo general un aspecto abollonado, ovoideo o redondeado, asimétrico y polilobulado, debido a la presencia de múltiples nódulos hiperplásicos en el seno de la glándula, cuya superficie externa traduce, en suma, su estructura interna. El tamaño y peso son muy variables, aunque suelen corresponder a bocios muy voluminosos.

Al corte aparecen formaciones redondeadas, a veces calcificadas, cuyo diámetro varía de algunos milímetros a varios centímetros, presentando una coloración beige, amarilla o rojiza oscura. Estas formaciones nodulares presentan modificaciones bastante constantes y típicas: zonas más o menos lacunares de contenido gelatinosos o hemorrágico, bandas fibrohialinas de consistencia firme, condroides, y eventuales calcificaciones.

5.3.3.2. CARACTERES MICROSCÓPICOS.

Anatomopatológicamente, los BMNF pueden encuadrarse en cuatro grandes grupos: hiperplasia nodular, cáncer, tiroiditis y parasitosis.

a) Hiperplasia Nodular:

Entre las variadas clasificaciones anatomopatológicas del bocio, excluyendo las tiroiditis y los cánceres, la más utilizada es la de ACKERMAN ⁽⁵⁾ que diferencia los bocios en tres grandes grupos: hiperplasia difusa o bocio exoftálmico (Graves-Basedow), hiperplasia nodular con o sin hipertiroidismo, y bocio coloide.

Los BMNF corresponden por definición a hiperplasias nodulares en la clasificación de ACKERMAN ⁽⁵⁾, constituídos por focos hiperplásicos de diversos tipos. No es raro observar diversas estructuras (macro, normo o microfoliculares) en el seno de una

misma glándula e incluso en el mismo nódulo hiperplásico, por lo que se ha hablado de **bocios heteromultinodulares**. Fenómenos necróticos, más o menos extensos, de naturaleza isquémica, hacen frecuente el hallazgo en su seno de quistes líquidos y/o hemáticos, edema, hemorragias, bandas de esclerosis y calcificaciones.

Mención aparte merecen los **bocios multinodulares basedowificados**, que comportan un síndrome de hipertiroidismo aparecido en el curso de la evolución de un BMNF. Histológicamente, sus imágenes evocan la enfermedad de Basedow: folículos dotados de un epitelio cubo-cilíndrico alto, de carácter excretorio, con proyecciones papilares saliendo a las luces pobres en coloide. Su trama ricamente vascularizada contiene islotes linfoides. Pero estas imágenes tienen un carácter sectorial, limitado, contrastando con el resto del parénquima poco activo y distrófico.

b) Cáncer:

Los tumores malignos del tiroides proceden de tres grupos diferentes de células: células foliculares, células parafoliculares o células “C”, y un grupo de células no específicamente tiroideas (linfoides, conectivas, etc.).

Siguiendo un criterio anatomopatológico los cánceres de tiroides pueden clasificarse en ⁽⁹²⁾:

a) Carcinomas diferenciados:

- Papilar

- Folicular

b) Carcinoma indiferenciado o anaplásico

c) Carcinoma medular

d) Otros: Linfomas, Sarcomas, Teratomas, etc.

El **carcinoma papilar** representa el 45-60% de los cánceres asentados sobre un BMNF. Afecta sobre todo a sujetos jóvenes, generalmente menores de 30 años. A veces multicéntrico, presenta una escasa tendencia invasiva y lenta evolución local, siendo por el contrario muy linfófilo.

El **carcinoma folicular** corresponde al 15-30% de los cánceres tiroideos sobre un BMNF. Se presenta en pacientes entre 40 y 50 años, a menudo sobre bocios antiguos. De gran tendencia invasiva local, moderadamente linfófilo y con frecuente difusión metastásica, con la que a veces debuta clínicamente. Su exéresis puede plantear problemas de disección, en particular a nivel del eje visceral y del paquete vascular. Presenta actividad secretora y fija el I^{131} por lo que puede ser eficaz el empleo de este isótopo sobre el cáncer residual tras exéresis quirúrgicas incompletas y/o sobre las metástasis.

Los **carcinomas anaplásicos** asientan sobre bocios de larga evolución, en pacientes mayores de 60 años. Clínicamente producen rápidas compresiones y metástasis, por lo que la cirugía es, a menudo, paliativa. Representan el 10% de los tumores malignos desarrollados sobre un BMNF.

El **carcinoma de origen parafolicular (carcinoma medular)** supone el 1-2% de los cánceres tiroideos sobre un BMNF. Afecta a pacientes mayores de 40 años. Invade rápidamente el tejido linfático intraglandular, extendiéndose a otras partes de la glándula (es muy frecuente su multicentricidad) y a los ganglios linfáticos regionales. También presenta tendencia a la diseminación hematógena. Puede aparecer de forma esporádica (lo más frecuente) o familiar, formando entonces parte de las **neoplasias endocrinas múltiples (MEN)**, y asociándose a feocromocitoma y adenomas paratiroides (MEN 2A) o ganglioneuromas múltiples (MEN 2B). Por este motivo, en todos los casos de carcinoma medular, debe realizarse una determinación sistemática de tirocalcitonina a todos los familiares directos; incluso PACINI ⁽²³⁶⁾ propone su utilización rutinaria en todos los pacientes con nódulos tiroideos, pues según sus resultados la determinación de la calcitonina sérica es un buen método de despistaje de las formas esporádicas.

Respecto a otros tipos de cáncer tiroideo, mucho menos frecuentes, merece especial mención el **linfoma tiroideo**, por su frecuente confusión en la PAAF con un carcinoma anaplásico y por sus particularidades terapéuticas, ya que el tratamiento complementario fundamental es la radioterapia, sola o asociada a quimioterapia, careciendo de efectividad el empleo de radioyodo.

c) Tiroiditis:

Tiroiditis es la inflamación de una glándula tiroidea previamente normal; se habla de estrumitis cuando dicho proceso inflamatorio asienta sobre una glándula bociosa. Con este término se designan un amplio grupo de enfermedades tiroideas caracterizadas por una infiltración tiroidea, en grado variable, por células inflamatorias, que condiciona unos cuadros clínico-evolutivos distintos y de diferente etiología ^(198, 199, 269). Según dicho criterio clínico-evolutivo, pueden ser de tres tipos:

- Agudas o infecciosas: se han descrito a gérmenes variados, como *Streptococcus pneumoniae* o *Salmonella enteritidis*.
- Subagudas o granulomatosas (tiroiditis de De Quervain): de etiología vírica, su lesión histológica característica es la destrucción del folículo tiroideo con formación de granulomas alrededor de los restos del coloide.
- Crónicas: las principales son:
 - Tiroiditis linfomatosa o de Hashimoto: de etiología autoinmune, se caracteriza por la infiltración de la glándula por linfocitos y células plasmáticas, con formación de centros germinativos linfoides, que van sustituyendo progresivamente al tiroides normal.
 - Tiroiditis fibrosa, invasiva o de Riedel: existe una proliferación de tejido fibroso o leñoso, que puede extenderse a los músculos pretiroideos.
 - Otras: aparecen tras irradiación o en enfermedades sistémicas como sífilis, sarcoidosis, tuberculosis...

d) Parasitosis:

Las descritas en la literatura son casi exclusivamente quistes hidatídicos y se observa una cierta predilección por aparecer en la infancia.

6. TRATAMIENTO DEL BMNF.

6.1. TRATAMIENTO MÉDICO.

El tratamiento médico de los BMNF se fundamenta en la administración de hormonas tiroideas en cantidad suficiente para producir una inhibición de la síntesis y liberación de TSH en la adenohipófisis, dado el conocido efecto de hiperplasia e hipertrofia que ejerce esta hormona sobre el tejido tiroideo. Desde su inicio en 1896 con la administración de tiroides desecado, pasando por la utilización actual de preparados de hormonas tiroideas sintéticas, ha sido practicado durante mucho tiempo, con resultados inciertos ^(51, 78, 89, 117, 132, 147, 197, 223, 311, 324). Sin embargo, debemos señalar en este punto que la mayoría de los trabajos consultados acerca de esta modalidad terapéutica se refieren a bocios difusos, uninodulares, o bien BMNF en estadios evolutivos precoces (es decir, con escaso número de nódulos y de pequeño tamaño), quizá por la escasa efectividad de este tratamiento sobre los BMNF de larga evolución señalada por GREENSPAN ⁽¹³²⁾.

Los fundamentos fisiológicos de este tratamiento se basan en la detección de receptores de membrana para la TSH en los tireocitos de los nódulos ⁽⁵⁴⁾, en el incremento de la fijación del Factor de Crecimiento Epidérmico a los folículos tiroideos del cerdo mediado por la TSH ^(349, 350), y en la inhibición del crecimiento que produce la T₄ “per se” sobre el tejido tiroideo humano in vitro ⁽³¹⁶⁾. De este modo, la administración de hormonas tiroideas a dosis subtóxicas perseguiría, mediante los mecanismos de retroalimentación tiro-hipofisaria, la “supresión” de la secreción de TSH, y con ello el cese de su acción estimuladora del crecimiento tiroideo. Sin embargo, investigaciones acerca de los niveles sanguíneos de la TSH ^(113, 248, 345, 349) no encuentran diferencias significativas ni en el número de “picos” secretorios de TSH (la cual se excreta de forma pulsátil, como demostraron BRABANT ⁽⁴²⁾ y GREENSPAN ⁽¹³³⁾), ni en la amplitud de los mismos, ni en su variación circadiana, entre un grupo de pacientes afectos de bocio endémico y el grupo control, hecho que lleva a este autor a pensar que el papel fisiopatológico de la TSH en la bociogénesis es menos importante de lo que tradicionalmente se ha pensado.

MORITA ⁽²²³⁾, en un trabajo sobre 49 pacientes afectos de nódulos tiroideos solitarios a los que administra tiroxina durante 3 meses, encuentra que un 37% de ellos responden a la terapia (entendiendo como tales un descenso del volumen de los nódulos igual

o superior al 50%), frente a un 63% en los que no se producen modificaciones del volumen nodular, o bien éstas no llegan al 50% del volumen primitivo. De estos resultados concluye que el crecimiento de los nódulos en el grupo de pacientes sin respuesta al tratamiento puede estar mediado por algún otro factor diferente de la TSH (Factor de Crecimiento Epidérmico, IGF-I, etc.), como ya ha sido apuntado por otros autores^(9, 80, 81, 205, 206, 217, 237, 324, 335). Similares resultados describe CELANI⁽⁵¹⁾ en un grupo de 122 pacientes con nódulo tiroideo único tratados con tiroxina durante un periodo variable entre 6 meses y un año, aunque según este autor el objetivo del tratamiento supresor no es la disminución del tamaño de los nódulos, sino evitar que sigan con su crecimiento, lo cual consigue en el 88% de los casos.

DIACINTI⁽⁷⁸⁾ administra L-T₄ durante nueve meses a 35 pacientes con bocio endémico, sea éste difuso, uni o multinodular, con una respuesta positiva al tratamiento en el 30% de los nódulos. A su vez, todos los pacientes tratados presentaron una disminución del volumen global de la glándula tiroidea del 25% del volumen primitivo por término medio. Ante estos resultados, este autor propone la utilización de la terapia supresora en todos los casos de bocios nodulares eutiroides durante 9 meses; al cabo de este tiempo, si el tratamiento ha sido efectivo sobre el volumen de los nódulos, puede continuarse indefinidamente, con suspensiones periódicas para verificar mediante determinación de la TSH ultrasensible la persistencia del estado de eutiroidismo. SUGENOYA⁽³²⁴⁾ sugiere emplear tiroxina a dosis subtóxicas durante un periodo de 1-2 años en los casos de BMNF con número escaso de nódulos, y en los que éstos no excedan de 2 cm. de diámetro.

Aún en los pacientes con una respuesta satisfactoria a la administración de tiroxina, la suspensión del tratamiento se acompaña de un “efecto rebote”, por el cual en poco tiempo tanto el tamaño los nódulos como el volumen global del tiroides se incrementan hasta alcanzar los valores basales, e incluso superarlos levemente^(51, 78, 112, 147). Otro problema añadido son los posibles efectos secundarios de este tratamiento, especialmente frecuentes en pacientes añosos, como el agravamiento de una osteoporosis o de una cardiopatía subclínica^(78, 279) y achacables al estado de hipertiroidismo subclínico que conlleva esta terapéutica, Y que hacen desaconsejable su empleo de forma indefinida. En este sentido cobra cada día más importancia otro tipo de tratamiento conservador basado en la administración de yodo, bien sólo (400 mg/día) o asociado a la tiroxina (200 mg de yodo + 75 mg de T₄/día), con lo cual se consigue una mayor duración de la eficacia del tratamiento y una disminución del “efecto rebote” y de los efectos secundarios^(112, 147), quizá por la acción de yodo no sólo sobre la hipertrofia de los tireocitos, sino también sobre su hiperplasia, como se ha conseguido demostrar en el animal de experimentación⁽¹¹²⁾.

6.2. TRATAMIENTO CON RADIOYODO.

Aunque su uso es poco frecuente, algunos autores proponen su utilización en casos seleccionados de BMNF.

VERELST⁽³³⁷⁾ presenta una serie de 15 BMNF de gran tamaño y larga evolución, con sintomatología compresiva, en los cuales se desestimó el tratamiento quirúrgico a causa de la avanzada edad de los pacientes, por patologías graves intercurrentes o por rechazo del propio paciente hacia la intervención. Todos ellos fueron tratados mediante administración única de una dosis relativamente alta de I¹³¹ (entre 75 y 100 mCi), observando una reducción del tamaño del bocio (y mejoría de los síntomas compresivos) en todos los pacientes, que llega a ser por término medio el 40% del volumen inicial, sin reacciones adversas ni aumento inicial de la gravedad de los síntomas por inflamación tiroidea. En el seguimiento de los pacientes a largo plazo, el 30% presentan hipotiroidismo a los 2 años, y el 100% a los 8 años. Apoyado en sus resultados, sugiere este tratamiento como alternativa a la cirugía cuando ésta no sea posible por las razones citadas.

Los resultados presentados por KAY⁽¹⁶³⁾, quien trata con radioyodo a los pacientes previamente intervenidos por BMNF que desarrollan con el tiempo una recidiva, son equiparables a estos, aunque con una menor incidencia de hipotiroidismo post-tratamiento.

HEGEDÜS⁽¹⁴²⁾ también aporta resultados similares, si bien en su trabajo el periodo de seguimiento de los pacientes sólo alcanza los primeros 12 meses tras el tratamiento.

WESCHE⁽³⁴⁸⁾ presenta una serie de 10 pacientes afectas de BMNF, a las que trata con I¹³¹, midiendo a continuación el volumen tiroideo mediante ecografía, con un periodo medio de control de 26 meses. Sus resultados muestran una disminución media del

volumen tiroideo del 48% al cabo de 1 año, y del 59% tras dos años. En una paciente el tratamiento fue inefectivo. Como complicaciones de esta terapia, se presentaron una tiroiditis post-radiación y cuatro casos de hipotiroidismo subclínico.

Clásicamente se había proscrito el tratamiento con radioyodo en los casos de BMNF con sintomatología compresiva, especialmente en aquellos con afectación de la vía aérea, al haberse descrito cuadros de disnea aguda producidos por un aumento brusco del tamaño tiroideo a consecuencia del proceso inflamatorio inducido por el I¹³¹ (179, 353). Sin embargo, las experiencias de diversos autores en los últimos años parecen indicar que esta complicación es excepcional (84).

HUYSMANS (156) presenta una serie de 19 BMNF con clínica compresiva, no subsidiarios de tratamiento quirúrgico por un alto riesgo operatorio o por rechazo del paciente. Tras administrar por vía intravenosa 100 mCi de I¹³¹ por gr. de tejido tiroideo, no observa en ningún caso agravación de la sintomatología, produciéndose en todos los pacientes disminución significativa del tamaño tiroideo y de la desviación traqueal, así como un aumento del calibre mínimo traqueal y una mejoría o desaparición de los síntomas; por todo ello, propone el tratamiento con radioyodo como alternativa a la cirugía en casos seleccionados.

NYGAARD (232) realiza una medición ecográfica del tamaño tiroideo al 2º, 7º, 14º, 21º, 28º y 35º día tras la administración del yodo radiactivo, encontrando un incremento máximo de volumen al 7º día de sólo el 4% (no estadísticamente significativo), sin ningún caso de agravamiento clínico.

Entre los posibles efectos adversos de esta terapéutica figuran el desarrollo de un cuadro de hipertiroidismo, que puede ser en ocasiones similar a una enfermedad de Graves, detectándose incluso anticuerpos estimuladores del tiroides (233), y una hipotética degeneración maligna post-irradiación (326), aún no suficientemente aclarada hoy día.

6.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

6.3.1. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La mayoría de los autores coinciden en señalar la cirugía como el único tratamiento indicado cuando concurren alguna de las siguientes circunstancias ^(11, 28, 31, 68, 94, 120, 211, 271, 272, 293, 307, 308, 324, 325, 339).

- Síntomas compresivos o existencia de prolongación mediastínica comprobada mediante las técnicas de diagnóstico por la imagen, aun cuando ésta fuese asintomática. En estos casos, todos los autores coinciden en indicar la intervención quirúrgica de forma lo más precoz posible, ante el riesgo de agravamiento de la clínica compresiva, por la tendencia de estos bocios a crecer de forma continuada o por aumento agudo de volumen, debido a una hemorragia intratiroidea, degeneración quística, etc.
- Razones de índole estética, generalmente en bocios de gran tamaño y con importante tumefacción cervical.
- Sospecha de malignidad por criterios clínicos, gammagráficos o ecográficos, o certeza de la misma por los resultados de la PAAF.
- BMNF de gran tamaño y crecimiento continuo, aunque no concurren en ellos ninguna de las otras indicaciones operatorias.

Ante cualquiera de estas posibilidades evolutivas de los BMNF, el tratamiento quirúrgico es la norma. La controversia se plantea, como veremos más adelante, acerca de la extensión del acto quirúrgico en los BMNF.

6.3.2. LA VÍA DE ABORDAJE.

La vía de acceso debe cumplir dos requisitos básicos: ser adecuada para una completa exéresis del bocio y para practicar una adecuada hemostasia. Desde la descripción de la técnica de la tiroidectomía por KOCHER, la incisión universalmente aceptada como más adecuada para la práctica totalidad de las intervenciones tiroideas es la cervicotomía

baja o “en corbata” (11, 31, 36, 50, 75, 94, 162, 245, 264, 271, 272, 307, 308, 324, 339). Ésta se realiza transversalmente a un través de dedo por encima de la horquilla esternal, prolongando sus extremos hasta los bordes anteriores de los músculos esternocleidomastoideos, y con el cuello del paciente en hiperextensión. Incluso en los casos de BMNF en los que se tenga certeza preoperatoriamente de que existe una prolongación mediastínica, todos los autores consultados (36, 68, 120, 210, 247, 259, 262, 293, 297, 307, 308, 325) coinciden en que debe ser ésta la vía de acceso de primera elección, ya que, con excepción de los infrecuentes bocios mediastínicos puros o aberrantes, todos los bocios con desarrollo torácico emanan de la región cervical, y su irrigación, sean cuales fueren las variaciones topográficas, continúa dependiendo de las arterias tiroideas cervicales, de modo que la cervicotomía permite una buena hemostasia y un abordaje adecuado de los recurrentes y las paratiroides (174); por otra parte, se trata de un abordaje poco hemorrágico, que ocasiona poca alteración estética, y que en la gran mayoría de los bocios cervicomediastínicos permite la extracción total de la pieza, incluso las de gran tamaño, sin necesidad de asociar otras incisiones.

Ello no es óbice para que, en los BMNF con prolongación mediastínica, se prepare el campo operatorio teniendo prevista una vía de acceso combinada, la cual debe ser preferentemente una esternotomía media (36, 59, 68, 120, 210, 247, 259, 262, 293, 297, 307, 308, 325). Frente a otras incisiones alternativas como la toracotomía, hoy limitada a indicaciones muy específicas (174), la esternotomía permite un óptimo abordaje del mediastino superior, a la vez que aumenta el diámetro del desfiladero cervicotorácico, facilitando la extracción de la pieza. De este modo, la esternotomía se convierte en un excelente complemento de la cervicotomía para lograr la exéresis del bocio en los casos difíciles, aunque raramente es necesaria.

6.3.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Como ya señalamos con anterioridad, existen tendencias divergentes en cuanto a la extensión del acto quirúrgico ante un BMNF. Así, determinados autores (11, 31, 168, 245, 307, 308, 324, 339) proponen como técnica quirúrgica de elección la tiroidectomía subtotal, respetando uni o bilateralmente una cierta cantidad de tejido paralarinotraqueal (“muros glandulares”), generalmente dependiente de la cara posterior de ambos lóbulos tiroideos, con la condición de que éste sea macroscópicamente normal, apoyándose para ello en una menor tasa de complicaciones paratiroides y/o recurrenciales y en la supuesta efectividad del tratamiento frenador de la TSH sobre la aparición de recidivas.

VISSET (339) afirma que, si bien la utilidad del tratamiento frenador es discutible, el riesgo de recidiva tras tiroidectomía subtotal es moderado, y que las secuelas de las reintervenciones por recidiva son equiparables a las acontecidas tras la tiroidectomía total de entrada.

Sin embargo, la tendencia actualmente más extendida es la realización de una tiroidectomía total de principio en la mayoría de los casos de BMNF (REEVE ⁽²⁶⁴⁾ indica un aumento de las tiroidectomías totales en el tratamiento de los BMNF desde un 9% hasta un 50% en los últimos años), reservando las técnicas subtotales para casos seleccionados por la distribución o el número de nódulos presentes en la glándula, y siempre tras exploración exhaustiva de ambos lóbulos tiroideos ^(9, 50, 73, 75, 94, 110, 162, 172, 217, 264, 272, 339). Los datos recogidos en la literatura que apoyan esta actitud son:

- La frecuente presencia de micronódulos en el estudio anatomopatológico diseminados por todo el parénquima tiroideo, lo cual sugiere que, si se respeta parte de él, probablemente se esté abandonando in situ tejido patológico, favoreciendo por tanto la aparición de recidiva ⁽²⁸⁾. RODIER ^(271, 272), en una serie de 75 tiroidectomías totales por bocio heteromultinodular, encuentra en todas ellas en el estudio anatomopatológico microscópico una afectación nodular en la cara posterior de ambos lóbulos tiroideos. REEVE ⁽²⁶⁴⁾ señala la posibilidad de desarrollo de una neoplasia sobre el remanente tiroideo en los casos de tiroidectomías subtotales.
- Una tasa de morbilidad recurrencial y paratiroidea baja, si se sigue una técnica operatoria rigurosa ^(171, 188, 254), y en todo caso equiparable a la de las tiroidectomías subtotales ⁽⁷³⁾.
- Un menor índice de recidivas ^(9, 110, 172, 271, 272), lo cual disminuye la necesidad de reintervención, que según todos los autores consultados incrementa en gran manera el riesgo de lesión recurrencial y/o paratiroidea ^(24, 151, 168, 204, 260, 261, 270, 347).
- La controvertida utilidad de la opoterapia frenadora tras la cirugía subtotal tiroidea en la prevención de recidiva ^(50, 113, 248, 345, 349).

6.4. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA.

6.4.1. MORTALIDAD POSTOPERATORIA.

Hasta la mitad del siglo pasado, el índice de mortalidad tras cirugía tiroidea alcanzaba el 41%, llegando a decirse que ningún cirujano honrado y sensible debería realizar una tiroidectomía. Si bien la infección consecutiva al acto quirúrgico era muy común, la hemorragia aguda constituía la causa más frecuente de mortalidad. Sin embargo, la introducción en los últimos años del siglo XIX de diversos avances técnicos y metodológicos, como el uso de clamps vasculares o la aplicación de la antisepsia, permitió reducir drásticamente la mortalidad post-tiroidectomía, cifrándose desde entonces por debajo del 1%.

Actualmente la mortalidad postoperatoria en cirugía tiroidea es prácticamente nula en todas las series consultadas ^(28, 50, 61, 73, 94, 97, 110, 145, 162, 178), y casi siempre es debida a condiciones patológicas preexistentes en los pacientes o a la evolución de la propia tiroidopatía (neoplasias) más que al acto quirúrgico en sí.

6.4.2. HEMATOMA SOFOCANTE.

La hemorragia postoperatoria es la complicación más grave tras la cirugía tiroidea, ya que incluso en pequeñas cantidades, la sangre acumulada en el espacio cervical puede dar lugar a la obstrucción aguda de la vía aérea por compresión. Constituye así una auténtica urgencia, capaz de comprometer la vida del paciente en pocos minutos, motivo que justifica el empleo de drenajes aspirativos tras toda intervención tiroidea.

A pesar de que la cirugía tiroidea precisa en ocasiones de disecciones tisulares amplias, y de que algunos estudios han encontrado una deficiencia en la respuesta biológica a la hemorragia en los pacientes tiroidectomizados ⁽¹⁰⁵⁾, esta complicación es, afortunadamente, poco frecuente, afectando generalmente al 0,5-2% de los pacientes ^(8, 82, 86, III, 204, 306, 307, 308, 338). Por este motivo, algunos trabajos recientes ^(264,343) señalan que no es necesario el empleo rutinario de dichos drenajes, sino que deben reservarse para casos específicos, en los que la amplitud del acto quirúrgico, las dificultades técnicas halladas en el mismo o la imposibilidad de obtener una hemostasia satisfactoria tras la exéresis de la pieza hagan aconsejable su utilización.

Clínicamente su diagnóstico no ofrece ninguna duda. Generalmente se presenta dentro de las primeras 24 horas tras la intervención, aunque en ocasiones puede aparecer más tarde. Suele comenzar con una sensación subjetiva de opresión, tirantez y dolor cervical, acompañada progresivamente de disnea, disfagia y a veces disfonía. Descubierta el cuello, se aprecia una elevación, generalmente simétrica, de los dos colgajos cutáneos,

que se muestran tensos y equimóticos, con ingurgitación yugular y salida de sangre a través de la incisión y de los tubos de drenaje.

La actitud terapéutica tampoco ofrece dudas: reintervención inmediata en el menor plazo posible. La gravedad de las dificultades respiratorias del paciente determinará si las maniobras de evacuación de los coágulos retenidos deberán comenzarse en el quirófano, o ya en la cabecera del enfermo y sin anestesia alguna. Una vez extraídos los coágulos, se procede a la búsqueda del punto o puntos sangrantes para proceder a su hemostasia. Deben evitarse las maniobras de hemostasia a ciegas para no lesionar estructuras importantes (recurrentes y paratiroides, fundamentalmente). La intervención finaliza con la colocación de uno o dos nuevos tubos de drenaje aspirativo.

La prevención del hematoma sofocante debe realizarse mediante una cuidadosa hemostasia, guiada por la maniobra de hiperpresión pulmonar tras la exéresis de la pieza.

6.4.3. INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA.

La infección de la herida operatoria es una complicación poco frecuente de la cirugía tiroidea, que afecta a menos del 4% de los pacientes ^(79, 97, 131, 158, 309). Su aparición se ve favorecida por las intervenciones prolongadas, con amplia disección de los espacios tisulares, y por la hemostasia ineficaz. Su prevención pasa por la traumatización mínima de los tejidos, la hemostasia cuidadosa y los lavados intraoperatorios del campo con suero.

6.4.4. HIPOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO. (TABLA 1).

El concepto de insuficiencia paratiroidea postoperatoria es difícil de definir de forma precisa. Los autores que se han interesado por este problema utilizan con frecuencia criterios discordantes, y en todo caso, con sutiles diferencias. Así, algunos hablan de hipocalcemia postoperatoria ^(77, 263), término que, si bien hace referencia al dato bioquímico principal de este síndrome, es incompleto, pues prescinde de las manifestaciones clínicas, precisamente lo más valorado por el paciente. Además, existen hipocalcemias sin manifestaciones clínicas asociadas ⁽²⁶³⁾ y en el lado opuesto se observan tetanias postoperatorias que no guardan relación con el descenso del calcio sérico, y sí con la hipomagnesemia ⁽²⁸¹⁾. Nuestro compañero ABUSADA CHAHUAN ⁽⁴⁾, en su trabajo de Tesis Doctoral, propone como término a utilizar el de “tetania posttiroidectomía”, que revela el aumento de excitabilidad neuromuscular motivado por la hipocalcemia y/o hipomagnesemia.

Tampoco existe acuerdo en el nivel de calcio sérico por debajo del cual se considera que existe hipocalcemia. Hay quien la fija en 9 mg/dl ⁽³⁵⁵⁾, en 8,5 mg/dl ⁽³⁰⁴⁾, o en 8 mg/dl ⁽⁶⁾, aunque la frecuencia predominante de manifestaciones clínicas puramente subjetivas, como las parestesias o los calambres musculares, hace que mayoritariamente se exija para diagnosticar hipoparatiroidismo postoperatorio una calcemia inferior a 7,5 mg/dl ^(34, 46, 130, 260).

El periodo de tiempo que debe transcurrir desde la intervención para considerar al hipoparatiroidismo como definitivo se ha cifrado según los autores entre 6 meses y un año ^(260, 355).

6.4.4.1. FRECUENCIA GLOBAL.

El riesgo de morbilidad paratiroidea en las tiroidopatías quirúrgicas es difícil de precisar, ante la comentada falta de unanimidad de criterios clínicos ni analíticos. De este modo, la incidencia de hipoparatiroidismo es muy variable de unas series a otras, oscilando entre el 2% y el 28% para las formas transitorias, y el 1-7% para las definitivas ^(4, 6, 58, 73, 77, 110, 130, 161, 238, 260, 280, 355).

6.4.4.2. ETIOLOGÍA.

- Exéresis accidental: no es infrecuente la extirpación inadvertida de alguna glándula paratiroides en el curso de la tiroidectomía, riesgo cifrado en la literatura entre el 9% ⁽¹¹⁹⁾ y el 12% ⁽⁶³⁾.
- Alteraciones de la vascularización: dada la precaria irrigación de las paratiroides, llevada a cabo por una arteriola terminal, la ligadura o traumatismo de ésta pone en peligro su vitalidad. También la afectación de los elementos venosos de retorno puede producir el mismo efecto.
- Otros traumas operatorios: contusión, edema, pinzamiento o biopsia.

La frecuencia de todos estos factores se ve incrementada en las intervenciones dificultosas, especialmente en las operaciones de urgencia por hematoma sofocante y en las tiroidectomías por cáncer ⁽⁹⁷⁾.

6.4.4.3. CLÍNICA.

Las manifestaciones clínicas que aparecen en el hipoparatiroidismo postoperatorio son debidas al descenso de las cifras de calcio en sangre por la secreción inadecuada de paratohormona. La hipomagnesemia, que con frecuencia aparece ligada a la hipocalcemia tras la cirugía tiroidea, también contribuye a la aparición del cuadro clínico, impidiendo la elevación de las cifras de calcio ^(4, 281,301).

6.4.4.3.1. Hipoparatiroidismo Agudo:

La disminución del calcio del líquido extracelular por debajo de sus límites normales hace que el sistema nervioso sea progresivamente más excitable, por aumento de la permeabilidad de las membranas. Este aumento de la excitabilidad tiene lugar tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, aunque la mayor parte de la sintomatología depende de éste. Así, los nervios periféricos muestran una respuesta repetitiva a estímulos simples, una disminución de la acomodación y, en casos extremos, una actividad continua. Esta función anormal acontece tanto en las fibras sensitivas como en las motoras, dando origen a las siguientes manifestaciones:

- **Parestesias:** síntomas premonitorios del aumento de excitabilidad neural, aparecen alrededor de la boca, en los extremos de los dedos y en los pies.
- **Tetania:** Habitualmente comienza con pródromos de parestesias, seguido de un espasmo de la musculatura de la cara y extremidades. Las manos, y con menor frecuencia los pies, se contornean de una forma característica, constituyendo el llamado “**espasmo carpopedal**”: en la mano, el pulgar está fuertemente en aducción y extensión, las articulaciones metacarpofalángicas se flexionan ligeramente con las interfalángicas en extensión, de manera que las puntas de los dedos y el pulgar de cada mano estén próximos entre sí, con la muñeca y el codo en flexión (**espasmo carpal** o “**mano de comadrona**”); los pies están en extensión, en posición varo-equino, con los primeros dedos en flexión y adducción plantar.

Suele asociarse hiperventilación debida a la alarma provocada por la tetania, la cual condiciona hipocapnia y alcalosis, empeorando a su vez la hipocalcemia por incremento de la unión del calcio iónico a las proteínas plasmáticas. También se observan en ocasiones convulsiones o el espasmo de los maseteros y musculatura facial, produciendo la llamada “**risa sardónica**”.

Cuando la disminución del calcio no es suficiente para desencadenar una tetania clínica, puede existir una tetania latente, detectable por varios signos relativamente específicos:

- a) **Signo de CHVOSTEK:** se explora mediante percusión del nervio facial por delante del lóbulo de la oreja y por debajo del arco zigomático, o entre éste y la comisura labial, estando el paciente con los labios entreabiertos. Cuando es positivo, provoca una contracción refleja de los músculos inervados por el VII par, con una amplitud variable que se puede clasificar en tres grados: grado I (sólo el orbicular del labio superior), grado II (orbicular de los labios y elevador del ala de la nariz) y grado III (los dos anteriores más el orbicular de los párpados). La contracción espasmódica espontánea de la comisura labial ocurre en el 15% de las personas sanas ^(46, 260), pero los grados II y III son signos seguros de tetania latente.
- b) **Signo de TROUSSEAU:** se explora colocando en el brazo del paciente el manguito del esfigmomanómetro, el cual se insufla justamente por encima de la presión arterial sistólica, de modo que se detenga el pulso radial, al menos durante dos minutos. La prueba es positiva cuando se produce el típico espasmo carpal, desapareciendo 5-10 segundos tras desinflar el manguito. Constituye el signo más fiable de tetania latente.
- c) **Prueba de la hiperpnea provocada:** consiste en aumentar durante 4 minutos la profundidad de la respiración, aunque no la frecuencia, que se mantendrá a un

ritmo de 15 movimientos respiratorios por minuto. La prueba es positiva cuando determina una exageración del signo de Chvostek, acompañándose a veces de parestesias peribucales.

d) **Prueba de ERB:** valora la excitabilidad de los nervios motores periféricos, midiendo el umbral de contracción muscular frente al estímulo galvánico. En la tetania latente se obtiene dicha contracción con una corriente más débil que en los sujetos sanos.

- **Electromiograma:** colocando un electrodo de aguja en el espesor del primer interóseo dorsal, en los sujetos sanos no se detecta ninguna actividad bioeléctrica si el músculo está en reposo. Por el contrario, en el hipoparatiroidismo agudo se ven surgir con una frecuencia regular potenciales dobles o múltiples, incluso en caso de contracción voluntaria.

6.4.4.3.2. Hipoparatiroidismo Crónico:

Los síntomas de hipocalcemia crónica son: mal estado general, enlentecimiento mental, crisis convulsivas, alteraciones psíquicas, sequedad de piel y pelo, alteraciones ungueales y cataratas. En ocasiones, se observan grados menores de hipoparatiroidismo postoperatorio no acompañados de manifestaciones clínicas, por lo que se recomienda el control ambulatorio de las cifras de calcemia de forma periódica ⁽⁸⁶⁾.

Se ha descrito el comienzo tardío de la tetania, un año después de la intervención, en pacientes que no habían presentado clínica ni descensos significativos de la calcemia en el postoperatorio inmediato ⁽³²⁸⁾. Esta eventualidad, aunque poco frecuente, aconseja también determinar periódicamente la calcemia en el seguimiento a largo plazo.

6.4.4.4. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la tetania paratiropriiva postiroidectomía se basa en:

- Las manifestaciones clínicas mencionadas.
- El síndrome bioquímico, caracterizado por:
 - Hipocalcemia: calcio sérico total inferior a 7,5 mg/dl., con proteinemia normal. En la práctica, sin embargo, las manifestaciones clínicas guardan mejor correlación con el descenso del calcio iónico, el cual representa aproximadamente el 45% del calcio total, y cuya concentración crítica para la tetania es de 4,3 mg/dl (1 mmol/litro). - Hipomagnesemia por debajo de 2,4 mg/dl.
 - Hiperfosfatemia superior a 5 mg/dl.
 - Calciuria normal o disminuída.
 - Fosfatasa alcalina en el límite inferior de la normalidad (15 mU/ml).
 - Hidroxiprolinuria descendida, que traduce la disminución de la matriz ósea.
 - PTH inmunorreactiva baja o indetectable.

6.4.4.5. TRATAMIENTO.

Los síntomas leves de hipocalcemia suelen responder bien a la administración de calcio oral, en forma de carbonato o lactato, en tomas cada 6-8 horas.

La tetania aguda con síntomas graves precisa tratamiento urgente endovenoso con calcio en dosis de 10-20 ml de gluconato cálcico al 10%, repetidas a la demanda o mediante perfusión continua disuelto en suero (20-30 ml en 500 cc de suero salino) ⁽⁸⁶⁾.

Si a partir del 4^o día postoperatorio continúa siendo necesaria la administración de calcio intravenoso para controlar la sintomatología, se recomienda asociar la toma oral de vitamina D a una dosis inicial de 50.000-150.000 U/día, con objeto de estimular la excreción tubular de fósforo y también, de alguna manera, favorecer la absorción de calcio en el tubo digestivo.

En los pacientes con hipoparatiroidismo permanente deben estudiarse cuidadosamente sus necesidades hasta determinar la cantidad necesaria de vitamina D y calcio. La administración conjunta de magnesio contribuye a aliviar los síntomas y a normalizar los niveles cálcicos ⁽⁴⁾. La PTH sintética, además de ser cara y administrarse por vía parenteral, tiene tendencia a disminuir su eficacia de forma progresiva ⁽⁸⁶⁾, por lo que no resulta de utilidad.

Por último, dada la severidad de la enfermedad, debe informarse de modo adecuado a los pacientes, para que sigan el tratamiento vitamino-mineral con la misma rigurosidad que la opoterapia sustitutiva.

6.4.4.6. EVOLUCIÓN.

La mayoría de los hipoparatiroidismos aparecidos en el postoperatorio precoz son regresivos, de forma que el porcentaje de ellos que se hacen definitivos oscila entre el 20 y el 40% ^(4, 34, 130, 260). Las recuperaciones acontecen en general en un plazo de 6 meses, de modo que se consideran hipoparatiroides definitivos aquellos pacientes que no han podido librarse de la toma cotidiana de derivados de la vitamina D o de calcio en el segundo semestre tras la intervención ⁽²⁶⁰⁾.

6.4.4.7. PREVENCIÓN.

La mejor forma de evitar en lo posible la aparición de hipoparatiroidismo postoperatorio es la identificación intraoperatoria de las paratiroides, la cual debe llevarse a cabo de forma obligada en los gestos quirúrgicos bilaterales ⁽²⁶⁰⁾. Para ello es necesario un perfecto conocimiento de la anatomía y embriología de las mismas, que nos permitirá conocer su localización habitual y las variaciones que puedan existir en su ubicación, morfología, número y vascularización, así como una disección cuidadosa de los pedículos vasculares (el empleo de ultraligaduras es un factor importante en la preservación del aporte sanguíneo) y una resección adecuada del tiroides, llevada a cabo lo más próxima posible a su cápsula.

A pesar de la cuidadosa preservación de las glándulas paratiroides y de su suplencia vascular, éstas son extremadamente sensibles a la manipulación quirúrgica. Cuando se observan durante la intervención cambios de coloración de las glándulas que sugieran un compromiso de su vitalidad por alteración del aporte sanguíneo ⁽¹⁸⁸⁾, o bien cuando se extirpa alguna de ellas accidental o intencionadamente (cirugía por cáncer), la o las paratiroides en cuestión deben ser autotransplantadas. Para ello se hace imperativo el examen cuidadoso de la pieza quirúrgica en el quirófano, buscando posibles paratiroides incluídas en la misma.

La técnica del autotransplante es sencilla. Previa confirmación histológica de que efectivamente se trata de tejido paratiroideo, se sumerge la glándula en suero fisiológico a 4 grados centígrados durante 5 a 20 minutos, con objeto de que alcance la dureza necesaria para ser seccionada con bisturí fino, una vez desprendida del tejido graso circundante, en fragmentos de un espesor de 1x1 mm ⁽⁹⁵⁾. El autotransplante se realiza en un músculo que esté bien vascularizado, habitualmente el ECM, pero también puede ser un músculo del antebrazo, el trapecio, el pectoral mayor e incluso los músculos del muslo. En el caso, por otro lado poco frecuente, de indicación de irradiación cervical externa complementaria o de afectación neoplásica de ambos lóbulos tiroideos, la reimplantación no debe hacerse en el ECM, sino preferiblemente en el antebrazo.

Las fibras del músculo elegido se separan en la dirección de su eje mayor Y los fragmentos individualizados se colocan en una profundidad entre 0,5 y 1 cm. La utilización de clips metálicos o puntos irreabsorbibles sobre la zona de implantación evitará la salida de los fragmentos y facilitará su posible identificación ulterior. Deben extremarse las medidas hemostáticas, pues los hematomas y la infección son los dos principales factores que actúan de forma adversa sobre la viabilidad de los injertos ⁽⁹⁵⁾.

En el momento actual, el autotransplante paratiroideo no puede ser considerado como un arma infalible en la lucha contra el hipoparatiroidismo permanente, por lo cual no debe realizarse de forma sistemática sino de necesidad, esforzándose siempre en preservar íntegramente las paratiroides y su vascularización.

6.4.5. MORBILIDAD RECURRENCIAL. (TABLA 1).

La alteración del funcionalismo de los nervios recurrentes tras la cirugía tiroidea se traduce en una serie de alteraciones laringoscópicas y/o fonatorias, dado que son ellos los responsables de la inervación motora de todos los músculos laríngeos, excepto el cricotiroides.

De acuerdo con GONZALEZ MORÁN ⁽¹²⁷⁾, se denomina parálisis recurrencial a la inmovilidad absoluta de una cuerda vocal. El término paresia recurrencial alude a la disminución o retardo de su movilidad, sea en abducción o en adducción. Se estima precoz la parálisis o paresia de aparición en el postoperatorio inmediato, y tardía cuando ha transcurrido más de un mes. Transitoria es aquella que se recupera, y definitiva o permanente, la no resuelta al cabo de tres años.

Los mecanismos de producción de lesión recurrencial pueden ser directos (sección accidental o intencionada, en los casos de englobamiento en una neoplasia) o indirectos (pinzamiento, tracción o elongación excesivas en la exéresis de bocios voluminosos, isquemia consiguiente a ligaduras vasculares, compresión y fibrosis como resultado del edema postoperatorio, etc.) ^(86, 140, 249, 250). También se han descrito casos de parálisis temporal de una o ambas cuerdas vocales secundaria al trauma del tubo endotraqueal o a la compresión del manguito de éste sobre las ramas terminales de los recurrentes ^(86, 161).

6.4.5.1. FRECUENCIA.

La lesión del nervio laríngeo recurrencial varía ampliamente según las series consultadas, oscilando de un 3 a un 14% las parálisis transitorias y de un 0,7 a un 11% las parálisis permanentes ^(24, 37, 73, 82, 110, 127, 130, 170, 202, 203, 204, 249, 250, 261, 304, 306, 307, 308, 336, 347). En general, la incidencia de parálisis recurrencial permanente es más baja en las series en las que se realizó búsqueda e identificación sistemática de los recurrentes ^(130, 306, 307, 308, 347), y más todavía en las que no se limitan sólo a identificarlos, sino que además los exponen en toda su extensión hasta su entrada en la laringe (inferior al 2,5%) ^(12, 158, 261, 304, 336).

6.4.5.2. CLÍNICA.

La lesión unilateral no es causa de gran invalidez. La cuerda vocal homónima se paraliza, permaneciendo flácida en posición mediana o paramediana, debido a la acción del músculo cricotiroideo. A menos que se practique laringoscopia indirecta postoperatoria de rutina, muchos casos de lesión nunca serán descubiertos, debido a la combinación del efecto tensor del músculo cricotiroideo, los cambios fibróticos de la musculatura cordal paralizada y la hiperadducción compensadora de la cuerda no afecta, todo lo cual tiende a estrechar la hendidura glótica para producir una voz normal ^(28, 86). En los casos en que aparecen síntomas, estos suelen consistir en disfonía y un tipo de tos ineficaz, no explosiva, los cuales van retrogradando paulatinamente a medida que la fibrosis desplaza la cuerda vocal hacia la línea media. En caso de que no sea así, se puede mejorar la calidad de la voz mediante reeducación foniatría o con intervenciones plásticas como cordopexias, aritenoidopexias o inyecciones de teflón líquido en la cuerda vocal ⁽⁸⁶⁾.

La lesión bilateral, que afortunadamente ocurre en pocas ocasiones, es mucho más peligrosa y no pasa desapercibida. En estos pacientes se producen graves alteraciones respiratorias que precisan traqueotomía y que pueden conducir incluso a la muerte ⁽⁸⁶⁾. Las cuerdas vocales se encuentran flácidas, en posición intermedia, con una abertura glótica que puede ser insuficiente. Debe sospecharse esta lesión en todo paciente tiroidectomizado que presente estridor y cianosis, siendo precisa en estos casos la reintubación inmediata pero no la traqueotomía de primera intención, ya que también puede corresponder a un problema de neuroapraxia o incluso de edema laríngeo, ambos reversibles.

EDIS ⁽⁸⁶⁾, con experiencia en estas situaciones, ha podido comprobar que tras dos días de intubación endotraqueal y tratamiento con corticoides por vía parenteral es posible la desintubación. En caso de que no exista recuperación funcional de las cuerdas, y con el fin de evitar el estrechamiento glótico secundario a la fibrosis cordal, deberá realizarse aritenoidectomía y cordopexia.

6.4.5.3. EVOLUCIÓN.

El porcentaje de recuperación de las parálisis recurrenciales postoperatorias recogido en la literatura oscila entre un 25 y un 65% de los casos ^(136, 149, 249, 250, 270, 344). Mejor todavía es la recuperación de la voz, que vuelve a la normalidad en el 85% de los casos en pocos meses, por los fenómenos de fibrosis y compensación contralateral señalados.

El lapso de tiempo transcurrido desde la intervención hasta que la parálisis se considere definitiva difiere según los autores consultados: 6 meses ⁽²⁴⁾, 12 meses ^(270, 299), 4 años ⁽¹²¹⁾, y 6 años ⁽³⁴⁴⁾.

WEITENSFELDER ⁽³⁴⁷⁾ ha llamado la atención sobre la importancia del control laringoscópico de las parálisis recurrenciales durante al menos un año, ya que en su casuística se recuperan en este plazo tres de cada cuatro parálisis. KULL ⁽¹⁷⁰⁾ controló 26 parálisis posttiroidectomía durante un año, observando un restablecimiento de la motilidad cordal en el 65% de ellas, y voz normal en el 14% por compensación de la cuerda no afectada. En trabajos previos realizados en nuestro Servicio ^(69, 127) se evidenció un porcentaje de recuperación del 50% al año y del 60% a los 5 años; por otra parte, el 85% de los pacientes recuperaron su voz normal gracias al tratamiento foniatrico.

6.4.6. RECIDIVA.

La recidiva del BMNF tras su tratamiento quirúrgico oscila entre un 1 y un 10%, según las series consultadas ^(2, 20, 28, 113, 172, 276, 324, 339), si bien CARDITELLO ⁽⁵⁰⁾ señala que su frecuencia es probablemente subestimada por la falta de un periodo de seguimiento suficientemente largo en la mayoría de las series publicadas, y por la falta de controles ecográficos postoperatorios, excepto en los pacientes intervenidos en los últimos años. Dado el incremento en las tasas de morbilidad postoperatoria señalado por muchos autores tras las reintervenciones tiroideas ^(24, 151, 168, 204, 249, 260, 261, 270, 347), es comprensible la importancia que adquiere en el debate científico la profilaxis de la recidiva tras la cirugía tiroidea. Si bien la tiroidectomía total disminuye considerablemente el riesgo de recidiva frente a las tiroidectomías subtotales, no consigue eliminarlo del todo, ya que es prácticamente imposible extirpar todo el tejido tiroideo, pues siempre quedan pequeños nidos celulares dependientes de la cara anterior de la tráquea, detectables en ocasiones en las gammagrafías de control postoperatorias (FIGURAS 23 y 24).

Evidentemente la técnica quirúrgica utilizada en el tratamiento del BMNF juega un importante papel en la aparición de recidivas. En efecto, las teorías actuales acerca de la patogenia del proceso de bociogénesis implican una afectación difusa de todo el parénquima tiroideo ⁽²⁸⁾, si bien las características de heterogeneidad inherentes a las células foliculares conllevan manifestaciones clínicas y gammagráficas distintas (nódulos únicos o múltiples, hipo, iso o hiperfuncionantes). Especialmente en el caso del BMNF, y aunque la nodulación puede en fases iniciales respetar parte de la glándula, es generalmente aceptado que el proceso patológico, o al menos una cierta propensión a la multinodularidad, afecta a todo el tiroides ⁽¹¹⁾. De ello se desprende que la mayor amplitud del gesto quirúrgico, al dejar menor cantidad de tejido sometido a los mecanismos bociógenos, deberá acompañarse de un menor índice de recidivas, como así se refleja en la literatura ^(9, 50, 94, 254, 264, 271, 272). En este sentido, RODIER ^(271, 272) en una serie de 75 tiroidectomías totales por BMNF, encuentra en todas ellas en el examen microscópico que los nódulos se extienden a la cara posterior de ambos lóbulos, que es precisamente la que se respeta en las tiroidectomías subtotales. KRAIMPS ⁽¹⁶⁸⁾ en una serie de 1456 tiroidectomías, encuentra como único factor de riesgo de recidiva el carácter multinodular de la glándula, de modo que el 60% de las recurrencias aparecen tras la cirugía de los bocios multinodulares.

Sin embargo, el hecho de tratarse de una enfermedad habitualmente benigna y la mayor incidencia de complicaciones, especialmente recurrenciales, en las resecciones totales frente a las subtotales, hace aconsejable para ciertos autores el empleo de éstas últimas ^(11 31, 168, 339).

También es controvertida la utilidad del tratamiento profiláctico con L-T₄ a dosis “frenadora” en la prevención de la recidiva tras tiroidectomía subtotal. El fundamento fisiológico de este tratamiento se encuentra en el efecto de hipertrofia e hiperplasia ejercido por la TSH sobre el tejido tiroideo, así como en la detección de una elevación de los niveles de TSH tras la cirugía tiroidea, mayor cuanto más amplia es la exéresis glandular ^(2, 32, 75, 271, 272). Así, ANDERSON ⁽¹¹⁾ encuentra una tasa de recidiva tras tiroidectomía subtotal del 5,5% entre los pacientes que recibieron tratamiento supresor, y del 43% entre los que no lo recibieron; YOUNG ⁽³⁵⁷⁾ presenta en sus resultados un índice de recidiva del 0% con terapia supresora, y del 9,4% sin dicho tratamiento. MICCOLI ⁽²¹²⁾, en un grupo de 60 pacientes intervenidos por “nódulo frío” o BMNF, y sometidos a tiroidectomías no totales, refiere tras un periodo de seguimiento de 3 años un 78% de recidivas ecográficas en los pacientes sin opoterapia frenadora, frente a un 21% en los que no siguieron ningún tratamiento. RZEPKA ⁽²⁸⁵⁾ presenta una tasa de recurrencia del 28% sin tratamiento frenador, y del 9% con dicho tratamiento.

En el lado opuesto, los resultados publicados por diversos autores niegan la eficacia de esta terapéutica: GEERDSEN ⁽¹¹³⁾, en una serie de 175 tiroidectomías subtotales por BMNF, con un seguimiento medio de 9 años, presenta un 9,5% de recidivas al asociar el tratamiento con levotiroxina, y un 11,3% cuando no se empleó. Por su parte, BERGLUND ⁽³¹⁾ encuentra un 10% de recidivas cuando se aplica el tratamiento frenador,

y un 11% cuando no se utiliza dicho tratamiento, con un periodo de seguimiento medio de 8 años. ROJDMARK ⁽²⁷⁷⁾, en un grupo de 43 pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal por BMNF, y con un periodo de seguimiento mínimo de 28 años, encuentra un índice de recidiva del 45% en los pacientes que recibieron terapia supresiva, y del 41% en los que no la recibieron. AMBROSI ⁽⁹⁾ no encuentra diferencias con significación estadística en los niveles de TSH entre los pacientes intervenidos que sufren recidiva y los que no la presentan. Los resultados de estos estudios apoyarían de forma indirecta la hipótesis de la implicación de sustancias distintas de la TSH en el proceso de bociogénesis.

En el caso del cáncer tiroideo, la frecuencia de recidiva recogida en la literatura varía desde el 7 al 30% ^(47, 207, 295), siendo más frecuentes a nivel ganglionar (regional) que a nivel tiroideo (local). Su incidencia es máxima durante los primeros años tras el tratamiento inicial, aunque pueden surgir después de muchos años de considerar al paciente libre de enfermedad ⁽²⁰⁷⁾.

En el tratamiento quirúrgico de las neoplasias tiroideas cobra especial importancia la elección de la técnica operatoria adecuada para controlar la enfermedad. Si bien todos los autores están de acuerdo en practicar tiroidectomía total en los carcinomas medulares y en realizar una cirugía “a la demanda” en los carcinomas anaplásicos, la controversia se plantea en la actitud a seguir ante los carcinomas diferenciados de tiroides:

- Hay autores que defienden el empleo de una tiroidectomía total de principio, aduciendo una morbilidad similar a la de intervenciones menos extensas ^(53, 254, 299, 332), la frecuente multifocalidad de los cánceres diferenciados, que afectarían microscópicamente a ambos lóbulos en el 80% de los pacientes ^(153, 207, 332), y el mejor control evolutivo de la enfermedad mediante la determinación de tiroglobulina y la posibilidad de utilizar el tratamiento radioisotópico ante un eventual tumor residual ⁽²⁰⁷⁾. Por su parte, SAVOIE ⁽²⁹⁸⁾, en una serie de 1000 pacientes intervenidos por cáncer de tiroides, encuentra un mayor índice de supervivencia en las tiroidectomías totales a medida que el periodo de seguimiento se hace más largo (a partir de los 15 años tras la intervención).

El empleo sistemático de un rastreo corporal total con 5 mCi de I¹³¹ o Tc^{99m}, al cabo de 1-2 meses tras la intervención y sin haber recibido tratamiento hormonal sustitutivo, permite detectar restos microscópicos de tejido tiroideo y/o

metástasis a distancia, y en su caso eliminar dichos restos mediante la administración de I^{131} en dosis de 100-125 mCi. ⁽³³²⁾.

- Quienes justifican una tiroidectomía no total se basan en un menor índice de complicaciones recurrenciales y paratiroideas, en la ausencia de mayor tasa de supervivencia en las tiroidectomías totales ⁽⁴³⁾, y en la posibilidad de totalizar la tiroidectomía con menor riesgo y mayor eficacia con I^{131} . VAN HEE ⁽³³⁴⁾ propone una actitud conservadora ante tumores en estadios T1 o T2 (menores de 4 cm de diámetro), limitándose entonces a una tiroidectomía subtotal, y más agresiva en los estadios T3 y T4, en los que debe realizarse tiroidectomía total, especialmente en pacientes añosos, en los que la neoplasia suele ser más agresiva. En estos estadios avanzados de la enfermedad debe someterse a los pacientes incluso a una reintervención para totalizar la tiroidectomía, en caso de que el diagnóstico se obtenga en el estudio anatomopatológico diferido.

En cualquier caso, la mayoría de autores convienen en la necesidad de emplear opoterapia frenadora tras la cirugía, sea ésta radical o no, con el objeto de disminuir la estimulación de la TSH sobre el tejido tiroideo no extirpado ^(165, 295, 332).

6.4.7. HIPOTIROIDISMO POSTOPERATORIO.

El hipotiroidismo postoperatorio se caracteriza por la situación clínica y analítica resultante de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, a consecuencia de un descenso en los niveles plasmáticos de éstas. Es necesario detectar de forma precoz esta complicación, ya que, si permanece sin tratamiento y se mantiene crónicamente, es progresiva y potencialmente letal ⁽²⁷³⁾. La puesta a punto de la técnica de dosaje de la tirotropina (TSH ultrasensible), marcador actual del funcionamiento del eje tiro-hipofisario, ha hecho posible la detección de una forma subclínica de insuficiencia tiroidea postoperatoria, denominada **hipotiroidismo subclínico** (que se define por niveles normales de hormonas tiroideas circulantes con elevación de las cifras de TSH), optimizando por lo tanto el diagnóstico del hipotiroidismo postoperatorio y la adaptación de una eventual opoterapia sustitutiva ⁽²⁷²⁾.

La incidencia de hipotiroidismo tras la cirugía del BMNF se encuentra en dependencia de la técnica operatoria empleada. Respecto a las tiroidectomías subtotales, las investigaciones de varios autores ^(1, 9, 31, 50, 113, 134, 272) han constatado una relación directa entre el volumen del remanente tiroideo abandonado in situ y la aparición de hipotiroidismo postoperatorio, sea éste clínico o subclínico, de modo que su frecuencia se duplica cuando el muñón tiroideo es menor de 10 cc. Así, la incidencia de hipotiroidismo postoperatorio alcanzaría el 40% en las tiroidectomías subtotales bilaterales con muñón igual o superior a 10 gr., y el 84% cuando el remanente es menor de dicho tamaño ⁽²⁷²⁾. BERGLUND ⁽³¹⁾ destaca un aumento de la incidencia de hipotiroidismo postoperatorio del 8% en las hemitiroidectomías al 60% en las intervenciones bilaterales. La serie de CARDITELLO ⁽⁵⁰⁾ presenta un 35% de hipotiroidismo postquirúrgico tras tiroidectomía subtotal.

También parece estar involucrada en la génesis de hipotiroidismo postoperatorio la infiltración linfocitaria del resto tiroideo ^(31,273). Más controvertida es la influencia de la isquemia del remanente tiroideo, debida a la ligadura troncular de las arterias tiroideas inferiores, si bien la mayoría de los autores desaconsejan su utilización sistemática, no tanto por evitar la aparición de hipotiroidismo cuanto por preservar en lo posible la vascularización paratiroidea.

RODIER ⁽²⁷²⁾ señala que existe una elevación postoperatoria precoz (al segundo mes) de los niveles de TSH circulante en el 87% de los pacientes sometidos a intervenciones tiroideas, incluso tras gestos quirúrgicos unilaterales, si bien en algunos casos no se alcanzan los rangos patológicos. Esta elevación traduce la disminución en la cantidad de tejido tiroideo funcionante, y juega por tanto un papel importante en el mantenimiento del estado de eutiroidismo postquirúrgico, siendo tanto más acusada cuanto mayor haya sido la resección tiroidea ⁽¹³⁴⁾. Este incremento de la TSH puede evolucionar de dos formas diferentes ^(1, 31, 113, 272): retornando a los límites normales, lo cual acontece en 6 semanas para las hemitiroidectomías y en 12-18 meses para las tiroidectomías subtotales, o

bien aumentando paulatinamente hasta alcanzar en un plazo de tiempo variable e impredecible (más de un año en ocasiones) los rangos de hipotiroidismo clínico o subclínico. Por tanto, RODIER ⁽²⁷²⁾ propone la utilización sistemática de la determinación de TSH ultrasensible en el control postoperatorio de los pacientes sometidos a tiroidectomías sub-totales, como único modo de detectar a aquellos que van a evolucionar hacia un hipotiroidismo postoperatorio, y por tanto subsidiarios de una opoterapia sustitutiva.

Evidentemente, la totalidad de los pacientes sometidos a tiroidectomías totales son lastrados por esta complicación, al eliminarse por completo el tejido tiroideo responsable de la producción hormonal. Sin embargo, debemos señalar que dicha “complicación” es fácilmente tratable con una opoterapia ligera, y que, como señala KAHKY ⁽¹⁵⁹⁾, siempre es preferible al riesgo de una recidiva.

ICONOGRAFÍA

TABLA 1. RESULTADOS DE MORBILIDAD PARATIROIDEA Y RECURRENCIAL EN LAS PRINCIPALES SERIES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS BMNF

AUTOR	n	% HIOPARAT.		% LES. RECUR.	
		TRANSIT.	DEFINIT.	TRANSIT.	DEFINIT.
RODIER et al. ⁽²⁷¹⁾	75	5,4	2,6	1,3	0
ANDERSON et al. ⁽¹¹⁾	175	N. C.	1,7	4	23
SANDERS et al. ⁽²⁹³⁾	52	N. C.	0	N. C.	1,9
SHAHA et al. ⁽³⁰⁷⁾	120	N. C.	0	0,8	0
CARDITELLO et al. ⁽⁵⁰⁾	377	N. C.	0,3	N. C.	0,7
FALCHERO et al. ⁽⁹⁴⁾	60	N. C.	1,65	N. C.	1,65
COURAUD et al. ⁽⁶¹⁾	235	17,7	N. C.	N. C.	1,2
PROYE et al. ^(260, 261)	502	8,8	1,6	N. C.	N. C.
LANGE et al. ⁽¹⁷⁸⁾	1906	1,7	0	1,9	0,9
PERZIK ⁽²⁵⁴⁾	250	N. C.	0	N. C.	0,4
BLONDEAU et al. ⁽³⁴⁾	197	5	1	3,4*	1,1*
WADE et al. ⁽³⁴⁰⁾	111	N. C.	N. C.	2,9	0
JACOBS et al. ⁽¹⁵⁸⁾	213	N. C.	N. C.	0,9	0,9
De ROY et al. ⁽⁷³⁾	341	12,5	6	N. C.	3,1*
GARDINER et al. ⁽¹¹⁰⁾	474	N. C.	3,1	N. C.	1,7*
GOUILLAT et al. ⁽¹³⁰⁾	310	5,8	1,6	N. C.	0,7

N. C. = No Consta.

* = Porcentaje referido al total de nervios sometidos a riesgo.

FIGURA 1. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF. Múltiples áreas hipocaptantes en el seno de un parénquima normocaptante.

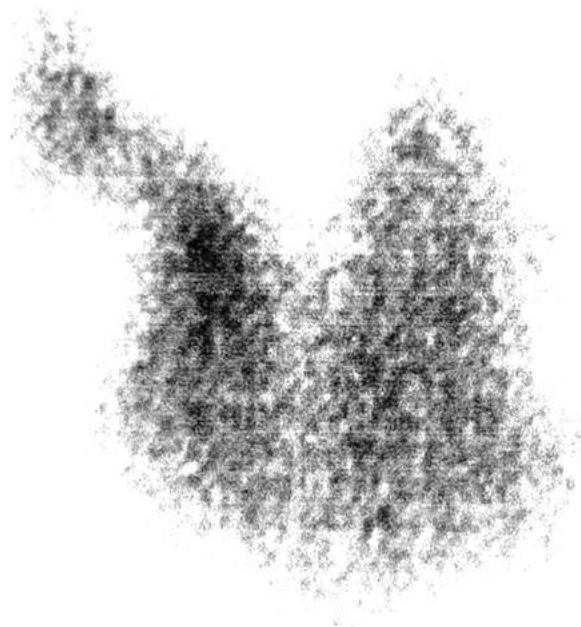


FIGURA 2. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF. Dos áreas nodulares hipofijantes sobre fondo normocaptante.

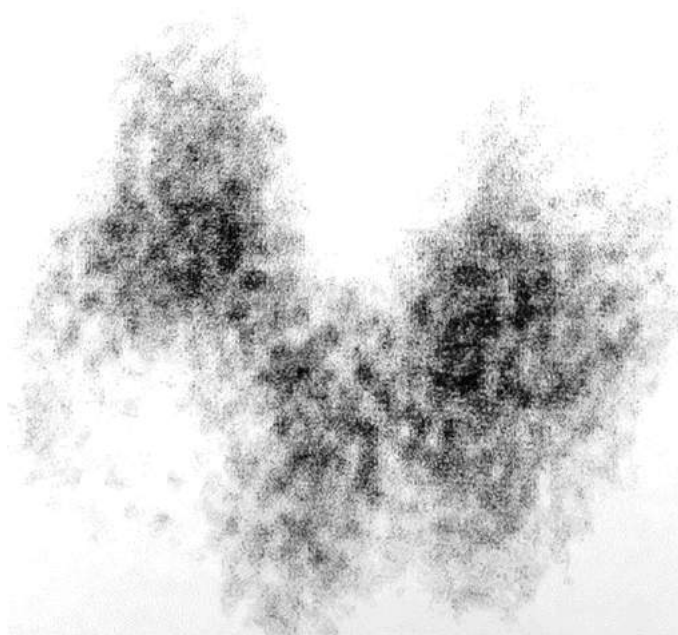


FIGURA 3. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF. Múltiples áreas hipoactivas, con patrón “parcheado” nodular, con parénquima extranodular normocaptante.

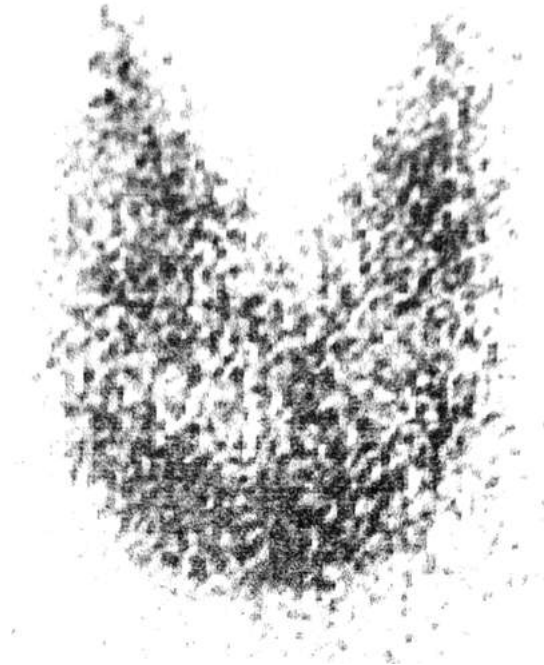


FIGURA 4. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF. se aprecian al menos dos áreas nodulares con hipoactividad funcional.

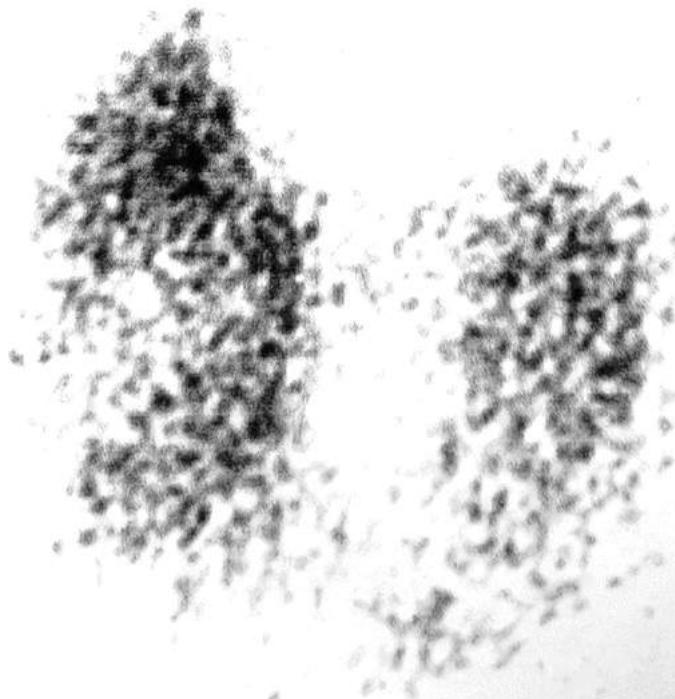


FIGURA 5. GAMMAGRAFÍA DE UN BOCIO HETEROMULTINODULAR. Áreas nodulares múltiples, dispersas por toda la glándula, y con diferente actividad funcional.



FIGURA 6. GAMMAGRAFÍA DE UN BOCIO HETEROMULTINODULAR. Se aprecian varios nódulos fríos y otro levemente hipercaptante, todo ello sobre un fondo normofuncional.

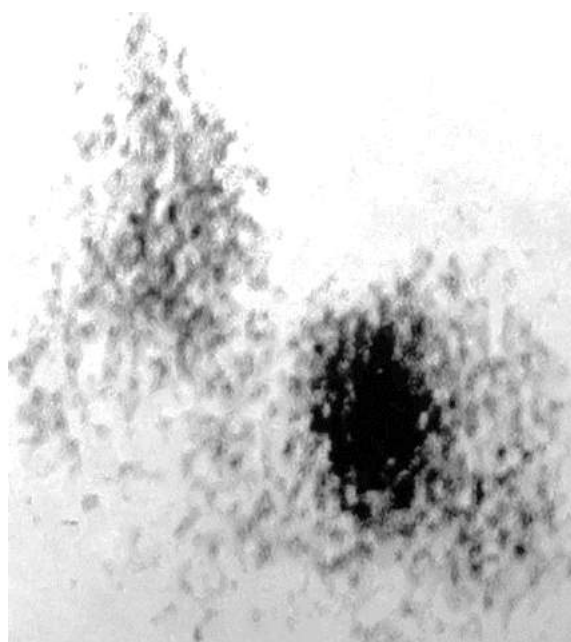


FIGURA 7. GAMMAGRAFÍA DE UN BOCIO HETEROMULTINODULAR. Múltiples áreas nodulares con diferente grado de actividad metabólica.

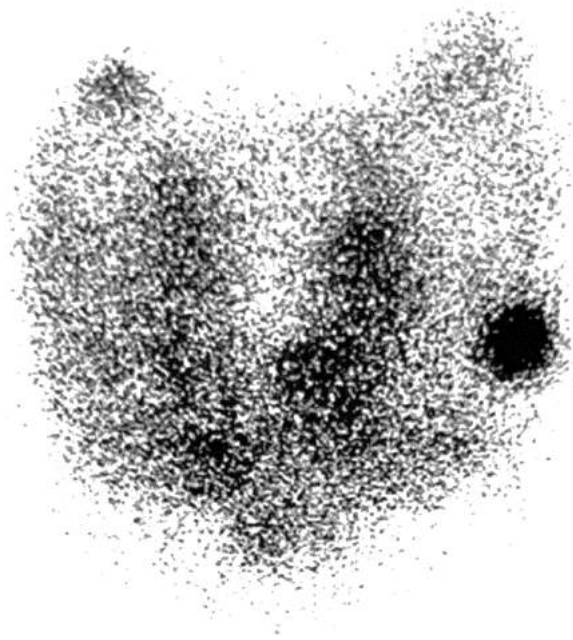


FIGURA 8. GAMMAGRAFÍA DE UN BOCIO HETEROMULTINODULAR. Múltiples nódulos fríos, uno iso y uno hipercaptante. Parénquima extranodular normofuncionante.

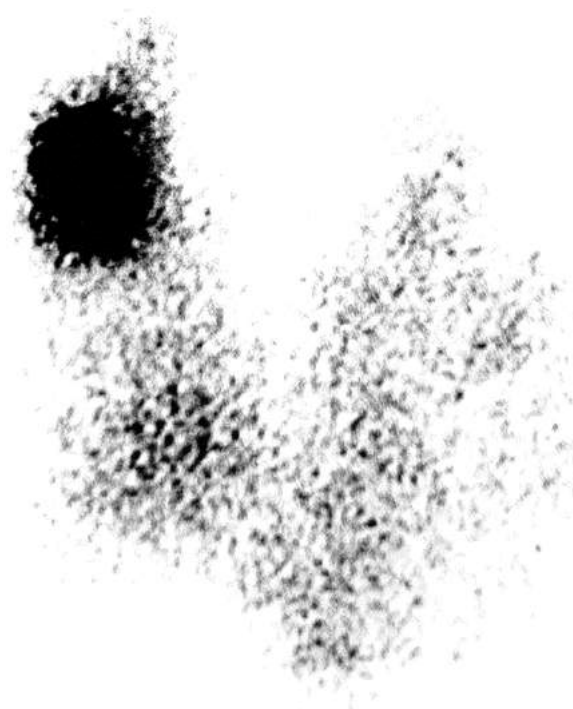


FIGURA 9. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF EN ESTADIO DE HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO. Se observan al menos cuatro zonas nodulares con captación disminuída; el parénquima extranodular aparece de forma “parcheada”, con diferentes grados de actividad funcional.

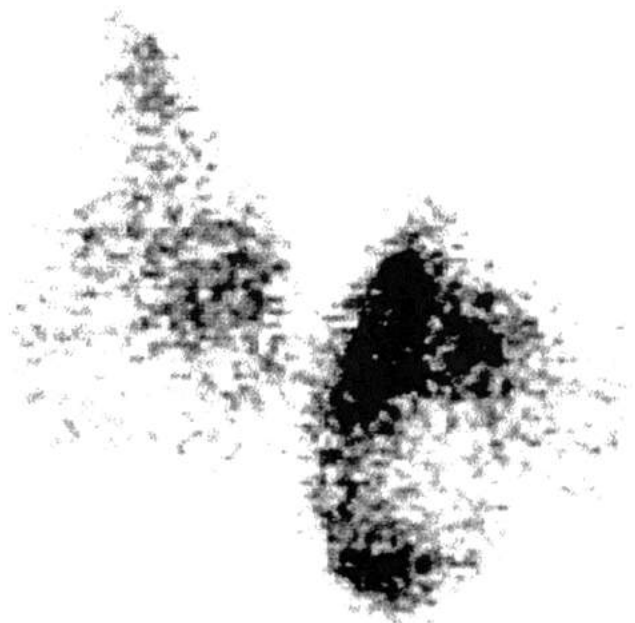


FIGURA 10. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF EN ESTADIO DE HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO. Parénquima extranodular con diferentes grados de actividad funcional. La TSH se encontraba suprimida.



FIGURA 11. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF EN ESTADIO DE HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO. Tejido perinodular con zonas normo y débilmente hiperactivas. TSH indetectable.

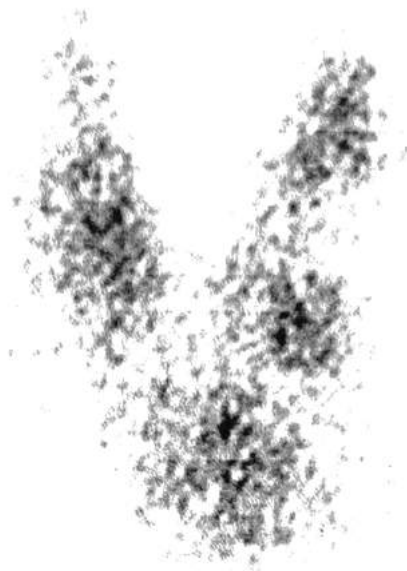


FIGURA 12. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF EN ESTADIO DE HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO. Nódulos hipofijantes con tejido extranodular normo e hipercaptante.

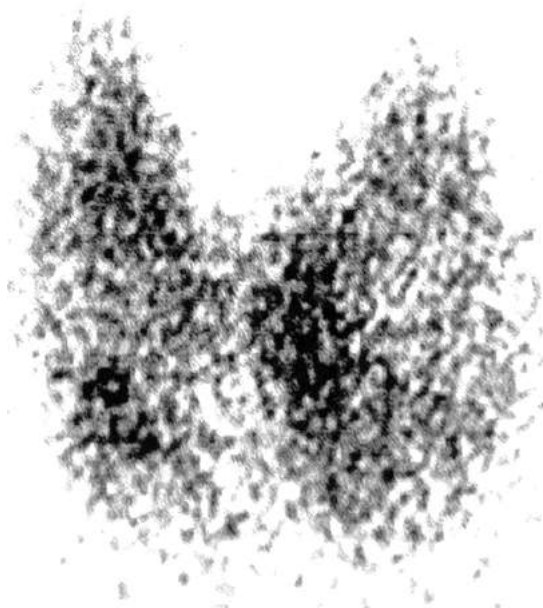


FIGURA 13. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF EN ESTADIO DE HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO. Se observan al menos dos nódulos hipoactivos y áreas extranodulares con fijación aumentada. TSH disminuída.



FIGURA 14. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF EN ESTADIO DE HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO. zonas no nodulares con leve aumento de la captación. TSH indetectable.



FIGURA 15. RADIOGRAFÍA SIMPLE DE TÓRAX P-A en un caso de BMNF con prolongación mediastínica. Sombra radiopaca “en maza” en mediastino superior, con importante estenosis y escoliosis traqueales.



FIGURA 16. ECOGRAFÍA TIROIDEA. Nódulo de 27mm de diámetro en lóbulo derecho tiroideo, de consistencia mixta sólido-quística.



FIGURA 17. ECOGRAFÍA TIROIDEA. Dos imágenes nodulares en lóbulo derecho tiroideo, de 18 y 22 mm. de diámetro y consistencia sólida y mista (predominio sólido con pequeñas áreas quísticas).

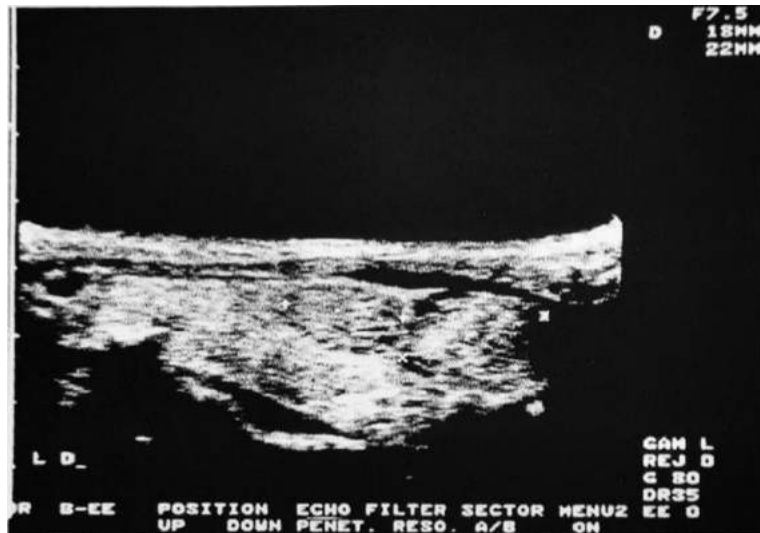


FIGURA 18. ECOGRAFÍA TIROIDEA. Múltiples lesiones nodulares de pequeño tamaño, difícilmente apreciables por la gammagrafía, en ambos lóbulos tiroideos y con diferentes patrones de ecogenicidad (sólidos, quísticos y mistos).

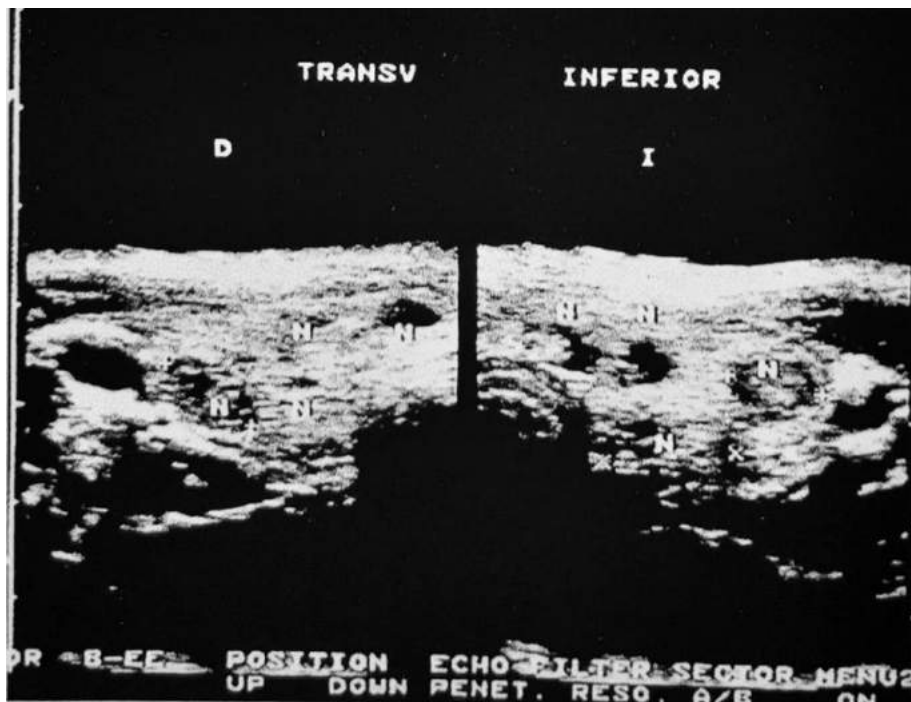


FIGURA 19. IMAGEN GAMMAGRÁFICA DE NÓDULO FRÍO SOLITARIO en lóbulo derecho tiroideo, en la cual el estudio ultrasónico reveló la presencia de otro nódulo de ecogenicidad mixta en el polo superior del lóbulo izquierdo. Diagnóstico definitivo: BMNF.

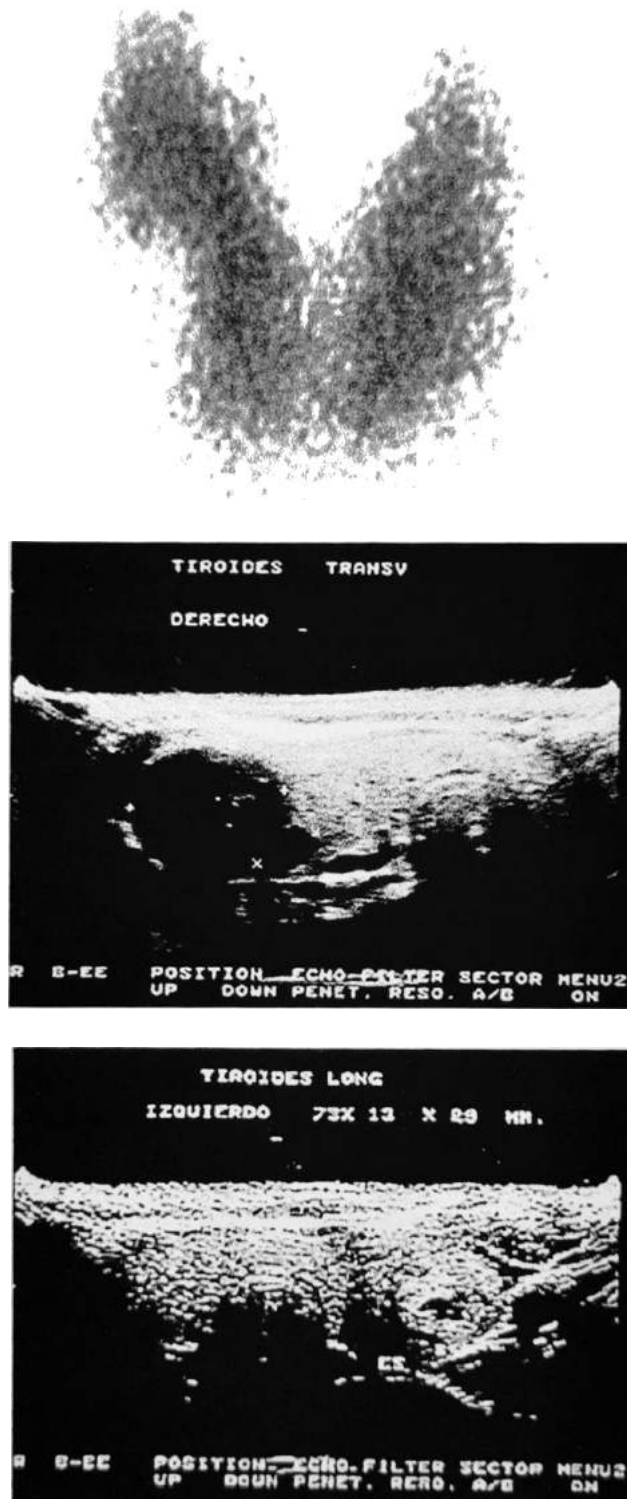


FIGURA 20. IMAGEN GAMMAGRÁFICA DE “NÓDULO FRÍO SOLITARIO” polar inferior izquierdo; el estudio ecográfico revela la presencia de nódulos de distinta ecogenicidad en ambos lóbulos tiroideos. Diagnóstico definitivo: BMNF.

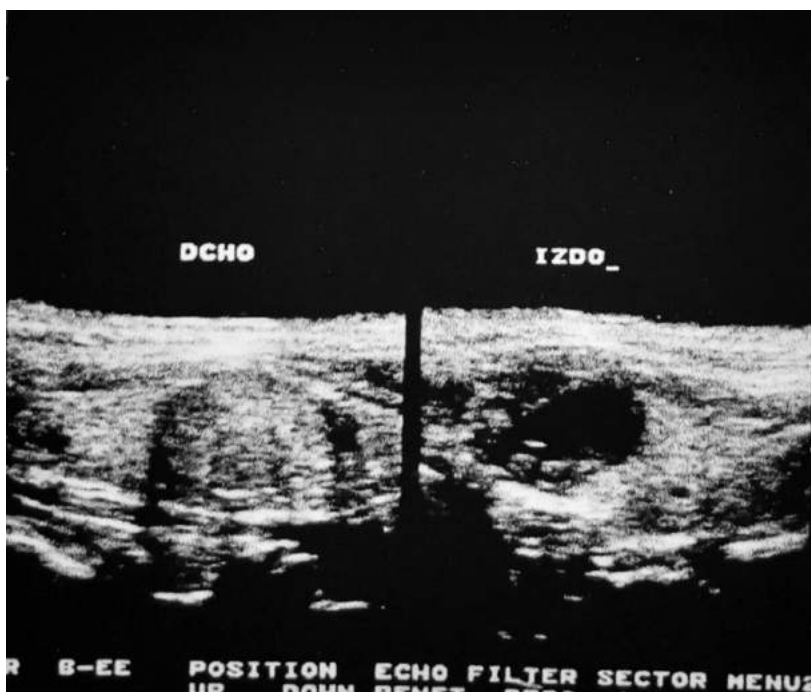
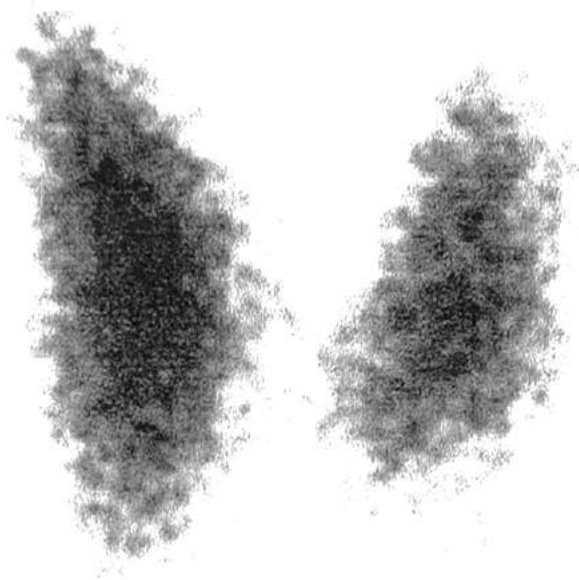


FIGURA 21. GAMMAGRAFÍA DE UN BMNF EN ESTADIO DE HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO CON PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA. La segunda imagen se realizó con una marca radiopaca sobre el borde anterior de ambas clavículas, mostrándose así la porción intratorácica del bocio.



FIGURA 22. TC CÉRVICO-TORÁCICA DE UN PACIENTE PORTADOR DE UN BMNF CON PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA. Las imágenes permiten apreciar con nitidez el grado de estenosis y escoliosis traqueales, así como la relación de vecindad del bocio con otras estructuras mediastínicas.

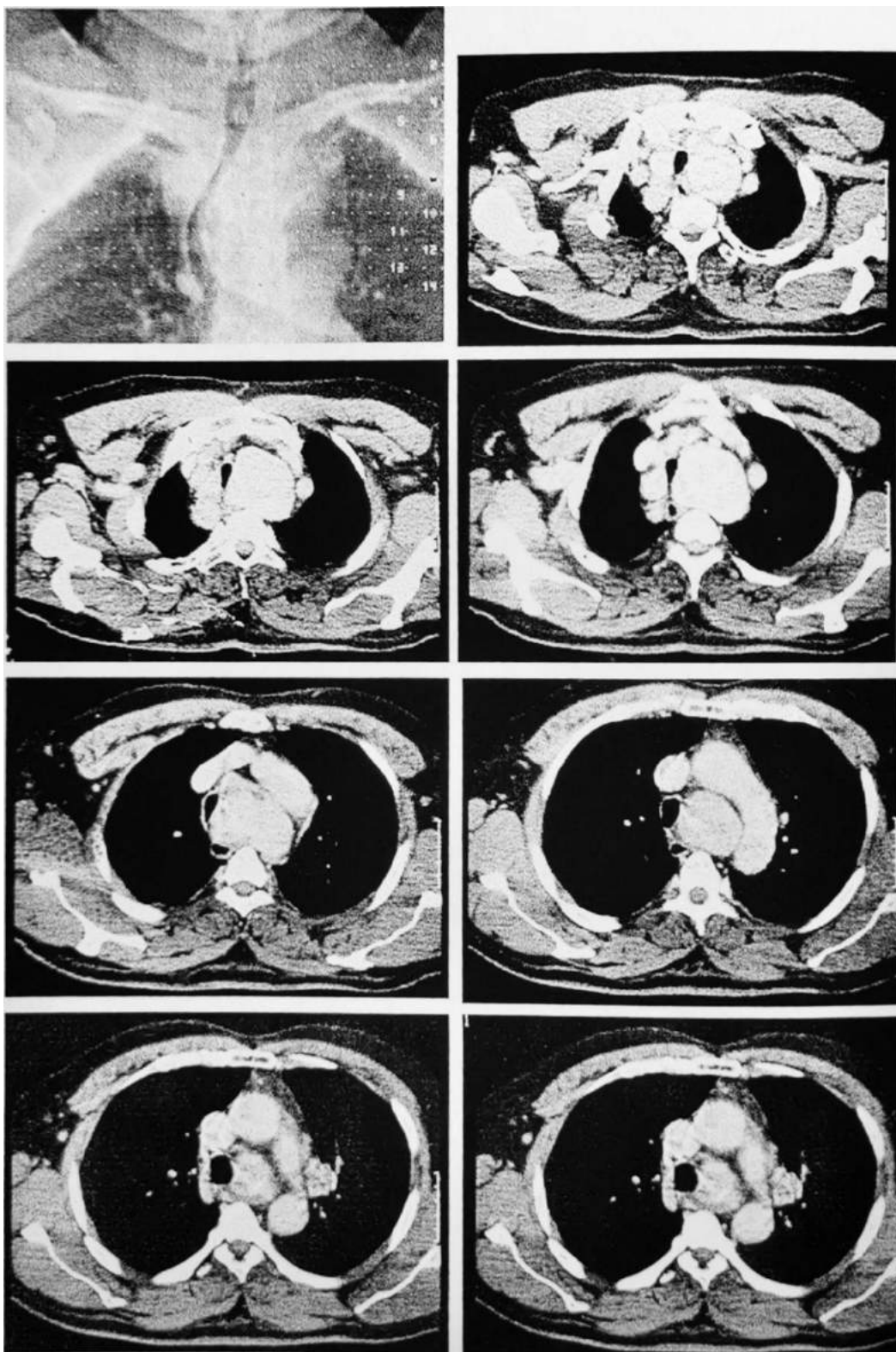


FIGURA 23. GAMMAGRAFÍA DE CONTROL TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL.
Se aprecian pequeños restos tiroideos bilaterales.



FIGURA 24. GAMMAGRAFÍA DE CONTROL TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL.
Pequeño resto tiroideo central, con signos de hipertrofia e hiperactividad compensadoras.



HIPÓTESIS DE TRABAJO

Tras una amplia revisión del tema, hemos detectado los siguientes puntos de debate suscitado entre los autores de la comunidad científica internacional por el problema del manejo diagnóstico y terapéutico de los BMNF:

- No existe un acuerdo amplio a la hora de elegir cuáles deben ser los medios diagnósticos a emplear en el estudio preoperatorio de las tiroidopatías nodulares. Si bien la ecografía tiene demostrada una mayor especificidad y sensibilidad diagnósticas para la nodularidad tiroidea, no expresa su función, siendo por definición, gammagráfico, el diagnóstico de los BMNF. Las limitaciones de esta técnica exploratoria para identificar nódulos de pequeño tamaño hacen que en muchas ocasiones un bocio supuestamente uninodular resulte ser multinodular en el acto operatorio. Dada la trascendencia de esta diferenciación, cifrada especialmente en el mayor riesgo de tratarse de un cáncer en los casos de nódulos fríos únicos, consideramos de importancia la investigación del valor y límites de los diversos métodos de estudio (fundamentalmente gammagrafía y ecografía) encaminados al diagnóstico de la multinodularidad tiroidea.

- La asociación de cáncer tiroideo y BMNF no es tan frecuente como en el caso de los “nódulos fríos solitarios”; sin embargo, el problema de su diagnóstico preoperatorio permanece sin solución hoy día. La utilidad de la PAAF, con muy aceptables resultados en los “nódulos fríos solitarios”, es discutida por diversos autores, tanto por las limitaciones propias de dicha técnica como por la imposibilidad de puncionar todos los nódulos. Además, todavía no se han definido signos ecográficos de sospecha, que pudieran dirigir la PAAF hacia determinados nódulos.

- Diversas publicaciones apuntan al carácter evolutivo de los BMNF, de forma que tanto su tamaño como su grado de autonomía funcional tienden a incrementarse conforme aumenta el tiempo de evolución. ¿Qué implicaciones clínicas y terapéuticas tiene este hecho?. ¿Es real el riesgo de “degeneración maligna” que tradicionalmente se ha atribuido a los BMNF de larga evolución?.

- Clásicamente se ha relacionado a la tiroidectomía total con una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias, principalmente un mayor riesgo paratiroideo y de lesión recurrencial, motivo por el cual múltiples autores preconizan la realización de técnicas subtotales. ¿Es esto realmente cierto?. ¿Justifica este supuesto riesgo el abandono de un tejido tiroideo potencialmente causante de la aparición de una recidiva, que precisará de una reintervención en la que sí se acepta por todos los autores que aumentan las probabilidades de lesión recurrencial y/o paratiroidea?, ¿Qué factores deben considerarse

efectivamente como de mayor riesgo de morbilidad postoperatoria? ¿Cuál es, en resumen, la técnica operatoria idónea para el tratamiento de los BMNF?

• Tampoco existe unanimidad referente a los factores que influyen sobre la recidiva postquirúrgica, especialmente en dos apartados: el tipo de intervención realizada, y la efectividad de la opoterapia frenadora de la TSH, acerca de la cual los resultados publicados varían ampliamente de unas series a otras.

A la vista de estas cuestiones, nosotros nos planteamos las siguientes **Hipótesis de Trabajo**, que trataremos de confirmar con los resultados de nuestra investigación:

1. El “nódulo frío solitario” y el BMNF no constituyen dos enfermedades tiroideas independientes, sino que representan dos posibilidades evolutivas diferentes de una misma tiroidopatía, caracterizada por una afectación difusa del parénquima tiroideo, en el cual se generan, por diversos mecanismos etiopatogénicos, uno o varios nódulos hipocaptantes, detectables o no en el estudio gammagráfico según su tamaño y características de actividad funcional. Las diferencias epidemiológicas, terapéuticas y evolutivas de ambas entidades son explicable, salvo el riesgo de cáncer, por su diferente tamaño y tiempo de evolución.

2. El diagnóstico de la multinodularidad tiroidea, importante para la prevención de la recidiva postquirúrgica, aumenta su rendimiento con la introducción en los protocolos de estudio preoperatorio de la ecografía, por lo que esta prueba diagnóstica debe emplearse de forma rutinaria en el estudio de las enfermedades nodulares tiroideas.

3. Los BMNF presentan en su Historia Natural una tendencia a la adquisición de autonomía funcional, como paso previo a la aparición de un cuadro de tirotoxicosis (bocios multinodulares basedowificados), gravado con un mayor índice de complicaciones evolutivas y terapéuticas. La detección de dicha autonomía funcional, posibilitada por la determinación de niveles bajos de TSH (hipertiroidismo subclínico) debe por tanto constituir una indicación formal de tratamiento quirúrgico.

4. El diagnóstico preoperatorio del cáncer tiroideo asentado sobre un BMNF continúa siendo un problema de difícil solución, a pesar de la introducción de nuevas técnicas diagnósticas. Aún con sus limitaciones, en el momento actual la PAAF continúa siendo el método diagnóstico más rentable para la detección de dicha patología.

5. En el tratamiento quirúrgico de los BMNF la tiroidectomía total es una buena opción frente a las tiroidectomías subtotales, al no estar lastrada por unos mayores índices de morbilidad paratiroidea o recurrencial. Por otro lado, la tiroidectomía total reduce en gran manera la posibilidad de recidiva, disminuyendo por tanto el número de reintervenciones, las cuales sí se acompañan de un incremento de la morbilidad.

6. La morbilidad paratiroidea tras la cirugía del BMNF se ve incrementada por diversos factores relacionados con el crecimiento mantenido del bocio a lo largo del tiempo, probablemente a través de mecanismos isquémicos.

7. La opoterapia frenadora tras el tratamiento quirúrgico de los BMNF no Previene la aparición de recidivas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.

Hemos realizado un estudio prospectivo de los pacientes con BMNF tratados en el Servicio de Cirugía "B" del H.C.U. de Zaragoza (Prof. González) desde 1967 hasta 1994.

Desde los albores de la cirugía tiroidea en este servicio, en la década de los 70, el Prof. González, con especial "mimo" y dedicación por esta patología, inició un protocolo completo epidemiológico, clínico, diagnóstico y terapéutico de la cirugía del bocio, que ha ido modificándose a lo largo del tiempo, adecuándose a las innovaciones médico-científicas y que ha permitido confeccionar un valioso, preciso y extenso banco de datos que otorga a este tipo de trabajos cierto sentido prospectivo, a saber: los parámetros evaluados son recogidos y anotados secuencialmente, sin ningún tipo de "reelaboración" posterior, en unas fichas diseñadas para tal fin, que, con independencia de la historia clínica, se archivan en el servicio.

Por ello, la casuística de la presente tesis es **homogénea**. Los pacientes nos han sido remitidos en su mayor parte por el Servicio de Endocrinología; otros, por el Servicio de Medicina Interna o por el Médico de cabecera. Todos han sido evaluados en Policlínicas de Cirugía "B" y, una vez establecida la indicación quirúrgica por los síntomas compresivos, el hipertiroidismo subclínico, la sospecha de cáncer y otros, intervenidos. El seguimiento en consultas externas de más del 80% de los casos oscila entre un mínimo de cuatro años y un máximo de veinte.

Cuando el paciente acude a consultas externas viene ya estudiado del síndrome funcional por el endocrinólogo, con un diagnóstico gammagráfico y una indicación quirúrgica. Nosotros completamos el estudio siguiendo el protocolo que más adelante exponaremos. Dicho estudio gammagráfico-funcional se ha realizado en más del 95% de los casos en:

- El Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.
- El Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.
- El Centro regional de Oncología y Medicina Nuclear "Julián Sanz Ibáñez" de Zaragoza.

Respecto al estudio funcional, hemos excluido del estudio estadístico los valores de las determinaciones hormonales, ya que pertenecen a varios centros con rangos de normalidad dispares. Además, durante los años del estudio también han ido cambiando los métodos y técnicas de laboratorio de cada servicio. La determinación de la TSH ha

sido instaurada de rutina en el estudio funcional tiroideo desde el año 1982 en nuestro hospital.

2. PROTOCOLO GENERAL DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE UNA TIROIDOPATIA

Este protocolo, siendo sistemático, concede homogeneidad a los resultados de nuestro estudio. Haremos una sucinta mención de la metódica diagnóstica, de la preparación farmacológica preoperatoria, de la técnica quirúrgica en general y de los controles postoperatorios y posthospitalarios.

2.1. PAUTA DIAGNOSTICA PREOPERATORIA ⁽²³¹⁾

Además de una anamnesis detallada y de una exploración clínica general y del cuello en particular, se realizan las siguientes pruebas complementarias:

- Gammagrafía tiroidea y estimación funcional con determinación de T₃, T₄, FT₄ y TSH.
- Radiografías anteroposterior y lateral de partes blandas de cuello y encrucijada cervico-torácica.
- Laringoscopia indirecta.
- Ecografía tiroidea.
- Análisis sistemáticos de sangre y orina.
- Determinaciones séricas de calcio, fósforo y magnesio.
- Estudio de hemostasia-coagulación.
- Estimación cardiorrespiratoria.

2.2. PREPARACION FARMACOLOGICA PREOPERATORIA

Diez días antes de la intervención, sin suspender la dosis de mantenimiento de la medicación anterior, añadimos un preparado comercial de yodo, tres gotas tres veces al día, con objeto de disminuir el volumen del tiroides, reducir su vascularización y hacer los vasos menos frágiles.

2.3. TECNICA QUIRURGICA DE LA TIROIDECTOMIA

Las intervenciones han sido practicadas de forma metódica y reglada con la técnica desarrollada por nuestro maestro, Prof. González ^(122, 123, 124).

1.- **Instrumental.** Utilizamos el material estándar en este tipo de cirugía, destacando la previsión de tijeras finas tipo “Satinsky” para la disección del nervio recurrente y glándulas paratiroides y separadores tipo “Gil y Vernet” o de “Farabeuf”. Como material de sutura empleamos habitualmente ácido poliglicólico de 3/0 para las ligaduras vasculares. Practicamos doble ligadura en los pedículos principales.

2.- Siempre bajo **anestesia general e intubación orotraqueal**, que ha podido efectuarse en todas las ocasiones, a pesar de estenosis traqueales y de importantes escoliosis. El método anestésico más comúnmente empleado es la neuroleptoanalgesia.

3.- **Colocación del paciente:** decúbito supino con la cabeza en hiperextensión. Se emplaza una almohadilla neumática bajo los hombros, en la región escapular, para facilitar una hiperextensión cervical, que nunca es forzada, muy favorable para la técnica quirúrgica. La estabilidad de la cabeza se logra fijándola sobre un aro de algodón en la mesa operatoria, ayudándose, a veces, por bandas de esparadrapo. Se protegen los ojos con una pomada epitelizante y se ocluyen los párpados con una tira de esparadrapo hipoalergénico para evitar las úlceras corneales con el roce de las sábanas quirúrgicas o con cualquier maniobra intempestiva del ayudante. Se sujeta meticulosamente, por parte del anestesista, el tubo traqueal. Al finalizar la intervención, tras extraer el aire de la almohada, se

aproximan sin tensión los bordes de la cervicotomía, facilitando la sutura de los planos músculo-aponeuróticos de la incisión. Los brazos del paciente se colocan paralelos a su cuerpo.

4.- Ubicación del equipo quirúrgico: el cirujano se sitúa sobre el lado homólogo del hemitiroides patológico que se va a abordar en primer lugar y frente a él, el primer ayudante, mientras que el segundo ayudante se coloca a la cabecera del paciente y la instrumentista, en el mismo lado que el cirujano.

5.- Diseño de la vía de abordaje: Todas las intervenciones comienzan por un tiempo previo cervical, por lo que se traza la incisión de cervicotomía en corbata baja, tal como la describiera Kocher, con lápiz dermatográfico y tres señales transversales para reconstruir perfectamente la herida. Generalmente la incisión se emplaza a un dedo por encima de la horquilla esternal, haciéndola coincidir, si es posible, con un pliegue cutáneo, a fin de optimizar los resultados estéticos.

6.- Preparación del campo quirúrgico: Pincelado generoso con povidona yodada. Colocación de paños estériles para definir el campo quirúrgico. Colocación de un apósito quirúrgico plástico transparente que cubre desde la línea del mentón por arriba, región lateral del cuello, fosa supraclavicular y línea axilar anterior por fuera, hasta ángulo de Louis esternal (2° espacio intercostal) por abajo.

7.- Cervicotomía. Incisión y exposición. Incisión de la piel, tejido celular subcutáneo y “platisma colli” con la aponeurosis cervical anterior. Hemostasia cuidadosa con bisturí eléctrico de los puntos sangrantes, excepto las venas yugulares anteriores, que se suturan con ácido poliglicólico 3/0. Si estas venas estuviesen ingurgitadas, se efectuará n estas ligaduras por transfijión, aunque también se pueden realizar así sistemáticamente ante el frecuente deslizamiento de las ligaduras con las maniobras de tracción y separación de los bordes cutáneos. Desde hace mucho tiempo hemos abandonado la práctica de disecar colgajos musculocutáneos, que hacen perder tiempo y favorecen alteraciones estéticas sin proporcionar beneficios en la exposición de la glándula.

Disección amplia cráneo-caudal de los bordes anteriores de los músculos esternocleidomastoideos, despegando su vientre posterior hasta la identificación del omohioideo, que se seccionará liberalmente ante la mínima duda, en caso de bocio voluminoso.

Apertura de la aponeurosis cervical media por el rafe medio de los músculos infrahioides en toda su longitud.

Sección transversal sistemática de los músculos pretiroideos. El plano superficial del esternocleidohioideo, a nivel de la unión de su tercio superior con el medio, para respetar en lo posible su vascularización e inervación ascendentes. Se realiza hemostasia de las superficies de sección. Después se despega ampliamente su cara posterior de la anterior del esternotiroideo mediante disección roma por un tejido celular avascular, hasta descubrir los vasos tiroideos superiores por arriba, gesto que proporciona un excelente campo para maniobras posteriores: con ello se consigue un espacio que contrarresta la cervicotomía baja y que otros cirujanos ganan mediante el despegamiento de los colgajos cutáneos.

El plano profundo del esternotiroideo, que suele presentarse más bajo la forma de una capa muscular adherida y amoldada a la superficie tiroidea que como un huso, se secciona de fuera adentro a partir del asa del hipogloso, fácilmente identificable, que debe respetarse en la medida de lo posible. La disección de este músculo es la clave de la exposición. Su sección ha de ser progresiva y cuidadosa, ya que está en íntimo contacto con la cápsula quirúrgica del tiroides. Si quedaran fibras adheridas a la superficie glandular, no hallaríamos el plano de disección tiroidea. Si profundizáramos un poco, lesionaríamos las abundantes y frágiles venas de la red superficial, enormemente dilatadas a veces. Este despegamiento capital por el plano exacto extracapsular es, en general, fácil, pero puede ser muy laborioso si el bocio ha crecido rápidamente, por adherencias neoplásicas o inflamatorias.

8.- Vena tiroidea media. La exposición, disección y ligadura de la vena tiroidea media entraña el primer riesgo del tiempo visceral. Al traccionar suavemente mediante el separador del Gil y Vernet del vientre esternal del esternocleidomastoideo hacia afuera, se expone el borde externo del lóbulo tiroideo y el paquete vasculonervioso del cuello, en la zona donde habíamos comenzado la sección del esternotiroideo. Allí aparece, si existe, la o las venas tiroideas medias. Esta vena de corto trayecto, a veces muy gruesa y fácilmente desgarrable, debe ser inmediatamente seccionada y ligada como paso previo de cualquier otra maniobra exploratoria o quirúrgica.

Tras el control de la vena tiroidea media, se realiza la exploración-disección de la extensión torácica del bocio, si la hubiera, por el plano precapsular. Se perfila su contorno

con el dedo índice y a la vez que se disecciona mediante maniobras suaves de las estructuras mediastínicas, se realiza el diagnóstico topográfico peroperatorio. Se objetiva su volumen, posibles masas calcificadas intratumorales, situación pre (lo normal) o retrovascular, adherencias laxas o firmes, uni o bilateralidad, valorando si es posible su exteriorización por vía cervical (la gran mayoría) o es preciso añadir algún gesto para ampliar la vía de abordaje (la excepción).

9.- Desinserción del haz esternal del músculo ECM. Esta maniobra, que se utiliza en voluminosos bocios cervicales o si existiera prolongación mediastínica, brinda un cómodo acceso al mediastino superior y ha evitado desde que la practicamos bastantes esternotomías. Mediante la desinserción del esternocleidomastoideo, que algunas veces practicamos bilateralmente si fuera preciso, logramos un excelente campo en la gotiera tiroidea lateral, así como una vía favorable para el mediastino superior. El cabo tendinoso se reinserta al final mediante puntos de ácido poliglicólico nº 1, con excelentes resultados estéticos.

10.- Disección del pedículo superior. La arteria y venas tiroideas superiores son individualmente divididas y ligadas. Para su disección se coloca un separador de Gil y Vernet o mejor, de Farabeuf, de forma que recoja el cabo superior del músculo esternotiroides y con una suave tracción hacia arriba y afuera se expone correctamente el pedículo superior. A su vez, el ayudante, mientras mediante un separador del Gil y Vernet se separa hacia afuera el vientre muscular del esternocleidomastoideo, efectúa una contracción del lóbulo hacia abajo.

Aunque rara vez logramos identificar la rama externa del nervio laríngeo superior, procuramos siempre ligar los vasos cerca de la superficie del tiroides, cuando el tronco común ya se ha dividido en sus ramas terminales, por lo que la morbilidad de este nervio es escasa.

11.- Abordaje del hilio de la arteria tiroidea inferior. El ayudante tracciona del lóbulo hacia la línea media, apoyándose en la superficie glandular con una gasa. Con ello se tracciona del área avascular y fino tejido areolar que llena la gotiera lateral entre el borde del lóbulo y la arteria carótida. Con tijeras finas (tijeras de Satinsky) se inicia la disección y se identifica la arteria tiroidea inferior, punto clave para la localización del recurrente, que identificamos sistemáticamente y de las glándulas paratiroides.

El recurrente se puede palpar como un cordón bien diferenciado, de trayecto ascendente a la laringe, entre pared traqueal y región posterolateral del lóbulo, pero donde se ha de buscar es en el triángulo de Lahey, cuyos lados están formados por el tronco de la arteria tiroidea inferior, la tráquea y la arteria carótida. Identificado, estaremos seguros de no lesionarlo. No utilizamos electrocoagulación a menos de 3 mm. del nervio.

Las glándulas paratiroides se identifican como unas estructuras de color pardo o amarillo gamuza, adosadas a la superficie glandular, que disecamos cuidadosamente con su pedículo vascular.

Las ramas de la arteria tiroidea inferior son ligadas a la altura de la superficie tiroidea (ultraligaduras), para asegurar la vascularización paratiroidea. Ante cualquier hemorragia en esta zona, procedemos a compresión y disección cuidadosa, estando seguros de lo que se liga o se pinza, para evitar la lesión recurrente iatrogénica. Protocolizamos en la hoja operatoria la relación variable entre el nervio recurrente y las ramas de la arteria tiroidea inferior, así como sus posibles desplazamientos por la porción intratorácica del bocio o el tubérculo de Zukerkandl, sus frecuentes divisiones y la no recurrencia. Seccionamos entonces los ligamentos laterales de Grüber o Parry, controlando siempre el nervio recurrente, y liberamos completamente los anclajes laterales del lóbulo, con lo que ya se puede exteriorizar sin riesgo la porción mediastínica si no lo hubiéramos hecho antes. Excepcionalmente hemos de recurrir a seccionar el istmo.

Caso de necesitar esternotomía o desinserción del esternocleidomastoideo, la practicamos antes de abordar el pedículo de la arteria tiroidea inferior, con lo que se favorecen todas las maniobras descritas por mejor movilización medial del bocio.

12.- Ligadura de las venas tiroideas inferiores. Tras ligar estas venas, que pueden estar muy engrosadas, aunque poco ingurgitadas a estas alturas por ligadura previa de los vasos arteriales, se disecciona el bocio de la cara anterior de la tráquea, donde hay que poner especial énfasis en la hemostasia de los vasos perforantes traqueales, que en algún caso han sido origen, en nuestra experiencia, de hematomas compresivos.

13.- Hemitiroidectomía o gesto bilateral. Si la exploración del otro lóbulo peroperatoria es normal, coincidiendo con el diagnóstico previo, se practica istmectomía seguida de sutura hemostática con ácido poliglicólico 3/0.

Si la disección quirúrgica se ha de aplicar al otro lóbulo, se procederá metodológicamente según la pauta descrita.

Tras extirpar la pieza, ésta se abre y se envía cualquier fragmento sospechoso para un examen anatomopatológico extemporáneo.

14.- **Implante de paratiroides.** Todo tejido sospechoso de ser glándula paratiroides que se hubiera extirpado se introduce en suero fisiológico. Si flota, suele tratarse de grasa; si se hunde, es más probable que sea tejido paratiroideo. Se secciona un fragmento de la supuesta glándula y se envía para examen anatomopatológico peroperatorio. Caso de confirmar se histológicamente que se trata de paratiroides, se troceará el resto que habíamos conservado en porciones de aproximadamente un milímetro cúbico, que se implantarán en un músculo, preferentemente el esternocleidomastoideo.

Este gesto reviste su máxima importancia en bocios bilaterales voluminosos, en los que la integridad anatómica y funcional de estos pequeños órganos sea dudosa.

15.- **Hemostasia final: hiperpresión.** Tras finalizar el tiempo visceral, solicitamos del anestesista un minuto de hiperpresión pulmonar, que se transmite a la red venosa cervical y permite detectar y hemostasiar pequeños o grandes vasos que no sangraban.

16.- **Drenajes.** Colocamos uno o dos drenajes tubulares multiperforados aspirativos, tipo Redó n: uno en la región cervical y otro en la celda mediastínica.

17.- **Cierre de las incisiones.** Procedemos con meticulosidad a la reconstrucción esmerada de la herida, procurando adaptar perfectamente los labios de la misma, para lo que previamente habíamos tomado referencias en la piel, empleando un material de sutura muy fino: 5/0, que se retira precozmente.

Tras abrir la válvula de la almohada neumática, la cabeza se flexiona lo suficiente para poder aproximar sin tensión los cabos musculares de los pretiroideos, que se suturan con ácido poliglicólico 3/0. A veces, el plano del esternotiroideo prácticamente ha desaparecido por la distensión y es imposible reconstruirlo.

El músculo cutáneo del cuello, con la aponeurosis cervical superficial y el tejido celular subcutáneo se suturan con puntos de nudo invertido de catgut 4/0.

Por último, la piel se aproxima herméticamente con seda revestida -seda monofilamento- 5/0. Estos puntos se retiran a las 24 (la mitad) y 48 h. (la otra mitad) con lo que el resultado estético es muy favorable. Aseguramos la perfecta unión de los bordes cutáneos colocando tiritas de aproximación estériles, que se mantienen durante dos o tres días más.

Estos fundamentos técnicos, que hay que aplicar a cada caso según el diagnóstico preoperatorio y los hallazgos peroperatorios, determinan cuatro tipos de intervenciones en la cirugía del NTFA, en función de la cantidad de tejido extirpado y las paratiroides y recurrentes sometidos a riesgo:

- **Nodulectomía:** extirpación de un nódulo superficial, generalmente ístmico, sin exponer ningún recurrente ni paratiroides.

- **Hemitiroidectomía:** extirpación de un lóbulo tiroideo, con mayor o menor porción del istmo y/o pirámide, que expone a riesgo un recurrente y dos paratiroides.

- **Tiroidectomía subtotal:** extirpación de un lóbulo tiroideo, con lobectomía subtotal del otro o bien lobectomía subtotal bilateral. De cualquier forma, expone a riesgo los dos recurrentes y las cuatro paratiroides, ya que cuando dejamos un fragmento de tiroides lo hacemos sobre el polo superior (arteria tiroidea superior) y no sobre el triángulo de Lahey (arteria tiroidea inferior), como hacen otros autores. Actuamos así porque, si hay recidiva, el riesgo para el recurrente y paratiroides es mucho menor.

- **Tiroidectomía total:** extirpación de toda la glándula, expone a riesgo los dos recurrentes y las cuatro paratiroides.

2.4. CONTROLES POSTOPERATORIOS

En el inmediato postoperatorio, además de los controles habituales de todo tipo de cirugía, prestamos especial atención a la evolución de la herida operatoria, al débito por el drenaje de Redon, y a la posible aparición de las tres grandes complicaciones de la cirugía tiroidea: hematomas sofocantes y no sofocantes, lesión de los nervios laríngeos y tetania.

Habitualmente los enfermos son dados de alta el quinto día del postoperatorio, no sin antes haber practicado una laringoscopia indirecta.

2.4.1. ESTUDIO DE LA MORBILIDAD RECURRENCIAL

A todos los pacientes se les practica, como hemos ya dicho, antes de la intervención, una laringoscopia indirecta previa por el servicio de O.R.L.

A todos los enfermos tiroidectomizados se les repite esta exploración sistemáticamente, con preferencia al 5º día, antes de su alta clínica o bien tras el primer control de consultas externas, con independencia de presentar o no disfonía. Si esta laringoscopia indirecta fuera normal, no se requiere más seguimiento. Pero, ante cualquier alteración, como disfonía, paresia o parálisis, se practican aproximadamente exámenes laringoscópicos al 1º, 3º y 6º mes y al año por el servicio de ORL. Excepcionalmente realizamos controles más allá del año.

De acuerdo con GONZÁLEZ MORÁN ⁽¹²⁷⁾, definimos como parálisis recurrencial la inmovilidad absoluta de una cuerda vocal. Consideramos como paresia recurrencial la disminución o retardo de la movilidad de una cuerda vocal, sea en abducción o en aducción. Interpretamos como parálisis del nervio laríngeo externo, la flaccidez y pérdida de tensión de una cuerda vocal, que no llega a afrontarse perfectamente con la opuesta, presentando entonces la glotis un aspecto asimétrico. Estimamos “precoz” la parálisis o paresia que aparece en el inmediato postoperatorio y “tardía”, cuando han pasado más de 72 horas. “Transitoria” es aquella que se recupera y “definitiva”, la que no se ha resuelto a los tres años.

2.4.2. ESTUDIO, SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA MORBILIDAD PARATIROIDEA.

Definimos el HIOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO, de acuerdo con GOUILLAT y cols. ⁽¹³⁰⁾ como la presencia de una hipocalcemia $< 7,5$ mg/L y/o signos de hiperexcitabilidad neuromuscular indiscutibles.

Si bien no negamos el indiscutible interés de la división clínica de la tetania en manifiesta o latente ^(4, 34, 281), difícilmente podemos encontrar una situación postoperatoria básica en la que esta tipificación pueda objetivarse, ya que sistemáticamente practicamos calcemias diarias en todos los casos de gestos bilaterales (tiroidectomía total o subtotal), además del control clínico constante por parte del personal de enfermería de los signos de hiperexcitabilidad neuromuscular. Ante una hipocalcemia administramos calcio oral o intravenoso, en dependencia de los signos y síntomas clínicos y las cifras analíticas. Así, nunca hemos observado una tetania clínica tras la cirugía, aunque sí importantes descensos de la calcemia, que hemos ido corrigiendo con aportes generosos de calcio intravenoso. Por ello, preferimos hablar de **hipoparatiroidismo precoz** o tetania posttiroidectomía ⁽⁴⁾. En orden a diferenciar su gravedad clínica, hemos hallado un paralelismo entre el hallazgo de un signo de Trousseau (+) y las hipocalcemias más graves. Las parestesias y el signo de Chvostek son más inespecíficos y los hemos observado en pacientes sin hipocalcemia.

En los casos que hubo hipoparatiroidismo postoperatorio precoz, se realiza una encuesta en policlínica, buscando los siguientes signos y síntomas:

- Sensación de enfermedad.
- Parestesias.
- Espasmos carpopedales.
- Trousseau.
- Hiperexcitabilidad neuromuscular.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Convulsiones epileptiformes.

- Alteraciones de piel, cabello, dientes o uñas.

- Cataratas.

En estos casos, sí que encontramos tetanias latentes y clínicas o manifiestas. Los controles analíticos de calcemia los realizamos con una periodicidad mensual el primer semestre, bimensual el segundo semestre y trimestral a partir del año, si persistieran hipocalcemias importantes (< 7 mg./l.). También determinamos a la vez, fósforo y magnesio.

El objetivo es lograr unas calcemias >8 mg./l. Para ello utilizamos, como tratamiento, calcio oral en forma de pastillas hidrosolubles en las formas menos graves y gluconato cálcico intravenoso en las más graves. La vitamina D a dosis de ataque de 200.000-400.000 U.I., la administramos, junto con el calcio, en preparados comerciales que los asocian, para favorecer un correcto tratamiento al enfermo.

Insistimos en una dieta pobre en fosfatos, proscribiendo la leche, ya que además de hacer perder calcio, por su alto contenido en fosfatos, favorece la nefrolitiasis.

2.5. CONTROLES POSTHOSPITALARIOS

El seguimiento posthospitalario de los pacientes ha sido realizado en nuestras Consultas externas al mes de la intervención, a los tres y a los seis meses de la misma y, luego, una vez cada año.

En la visita se controla el resultado estético de la herida operatoria, los eventuales síntomas y signos de hipotiroidismo o recidiva del hipertiroidismo, el estado de la voz y las posibles manifestaciones de hiperexcitabilidad neuromuscular.

Al mes de la intervención se practica una escintilografía tiroidea de control y determinaciones hormonales de T₃, T₄, FT₄ y TSH. Posteriormente, hasta el primer año,

sólo son precisas las pruebas funcionales. A partir de entonces, las pruebas que se repiten una vez al año, con objeto de conocer de forma precisa el resultado de la intervención, despistar posibles recidivas bociosas o recurrencias de una tirotoxicosis, y ajustar las dosis de la opoterapia sustitutiva o frenadora en caso de que ésta fuera administrada.

En los pacientes con lesión de los nervios laríngeos en el inmediato postoperatorio, se efectuaba periódicamente una laringoscopia indirecta hasta conocer el resultado final del problema.

Si bien la frecuencia de los controles ambulatorios ha sido habitualmente la mencionada, la evolución propia de cada paciente obliga, como es obvio, a modificar la distribución de aquellos.

3. RECOGIDA DE DATOS.

A lo largo de los 27 años que recoge esta tesis, han ido introduciéndose pequeños cambios en la metodología diagnóstica y terapéutica, a tenor de las nuevas pautas que se han establecido en el Servicio con base en las orientaciones de la literatura médica internacional, la propia experiencia y las técnicas diagnósticas que han ido implantándose en los Servicios Centrales de nuestro Hospital. Pero fuera de este contexto dinámico y evolutivo, una historia clínica esmerada y una ficha específica de bocio ya comentada, no faltan. Todo ello se debe, en gran medida, a la especial polarización de nuestro maestro, Prof. González, hacia la cirugía de la glándula tiroides, así como al perseverante esfuerzo del Dr. Raúl Abusada, en la organización, control, actualización y seguimiento de las tiroidopatías quirúrgicas intervenidas en el Servicio, en íntima colaboración con el Dr. Félix Lamata.

3.1. LA FICHA INFORMATICA DE BOCIO.

En 1984, tras la llegada de los primeros microordenadores MacIntosh® al servicio y con ocasión de la tesis doctoral del Dr. Lamata ⁽¹³⁷⁾ se inició la confección de un banco de datos informático de la cirugía tiroidea. Este es el protocolo actual de la ficha de cada paciente, confeccionada para el programa **StatView 4.1®** ¹:

Tipos de datos:

Existen tres tipos de datos:

- 1.- Nombre y apellidos, sin utilidad estadística. Localizan al paciente.
- 2.- Datos numéricos (variables cuantitativas).
- 3.- Datos de categorías (variables cualitativas).

Filiación:

- Apellidos y nombre.
- Nº Historia.
- Sexo: Varón o mujer.
- Edad (Referida al momento de la intervención).

¹ StatView 4.1®, es marca registrada TM de **BrainPower**

Antecedentes:

1.- Antecedentes familiares:

- Bocio en cosanguíneos.
- “Endemia familiar bociosa”.
- Cáncer de tiroides.

2.- Antecedentes personales:

2.1. Cervicales: (señalando la fecha del dato, en años).

- Tiroidectomía previa.
- Radioterapia previa.
- Radioisotopoterapia.

2.2. Torácicos:

- Alteraciones de la caja torácica (cifoescoliosis, enfisema...).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis...

2.3. Diabetes asociada al bocio:

- Moderada (tratamiento dietético o con antidiabéticos orales)
- Grave (tratamiento con insulina).

Clínica:

I) SÍNDROME TUMORAL CERVICAL:

- Años de evolución del bocio.

- Características exploratorias del bocio:

1. Un único nódulo.
2. Multinodular.
3. Nódulo único duro.
4. “Tumor de cuello”: consistencia dura y fijación a estructuras.

5. Bocio difuso.
6. No se palpa nada anormal: no bocio.

- Crecimiento reciente: en los últimos tres meses: sí o no.

- Adenopatías sospechosas laterocervicales: sí o no.

II) SÍNDROME COMPRESIVO:

- Disnea:

1. Disnea moderada (a medianos esfuerzos).
2. Disnea grave o severa (a pequeños esfuerzos) u ortopnea.
3. Crisis asfícticas (nocturnas) y o Ingreso hospitalario urgente.
4. No disnea.

- Disfonía: sí o no.

- Disfagia: sí o no.

- Dolor (cervical bajo o torácico alto): sí o no.

- S.V.C.S. (Síndrome de vena cava superior):

1. Turgescencia yugular, Cianosis y edema faciales y en esclavina.
2. Circulación colateral cervicotorácica.
3. No S.V.C.S.

Diagnóstico:

I). DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO:

- Estenosis traqueal: sí o no.
- Escoliosis traqueal: sí o no.
- Calcificaciones: sí o no.

II) EXPLORACIÓN FUNCIONAL TIROIDEA:

Normo, hiper o hipofunción.: valores de T3, T4, FT4 y TSH

- Si hubo hiperfunción, lo fue a expensas de: T3, T4 o ambas
- La TSH estaba: Normal, Alta o Baja

III) GAMMAGRÁFICO-FUNCIONAL:

1. GAMMAGRAFÍA “NORMAL”. (Bocio difuso normofuncional - normofunción tiroidea).
2. BOCIO NODULAR FRÍO. (Defecto único de captación - normofunción tiroidea).
3. BOCIO MULTINODULAR FRÍO. (Dos o más defectos de captación - normofunción tiroidea).
4. BOCIO DIFUSO NORMOFUNCIONAL. (Hiper captación difusa - normofunción tiroidea).
5. ENFERMEDAD DE BASEDOW. (Hiper captación difusa - hiperfunción tiroidea).
6. BOCIO MULTINODULAR BASEDOWIFICADO. (Nódulos fríos sobre fondo caliente - hiperfunción tiroidea).
7. ADENOMA TÓXICO Y/O NÓDULO HIPERCAPTANTE. (Foco único de hiper captación, a veces hiperfunción tiroidea).

8. BOCIO MULTINODULAR TÓXICO. (Dos o más nódulos calientes - hiperfunción tiroidea).
9. 9 SÍNDROME DE MARINE-LENHART. (Nódulos calientes sobre fondo caliente - hiperfunción tiroidea).

- En caso de Basedow o Adenoma Tóxico: ¿Hubo nódulo frío asociado?

- En caso de adenoma tóxico, ¿presentaba degeneración quística central?

- En caso de adenoma tóxico, ¿en qué estadio evolutivo se encontraba?

- I
- II
- III
- IV

IV) ECOGRAFIA:

1. Nódulo único sólido.
2. Nódulo único quístico.
3. Nódulo único sólido-quístico.
4. Dos o más nódulos sólidos.
5. Dos o más nódulos quísticos.
6. Dos o más nódulos sólido-quísticos.
7. Bocio difuso (sin nódulos).

V) LARINGOSCOPIA PREOPERATORIA:

- Normal.
- Paresia de cuerda derecha o izquierda.
- Parálisis de cuerda derecha o izquierda.
- Afectación bilateral, sea parálisis o paresia.

VI) PUNCIÓN-BIOPSIA:

- Benigna.
- Maligna.
- Dudosa.

VII) ANATOMÍA PATOLÓGICA (Clasificación de Ackerman ⁽⁵⁾):

1. Cáncer.
2. Tiroiditis.
3. Parasitosis.
4. Hiperplasia difusa (Basedow).
5. Hiperplasia nodular con o sin hipertiroidismo.

VII) LABORATORIO: Valores preoperatorios y de 2º, 5º día, mes y año:

- Calcio total.
- Calcio iónico.
- Fósforo.
- Magnesio
- Tiroglobulina.
- Parathormona.
- Tirocalcitonina.

Tratamiento quirúrgico:**I) INDICACIÓN OPERATORIA**

1. Indicación absoluta si NTFA.
2. Por hipertiroidismo no controlado con Tto. médico en el Basedow.
3. Por hipertiroidismo (Basedow) y embarazo.
4. Por hipertiroidismo severo y / o cardiotireosis.
5. Por “nódulo frío”.
6. Por sospecha de malignidad.
7. Por síntomas compresivos.
8. Otras (estética...).

- Año de la intervención.

II) VÍA DE ABORDAJE:

1. Cervicotomía simple.
2. Sección o desinserción del esternocleidomastoideo.
3. Esternotomía vertical o yugulotomía.

III) TIPO DE INTERVENCIÓN (GESTO QUIRÚRGICO):

1. Nodulectomías.
2. Exéresis parciales o atípicas (cánceres extracapsulares).
3. Hemitiroidectomías, o lobectomías más istmectomía.
4. Tiroidectomía subtotal.
5. Tiroidectomía total.
6. Totalización de tiroidectomía.

- Biopsia peroperatoria: Benigna, maligna, dudosa o no se hizo.

IV) HALLAZGOS OPERATORIOS ANATÓMICOS:

- Paratiroides: nº respetadas. Si el cirujano refiere su lesión en la hoja operatoria o si es un hallazgo A.P. en el estudio de la pieza.
- Relación recurrente / arteria tiroidea inferior: delante, entre las ramas, detrás. Ausencia de arteria tiroidea inferior o no recurrente (dcho.).
- Nº de ramas del recurrente.

V) HALLAZGOS OPERATORIOS QUIRÚRGICOS:

- Peso.
- Nódulos: uno, dos, tres o más, o bien, sin nódulos: difuso.
- Tipo de nódulos: sólido, quístico o sólido-quístico.
- Tipo de quistes:
 - Pequeño: representa menos de la mitad del lóbulo.
 - Sangre o restos hemáticos con otras lesiones.
 - Quiste total: representa todo o casi todo el lóbulo.
 - Hematocele total.
- Prolongación mediastínica del bocio:
 1. Bocio cervical.
 2. Tireoptosis: localización retroclavicular o retroesternal, que no alcanza dos traveses de dedo permanentes en situación intratorácica.
 3. Bocio cérvico-mediastínico: localización retroesternal, que tiene dos traveses de dedo permanentes en situación intratorácica.

VI) ACCIDENTES PEROPERATORIOS / REANIMACIÓN:

- Lesión recurrencial, vascular (yugular, carótida...), traqueal, esofágica, abertura pleural, accidentes cardiorrespiratorios.
- U.C.I., traqueotomía o intubación prolongada.

Postoperatorio:

- Días totales del ingreso.
- Días del postoperatorio.
- Radón. (Cantidad en cc.).

I) MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA (HASTA EL MES):

- ¿Existe disfonía?: Incapacitante o no, cansancio de la voz...
- Recurrente. Laringoscopia al 5º día: Normal, paresia, parálisis o afectación bilateral.
- Hematoma: Hematoma Sofocante o compresivo o hematoma no sofocante.
- Infección de herida operatoria: de cervicotomía o de esternotomía.

- Signos o síntomas de hiperexcitabilidad neuromuscular precoces, con o sin hipocalcemia (calcio total <7,5 mg/dl o iónico <1):

- Parestesias ligeras o de escasa duración (un día).
 - Parestesias molestas o de mayor duración (varios días).
 - Signo de Trousseau (+).
 - Crisis de tetania (espasmos carpopedales espontáneos).
- ¿Fue necesario tratamiento cálcico?: oral, intravenosos o no.
- Estudio funcional tiroideo al mes.

II) RESULTADOS A LARGO PLAZO (SECUELAS AL AÑO):

- ¿Existe disfonía?: Incapacitante o no, cansancio de la voz...
- Laringoscopia al año (sólo en aquellas laringoscopias patológicas): Normal, paresia, parálisis o afectación bilateral.
- Signos de hiperexcitabilidad neuromuscular al año, con o sin hipocalcemia: parestesias, Trousseau o tetania.
- Si es necesario mantener el aporte exógeno de calcio: oral, intravenoso, asociado o no a Vitamina D.
- Patología de la cicatriz:
- Inestética (engrosada, muy visible...).
 - Patológica (queloide, retráctil...).
- Estudio funcional tiroideo al año.
- Tratamiento hormonal postoperatorio: frenador o sustitutivo y años.

- Evolución de la función tiroidea:

1. Eutiroidismo.
2. Recidiva del hipertiroidismo.
3. Hipotiroidismo.

- Recidivas neoplásicas y no neoplásicas:

1. Nódulo o nódulos frío/s.
2. Nódulo o nódulos hiperfuncional/es.
3. Recidiva de Basedow.
4. Cáncer locorregional.
5. Metástasis de C.A.
6. Cáncer locorregional + metástasis de C.A.
7. No recidiva.

- Años transcurridos desde la intervención.

- Reintervención:

1. Por hematoma sofocante.
2. Por recidiva de nódulo o nódulos frío/s.
3. Por recidiva de nódulo o nódulos hiperfuncional/es.
4. Por recidiva de Basedow.
5. Por recidiva locorregional de C.A.
6. Para totalizar la tiroidectomía tras conocer A.P. (Cáncer).
7. No reintervención.

- Seguimiento:

- Perdidos de vista. Número de años tras la intervención.
- Fallecidos. Número de años tras la intervención.
- Alta definitiva. Años tras la intervención.
- Siguen controlados en policlínica. Número de años.

SOLO PARA BOCIOS CERVICOMEDIASTÍNICOS

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO (Sombra en mediastino superior):

1. Sombra en mediastino superior unilateral (forma de “maza”).
2. Sombra en mediastino superior central y pequeña: en “cáliz”.
3. Sombra bilateral y grande (en “copa de champagne”).

DIAGNÓSTICO GAMMAGRÁFICO (Captación gammagráfica):

1. Si existió una prolongación torácica visible.
2. Si hubo “amputación” del polo inferior de un lóbulo tiroideo.
3. Si no hubo ninguna imagen de la prolongación torácica.

TIPO DE BOCIO CERVICOMEDIASTÍNICO: Prolongación endotorácica de más de dos traveses de dedo (= 4 cms):

- Plano sagital: Anterior, posterior o cabalgante.
- Plano coronal: Dcho., izdo. o bilateral o de migración cruzada.
- Plano frontal: De primer grado (cayado aórtico); de segundo grado (bifurcación traqueal); de tercer grado (diafragma).

SOLO PARA CANCER:

Tipo de cáncer:

1. Cáncer papilar.
2. Cáncer folicular (C.A. de Hürtle).
3. Cáncer medular.
4. Cáncer anaplásico.
5. Otros: Sarcomas, linfomas...

Tratamientos asociados:

- Radioterapia.
- Quimioterapia.
- Radioisotópico.

Clasificación TNM:

T (tumor): Oculto, Intra o Extratiroideo.

N (metástasis linfáticas).

M (metástasis a distancia).

4. MEDIOS TÉCNICOS DE TRABAJO.

Este trabajo se ha llevado a cabo utilizando un microordenador **Macintosh**² **LC 475**. La impresión se ha realizado mediante la **StyleWriter 1200**³. El tipo de letra elegido es la **Times. Mac Write Pro**⁴ ha sido el procesador de textos. **Mac Draw Pro**⁵, los programas de diseño y **StatView 4.1**⁶, el de estadística. Para el diseño de gráficos se ha utilizado el programa **CA-Cricket Graph III**⁷

La digitalización de imágenes gammagráficas se ha realizado mediante el Scanner **Agfa-Focus 600 GS**⁸, con el programa **Mac-View Plus**⁹ y un microordenador **Power Mac 8500**¹⁰.

² Macintosh[®] es marca registrada[™] de **Apple Computer**.

³ Style Writer 1200[®] es marca registrada[™] de **Apple Computer**.

⁴ Mac Write Pro[®] es marca registrada[™] de **Claris**.

⁵ Mac Draw Pro[®] es marca registrada[™] de **Claris**.

⁶ StatView 4.1[®], es marca registrada[™] de **BrainPower**.

⁷ **CA-Cricket Graph III**[®] es marca registrada de **Computer Associates International**.

⁸ Agfa-Focus[®], es marca registrada[™] de **Agfa Gevaert**.

⁹ Agfa-Focus[®] es marca registrada[™] de **Agfa Gevaert**.

¹⁰ Macintosh[®] es marca registrada[™] de **Apple Computer**.

5. MÉTODO ESTADÍSTICO

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: SÍNTESIS DE DATOS Y PRESENTACIÓN DE LOS MISMOS (55, 177, 213, 228, 241, 305, 313, 317)

Para los valores cuantitativos hemos calculado las **medidas de tendencia central** (media y mediana), las **medidas de dispersión** (desviación estándar, error estándar de la media y varianza). Hemos calculado también las **medidas de posición** (cuantiles, en gráficos: “box plot”). Por último, hemos hallado el mínimo, máximo y número de valores.

Los resultados obtenidos se expresarán habitualmente con un intervalo de confianza del 95% para el valor de la media.

Hemos distribuido sus frecuencias en un número de clases ~ 10.

Los datos se representan por medio de tablas y gráficos. Entre éstos, hemos utilizado preferentemente los **histogramas** y **diagramas** (de caja, para los percentiles; de nube de puntos, para expresar la dispersión y de barras o líneas para expresar la tendencia central). Los resultados obtenidos se reflejarán habitualmente en el gráfico como la media más menos una desviación estándar, bien con su error estándar o bien con un intervalo de confianza del 95% para el valor de la media.

Representaremos la curva de la distribución de datos de las series sobre los histogramas de frecuencias.

En la valoración de los métodos diagnósticos, hemos calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia diagnóstica de cada uno de ellos con arreglo a las siguientes fórmulas:

- Sensibilidad = $VP / (VP + FN)$.
- Especificidad = $VN / (VN + FP)$.
- Valor Predictivo Positivo = $VP / (VP + FP)$.
- Valor Predictivo Negativo = $VN / (VN + FN)$.
- Eficacia Diagnóstica = $(VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$.

VP = Verdaderos Positivos.

VN = Verdaderos Negativos.

FP = Falsos Positivos.

FN = Falsos Negativos.

5.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL: TEST DE CONTRASTE DE HIPÓTESIS (MEDIAS Y PROPORCIONES) (55, 177, 213, 228, 241, 305, 313, 317)

La elección del test estadístico se ha hecho siguiendo los criterios de DAHAN y CAULIN ⁽⁶⁷⁾.

- Para las variables cualitativas:

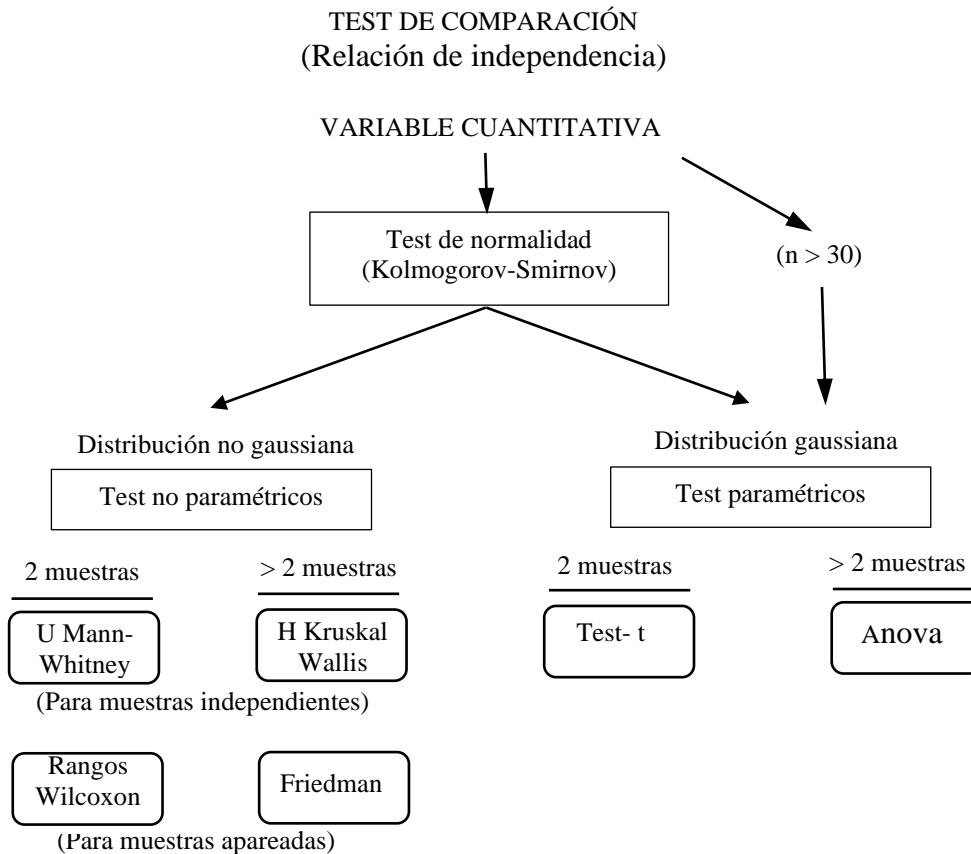
- test “ χ^2 ”.

- tablas de contingencia.

Con tamaño de muestreo pequeños <200 , aplicamos una corrección de continuidad (corrección de Yates) ⁽³¹³⁾.

Los niveles de significación que asumimos será n los mismos que a continuación detallaremos en el test “t”.

- Para las variables cuantitativas:



A) Comparación de dos medias.

• Si los datos siguen una distribución normal, aplicamos un test “t”. Para ello, si el número de casos fuera menor de 30, previamente hemos realizado una prueba de Kolmogorov-Smirnov, como test de bondad de ajuste ⁽³¹⁷⁾. Se admite que para $n > 30$, las medias de las muestras de “n” individuos están distribuidas normalmente alrededor de la verdadera media poblacional ^(55, 177, 317) y el test “t” es riguroso para grandes muestras, considerándose, además, como un test «robusto» ⁽²²⁸⁾, que permite cierta elasticidad, pudiéndose aplicar en la mayoría de los casos ⁽⁵⁵⁾ aunque la conformación a una curva normal sea sólo aproximada.

Hemos utilizado el test “t” no apareado, de dos colas.

Hemos asumido como nivel de significación $\alpha = 0,05$, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las ciencias biomédicas ^(55, 177, 213, 228, 241, 305, 313, 317), porque conjuga los riesgos antagónicos α y β .

Consideramos, para los valores de probabilidad “p”, para pruebas de dos colas, como:

- Estadísticamente significativos, si $p < 0,05$.
- Muy significativos, si $p < 0,01$.

B) Comparación de tres o más medias:

- Si los datos se ajustan a una distribución normal: Análisis de la varianza, empleando los test de Fisher PLSD y de Bonferroni-Dunnet. Test “F”, con uno, dos o tres factores (multifactorial).

El tratamiento estadístico se ha llevado a cabo mediante el paquete estadístico **StatView 4.1[®]**.

6. ESTILO

La redacción y confección de la presente tesis se ha hecho siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología ⁽⁶⁰⁾.

7. BIBLIOGRAFIA

La búsqueda bibliográfica electrónica de los últimos 10 años se llevó a cabo por medio de un CD-ROM sobre la base de datos del *Index Medicus*. Las palabras-clave utilizadas han sido: “endemic goiter”, “nodular goiter” y “non-toxic nodular goiter”. Posteriores búsquedas se realizaron a través de las citas de los artículos obtenidos.

Para las citas bibliográficas se ha utilizado el formato adoptado por la United States National Library of Medicine, utilizada en el *Index Medicus*, con el estilo de Vancouver, tercera edición ⁽²⁶⁸⁾. Las abreviaturas de las revistas son también las usadas en dicho repertorio.

RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

1. EPIDEMIOLOGÍA

1.1. FRECUENCIA

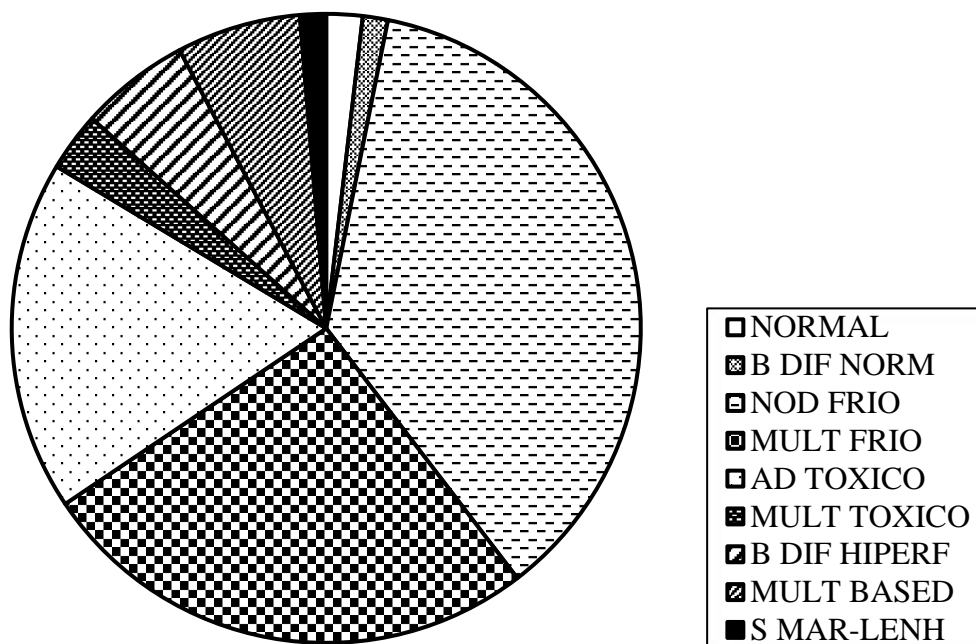
Frequency Distribution for GAMMA

	Count	Percent
NORMAL	43	1,86
B DIF NORM	30	1,29
NOD FRIO	845	36,45
MULT FRIO	602	25,97
AD TOXICO	418	18,03
MULT TOXICO	70	3,02
B DIF HIPERF	131	5,65
MULT BASED	148	6,38
S MAR-LENH	31	1,34
Total	2318	100,00

En el periodo de tiempo comprendido entre Abril de 1967 y Diciembre de 1994 se han intervenido en el Servicio de Cirugía "B" del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza 2318 pacientes por diversas patologías tiroideas, con los resultados que vemos en la tabla de distribución de frecuencias. Observamos que la tiroidopatía más frecuente en nuestra serie es el nódulo frío, con un 36,5% del total de casos, seguido por el bocio multinodular frío que alcanza una frecuencia del 26%. El bocio multinodular basedowificado se presentó en el 6,4% de nuestros pacientes.

En el diagrama de sectores siguiente se recogen gráficamente estos

Pie Chart for GAMMA



1.2. SEXO:

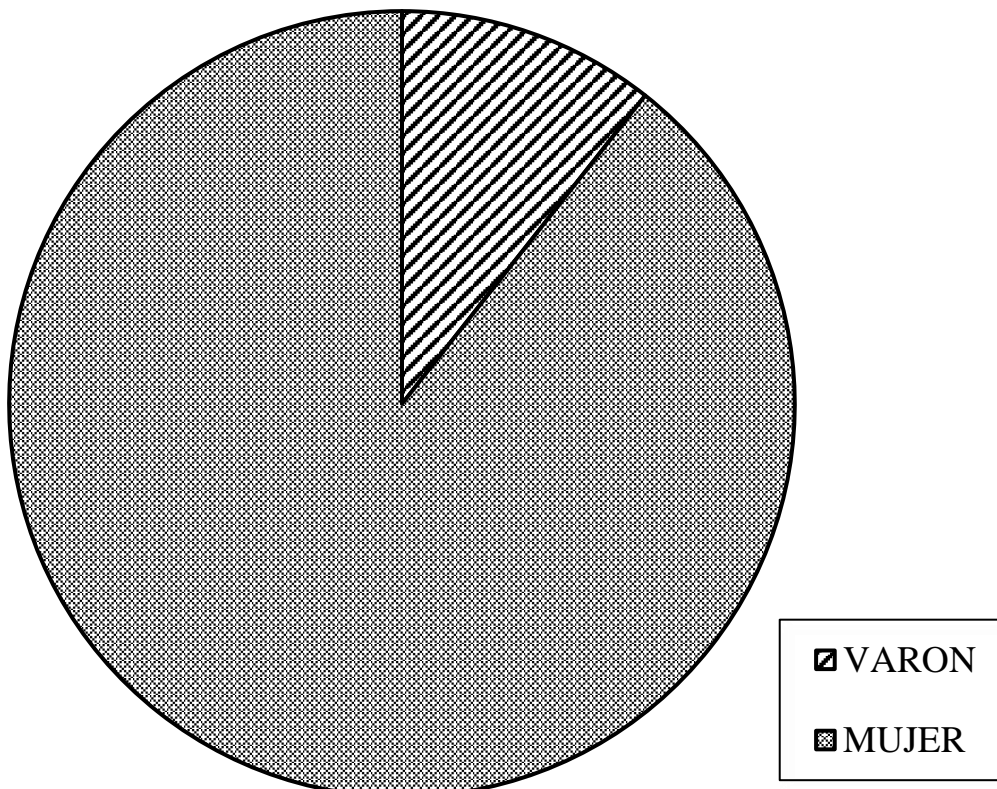
Los estudios gammagráficos realizados en nuestra serie de tiroidopatías, con patrón de “bocio multinodular frío” mostraron esta distribución de frecuencias por sexo: 10,6% varones y 89,4% mujeres.

Frequency Distribution for SEXO

	Count	Percent
VARON	64	10,63
MUJER	538	89,37
Total	602	100,00

Vemos la tabla y el gráfico de sectores:

Pie Chart for SEXO



1.3. EDAD:

Vemos la tabla resumen de la estadística descriptiva de nuestra casuística con respecto a la edad, que refleja una edad media en el momento de la intervención de 51,5 años, con un mínimo de 15 y un máximo de 91 años.

Descriptive Statistics

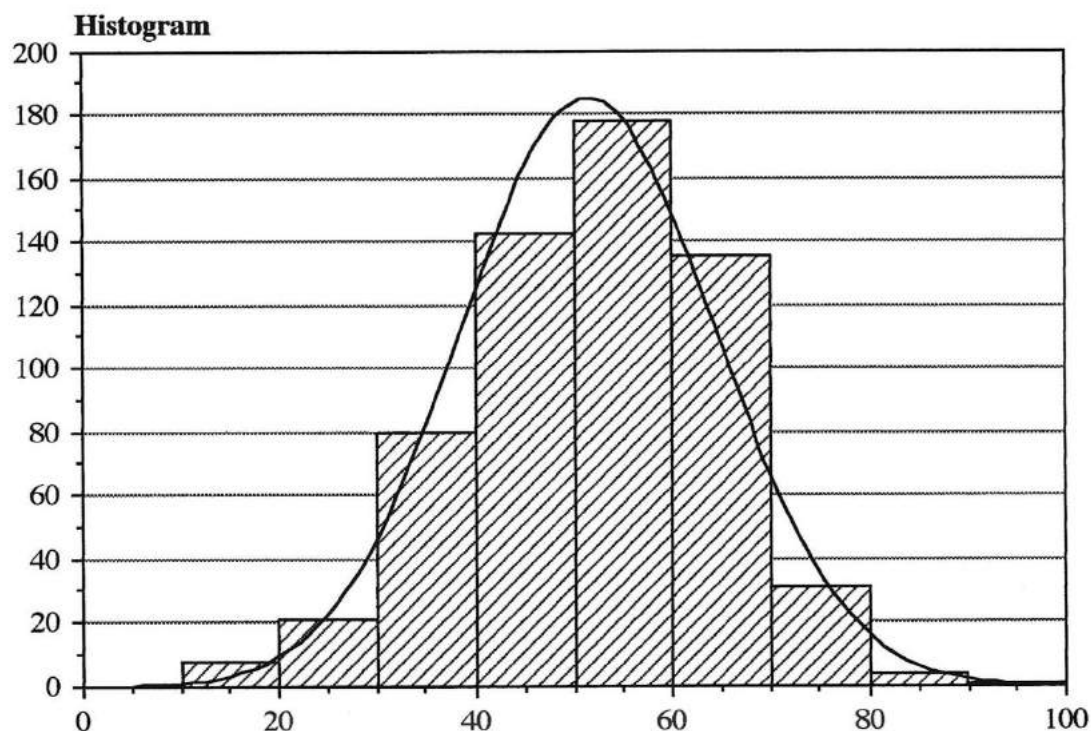
	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
EDAD	51,47	12,96	,53	602	15,00	91,00	0

Analizando la distribución de nuestros casos en los distintos intervalos de edad, obtenemos los resultados expresados en la siguiente tabla, con una frecuencia máxima de presentación en la sexta década de la vida (29,6%).

Frequency Distribution for EDAD

From (≥)	To (<)	Count	Normal Count	Percent	Normal Percent
	10,00	0	,39	,00	,06
10,00	20,00	8	4,14	1,33	,69
20,00	30,00	21	24,78	3,49	4,12
30,00	40,00	80	83,81	13,29	13,92
40,00	50,00	143	160,63	23,75	26,68
50,00	60,00	178	174,60	29,57	29,00
60,00	70,00	136	107,66	22,59	17,88
70,00	80,00	31	37,63	5,15	6,25
80,00	90,00	4	7,44	,66	1,24
90,00	100,00	1	,83	,17	,14
	Total	602	601,92	100,00	99,99

Por otra parte, y como se refleja gráficamente en el histograma posterior, dicha distribución se ajusta fielmente a la curva normal.



1.4. AÑOS DE EVOLUCIÓN:

El tiempo medio de evolución del bocio multinodular gammagráfico, desde su aparición hasta el momento de la intervención quirúrgica, fue de 14,6 años' con un mínimo de 1 mes y un máximo de 60 años.

Descriptive Statistics

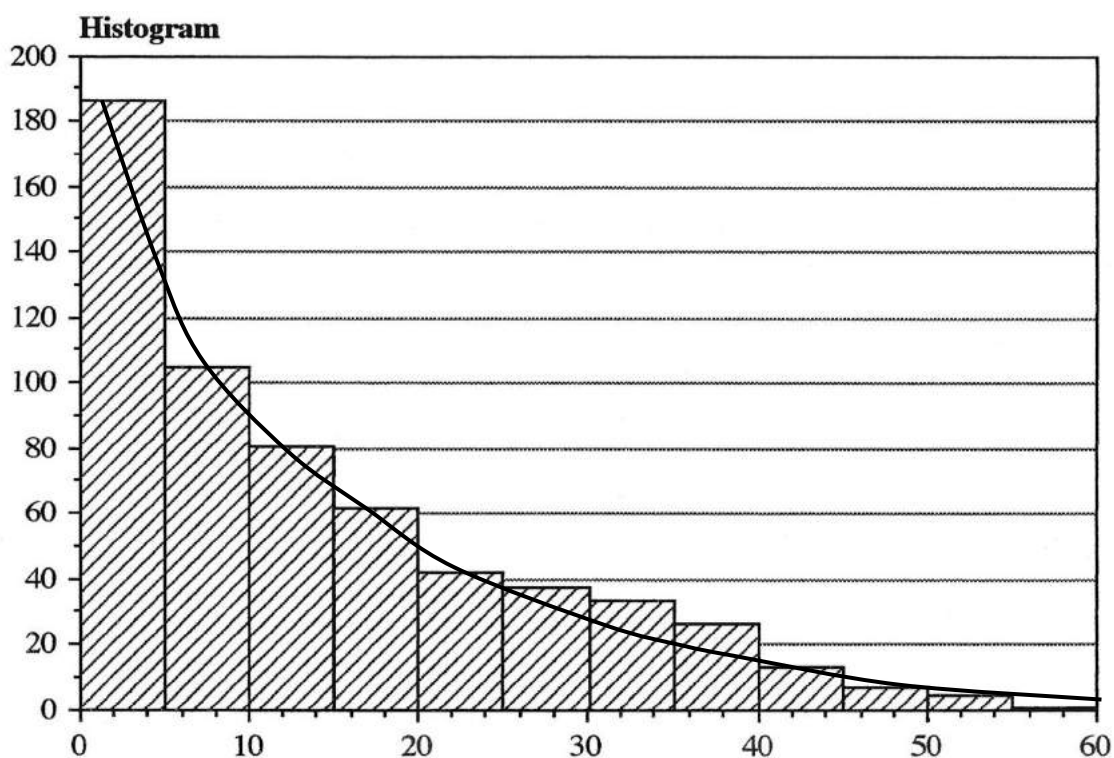
	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
AÑOS EV.	14,64	12,83	,52	602	,10	60,00	0

Analizamos la distribución de nuestra serie en intervalos de 5 años con respecto al tiempo de evolución pre-quirúrgico. Observamos que la mayoría de los casos (31%) en nuestra experiencia se intervienen en un periodo evolutivo relativamente corto: dentro de los primeros cinco años de la enfermedad (el 31% de los pacientes en nuestra serie, como así se recoge en la tabla de la página siguiente).

Frequency Distribution for AÑOS EV.

From (>)	,0	5,0	10,0	15,0	20,0	25,0	30,0	35,0	40,0	45,0	50,0	55,0	
To (≤)	5,0	10,0	15,0	20,0	25,0	30,0	35,0	40,0	45,0	50,0	55,0	60,0	Total
Count	187	105	81	62	42	38	34	27	13	7	5	1	602
Percent	31,1	17,4	13,5	10,3	7,0	6,3	5,6	4,5	2,2	1,2	,8	,2	100,0

En el histograma siguiente se obtiene la representación gráfica de dicha distribución, apreciándose un descenso del número de casos ajustado a una curva exponencial decreciente a medida que aumenta el periodo transcurrido entre el inicio de la tiroidopatía y la intervención quirúrgica.



1.5. ANTECEDENTES

1.5.1. TIPO DE CIRUGÍA

Dada la trascendencia que tiene respecto a la morbilidad recurrencial y paratiroidea, analizamos en la tabla adyacente el tipo de cirugía practicada (primaria vs. reintervención). Así, observamos que en nuestra serie el 95,2% de las intervenciones por bocio multinodular frío corresponden a cirugía primaria, siendo el 4,8% restante reintervenciones (de ellas, un 1% son “propias”, intervenidas previamente en nuestro Servicio, y el 3,8% restante de “fuera”, es decir, intervenidas previamente en otro Hospital).

Frequency Distribution for CIRUGIA

	Count	Percent
PRIMARIA	573	95,18
REINT. F.	23	3,82
REINT. P.	6	1,00
Total	602	100,00

1.5.2. ANTECEDENTES PERSONALES

Es bien sabida la tendencia de las tiroidopatías quirúrgicas a mostrar una cierta agregación familiar, de modo que es frecuente encontrar entre los miembros de una misma familia varios casos de enfermedad tiroidea, sean o no del mismo tipo. Esta observación cobra especial relevancia en los grupos familiares afectados por determinadas patologías neoplásicas tiroideas.

Frequency Distribution for A. FAM.

	Count	Percent
BOCIO	167	27
ENDEMIA F.	33	5,48
CANCER T.	1	,17
NINGUNO	401	66,61
Total	602	100,00

Como vemos en la tabla adjunta, el 66,6% de nuestros casos de bocio multinodular frío no presentaron ningún antecedente familiar de patología tiroidea, apareciendo algún antecedente de bocio en el 27,7%, “endemia familiar bociosa” (considerando como tal cuando más de la mitad de los miembros cosanguíneos en primera fila presentan bocio) en el 5,5%, y cáncer de tiroides en el 0,2%.

Respecto a los antecedentes personales, encontramos que un 4,3% de nuestros pacientes habían sufrido previamente algún tipo de tiroidectomía, un 1,3% habían recibido radioterapia cervical, y un 0,5% referían ambos antecedentes.

El 93,9% restante no presentaban ningún antecedente personal de interés.

Frequency Distribution for A.P.C.

	Count	Percent
TIROIDECTOMIA	26	4,32
RADIOTERAPIA	8	1,33
TIROID. +RADIOT.	3	,50
NINGUNO	565	93,85
Total	602	100,00

2. CLÍNICA

2.1. EXPLORACIÓN CERVICAL

La inspección y palpación cervical son las primeras exploraciones que nos aportan datos acerca de las características del crecimiento de la glándula tiroidea, a consecuencia de su fácil accesibilidad, dada su localización en la región cervical anterior.

Por ello hemos recogido en nuestra ficha estadística los datos resultantes de la exploración manual, encontrando que en la serie de 602 bocios multinodulares gammagráficos se apreció un nódulo único en el 19,8% de los casos, varios nódulos en el 72,6%, un nódulo único y duro en el 1,5%, tumor de cuello en el 1,3%, un bocio difuso en el 4%, y en un 0,8% de los casos la exploración cervical fue normal.

Frequency Distribution for EXPLORACION

	Count	Percent
NOD. UNICO	119	19,77
VAR. NODULOS	437	72,59
NODULO DURO	9	1,50
TUMOR DE CUELLO	8	1,33
BOCIO DIFUSO	24	3,99
NORMAL	5	,83
Total	602	100,00

Entre los datos exploratorios hay dos de especial relevancia, ya que son altamente sugerentes de una neoplasia tiroidea subyacente: el crecimiento reciente (entendiéndose como tal la duplicación del tamaño en los dos últimos meses) y las adenopatías sospechosas laterocervicales. En la tabla siguiente se recogen los resultados en este aspecto: 11,6% de los bocios multinodulares fríos presentaron crecimiento reciente, 1% adenopatías laterocervicales, 0,2% presentaron ambos signos, y el 87,2% no presentó ninguno.

Frequency Distribution for CR/AD

	Count	Percent
CREC. REC.	70	11,63
ADEN. SOSP.	6	1,00
AMBOS	1	,17
NINGUNO	525	87,21
Total	602	100,00

2.2. CLÍNICA COMPRESIVA

La sintomatología compresiva es frecuente en la patología tiroidea, a consecuencia de la escasa distensibilidad de la aponeurosis cervical media y de la tendencia del bocio a crecer bien en la región anteroinferior del cuello, o bien hacia el mediastino superior, zona en la que encuentra menor resistencia a su expansión. Los principales síntomas clínicos son:

- **Disnea:** por compresión de la vía aérea con estenosis de la misma. Es moderada en el 32%, severa en el 2,2%, crisis asfícticas en el 2%, y no aparece en el 63,8% de los casos.

Frequency Distribution for DISNEA

	Count	Percent
MODERADA	193	32,06
SEVERA	13	2,16
ASFÍCTICA	12	1,99
NO DISNEA	384	63,79
Total	602	100,00

Frequency Distribution for DISFONIA

	Count	Percent
SÍ	143	23,75
NO	459	76,25
Total	602	100,00

- **Disfonía:** por compresión, elongación o infiltración de uno o ambos recurrentes. Aparece en un 23,8% de los pacientes de nuestra serie.

- **Disfagia:** por compresión esofágica en los bocios de crecimiento posterior, o bien por mecanismos de disinergia del esfínter esofágico inferior (cricotiroideo). Se presenta en un 26,6% de los casos en nuestra serie.

Frequency Distribution for DISFAGIA

	Count	Percent
SÍ	160	26,58
NO	442	73,42
Total	602	100,00

Frequency Distribution for DOLOR

	Count	Percent
SÍ	35	5,81
NO	567	94,19
Total	602	100,00

- **Dolor:** producido fundamentalmente por distensión de los elementos vasculonerviosos y aponeuróticos cervicales ante un crecimiento rápido de la glándula tiroidea. En nuestra experiencia, refieren dolor un 5,8% de los pacientes.

- **Síndrome de la Vena Cava Superior (S.V.C.S.):** producido por compresión de los grandes troncos venosos del mediastino superior (vena cava superior y tronco innominado), más laxos que los vasos arteriales. En nuestra casuística se presentó en forma de edema “en esclavina” en el 4,5% de los pacientes, aparición de circulación colateral superficial en el 5%, y fueron asintomáticos el 90,5% restante.

Frequency Distribution for S.V.C.S.

	Count	Percent
EDEMA	27	4,49
CIRC. COLAT.	30	4,98
NO S.V.C.S.	545	90,53
Total	602	100,00

Resumiendo todos estos datos respecto a la sintomatología compresiva, vemos en la última tabla que en nuestra serie de bocios multinodulares fríos aparecen fenómenos compresivos en el 54,5% de los pacientes, mientras que el 45,5% restante no presentan ningún síntoma de ocupación de espacio.

Frequency Distribution for SINT. COMPR

	Count	Percent
SÍ	328	54,49
NO	274	45,51
Total	602	100,00

3. DIAGNÓSTICO

3.1. RADIOLOGÍA CERVICAL

En el protocolo de estudio preoperatorio de cirugía tiroidea seguido en nuestro Servicio, se incluye un estudio radiológico simple en PA y L de los tejidos blandos de la región cervical. En él prestamos atención a la presencia de alguno de los siguientes signos:

- **Estenosis traqueal:** mejor apreciable en la radiología lateral, en nuestra serie aparece de grado moderado en el 29% de los casos, y es severa en el 3,2%. El 67,9% de los pacientes no presentan estenosis traqueal.

**Frequency Distribution for
ESTENOSIS TRAQUEAL**

	Count	Percent
NO	409	67,94
MODERADA	174	28,90
SEVERA	19	3,16
Total	602	100,00

- **Escoliosis traqueal:** se traduce en una desviación o convexidad de la vía aérea en la imagen PA. Esta puede ser cervical, si el punto de convexidad máxima se encuentra por encima del desfiladero óseo cervico-torácico (31,9% en nuestra serie), o bien presentarse el Signo Cérvico-Torácico, cuando se encuentr^a por debajo de éste, indicando entonces un tránsito del bocio al mediastino superior (27,9%). El 40,2% de nuestros pacientes no presentan escoliosis traqueal alguna.

**Frequency Distribution for
ESCOLIOSIS TRAQUEAL**

	Count	Percent
NO	242	40,20
CERVICAL	192	31,89
S. CERV-TOR	168	27,91
Total	602	100,00

- **Calcificaciones tiroideas:** se aprecian calcificaciones tiroideas en el 38,5% de nuestros pacientes intervenidos por bocio multinodular frío, como así se refleja en la siguiente tabla de distribución de frecuencias.

Frequency Distribution for Rx-CALCIF.

	Count	Percent
SÍ	232	38,54
NO	370	61,46
Total	602	100,00

3.2. ESTUDIO FUNCIONAL TIROIDEO (E.F.T.)

Junto con la gammagrafía, es la prueba diagnóstica más utilizada en el estudio de la patología tiroidea, y con ella aporta información sobre el grado de funcionalidad o de actividad intrínseca, tanto de los nódulos tiroideos como del parénquima no nodular. De los 602 bocios multinodulares fríos que componen nuestro estudio, 594 (98,7%) fueron normofuncionales y 8 (1,3%) fueron hipofuncionales.

Frequency Distribution for E.F.T.

	Count	Percent
NORMOF.	594	98,67
HIPOF.	8	1,33
Total	602	100,00

Obviamente, no existe ningún caso de hipertiroidismo, ya que los criterios de definición de la muestra objeto del trabajo excluyen las tiroidopatías hiperfuncionales.

Frequency Distribution for TSH

	Count	Percent
NORMAL	263	78,98
ALTA	6	1,80
BAJA	64	19,22
Total	333	100,00

Dentro del E.F.T., la determinación de los niveles sanguíneos de TSH se ha realizado en tan sólo 333 de nuestros 602 pacientes, ya que ésta es una técnica de relativamente reciente adquisición en nuestro Hospital. Los resultados obtenidos se consignan en la tabla adjunta: TSH normal en 263 pacientes (79%), alta en 6 (1,8%), y baja en 64 (19,2%, los llamados hipertiroidismos subclínicos).

3.3. ECOGRAFÍA TIROIDEA

También de reciente utilización en el estudio de la patología tiroidea, se ha realizado en 203 pacientes, con los siguientes resultados (tabla): nódulo único sólido, 9 casos (4,4%); nódulo único quístico, 3 casos (1,5%); nódulo único sólido-quístico, 3 casos (1,5%); multinodular sólido, 89 casos (43,8%); multinodular quístico, 27 casos (13,3%); multinodular sólido-quístico, 49 casos (24,1 %); y bocio difuso o sin nódulos, 23 casos (11,3%).

Frequency Distribution for ECO

	Count	Percent
N. SÓLIDO	9	4,43
N. QUÍSTICO	3	1,48
N. SOL. -Q.	3	1,48
MULT. SOL.	89	43,84
MULT. QUIST.	27	13,30
MULT. S.-Q.	49	24,14
DIFUSO	23	11,33
Total	203	100,00

3.4. LARINGOSCOPIA PREOPERATORIA

De gran interés para valorar la morbilidad recurrential atribuible al acto quirúrgico, se realizó a todos los sujetos de nuestro estudio, obteniéndose los resultados consignados en la tabla siguiente: laringoscopia normal en 568 casos (94,4%), paresia unilateral en 20 (3,3%), parálisis unilateral en 13 (2,2%), y alteraciones funcionales laríngeas bilaterales en 1 caso (0,2%).

Frequency Distribution for LAR. PRE.

	Count	Percent
NORMAL	568	94,35
PARESIA	20	3,32
PARÁLISIS	13	2,16
ALT. BILAT.	1	,17
Total	602	100,00

3.5. PUNCIÓN ASPIRATIVA CON AGUJA FINA (PAAF)

Frequency Distribution for PAAF

	Count	Percent
BENIGNA	48	72,73
MALIGNA	6	9,09
DUDOSA	12	18,18
Total	66	100,00

Realizada en 66 de los 602 casos que componen el estudio (11 %), los resultados del estudio citológico son los recogidos en la tabla:

- Citología benigna: 48 casos (72,7%).
- Citología maligna: 6 casos (9.1 %).
- Citología dudosa: 12 casos (18.2%).

En 536 pacientes de la serie no se llevó a cabo PAAF (89%).

En la tabla siguiente se recoge la distribución de nuestros casos con respecto al resultado de la PAAF, y su correlación con el informe anatómo-patológico definitivo.

Frequency Distribution for PAAF

Split By: AN. PAT.

	Total Count	CÁNCER	TIROIDITIS	HIPERPL. NOD.
BENIGNA	48	1		47
MALIGNA	6	2	2	2
DUDOSA	12	0	0	12
Total	66	3	2	61

A efectos prácticos, y tras excluir del estudio los resultados “dudosos”, podemos transformar esta tabla en la siguiente.

	Cáncer	No Cáncer	Total
Benigna	1	47	48
Maligna	2	4	6
Total	3	51	54

Conforme a los datos de la tabla anterior, en la detección del cáncer por la PAAF obtenemos 2 casos “verdaderos positivos”, 47 “verdaderos negativos”, 4 “falsos positivos” y 1 “falso negativo”. Así, en nuestra experiencia, con respecto al diagnóstico de cáncer de tiroides en los bocios multinodulares fríos, la PAAF tiene una sensibilidad del 66,7%, una especificidad del 95,9%, un valor predictivo positivo del 33,3%, y un valor predictivo negativo del 97,9%. La eficacia diagnóstica de esta prueba es del 90,7%.

Si nos referimos ahora sólo a aquellos casos de BMNF que presentaron algún signo exploratorio (nódulo único, nódulo duro o tumor de cuello; crecimiento reciente, adenopatías sospechosas o ambos) o gammagráfico (un “nódulo frío” dominante sobre el resto) sugerente de malignidad (220 pacientes), fueron sometidos a PAAF 23 de ellos, con los resultados consignados en la tabla.

Frequency Distribution for PAAF

Split By: AN. PAT.

	Total Count	CÁNCER	TIROIDITIS	HIPERPL. NOD.
BENIGNA	16	0	0	16
MALIGNA	4	2	2	0
DUDOSA	3	0	0	3
Total	23	2	2	19

Excluyendo nuevamente los resultados dudosos, podemos transformar esta tabla en la siguiente.

	Cáncer	No Cáncer	Total
Benigna	0	16	16
Maligna	2	2	4
Total	2	18	20

Planteado así el problema, la PAAF como medio diagnóstico del cáncer tiroideo en BMNF con sospecha clínica o gammagráfica de malignidad alcanza una sensibilidad del 100%, una especificidad del 88,9%, un valor predictivo positivo del 50%, un valor predictivo negativo del 100%, y una eficacia diagnóstica del 90%.

3.6. DATOS DE LABORATORIO

Como parte del estudio de nuestra serie en relación con la morbilidad paratiroidea, recogimos en nuestra ficha estadística los resultados de las determinaciones en sangre de los principales oligoelementos cuyo metabolismo es regulado por dichas glándulas (fundamentalmente el calcio, el fósforo y el magnesio).

- El **calcio**, cuyos niveles en sangre periférica están en relación directa con la tasa de paratohormona (HH) circulante, se determinó de forma sistemática en el estudio preoperatorio, así como durante los cinco primeros días postoperatorios en el caso de las tiroidectomías bilaterales, o tan sólo los días 2° y 5° para los gestos unilaterales. Así mismo, se determinaron simultáneamente las cifras de **calcio iónico**, dado que las manifestaciones clínicas guardan una relación más estrecha con los niveles de este ión que con la calcemia total.

- La regulación del **fósforo** por la PTH se realiza de forma inversa a la del calcio (cuando éste aumenta, aquél disminuye, y viceversa). En nuestro estudio realizamos una determinación de la fosforemia preoperatoria, y posteriormente en los días 2° y 5° del postoperatorio.

- También se estudiaron las cifras de **magnesio** preoperatoriamente y a los 2° y 5° días postoperatorios.

Posteriormente, y como parte del seguimiento postoperatorio en nuestra Consulta, se determinaron los niveles de estos tres oligoelementos al mes y al año de la intervención quirúrgica.

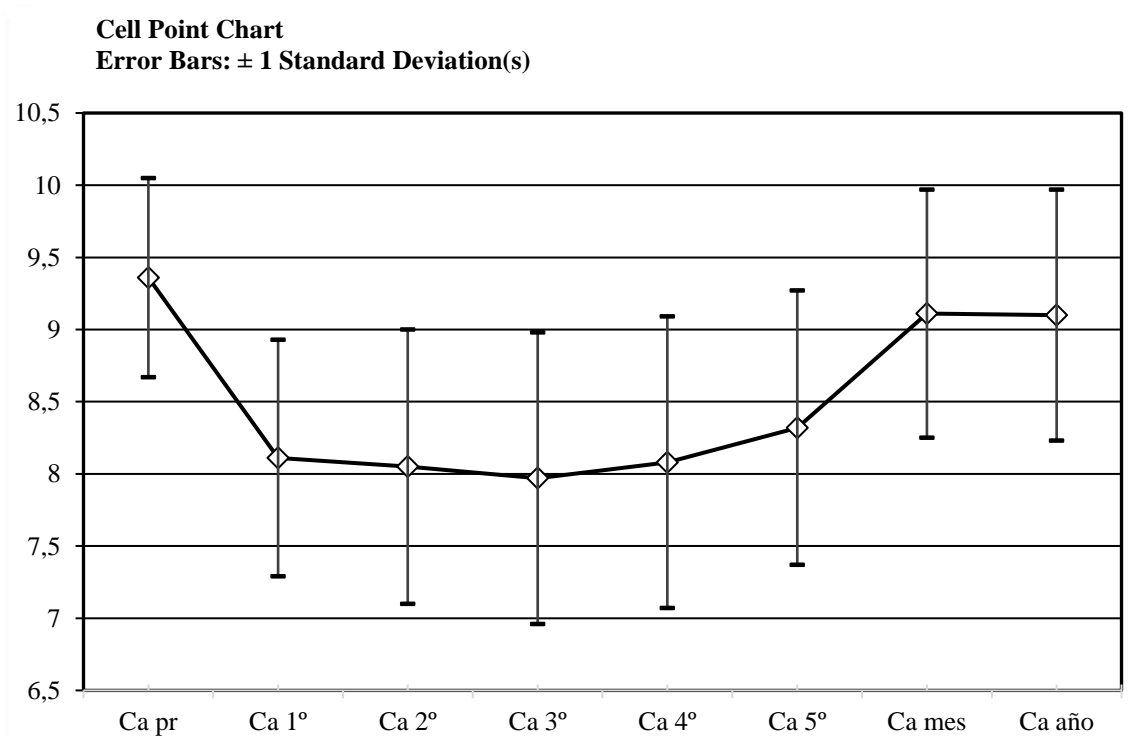
En las páginas siguientes se recogen los datos de todas estas analíticas, tanto en forma de tablas como de diagramas de puntos. En ellos se aprecia de forma clara las tendencias en las fluctuaciones postoperatorias de los niveles sanguíneos de dichos elementos.

3.6.1. CALCIO TOTAL

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
Ca pr	9,36	,69	,03	568	7,00	12,80	34
Ca 1°	8,11	,82	,04	477	5,80	10,30	125
Ca 2°	8,05	,95	,04	557	5,15	11,01	45
Ca 3°	7,97	1,01	,05	477	5,00	11,10	125
Ca 4°	8,08	1,01	,05	477	4,84	10,90	125
Ca 5°	8,32	,95	,04	557	4,91	10,60	45
Ca mes	9,11	,86	,04	556	4,50	11,00	46
Ca año	9,10	,87	,04	524	3,90	11,00	78

La media de la calcemia total muestra una clara tendencia descendente en el postoperatorio inmediato que se hace máxima al tercer día, para luego ir recuperando paulatinamente hasta cifras normales (al mes), aunque algo inferiores a las preoperatorias.

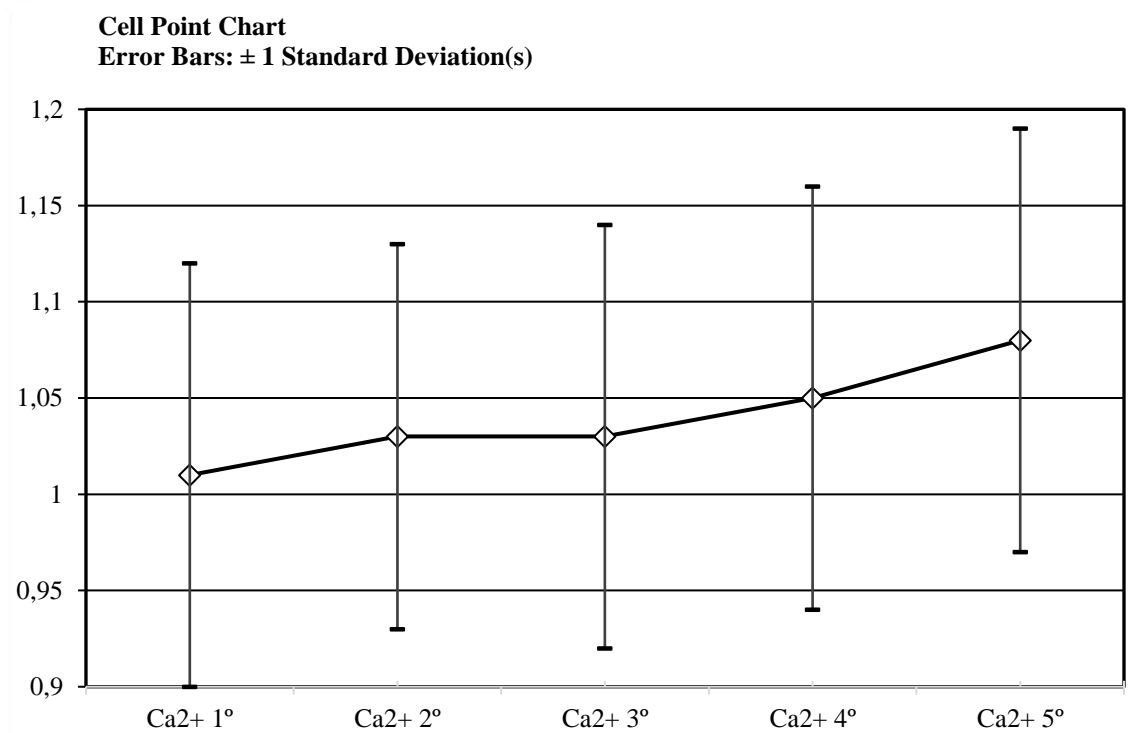


3.6.2. CALCIO IÓNICO

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
Ca ²⁺ 1°	1,01	,11	,01	97	,64	1,25	505
Ca ²⁺ 2°	1,03	,10	,01	105	,78	1,20	497
Ca ²⁺ 3°	1,03	,11	,01	97	,77	1,24	505
Ca ²⁺ 4°	1,05	,11	,01	97	,70	1,24	505
Ca ²⁺ 5°	1,08	,11	,01	105	,70	1,30	497

Las cifras medias de calcio iónico se hacen mínimas en las primeras 24 horas tras el acto quirúrgico, para ir posteriormente ascendiendo de forma progresiva hasta el 5° día postoperatorio.



3.6.3. FÓSFORO

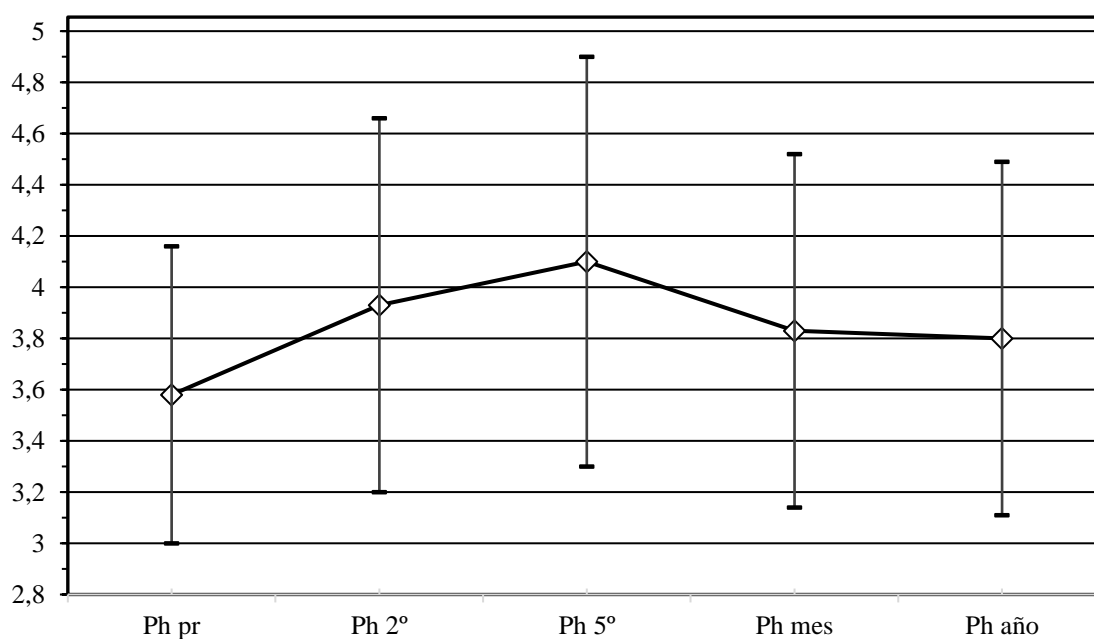
Descriptive Statistics

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
Ph pr	3,58	,58	,02	558	1,80	5,56	44
Ph 2°	3,93	,73	,03	554	2,15	6,67	48
Ph 5°	4,10	,80	,03	554	2,35	7,62	48
Ph mes	3,83	,69	,03	554	2,08	7,61	48
Ph año	3,80	,69	,03	523	2,22	7,40	79

Como hemos dicho anteriormente, la regulación del fósforo por parte de la PTH se hace de forma inversa a la del calcio. Así, vemos que la cifra media de fósforo aumenta durante todo el postoperatorio inmediato, se hace máxima al 5° día, y posteriormente regresa a valores próximos, aunque algo superiores a los preoperatorios (al mes de la intervención).

Cell Point Chart

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)

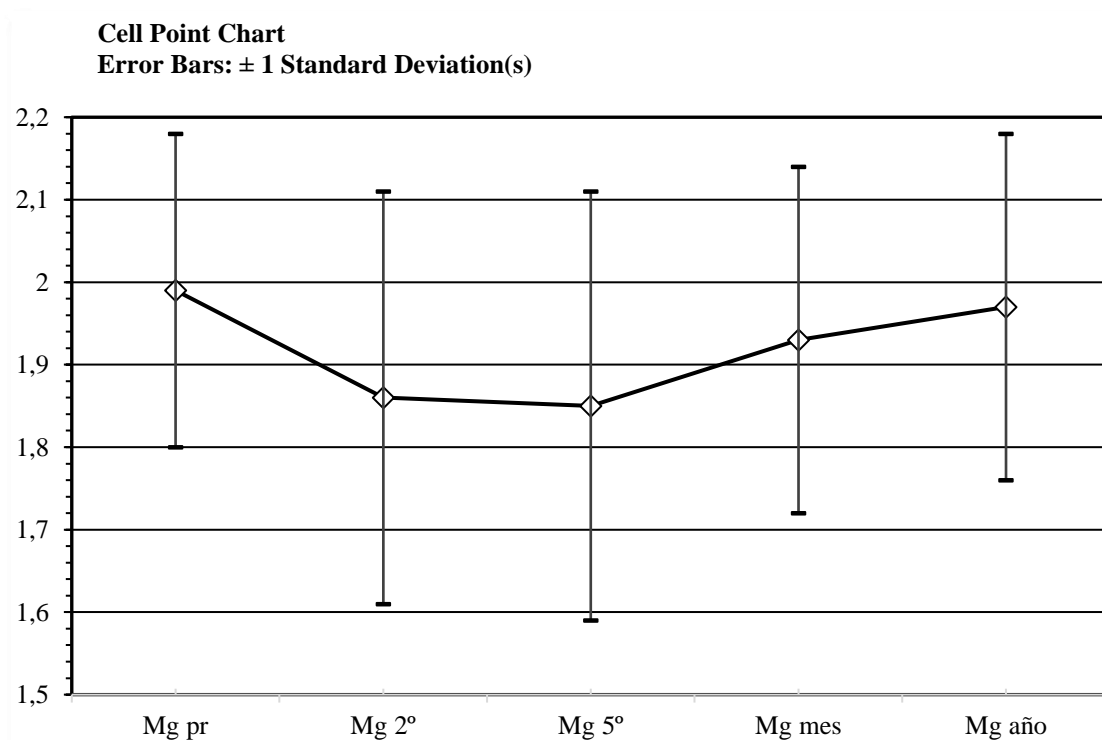


3.6.4. MAGNESIO

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
Mg pr	1,99	,19	,01	354	1,20	2,60	248
Mg 2°	1,86	,25	,01	354	1,09	3,00	248
Mg 5°	1,85	,26	,01	354	1,11	3,10	248
Mg mes	1,93	,21	,01	352	1,18	2,80	250
Mg año	1,97	,21	,01	335	1,08	2,70	267

La cifra media de magnesio en sangre muestra una tendencia similar a la del calcio total e iónico, con un marcado descenso durante el postoperatorio inmediato, máximo al 5° día tras la intervención, con posterior recuperación hasta cifras algo inferiores a las preoperatorias.



4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

4.1. INDICACIÓN OPERATORIA

El análisis estadístico de la indicación operatoria “princeps” que motivó la intervención se condensa en la tabla adjunta:

La intervención se indicó por la presencia de un “nódulo frío” como patrón dominante en la (11,3%), por sospecha de neoplasia maligna en 33 casos (5,5%), por sintomatología compresiva en 201 pacientes (33,4%), por síntomas compresivos y sospecha de malignidad conjuntamente en 13 casos (2,2%), y hubo otras motivaciones (entre las que se incluyen causas Total estéticas, cancerofobia, etc.) en 287 ocasiones (47,7%).

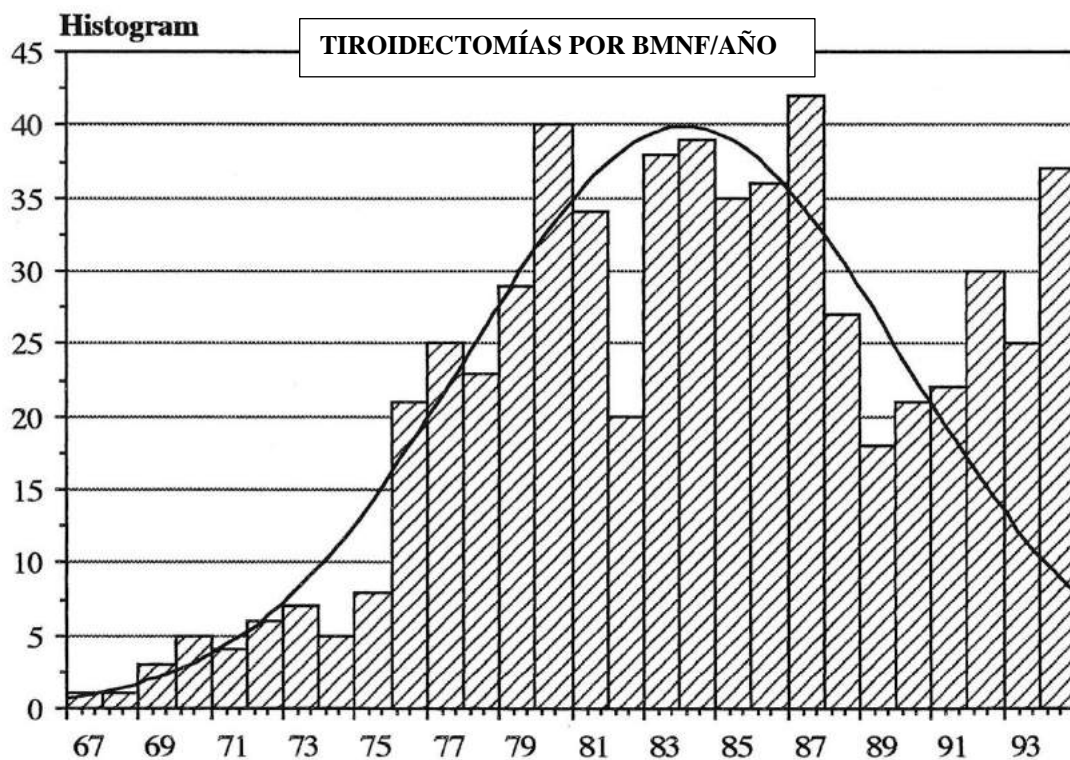
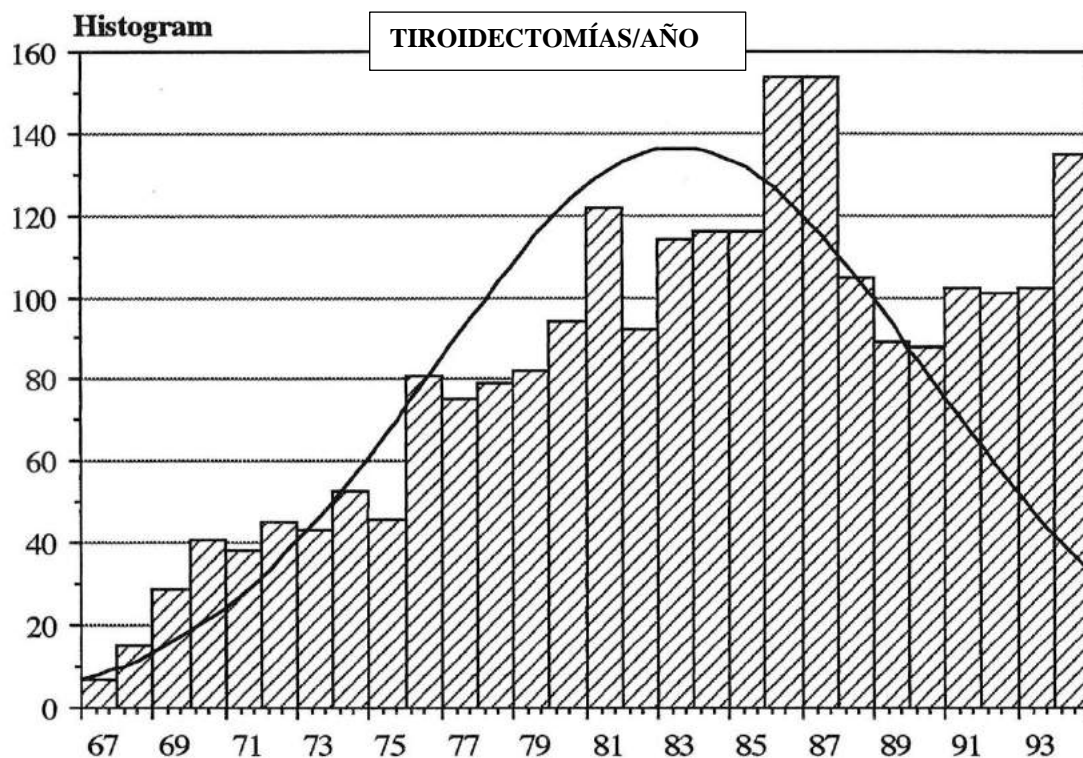
Frequency Distribution for INDICACIÓN Q.

	Count	Percent
SOSP. MALIGNIDAD	33	5,48
NÓDULO FRÍO	68	11,30
SÍNT. COMPR.	201	33,39
S. MAL. + S. COMP.	13	2,16
OTROS	287	47,67
Total	602	100,00

4.2. NÚMERO DE INTERVENCIONES POR AÑO

Los diagramas de barras de la página siguiente representan de forma gráfica el número de pacientes intervenidos anualmente en nuestro Servicio durante el periodo de tiempo que abarca este estudio (años 1967-1994). El primer diagrama se refiere a todas las tiroidopatías quirúrgicas, y el segundo sólo a los casos de BMNF. En ambos gráficos se aprecia un aumento progresivo del número anual de intervenciones, que tiende a estabilizarse a partir de los primeros años de la década de los 80's (100-120 tiroidectomías al año, de ellas 30-40 por BMNF). Destaca un descenso importante en el número de intervenciones en ambos grupos en 1982 (92 tiroidectomías, 20 por BMNF), así como otro en los años 1989-90 (90 tiroidectomías, 20 por BMNF).

El periodo de mayor actividad quirúrgica correspondió a los años 1986-87 para la serie general (más de 150 tiroidectomías en cada uno de ellos), y 1987 para la serie de BMNF (42 tiroidectomías por BMNF).



4.3. DATOS ANATOMO-QUIRÚRGICOS

4.3.1. INCISIÓN

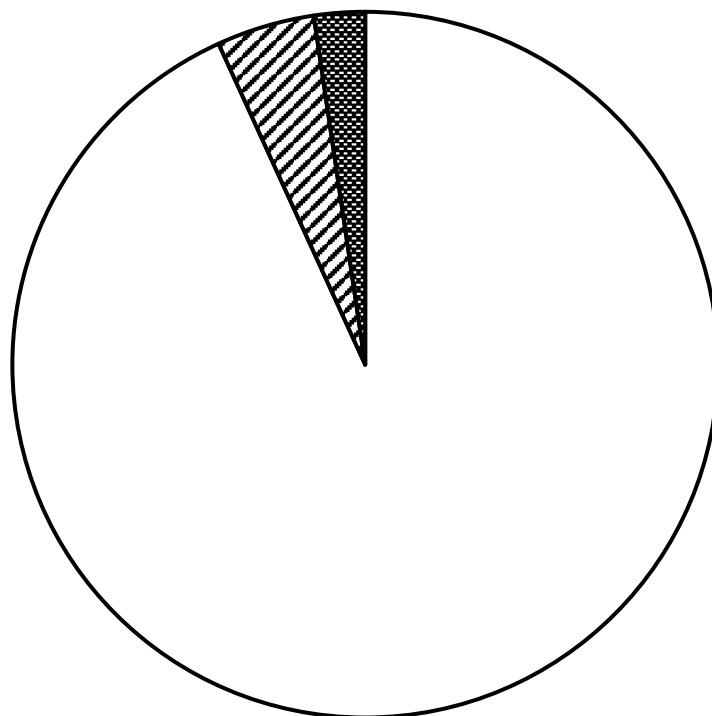
La incisión universalmente empleada en la intervención quirúrgica fue una cervicotomía baja o “en corbata” de Kocher: bien sola (en 561 ocasiones, 93,2% de los casos), o asociada a la sección de uno o ambos músculos E.C.M. (en 27 ocasiones, 4,5% de los casos), o a yugulotomía o esternotomía media (14 casos, 2,3%).

Frequency Distribution for INCISIÓN

	Count	Percent
CERVICOTOMÍA	561	93,19
C. + E.C.M.	27	4,49
C. + ESTERNOT.	14	2,33
Total	602	100,00

Observamos estos resultados en la tabla y el gráfico de sectores siguientes.

Pie Chart for INCISIÓN



□	CERVICOTOMÍA
▨	C. + E.C.M.
▩	C. + ESTERNOT.

4.3.2. TIPO DE INTERVENCIÓN

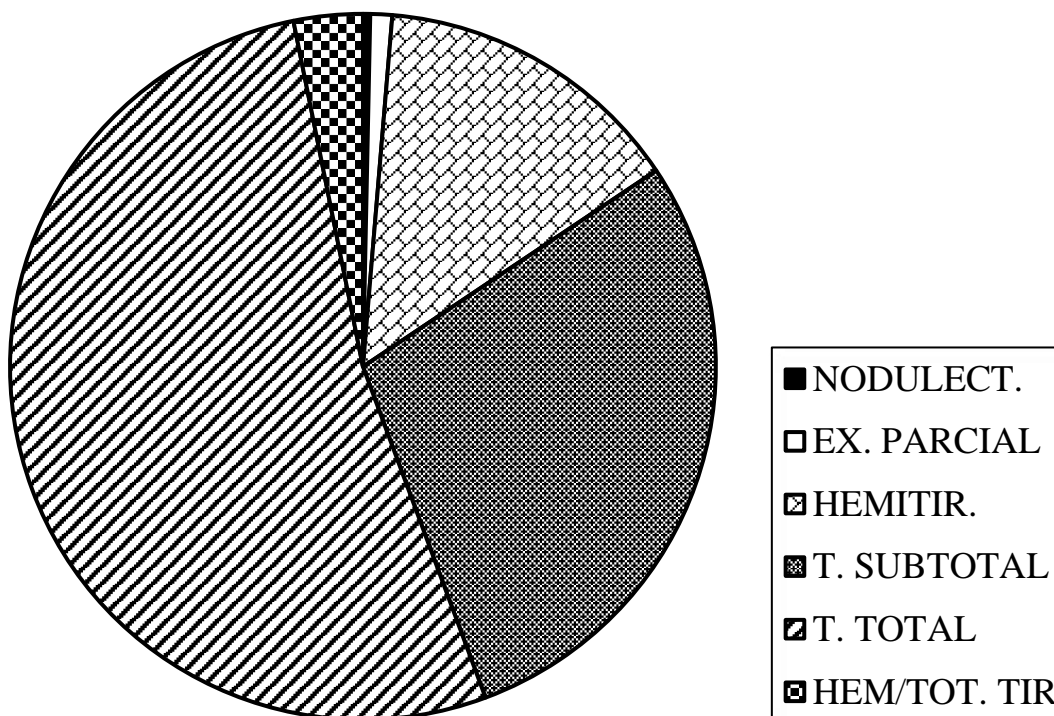
Los resultados relativos al tipo de intervención realizada se consignan en la tabla y diagrama de sectores acompañantes:

Frequency Distribution for INTERVENCIÓN

	Count	Percent
NODULECT.	2	,33
EX. PARCIAL	6	1,00
HEMITIR.	86	14,29
T. SUBTOTAL	173	28,74
T. TOTAL	316	52,49
HEM/TOT. TIR	19	3,16
Total	602	100,00

- Nodulectomías: 2 casos (0,3%).
- Exéresis parcial: 6 casos (1 %).
- Hemitiroidectomías: 86 casos (14,3%).
- Tiroidectomías subtotales: 173 casos (28,7%).
- Tiroidectomías totales: 316 T. casos (52,5%).
- Hemitiroidectomías que totalizan una tiroidectomía previa: 19 casos (3,2%).

Pie Chart for INTERVENCIÓN



4.3.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El informe anatomopatológico definitivo, tras el estudio diferido de la pieza de tiroidectomía (total o parcial) previa inclusión en parafina arrojó los siguientes resultados (tabla de distribución de frecuencias siguiente):

-561 casos se informaron como hiperplasia nodular tiroidea sin malignidad (93,2%).

-2 casos se informaron como parasitosis tiroidea (equinococosis, 0,3%).

-14 casos se informaron como algún tipo de tiroiditis (2,3%).

-25 casos se informaron como algún tipo de neoplasia tiroidea (4,2%). De ellos, 10 casos correspondieron a carcinoma papilar (40%), 9 cánceres foliculares (36%), 1 cáncer medular (4%), 2 carcinomas anaplásicos (8%), y 3 casos de otros tipos de neoplasia (12%).

Frequency Distribution for AN. PAT.

	Count	Percent
CANCER	25	4,15
TIROIDITIS	14	2,33
PARASIT.	2	,33
HIPERPL. NOD.	561	93,19
Total	602	100,00

Frequency Distribution for TIPO C.A.

	Count	Percent
PAPILAR	10	40,00
FOLICULAR	9	36,00
MEDULAR	1	4,00
ANAPLASICO	2	8,00
OTROS	3	12,00
Total	25	100,00

4.3.4. BIOPSIA PEROPERATORIA

En nuestra serie se realizó biopsia peroperatoria en 266 ocasiones (44,2% del total de intervenciones), con los siguientes resultados: la biopsia peroperatoria se informó como benigna en 244 casos (91,7% del total de biopsias), maligna en 19 (7,1 %), y dudosa en 3 casos (1 %).

Frequency Distribution for BIOP. PEROP.

	Count	Percent
BENIGNA	244	91,73
MALIGNA	19	7,14
DUDOSA	3	1,13
Total	266	100,00

La siguiente tabla recoge la distribución de estos 266 casos, correlacionando el resultado de la biopsia intraoperatoria con el estudio anatómo-patológico definitivo (cáncer, tiroiditis, parasitosis, o hiperplasia nodular). Así, vemos que, de las 244 biopsias benignas, 5 resultaron cánceres (2,1 mientras que entre las 19 informadas como malignas intraoperatoriamente, fueron cánceres 16 (84,2%). Ninguno de los 3 casos de resultado dudoso correspondió a una neoplasia tiroidea

Frequency Distribution for BIOP. PEROP.

Split By: AN. PAT.

	Total Count	CANCER...	TIROIDIT...	PARASIT....	HIPERPL. N...
BENIGNA	244	5	7	1	231
MALIGNA	19	16	2	0	1
DUDOSA	3	0	1	0	2
Total	266	21	10	1	234

Tras excluir del cálculo las biopsias intraoperatorias de resultado dudoso, podemos resumir las cifras anteriores en la siguiente tabla de 2x2, relacionando el resultado de la biopsia peroperatoria con la presencia o no de cáncer en la pieza de tiroidectomía.

	Cáncer	No Cáncer	Total
Benigna	5	239	244
Maligna	16	3	19
Total	21	242	263

Así, respecto a la detección de una neoplasia tiroidea subyacente por medio de la biopsia intraoperatoria, en nuestra casuística encontramos 16 casos “verdaderos positivos”, 239 casos “verdaderos negativos”, 3 casos “falsos positivos” y 5 casos “falsos negativos”.

Estos datos arrojan en nuestro medio una sensibilidad de la biopsia peroperatoria para la detección del cáncer tiroideo en el bocio multinodular frío del 76,2%, y una especificidad del 98,8%. El valor predictivo positivo es el 84,2%, y el valor predictivo negativo el 98%. Por último, la eficacia diagnóstica de la biopsia intraoperatoria en nuestro medio es el 97%.

4.3.5. NÚMERO DE PARATIROIDES LESIONADAS

Frequency Distribution for Nº PARAT. LES.

	Count	Percent
CERO	443	73,59
UNA	110	18,27
DOS	45	7,48
TRES	4	,66
Total	602	100,00

El recuento de lesiones paratiroideas intraoperatorias ofrece los siguientes resultados:

- No lesión paratiroidea: 443 casos (73,6%)
- Una paratiroides lesionada: 109 casos (18,1%)
- Dos paratiroides lesionadas: 46 casos (7,6%)
- Tres paratiroides lesionadas: 4 casos (0,7%)
- Cuatro paratiroides lesionadas: 0 casos.

4.3.6. RELACIÓN ANATÓMICA RECURRENTE/ A.T.I. DERECHA

La relación que guardan entre sí anatómicamente el nervio recurrente y la arteria tiroidea inferior (A.T.I.) es de vital importancia en la génesis de lesiones recurrentes intraoperatorias. En nuestro estudio se realizaron 543 intervenciones sobre el lóbulo derecho tiroideo (hemitiroidectomía derecha o gestos bilaterales), pero en los 23 primeros casos de la serie, faltaba este dato.

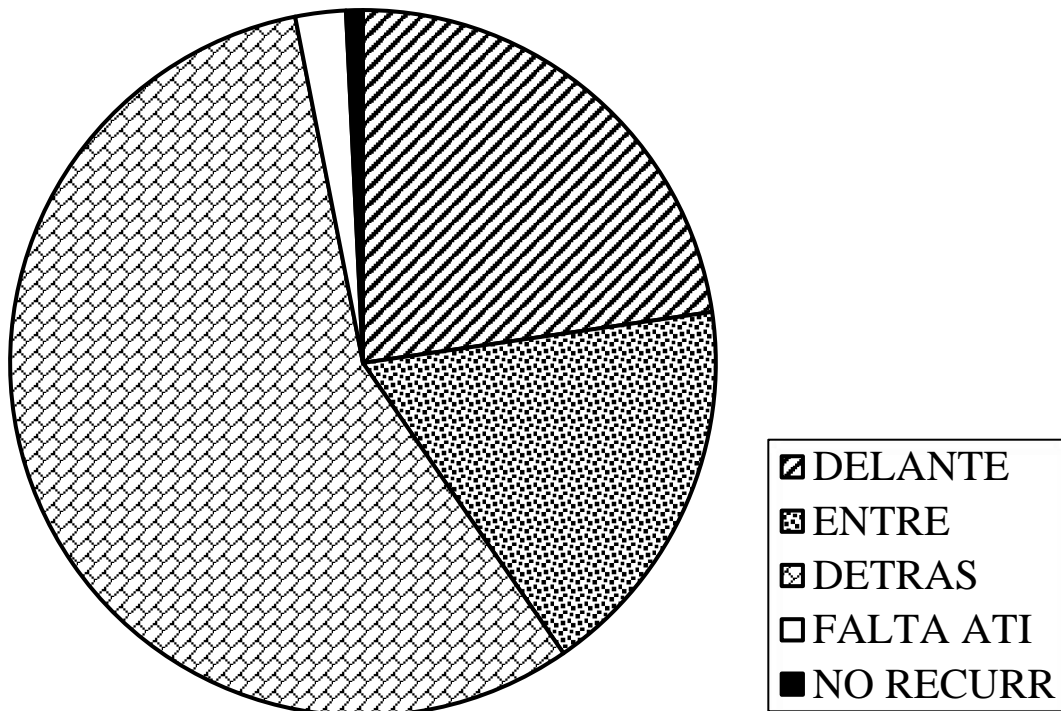
Frequency Distribution for REC-ATI D

	Count	Percent
DELANTE	118	22,69
ENTRE	92	17,69
DETRAS	294	56,54
FALTA ATI	12	2,31
NO RECURR	4	,77
Total	520	100,00

El recurrente se hallaba por delante de la A.T.I. en 118 ocasiones (22,7%), por detrás en 294 (56,5%), y entre sus ramas en 92 (17,7%). En 12 casos no había A.T.I. (2,3%), y en 4 (0,8%) el nervio recurrente “no era recurrente” (es decir, no seguía un trayecto ascendente).

En el siguiente diagrama de sectores se recoge la representación gráfica de estos resultados.

Pie Chart for REC-ATI D



4.3.7. RELACIÓN ANATÓMICA RECURRENTE/A.T.I. IZQUIERDA

Frequency Distribution for REC-ATI I

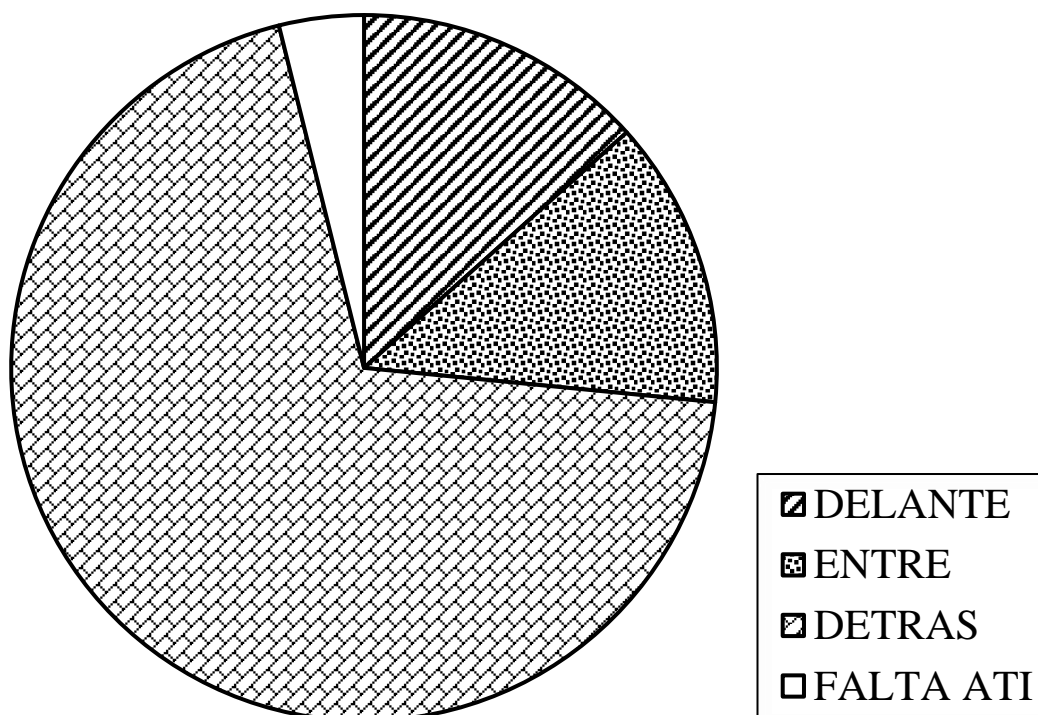
	Count	Percent
DELANTE	69	13,37
ENTRE	68	13,18
DETRAS	359	69,57
FALTA ATI	20	3,88
Total	516	100,00

Analizamos así mismo la relación anatómica entre el recurrente y la A.T.I. izquierdos en 540 pacientes -menos los 24 primeros- en quienes se actuó quirúrgicamente sobre el lóbulo izquierdo tiroideo (Hemitiroidectomía izquierda o gestos bilaterales), con los siguientes resultados: el recurrente se halló por delante de la A.T.I. en 69 casos (13,4%), por detrás en 359 casos (69,6%), y entre las ramas de la arteria en 68 ocasiones (13,2%). En 20 pacientes no existía A.T.I. (3,9%).

En el lado izquierdo no existe la posibilidad de la “no recurrencia” por razones filogenéticas, ya que durante el desarrollo embriológico el nervio recurrente izquierdo es arrastrado hacia abajo por el cayado aórtico.

Vemos la representación gráfica de estos resultados en el diagrama de sectores.

Pie Chart for REC-ATI I



4.3.8. NÚMERO DE RAMAS DE LOS NERVIOS RECURRENTE

Frequency Distribution for RAMAS RD

	Count	Percent
UNA R	218	60,89
DOS R	107	29,89
TRES R	21	5,87
4 / > 4 R	12	3,35
Total	358	100,00

Frequency Distribution for RAMAS RI

	Count	Percent
UNA R	221	62,43
DOS R	107	30,23
TRES R	16	4,52
4 / > 4 R	10	2,82
Total	354	100,00

El número de ramas en que se subdivide el tronco principal del nervio recurrente presenta una distribución de frecuencias muy similar en ambos lados, como se puede apreciar en las tablas precedentes: se contabilizó un tronco único en 218 casos en el lado derecho vs. 221 en el lado izquierdo (60,9% vs. 62,4%); dos ramas. 107 vs. 107 (29,9% vs. 30,2%); tres ramas, 21 vs. 16 (5,9% vs. 4,5%); y cuatro o más ramas, 12 vs. 10 (3,4% vs. 2,8%) respectivamente.

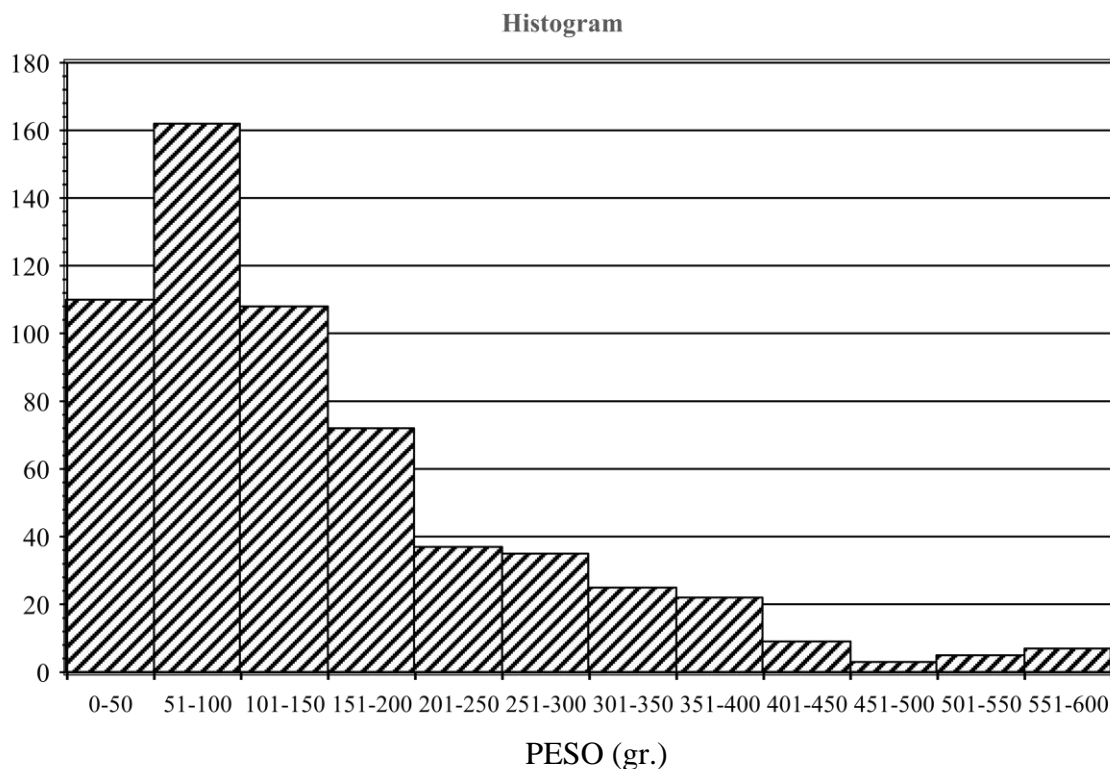
4.3.9. PESO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

La siguiente tabla muestra el resumen de la estadística descriptiva del peso de la pieza de tiroidectomía: el peso medio en nuestra serie fue de 161,7 g., y estuvo comprendido entre un mínimo de 5 g. y un máximo de 1570 g., con una desviación estándar de 148,8 g.

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
PESO (gr.)	161,74	148,81	6,07	602	5,00	1570,00	0

En el siguiente histograma se representan gráficamente los pesos de las distintas piezas operatorias de nuestro trabajo en intervalos cada 50 g., y la frecuencia absoluta de cada intervalo. Así, vemos que el mayor número de piezas corresponde al intervalo cuyo peso va de los 50 a los 100 g.



The intervals specified do not contain de entire range of the data.

4.3.10. NÚMERO DE NÓDULOS (MACROSCÓPICOS)

Macroscópicamente, se apreció un nódulo único en 20 casos (3,3%), dos nódulos en 27 casos (4,5%), tres o más nódulos en 551 casos (91,5%), y en 4 ocasiones el bocio fue macroscópicamente difuso (0,7%).

Frequency Distribution for NODULOS

	UN N	DOS N	3 / >3 N	DIFUSO	Total
Count	20	27	551	4	602
Percent	3,32	4,49	91,53	,66	100,00

Refiriéndonos únicamente a los 203 pacientes a los que se realizó ecografía tiroidea preoperatoria, vemos que en 15 ocasiones (7,4%) se detectó un nódulo único ecográfico; en 23 casos la ecografía informó de un bocio difuso (11,3%); y en los 165 restantes, se detectaron múltiples nódulos ecográficos (81,3%).

Frequency Distribution for ECO

Split By: NODULOS

	Total Count	UN N Count	DOS N Count	3 / >3 N Count
N. SOLIDO	9	0	1	8
N. QUISTICO	3	0	0	3
N. SOL. -Q.	3	0	2	1
MULT. SOL.	89	3	1	85
MULT. QUIST.	27	1	0	26
MULT. S.-Q	49	0	2	47
DIFUSO	23	0	0	23
Total	203	4	6	193

4.3.11. TIPO DE NÓDULOS

De las 598 piezas con nódulos macroscópicos, éstos fueron sólidos en 374 casos (62,5%), quísticos en 9 casos (1,5%), y mixtos sólido-quísticos en 215 (36%).

Frequency Distribution for TIPO DE NOD.

	Count	Percent
SOLIDO	374	62,54
QUISTICO	9	1,51
SOL. -QUIST.	215	35,95
Total	598	100,00

En aquellos bocios multinodulares fríos que presentaron lesiones quísticas, recogimos en nuestra ficha estadística las características macroscópicas de dichos quistes. Los resultados a este respecto se resumen en la tabla siguiente.

Frequency Distribution for TIPO DE QUISTE

	Count	Percent
PEQUEÑO Q.	146	82,02
HEMATICO + O. L.	24	13,48
Q. TOTAL	7	3,93
HEMATOCELE TOTAL	1	,56
Total	178	100,00

Así, vemos que se trataba de quistes de pequeño tamaño en 146 ocasiones (82%), quistes hemáticos asociados a otras lesiones en 24 casos (13,5%), un quiste único total (es decir, que ocupaba la práctica totalidad de la pieza operatoria) en 7 casos (3,9%), y un hemocele total (un quiste total de contenido hemático) en 1 caso (0,6%).

4.3.12. PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA

En nuestra serie fueron bocios cervicales puros 384 casos (63,8%), tireoptosis (aquellos que, en la inspiración, descienden dos traveses de dedo por debajo de la clavícula) 62 casos (10,3%), cérvico-mediastínicos (más de dos traveses de dedo permanentemente por debajo de la clavícula) 154 casos (25,6%), y mediastínicos puros (sin conexión aparente con el tiroides cervical) 2 casos (0,3%).

Frequency Distribution for B. TORACICO

	Count	Percent
CERVICAL	384	63,79
TIREOPTOSIS	62	10,30
CERV-MED	154	25,58
MEDIASTINICO	2	33
Total	602	100,00

5. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

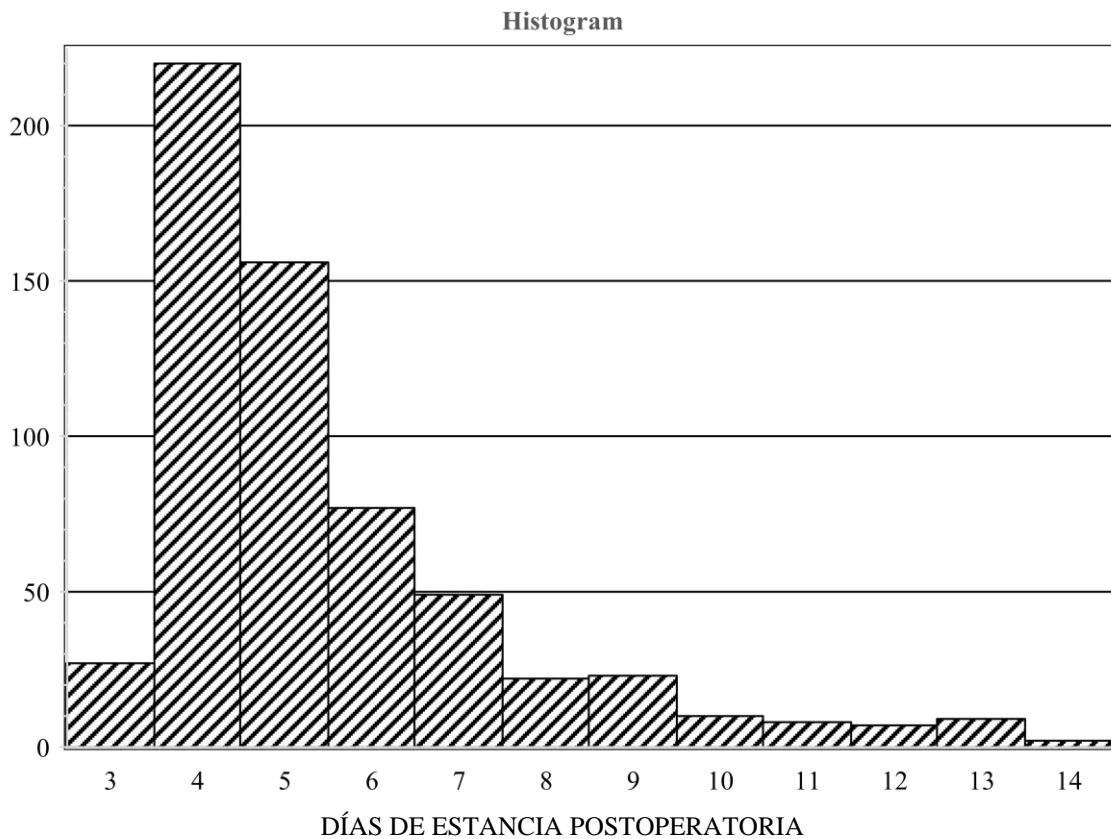
5.1. DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

Los pacientes de nuestra serie tuvieron una estancia hospitalaria media de 9,1 días (con un mínimo de 4 y un máximo de 48 días), de los cuales 6,7 pertenecen a la estancia postoperatoria (mínimo de 3 y máximo de 41 días). La desviación estándar fue de 3,8 días para la estancia total y 3,2 días para la postoperatoria.

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
DIAS T.	9,14	3,79	,15	602	4,00	48,00	0
DIAS P.	6,69	3,17	,13	602	3,00	41,00	0

En el histograma siguiente se representan gráficamente los días de estancia post-cirugía, apreciándose que la mayoría de los casos permanecen ingresados entre 4 y 5 días tras la intervención quirúrgica.



The intervals specified do not contain the entire range of the data.

5.2. DÉBITO DE LOS DRENAJES

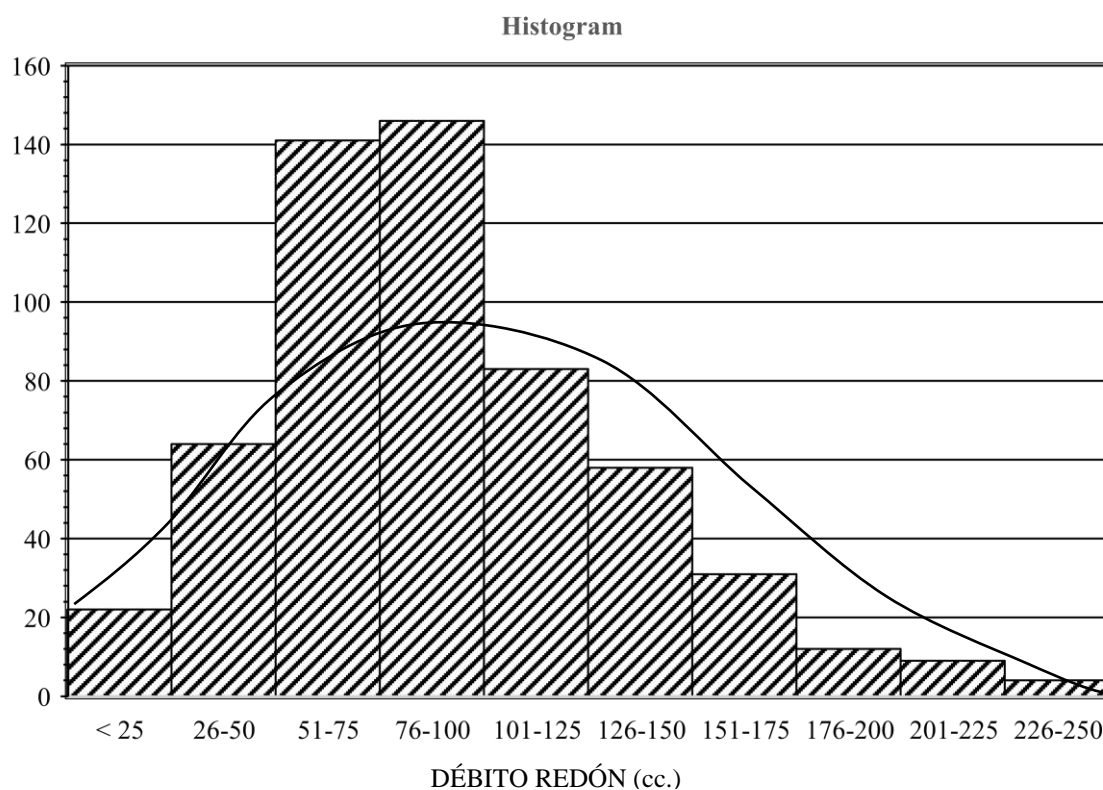
En nuestro Servicio está protocolizado el empleo sistemático de drenajes aspirativos tipo Redón tras la cirugía tiroidea, de cara a evitar la aparición en el postoperatorio de un hematoma sofocante. El número de drenajes empleados (1 ó 2) depende de si el gesto quirúrgico fue uni o bilateral.

La estadística descriptiva del débito de los drenajes se resume en la siguiente tabla: el débito medio por paciente fue de 99,6 cc, con un mínimo de 0 y un máximo de 460 cc. La desviación estándar fue de 62,5 cc.

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
REDÓN	99,55	62,48	2,55	602	,00	460,00	0

La representación gráfica la vemos en el histograma siguiente. Se observa que en la mayoría de los pacientes el débito de los drenajes oscila entre 50 y 100 cc.



5.3. MORBILIDAD POSTOPERATORIA

5.3.1. HEMATOMA

Seis de nuestros pacientes (1%) presentaron hematoma tras la cirugía, de los cuales 3 fueron sofocantes (0,5% del total) y otros tres no sofocantes (0,5%). El 99% no presentaron hematoma postoperatorio (596 pacientes).

Frequency Distribution for HEMATOMA

	Count	Percent
SOFOCANTE	3	,50
NO SOFOC.	3	,50
NO HEMATOMA	596	99,00
Total	602	100,00

5.3.2. INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA

Veintitrés de nuestros pacientes presentaron infección de herida operatoria (3,8%), la cual afectó en 20 ocasiones a la cervicotomía (3,3% del total), y en 3 a la esternotomía (0,5%). Los 579 pacientes restantes (96,2%) no sufrieron infección.

Frequency Distribution for INFECCION H

	Count	Percent
DE CERVICOT.	20	3,32
DE ESTERNOT.	3	,50
NO INFECCION	579	96,18
Total	602	100,00

5.3.3. DISFONÍA INMEDIATA

En el postoperatorio inmediato se presentó disfonía incapacitante en 8 pacientes (1,3%), disfonía no incapacitante en 57 casos (9,5%), cansancio de la voz en 11 casos (1,8%), y no apareció ninguna alteración fonatoria en el 87,4% restante (526 pacientes).

Frequency Distribution for DISFONIA INM.

	Count	Percent
INCAPACITANTE	8	1,33
NO INCAPACIT.	57	9,47
CANSANCIO	11	1,83
NO DISFONIA	526	87,38
Total	602	100,00

Frequency Distribution for LAR. 5° D

	Count	Percent
NORMAL	513	85,22
PAREZIA	50	8,31
PARALISIS	35	5,81
ALT. BILAT.	4	,66
Total	602	100,00

En el protocolo de seguimiento de nuestro Servicio se incluye la realización de una laringoscopia indirecta al 5° día postoperatorio a todos los pacientes sometidos a cirugía tiroidea. En nuestra serie se realizó esta prueba en los 602 pacientes, de los cuales fue normal en 513 (85,2%), se apreció paresia unilateral en 50 (8,3%), parálisis unilateral en 35 (5,8%), y afectación bilateral en 4 casos (0,7%)

Sin embargo, no podemos atribuir todas estas lesiones recurrenciales a la intervención quirúrgica, ya que en algunos casos ya se evidenció la lesión preoperatoriamente (aquellos 34 pacientes con laringoscopia preoperatoria patológica). Por tanto, para conocer con exactitud la morbilidad recurrencial achacable a la cirugía, debemos excluir del cálculo esos 34 casos. Entonces, la tabla anterior se convierte en la siguiente.

Así, vemos que del total de 568 pacientes intervenidos por BMNF con laringoscopia preoperatoria normal, un 7,2% presentaron paresia unilateral postoperatoria (41 pacientes), un 4,4% parálisis unilateral (25 pacientes), y un 0,5% presentaron lesión recurrencial bilateral (3 pacientes en nuestra serie).

Frequency Distribution for LAR. 5° D

	Count	Percent
NORMAL	499	87,85
PAREZIA	41	7,22
PARALISIS	25	4,40
ALT. BILAT.	3	,53
Total	568	100,00

5.3.4. DISFONÍA AL AÑO DE LA INTERVENCIÓN

Al año de la intervención eran controlados en nuestras Consultas 590 pacientes, de los cuales 2 presentaban disfonía incapacitante (0,3%), 15 disfonía no incapacitante (2,6%), 4 cansancio de la voz al forzarla (0,7%), y 569 pacientes no presentaban ninguna alteración de los mecanismos fonatorios (96,4%).

Frequency Distribution for DISFONIA AÑO

	Count	Percent
INCAPACITANTE	2	,34
NO INCAPACIT.	15	2,54
CANSANCIO	4	,68
NO DISFONIA	569	96,44
Total	590	100,00

Como parte del seguimiento postoperatorio en Consultas, se realizó laringoscopia indirecta al año de la intervención en aquellos pacientes en los que la laringoscopia del 5° día fue patológica. Los resultados de dicho control se recogen en la tabla.

Frequency Distribution for LAR. AÑO

	Count	Percent
NORMAL	47	51,09
PAREZIA	20	21,74
PARALISIS	23	25,00
ALT. BILAT.	2	2,17
Total	92	100,00

Al igual que hicimos anteriormente con la disfonía inmediata, excluimos de nuestro cálculo aquellos pacientes que presentaron alteraciones de la motilidad laríngea preoperatoriamente, para conocer con exactitud la morbilidad recurrente a largo plazo atribuible al acto quirúrgico. Una vez dado este paso, la tabla queda como sigue.

Frequency Distribution for LAR. AÑO

	Count	Percent
NORMAL	39	52,70
PAREZIA	16	21,62
PARALISIS	17	22,97
ALT. BILAT.	2	2,70
Total	74	100,00

Por tanto, vemos que de los 74 pacientes con laringoscopia preoperatoria normal a los que se realizó control laringoscópico al año de la intervención por alteraciones fonatorias en el postoperatorio inmediato, 39 (52,7%) habían recuperado la motilidad laríngea normal. Asimismo, se aprecia un descenso en las cifras absolutas de los pacientes afectados de paresia y/o parálisis, tanto uni como bilaterales, con respecto a las del 5° día postoperatorio.

5.3.5. SÍNDROME DE HIPEREXCITABILIDAD NEURO-MUSCULAR (SHNM) PRECOZ

El Síndrome de Hiperexcitabilidad Neuro-Muscular (SHNM) que aparece tras la cirugía tiroidea está en relación con la lesión intraoperatoria y/o la isquemia de una o varias glándulas paratiroides, con la consiguiente aparición de hipocalcemia, que es la causante de las manifestaciones clínicas. En nuestro trabajo hemos recogido de forma separada las alteraciones aparecidas en el postoperatorio inmediato, y por otro lado las que persisten en el seguimiento a largo plazo.

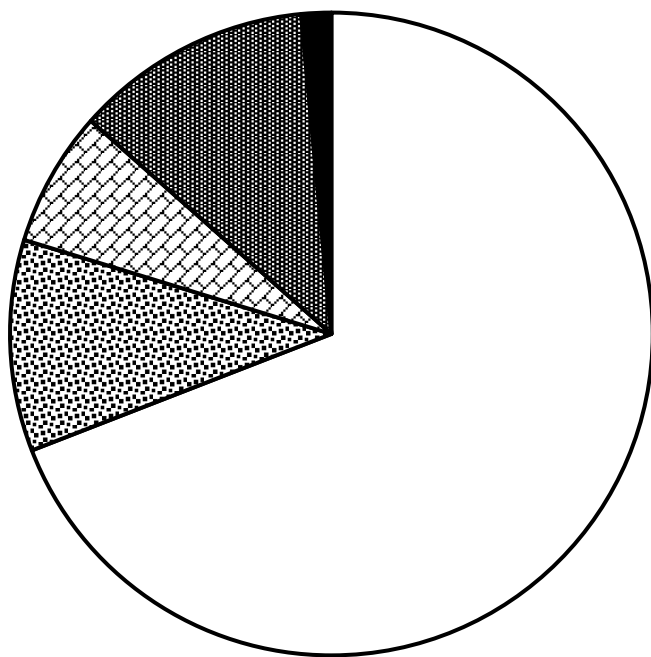
Frequency Distribution for S. HNM. P.

	Count	Percent
ASINTOMATICO	416	69,10
LIG. PARESTESIAS	64	10,63
FUERT. PAREST.	41	6,81
TROUSSEAU	72	11,96
TETANIA	9	1,50
Total	602	100,00

En el postoperatorio inmediato presentaron clínica hipocalcémica 186 de nuestros pacientes (30,9%). La intensidad de dicha clínica fue: parestesias leves, 64 (10,6%); parestesias intensas, 41 (6,8%); signo de Trousseau positivo, 72 (12%); y tetania espontánea, 9 (1,5%). El 69,1% restante no presentaron ninguna manifestación de hipocalcemia (416 pacientes).

El diagrama de sectores nos ofrece la representación gráfica de estos resultados.

Pie Chart for S. HNM. P.



□	ASINTOMATICO
▣	LIG. PARESTESIAS
▤	FUERT. PAREST.
▥	TROUSSEAU
■	TETANIA

Si analizamos la aparición de clínica hipocalcémica en relación con el tipo de intervención practicada, obtenemos los resultados consignados en la tabla siguiente. Así, vemos que los 81 casos de SHNM “grave” (considerando como tal aquellos con signo de Trousseau positivo o con tetania espontánea) siempre han aparecido en relación con gestos quirúrgicos bilaterales, en uno o dos tiempos (30 tras tiroidectomías subtotales, 49 tras tiroidectomías totales, y 2 tras hemitiroidectomías que totalizaron una hemitiroidectomía previa).

Por otra parte, entre las 94 intervenciones unilaterales realizadas, sólo hubo 2 con clínica hipocalcémica post-quirúrgica, ambas correspondientes a hemitiroidectomías. En ninguno de estos dos casos la clínica fue importante (1 caso de parestesias leves y otro de parestesias fuertes).

Frequency Distribution for S. HNM. P.

Split By: INTERVENCION

	Total..	NODULECT.	EXÉR. PARC.	HEMITIR.	T. SUBT.	T. TOTAL	HEM/TOTALIZ
ASINTOMAT.	416	2	6	84	115	196	13
LIG. PAREST.	64	0	0	1	16	44	3
FUERT. PAREST.	41	0	0	1	12	27	1
TROUSSEAU	72	0	0	0	25	46	1
TETANIA	9	0	0	0	5	3	1
Total	602	2	6	86	173	316	19

Como se ha señalado anteriormente, el tratamiento del SHNM consiste en el aporte de calcio de forma oral y/o endovenosa, según la intensidad de las manifestaciones clínicas.

En nuestra serie precisaron aporte de calcio exógeno 197 pacientes (32,7%), el cual se hizo en forma oral en 91 ocasiones (15,1% del total) e intravenoso en 106 (17,6%). 405 pacientes no precisaron tratamiento cálcico (67,3%).

Frequency Distribution for Tto Ca P

	Count	Percent
NO	405	67,28
ORAL	91	15,12
I.V.	106	17,61
Total	602	100,00

5.3.6. SÍNDROME DE HIPEREXCITABILIDAD NEUROMUSCULAR (SHNM) TARDÍO

Frequency Distribution for S. HNM. T.

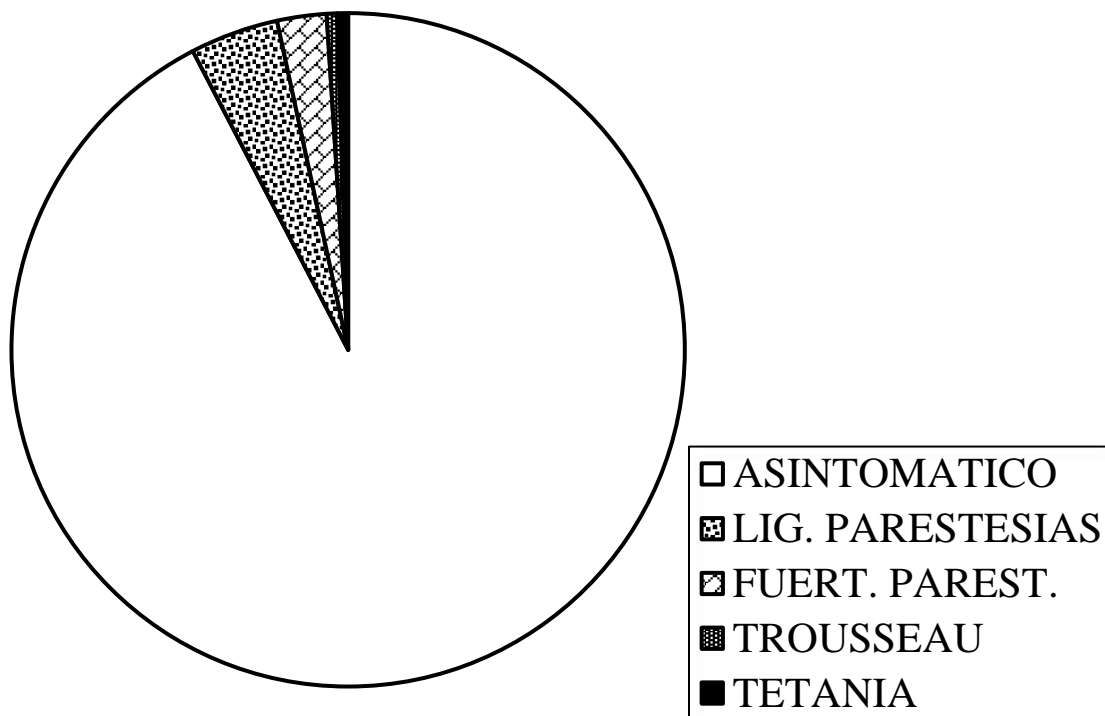
	Count	Percent
ASINTOMATICO	545	92,37
LIG. PARESTESIAS	25	4,24
FUERT. PAREST.	14	2,37
TROUSSEAU	3	,51
TETANIA	3	,51
Total	590	100,00

Los signos clínicos de hipocalcemia a largo plazo se resumen en la tabla precedente.

Del total de pacientes controlados ambulatoriamente en nuestra Consulta al año de la intervención, 545 no referían clínica de hipocalcemia (92,4%), 25 presentaban parestesias leves (4,2%), 14 parestesias intensas (2,4%), 3 signo de Trousseau positivo (0,5%), y 3 tetania espontánea (0,5%).

La representación gráfica se refleja en el diagrama de sectores.

Pie Chart for S. HNM. T.



Respecto al tratamiento del SHNM tardío, 40 pacientes precisaban aporte diario de calcio oral al año de la intervención quirúrgica (6,8%), y 2 requerían su administración por vía endovenosa (0,3%). El 92,9% restante (548 pacientes) no necesitó tratamiento cálcico a largo plazo. Total

Frequency Distribution for Tto Ca T

	Count	Percent
NO	548	92,88
ORAL	40	6,78
I.V.	2	,34
Total	590	100,00

Resumiendo los resultados de la morbilidad paratiroidea, vemos en la tabla adjunta que en nuestra serie de 602 pacientes intervenidos por bocio multinodular frío presentaron hipoparatiroidismo post-quirúrgico 161 (26,6%), de los cuales 117 fueron transitorios (19,4% del total) y 44 fueron permanentes (7,3%).

Frequency Distribution for HIPOPARAT

	Count	Percent
NO HIPOPARAT	441	73,26
TRANSITORIO	117	19,44
PERMANENTE	44	7,31
Total	602	100,00

5.3.7. PATOLOGÍA DE LA CICATRIZ OPERATORIA

Los resultados respecto a la cicatriz resultante de la herida operatoria se resumen en la tabla siguiente.

Del total de 602 pacientes controlados en nuestra Consulta entre un mes y un año post-intervención, 568 presentaban una cicatriz que podía considerarse normal (94,4%), 32 presentaban una cicatriz inestética (5,3%), y sólo 2 presentaron una cicatriz claramente patológica, bien queloidea o bien retráctil (0,3%).

Frequency Distribution for CICATRIZ

	Count	Percent
INESTETICA	32	5,32
PATOLOGICA	2	,33
NORMAL	568	94,35
Total	602	100,00

5.3.8. TRATAMIENTO HORMONAL POSTOPERATORIO

Tras la cirugía de exéresis tiroidea puede ser necesario el aporte exógeno de tiroxina, bien con intención sustitutiva (por falta de tejido glandular productor de T3 y T4), bien frenadora (para mantener niveles sanguíneos bajos de TSH, tras cirugía de carcinomas tiroideos TSH-dependientes), o bien ambas.

Frequency Distribution for Tto HORMONAL

	Count	Percent
NINGUNO	116	19,27
SUSTITUTIVO	419	69,60
FRENADOR	54	8,97
SUST y FREN	13	2,16
Total	602	100,00

Como vemos en la tabla anterior, en nuestra casuística fue necesario el tratamiento hormonal sustitutivo en 419 pacientes (69,6%), frenador en 54 casos (9%), frenador y sustitutivo en 13 (2,2%), y no se necesitó tratamiento hormonal alguno en 116 pacientes (19,3%).

5.3.9. RECIDIVA

En el seguimiento postoperatorio de los pacientes de nuestra serie se detectó recidiva en 21 ocasiones (3,6%), distribuidas como se ve en la tabla: 14 recidivas de uno o varios nódulos fríos (2,4%), 2 de nódulos hiperfuncionales (0,3%), 1 de bocio difuso hiperfuncional (0,2%), 3 recidivas locorreionales de un cáncer tiroideo (0,5%), y una metástasis a distancia de un carcinoma de tiroides (0,2%). En 569 pacientes no se detectó recidiva (96,4%).

Frequency Distribution for RECIDIVA

	Count	Percent
NOD. FRIO/S	14	2,37
NOD. HIPERF.	2	,34
DIFUSO HIP.	1	,17
C.A. LOCORREG.	3	,51
METAS C.A.	1	,17
NO RECIDIVA	569	96,44
Total	590	100,00

5.3.10. REINTERVENCIONES

En nuestra serie de bocios multinodulares fríos se produjo un total de 11 reintervenciones (1,9%), cuyas causas se expresan en la tabla adjunta.

Se reintervinieron 3 pacientes en el postoperatorio inmediato por hematoma sofocante (0,5%), 4 por recidiva de uno o varios nódulos fríos (0,7%), 2 por recidiva de uno o varios nódulos hiperfuncionantes (0,3%), 1 por recidiva de un cáncer tiroideo (0,2%), y 1 para totalización de tiroidectomía en otro caso de neoplasia de tiroides (0,2%).

Frequency Distribution for REINTERV.

	Count	Percent
HEM. SOF.	3	,51
REC. NOD. FRIO	4	,68
REC. NOD. HIPERF.	2	,34
REC. C.A.	1	,17
TOT. TIR. x C.A.	1	,17
NO REINTERV.	579	98,14
Total	590	100,00

5.3.11. SEGUIMIENTO

151 de nuestros pacientes siguen siendo controlados en nuestra Consulta (25,1%). De los que no son controlados, 382 han recibido el alta clínica definitiva (63,5%), 15 han fallecido (2,5%), y 54 han dejado de acudir a los controles sin justificación (9%).

Frequency Distribution for SEGUIMIENTO

	Count	Percent
PERDIDOS	54	8,97
FALLECIDOS	15	2,49
ALTA CLINICA	382	63,46
CONTROLADOS	151	25,08
Total	602	100,00

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

1. EL BMNF

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

1.1.1. SEXO

Summary Table for SEXO, GAMMA

Num. Missing	0
DF	8
Chi Square	11,41
Chi Square P-Value	,1797
G-Squared	11,47
G-Squared P-Value	,1764
Contingency Coef.	,07
Cramer's V	,07

Dentro de nuestra serie de 2318 pacientes intervenidos por diversas patologías tiroideas, analizamos la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas en el sexo de los pacientes con respecto a los diferentes hallazgos gammagráficos preoperatorios. Aplicamos para ello un test χ^2 cuyos resultados se recogen en la siguiente tabla ($p=0,18$).

Las tablas siguientes recogen las frecuencias totales observadas y los porcentajes de los diferentes sexos, dentro de cada uno de los grupos definidos por los hallazgos gammagráficos preoperatorios.

Observed Frequencies for SEXO, GAMMA

	VARON	MUJER	Total
NORMAL	7	36	43
B DIF NORM	5	26	31
NOD FRIO	108	736	844
MULT FRIO	64	538	602
AD TOXICO	35	383	41
MULT TOXICO	5	66	71
B DIF HIPERF	12	119	131
MULT BASED	12	135	147
S MAR-LENH	2	29	31
Totals	250	2068	2318

Percents of Column Totals for SEXO, GAMMA

	VARON	MUJER	Total
NORMAL	16,28	83,72	100,00
B DIF NORM	16,13	83,87	100,00
NOD FRIO	12,80	87,20	100,00
MULT FRIO	10,63	89,37	100,00
AD TOXICO	8,37	91,63	100,00
MULT TOXICO	7,04	92,96	100,00
B DIF HIPERF	9,16	90,84	100,00
MULT BASED	8,16	91,84	100,00
S MAR-LENH	6,45	93,55	100,00
Totals	10,79	89,21	100,00

Así, vemos que las patologías quirúrgicas tiroideas en nuestra serie afectaron a pacientes varones con una frecuencia que oscila entre un mínimo de 6,5% (Síndrome de Marine-Lenhart) y un máximo de 16,3% (en los bocios gammagráficamente normales). La frecuencia de afectación de mujeres, lógicamente, se comporta de forma inversa, oscilando entre un mínimo de 83,7% y un máximo de 93,6%.

Refiriéndonos a los grupos que centrarán nuestro estudio, el “nódulo frío” aparece en varones en el 12,8% de los casos, y en mujeres en el 87,2%; el BMNF, 10,6% vs. 89,4%; el bocio multinodular tóxico, 7% vs. 93%; y el bocio multinodular basedowificado, 8,2% vs. 91,8%.

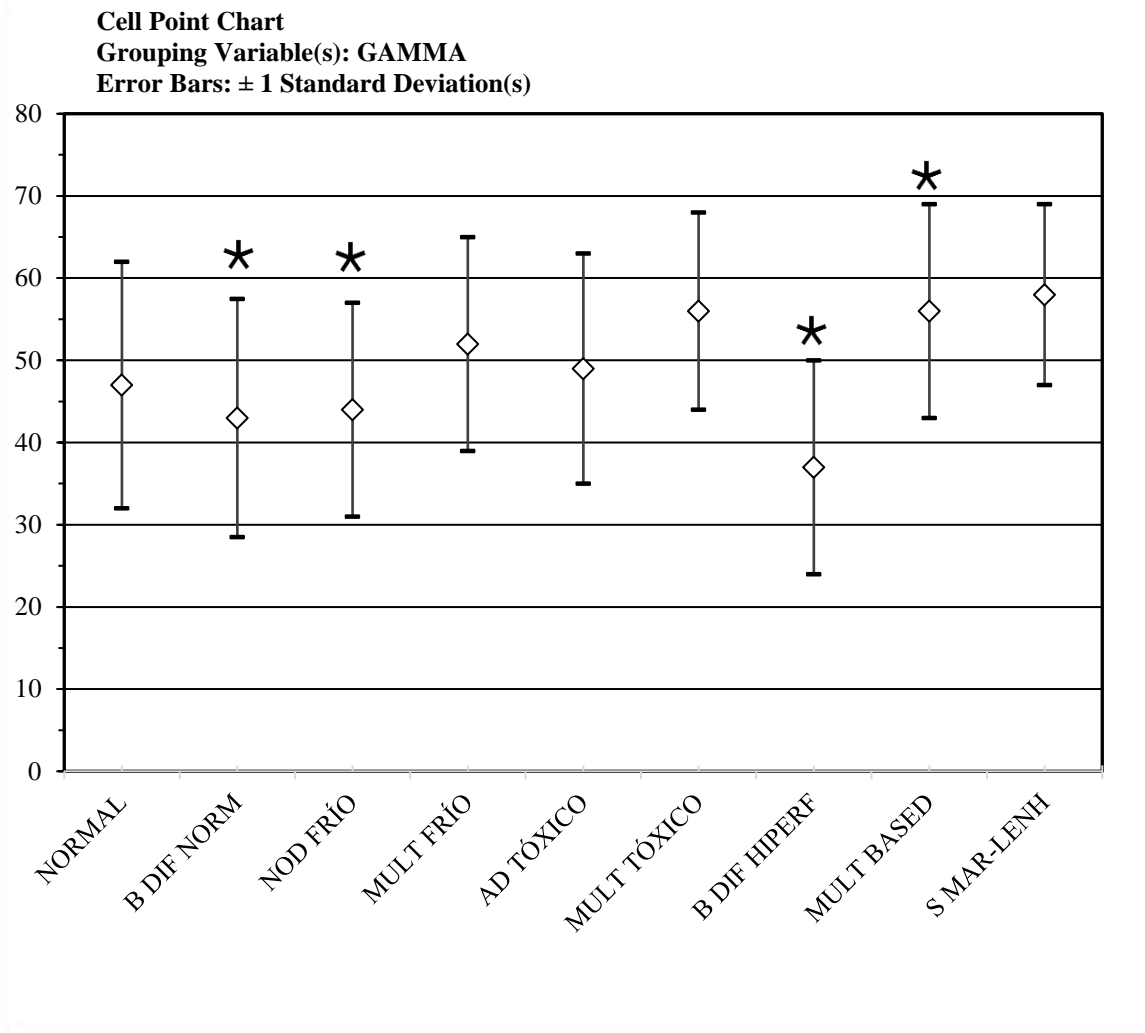
1.1.2. EDAD

Al igual que hicimos previamente con el sexo, analizamos ahora el comportamiento de cada uno de los grupos gammagráficos de nuestra serie con respecto a la edad media de los pacientes en el momento de la intervención quirúrgica. Para ello, aplicamos un test de Análisis de la Varianza (ANOVA), cuyos resultados plasmamos en la tabla siguiente ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for EDAD

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
GAMMA	8	60029,93	7503,74	42,60	<,0001
Residual	2309	406750,80	176,16		

Model II estimate of between component variance:33,34



* DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (DUNNET-BONFERRONI).

En este gráfico de puntos se representa la edad media de los pacientes de cada grupo en el momento de la intervención. Se han señalado con un asterisco aquellos grupos que muestran diferencias estadísticamente significativas con el grupo objeto de nuestro trabajo (los BMNF). Así, vemos que las diferencias de edad respecto al grupo de los BMNF (51,5 años de media) adquieren significación estadística en los grupos del bocio difuso normofuncional, “nódulo frío” (ambos con una edad media en torno a los 42 años), enfermedad de Basedow (próxima a los 37 años), y bocio multinodular basedowificado (que se interviene a una edad media de 56 años).

1.1.3. AÑOS DE EVOLUCIÓN

Igualmente, analizamos la existencia o no de diferencias con significación estadística entre los diferentes grupos gammagráficos con respecto al tiempo de evolución de la tiroidopatía, desde su inicio hasta el momento de la operación quirúrgica. Empleamos para ello un test de Análisis de la Varianza (ANOVA), que se resume en la tabla siguiente ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for AÑOS EV.

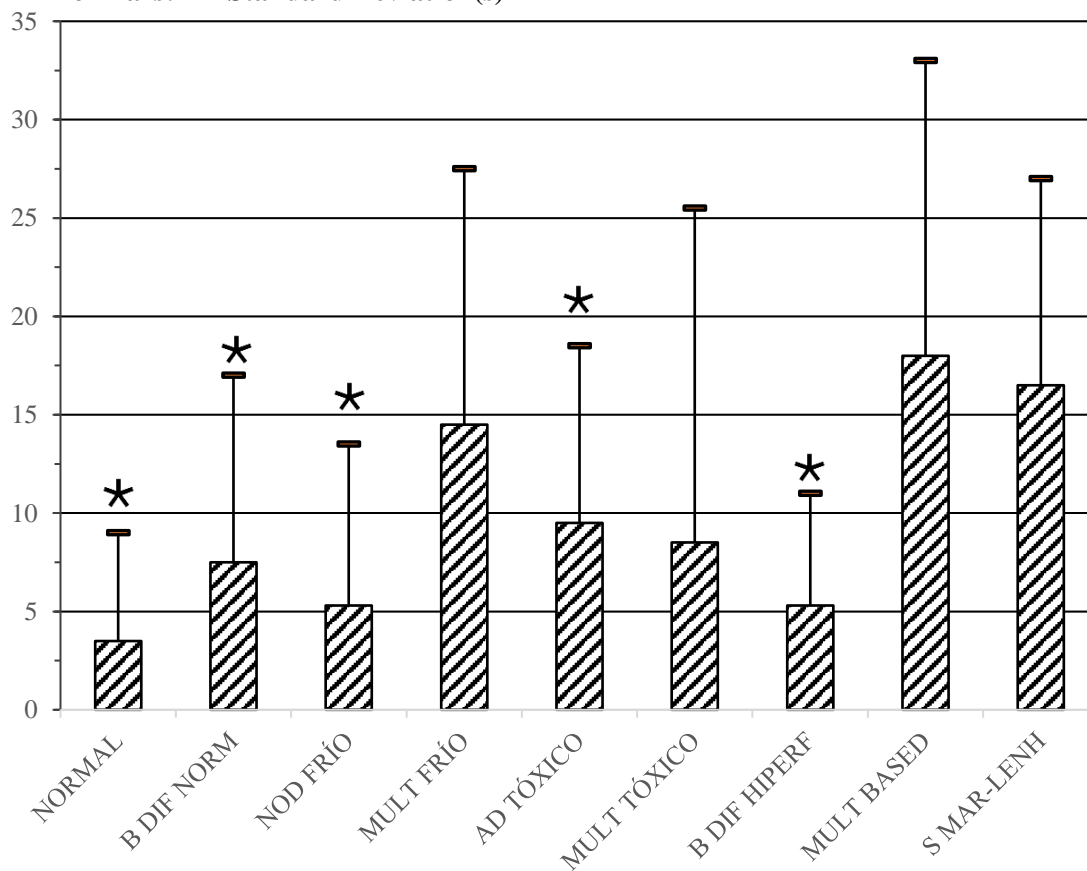
	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
GAMMA	8	48053,77	6006,72	58,83	<,0001
Residual	2309	235772,18	102,11		

Model II estimate of between component variance: 26,86

Cell Bar Chart

Grouping Variable(s): GAMMA

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



* DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (DUNNET-BONFERRONI).

En la página anterior se representa en forma de gráfico de barras el tiempo medio de evolución dentro de cada uno de los grupos establecidos según la gammagrafía. Se han señalado con un asterisco aquellos grupos que muestran una diferencia estadísticamente significativa con el grupo del BMNF (14,6 años de evolución media), que en este caso son: el bocio gammagráficamente normal (con un periodo medio de evolución de 3,5 años), el bocio difuso normofuncional (8,5 años), el “nódulo frío” (5 años), el adenoma tóxico (9,5 años), la enfermedad de Basedow (5 años), y el bocio multinodular basedowificado (18 años).

1.2 RIESGOS EVOLUTIVOS

1.2.1. CLÍNICA COMPRESIVA

1.2.1.1. TIEMPO DE EVOLUCIÓN

• Para valorar la influencia del periodo evolutivo sobre la presencia de **disnea** en sus diversos grados clínicos, aplicamos un test de Análisis de la Varianza, cuyos resultados mostramos en las siguientes tablas ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for AÑOS EV.

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
DISNEA	3	5534,92	1844,97	11,82	<,0001
Residual	598	93341,65	156,09		

Model II estimate of between component variance: 17,19

Todas las comparaciones entre grupos presentaron significación estadística, excepto en los pares “disnea moderada-disnea severa” y “disnea severa-crisis asfícticas”.

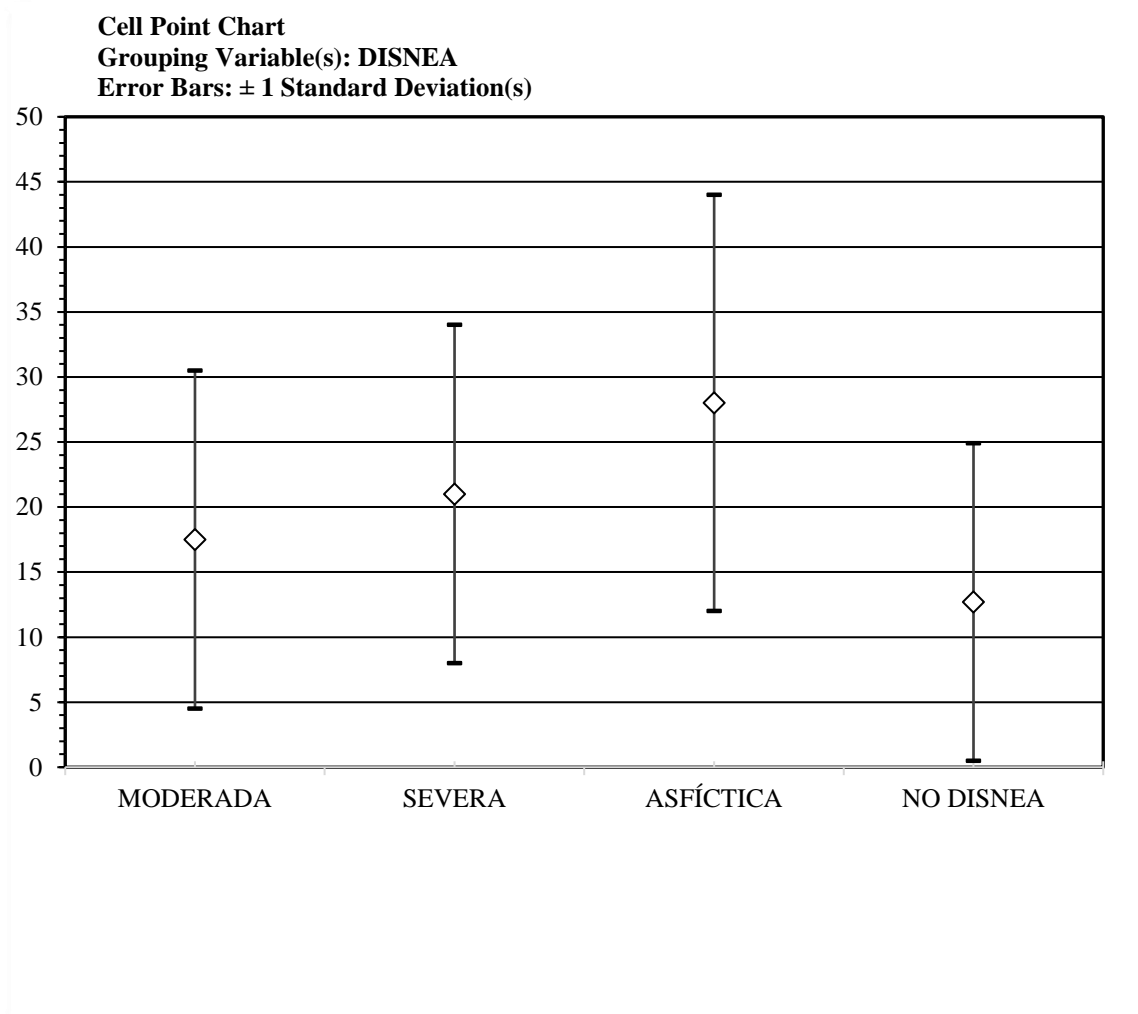
Fisher's PLSD for AÑOS EV.

Effect: DISNEA

Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff	P-Value	
MODERADA, SEVERA	-3,46	7,03	,3341	
MODERADA, ASFICTICA	-11,27	7,30	,0025	S
MODERADA, NO DISNEA	4,54	2,17	<,0001	S
SEVERA, ASFICTICA	-7,81	9,82	,1190	
SEVERA, NO DISNEA	8,00	6,92	,0235	S
ASFICTICA, NO DISNEA	15,81	7,19	<,0001	S

Representamos gráficamente en un diagrama de puntos (media y desviación estándar) estos resultados, apreciándose un incremento de la intensidad de la disnea, a medida que aumenta el tiempo medio de evolución del bocio (13,5 años en el grupo sin disnea, 17,5 en el grupo con disnea moderada, 21 años en el grupo con disnea severa y 28 años en el grupo con crisis asfícticas).



- Para estudiar la influencia del tiempo de evolución del BMNF sobre la aparición de **disfonía**, aplicamos un test “t” de Student no pareado, con los resultados siguientes: El tiempo medio de evolución en los pacientes con disfonía fue de 14,28 años, y en los pacientes sin disfonía 14,75 años ($p=0,7018$). La dispersión de los datos fue muy similar en ambos grupos.

Unpaired Means Comparison for AÑOS EV.

Grouping Variable: DISFONIA

Hypothesized Difference=0

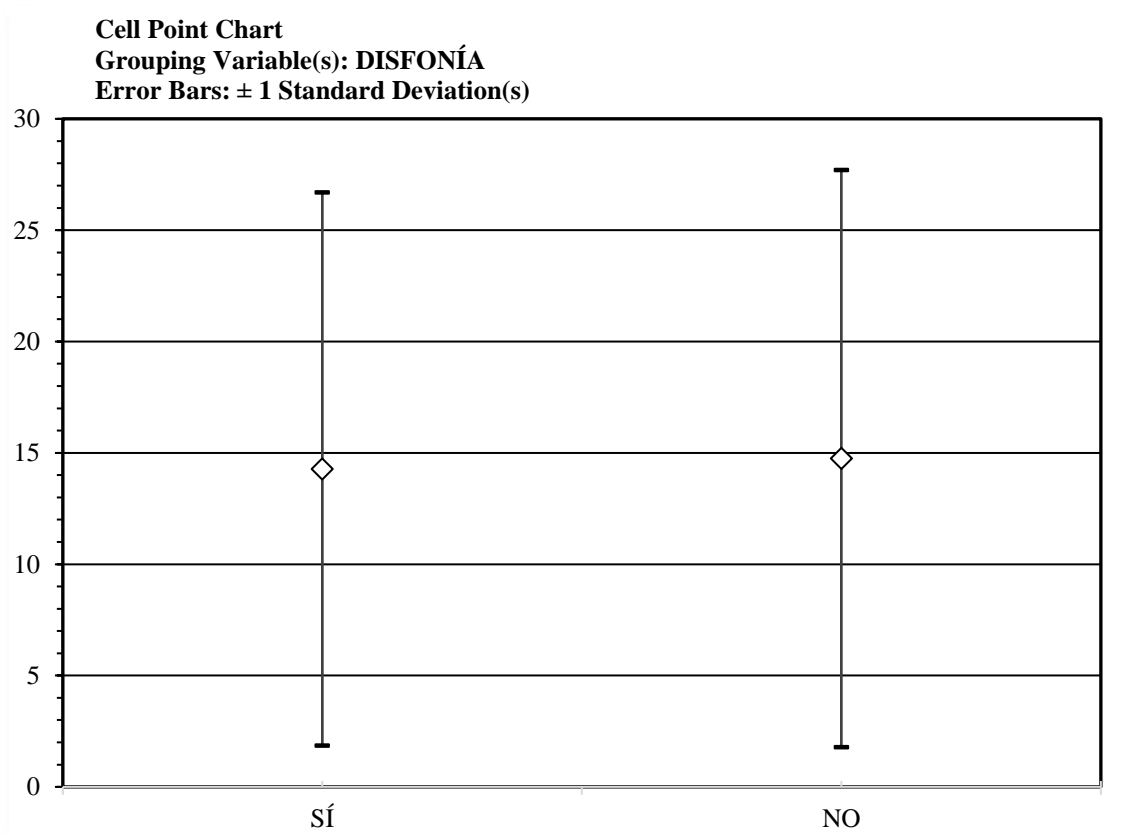
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	-,47	600	-,38	,7018	-2,88	1,94

Group Info for AÑOS EV.

Grouping Variable: DISFONIA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SI	143	14,28	154,32	12,42	1,04
NO	459	14,75	167,99	12,96	,60

A continuación representamos gráficamente dichos resultados:



• Utilizamos nuevamente un test “t” de Student no pareado para valorar la influencia del periodo de evolución sobre la presencia de **disfagia**.

Unpaired Means Comparison for ANOS EV.

Grouping Variable: DISFAGIA

Hypothesized Difference=0

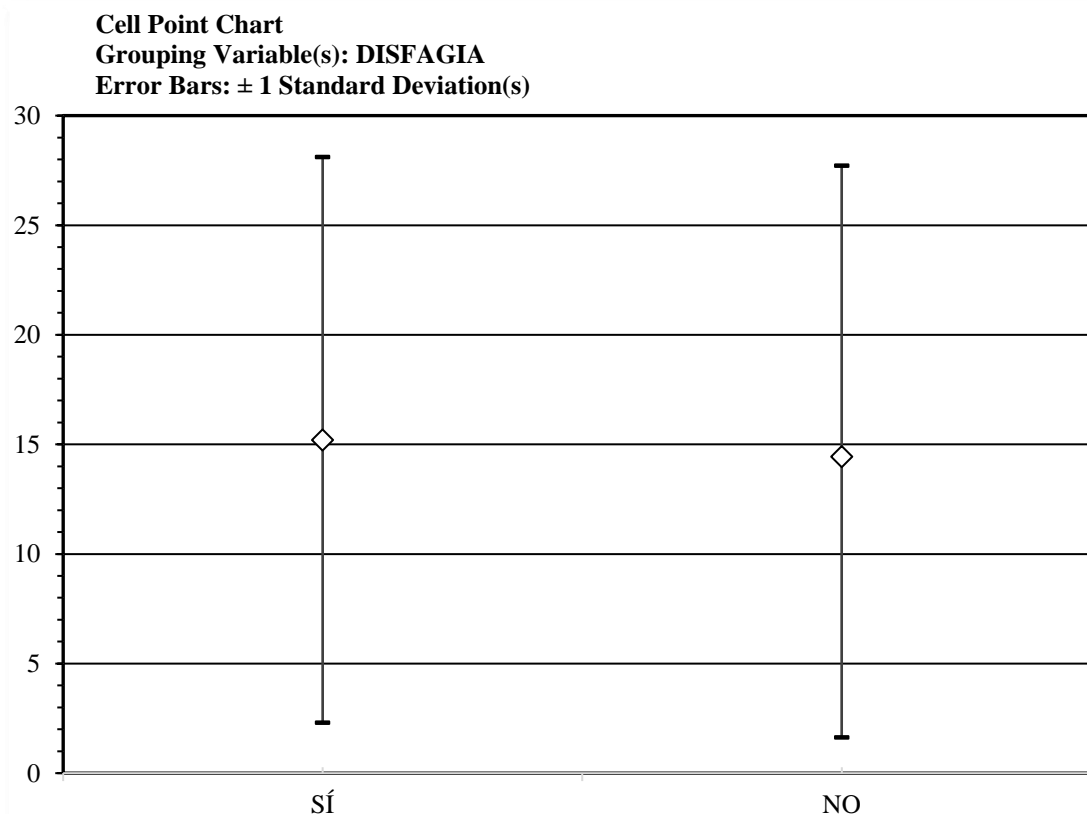
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	,77	600	,65	,5138	-1,55	3,10

Group Info for AÑOS EV.

Grouping Variable: DISFAGIA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SI	160	15,20	166,39	12,90	1,02
NO	442	14,43	164,06	12,81	,61

El tiempo medio de evolución en los pacientes con disfagia fue de 15,2 años, y el de los pacientes sin disfagia 14,43 años ($p=0,5138$), con desviación estándar muy similar. Podemos ver la representación gráfica a continuación.



- Valoramos a continuación la influencia de los años de evolución sobre la aparición de **dolor**. Para ello utilizamos un nuevo test “t” de Student, cuyos resultados se recogen en las tablas (p=0,7486).

**Unpaired Means Comparison for AÑOS EV.
Grouping Variable: DOLOR
Hypothesized Difference=0**

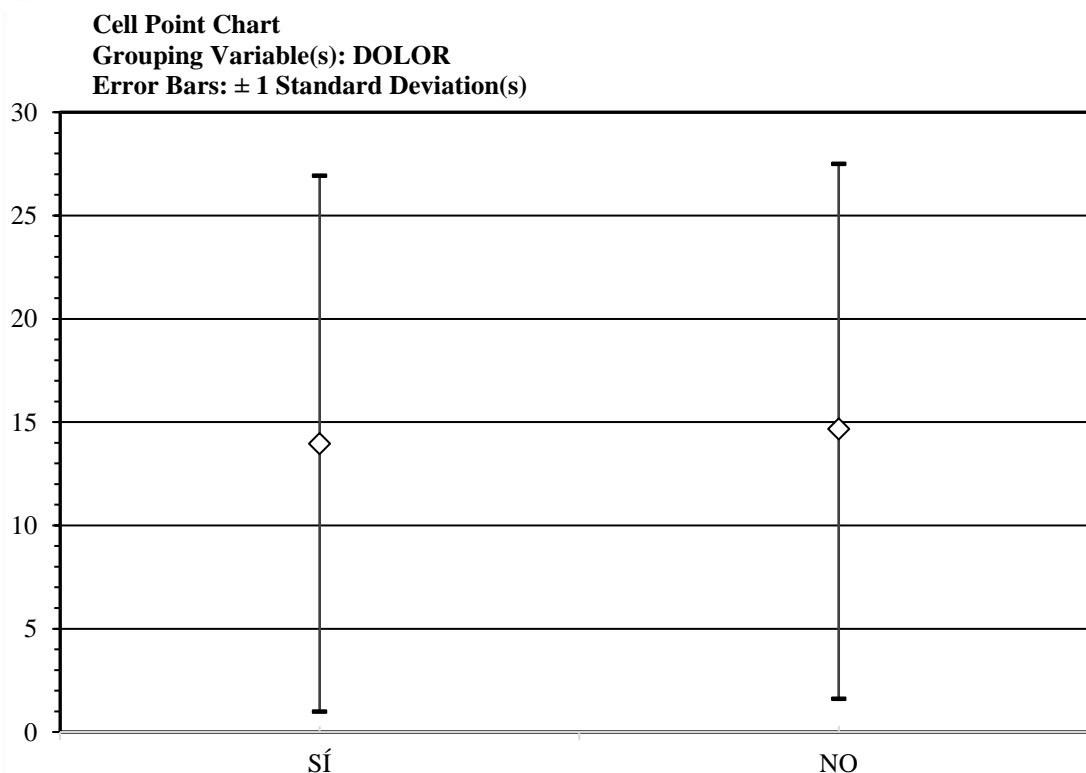
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	-,72	600	-,32	,7486	-5,11	3,67

**Group Info for AÑOS EV.
Grouping Variable: DOLOR**

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SI	35	13,96	168,10	12,97	2,19
NO	567	14,68	164,57	12,83	,54

El tiempo medio de evolución en los pacientes que presentaron dolor fue de 13,96 años, y de 14,68 años para el grupo sin dolor. Al igual que en los apartados anteriores, la desviación estándar fue similar en ambos grupos.

En el siguiente gráfico de puntos vemos su representación gráfica:



• Por último, estudiamos la influencia del tiempo de evolución del bocio en la aparición de un **Síndrome de la Vena Cava Superior (S.V.C.S.)**. Aplicamos para ello un test de Análisis de la Varianza, cuyos resultados plasmamos en las siguientes tablas ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for AÑOS EV.

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
S.V.C.S.	2	3234,51	1617,25	10,13	<,0001
Residual	599	95642,07	159,67		

Model II estimate of between component variance: 27,53

Fisher's PLSD for AÑOS EV.

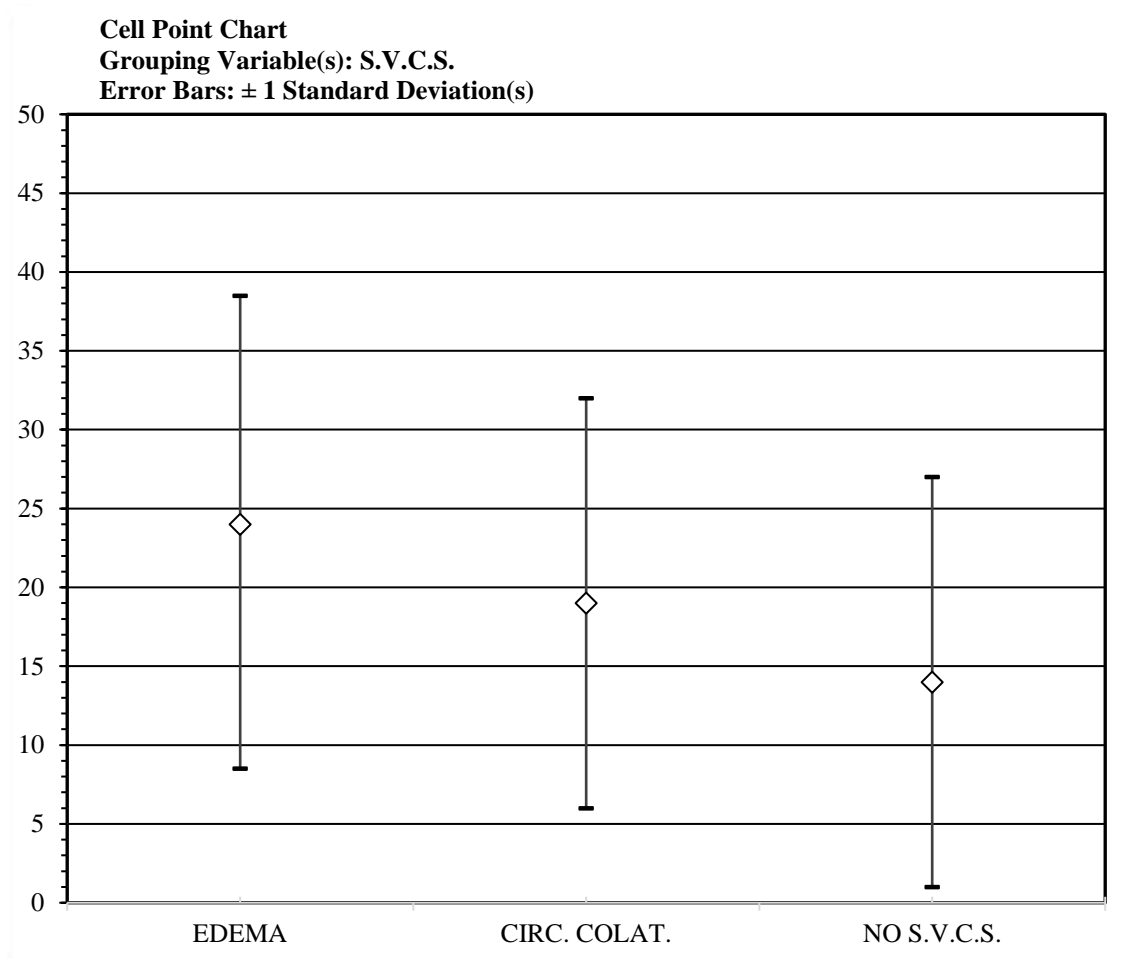
Effect: DISNEA

Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff	P-Value	
EDEMA, CIRC. COLAT.	4,52	6,58	,1782	
EDEMA, NO S.V.C.S.	9,93	4,89	<,0001	S
CIRC. COLAT., NO S.V.C.S.	5,41	4,65	,0227	S

Los pacientes del grupo con edema “en esclavina” presentaron un periodo evolutivo medio significativamente superior a los de los otros dos grupos. Así mismo, también fueron significativas las diferencias entre el grupo con circulación colateral y el grupo que no presentó S.V.C.S.

En la página siguiente se reflejan estos resultados en forma de gráfico de puntos, apreciándose un aumento progresivo en el periodo evolutivo medio de los pacientes a medida que aumenta la expresividad clínica del S.V.C.S. (14 años en los pacientes que no presentaron S.V.C.S., 19 años en los pacientes con circulación colateral, y 23,5 años en los pacientes con edema “en esclavina”).



1.2.1.2. EDAD

• Estudiamos la influencia de la edad de los pacientes en el momento de la intervención sobre la presencia de **disnea** en sus diferentes grados clínicos (moderada, severa, crisis asfícticas, y ausencia de disnea). Aplicamos entonces un test de Análisis de la Varianza, cuyos resultados se muestran en las siguientes tablas ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for EDAD

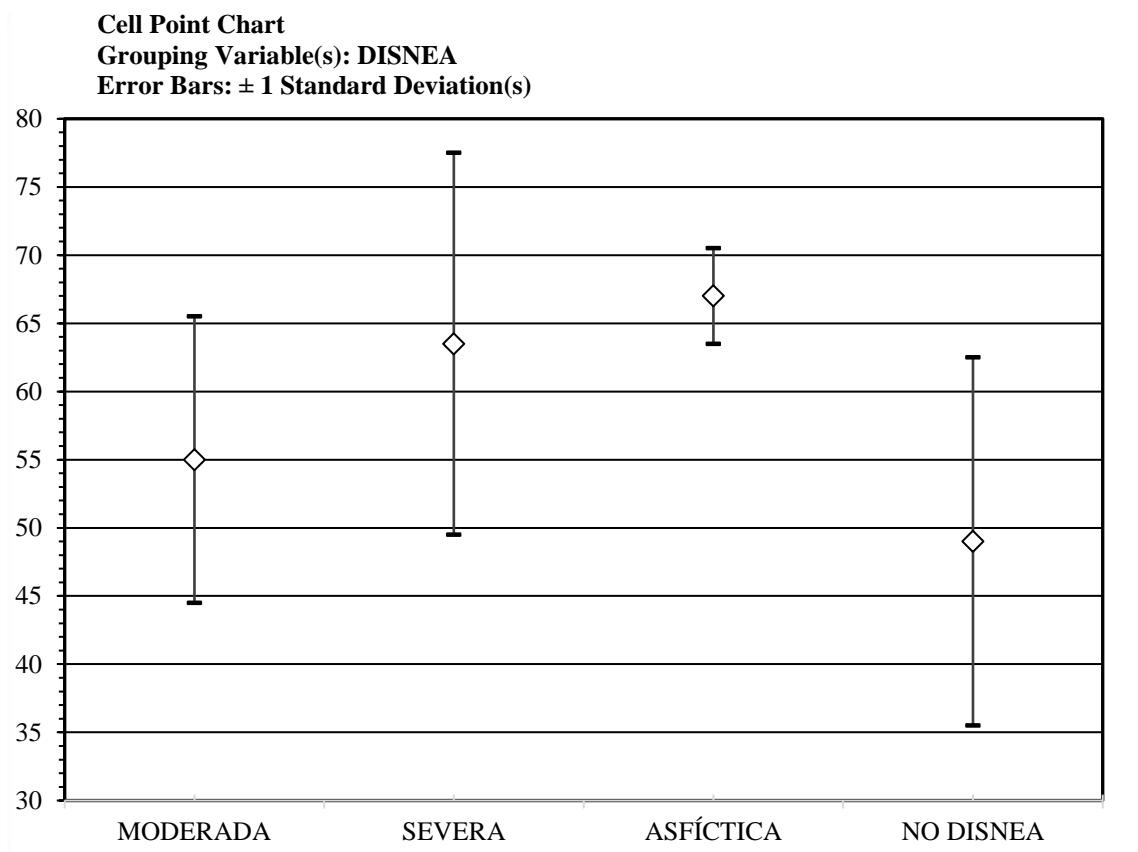
	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
DISNEA	3	9341,08	3113,69	20,34	<,0001
Residual	598	91534,94	153,07		

Model II estimate of between component variance: 30,14

Fisher's PLSD for EDAD**Effect: DISNEA****Significance Level: 5 %**

	Mean Diff.	Crit. Diff	P-Value	
MODERADA, SEVERA	-8,71	6,96	,0143	S
MODERADA, ASFICTICA	-11,75	7,23	,0015	S
MODERADA, NO DISNEA	5,93	2,14	<,0001	S
SEVERA, ASFICTICA	-3,04	9,73	,5389	
SEVERA, NO DISNEA	14,63	6,85	<,0001	S
ASFICTICA, NO DISNEA	17,68	7,12	<,0001	S

Las diferencias encontradas en las comparaciones grupo a grupo mostraron todas significación estadística, excepto en el par “disnea severa- crisis asfícticas”. En el siguiente diagrama de puntos se representan gráficamente nuestros resultados (media y desviación estándar), observándose un aumento de la gravedad de la disnea a medida que se incrementa la edad de los pacientes (49 años en el grupo sin disnea, 55 en el grupo con disnea moderada, 63,5 en el grupo con disnea severa, y 67 años en el grupo con crisis asfícticas). Además, el grupo con crisis asfícticas presentó una desviación estándar sensiblemente inferior a los otros grupos.



- La influencia de la edad de los pacientes con BMNF en la producción de **disfonía** se valoró mediante un test “t” de Student no pareado.

Unpaired Means Comparison for EDAD
Grouping Variable: DISFONÍA
Hypothesized Difference=0

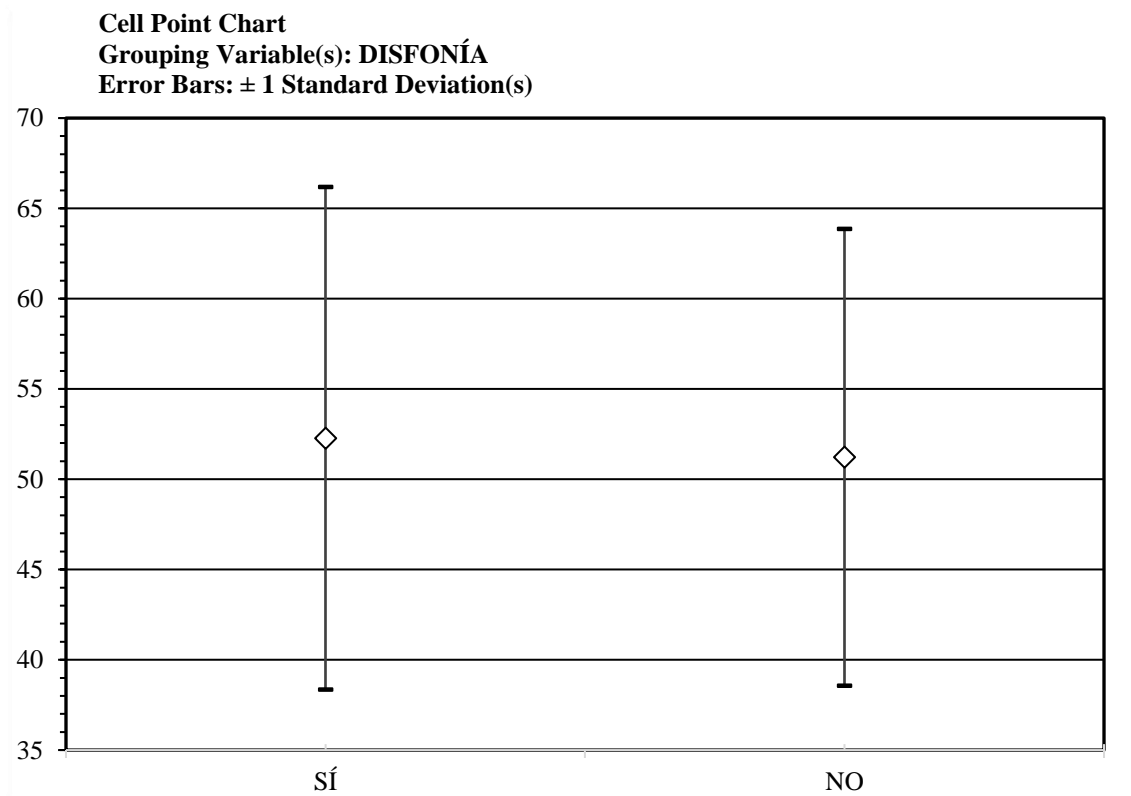
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	1,04	600	,84	,4018	-1,40	3,48

Group Info for EDAD
Grouping Variable: DISFONÍA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SI	143	52,27	193,45	13,91	1,16
NO	459	51,22	160,02	12,65	,59

La edad media fue de 51,22 años en el grupo sin disfonía y de 52,27 años en los pacientes con disfonía (p=0,4018). La desviación estándar fue muy similar en ambos grupos.

El siguiente diagrama de puntos recoge gráficamente nuestros resultados.



- Un nuevo test “t” nos sirve esta vez para analizar la relación de la edad de los pacientes con la presencia de **disfagia** (p=0,1285).

Unpaired Means Comparison for EDAD

Grouping Variable: DISFAGIA

Hypothesized Difference=0

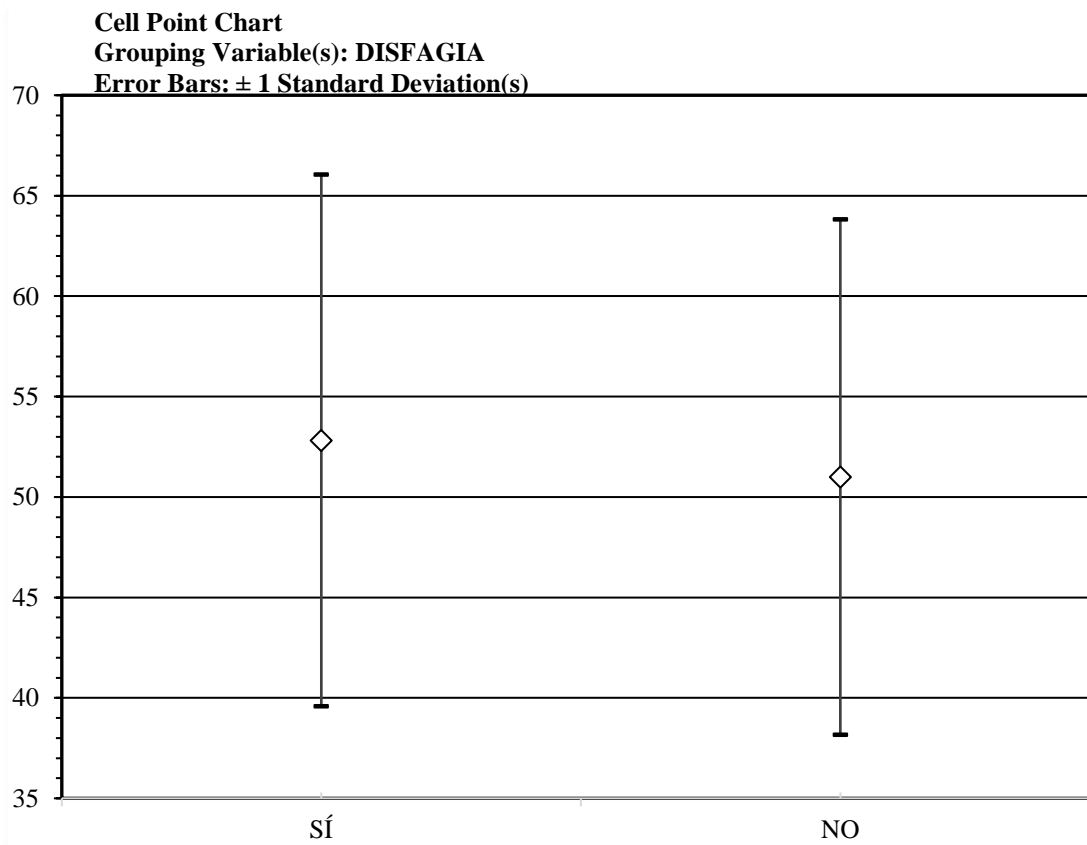
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	1,82	600	1,52	,1285	-,53	4,16

Group Info for EDAD

Grouping Variable: DISFAGIA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SI	160	52,81	175,16	13,23	1,05
NO	442	50,99	164,71	12,83	,61

La edad media fue de 50,99 años en los pacientes sin disfagia, y de 52,8 años en los pacientes con disfagia, con desviaciones estándar parejas en ambos grupos. En el diagrama de puntos vemos gráficamente estos resultados.



- Estudiamos la influencia de la edad en la aparición de **dolor** mediante un nuevo test de Student no pareado ($p=0,8037$).

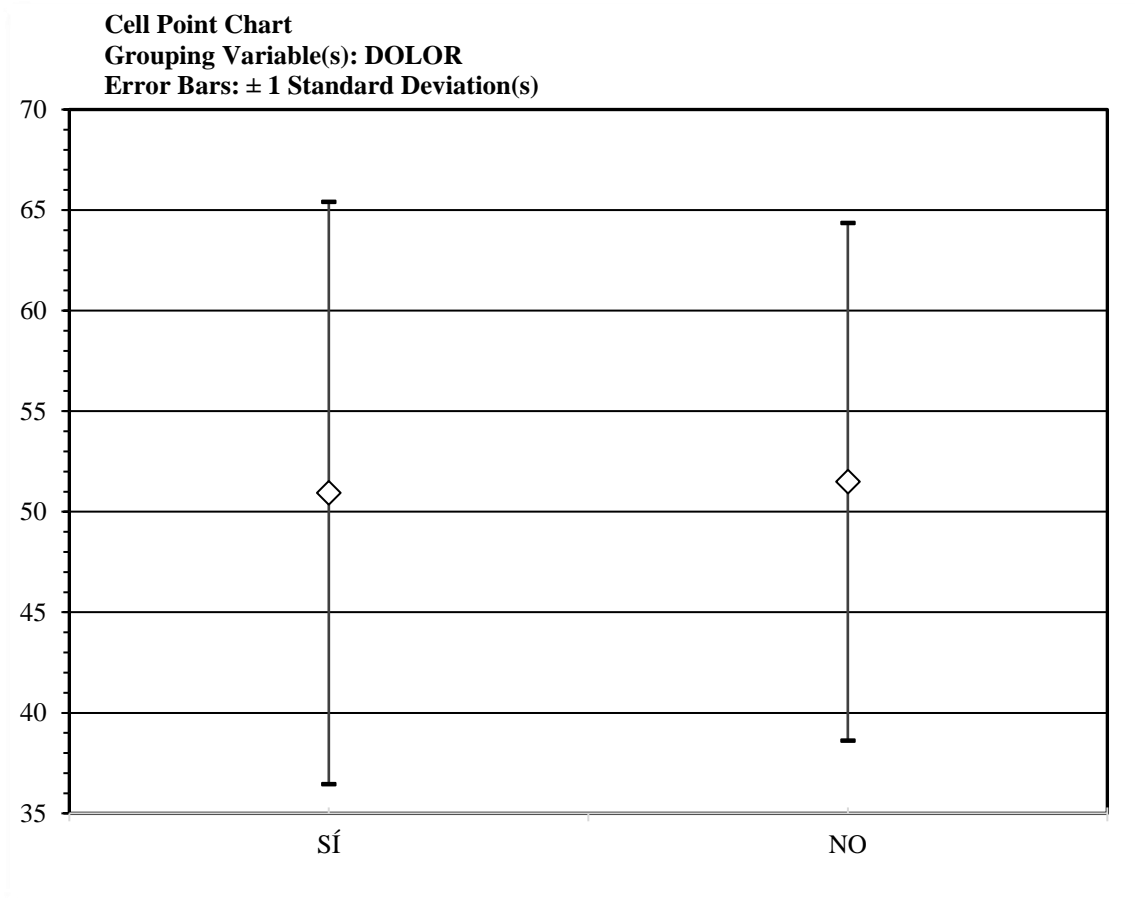
Unpaired Means Comparison for EDAD
Grouping Variable: DOLOR
Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	,56	600	,25	,8037	-5,00	3,87

Group Info for EDAD
Grouping Variable: DOLOR

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SI	35	50,94	209,64	14,48	2,45
NO	567	51,50	165,61	12,87	,54

La edad media fue de 51,5 años en el grupo que no presentó dolor, y de 50,9 años en el grupo que sí lo presentó. En el diagrama de puntos se recogen estos resultados.



- Por último, aplicamos un test de Análisis de la Varianza para estudiar la influencia de la edad en la presencia de **S.V.C.S.** ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for EDAD

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
S.V.C.S.	2	5853,50	2926,75	18,45	<,0001
Residual	599	95022,52	158,64		

Model II estimate of between component variance: 52,28

Fisher's PLSD for EDAD

Effect: S.V.C.S.

Significance Level: 5 %

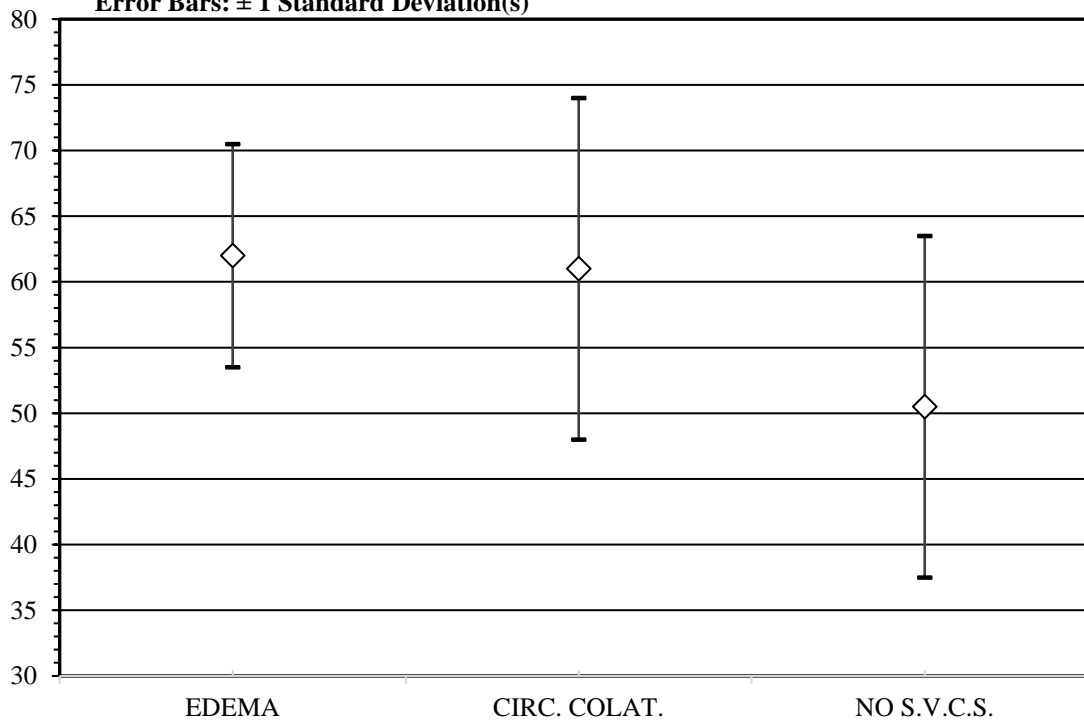
	Mean Diff.	Crit. Diff	P-Value	
EDEMA, CIRC. COLAT.	,86	6,56	,7980	
EDEMA, NO S.V.C.S.	11,09	4,88	<,0001	S
CIRC. COLAT., NO S.V.C.S.	10,24	4,64	<,0001	S

El grupo sin S.V.C.S. mostró diferencias con significación estadística respecto a los otros dos, como se ve en el gráfico de puntos (50,5 años para grupo sin S.V.C.S., y superior a 60 años en los otros grupos).

Cell Point Chart

Grouping Variable(s): S.V.C.S.

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



1.2.1.3. PESO DE LA PIEZA OPERATORIA

Analizamos la relación existente entre el tamaño de la pieza operatoria, cuantificado a través de su peso, y la presencia de clínica compresiva. Utilizamos para ello un test “t” no pareado, cuyos resultados recogen las tablas:

Unpaired Means Comparison for PESO (gr.)
Grouping Variable: SÍNT. COMPR.
Hypothesized Difference=0

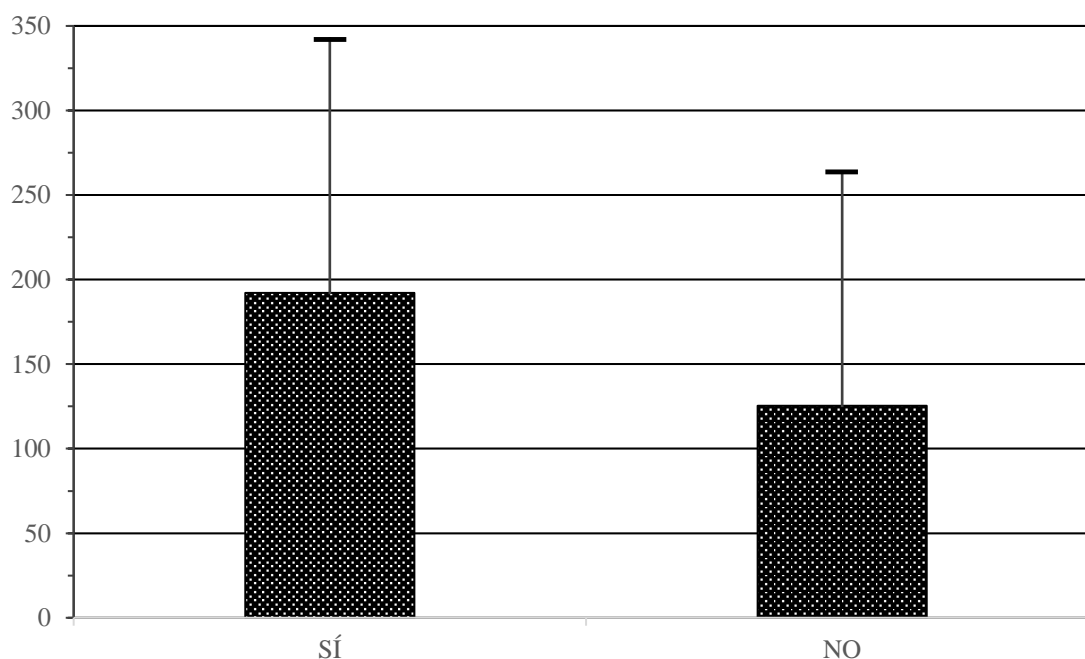
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	66,74	600	5,62	<,0001	43,41	90,08

Group Info for PESO (gr.)
Grouping Variable: SÍNT. COMPR.

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SI	328	192,12	22656,62	150,52	8,31
NO	274	125,38	19176,79	138,48	8,37

Los BMNF con clínica compresiva pesaron por término medio 192,1 gr. por 125,4 gr. los que no presentaron dicha clínica ($p < 0,0001$). El diagrama de barras representa gráficamente estos resultados.

Cell Bar Chart
Grouping Variable(s): SÍNT. COMPR.
Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



- El siguiente test ANOVA estudia la influencia del peso de la pieza sobre la presencia de **disnea**.

ANOVA Table for PESO (gr.)

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
DISNEA	3	1804192,80	601397,60	31,26	<.0001
Residual	598	11504799,80	19238,80		

Model II estimate of between component variance: 5927,07

Means Table for PESO (gr.)

Effect: DISNEA

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
MODERADA	193	219,54	155,35	11,18
SEVERA	13	290,69	136,51	37,86
ASFICTICA	12	335,83	204,52	59,04
NO DISNEA	384	122,89	127,10	6,49

Bonferroni/Dunn for PESO (gr.)

Effect: DISNEA

Significance Level: 5 %

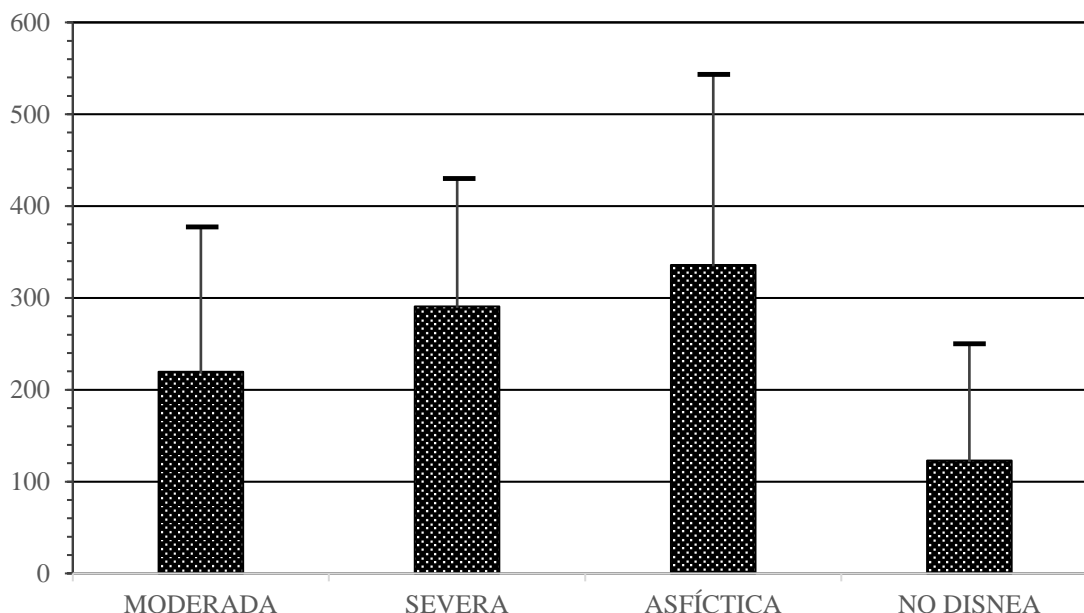
	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
MODERADA, SEVERA	-71,15	105,21	,0739	
MODERADA, ASFICTICA	-116,29	109,23	,0050	S
MODERADA, NO DISNEA	96,65	32,40	<,0001	S
SEVERA, ASFICTICA	-45,14	146,98	,4166	
SEVERA, NO DISNEA	167,80	103,54	<,0001	S
ASFICTICA, NO DISNEA	212,94	107,63	<,0001	S

Comparisons in this table are not significant unless the corresponding p-value is less than ,0083.

Como vemos, la intensidad de la disnea se agravó a medida que aumentó el peso de la pieza operatoria (112,9 gr. en los pacientes sin disnea, 219,5 gr. en los pacientes con disnea moderada, 290,7 gr. en los de disnea severa, y 335,8 en las crisis asfícticas; $p < 0,0001$). Las diferencias entre el grupo sin disnea y cualquiera de los otros fueron significativas.

En la página siguiente vemos la representación gráfica en forma de diagrama de barras.

Cell Bar Chart
 Grouping Variable(s): DISNEA
 Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



- Un test “t” no pareado nos sirve para valorar la influencia del peso de la pieza en la presencia de **disfonía**.

Unpaired Means Comparison for PESO (gr.)
 Grouping Variable: DISFONIA
 Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	18,46	600	1,30	,1955	-9,51	46,43

Group Info for PESO (gr.)
 Grouping Variable: DISFONIA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SÍ	143	175,82	25972,07	161,16	13,48
NO	459	157,36	20925,35	144,66	6,75

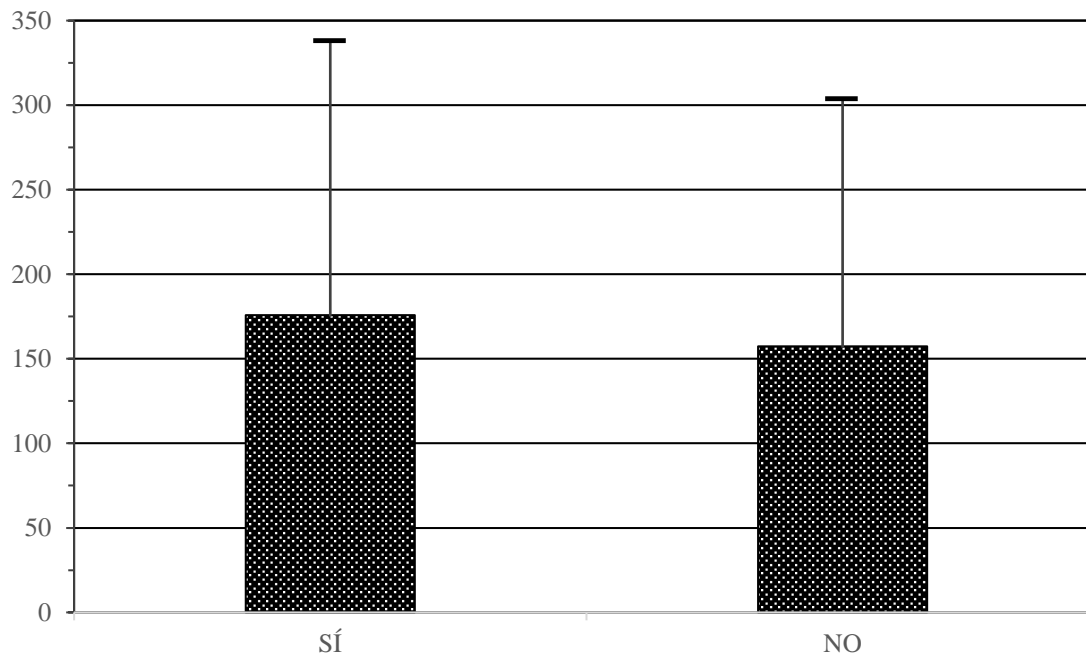
El peso de la pieza en los pacientes sin disfonía fue de 157,4 gr., y en los pacientes con disfonía 175,8gr. (p=0,1955).

El diagrama de barras nos muestra gráficamente estos resultados.

Cell Bar Chart

Grouping Variable(s): DISFONÍA

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



- Nuevamente un test “t” nos permite analizar la relación entre el peso de la pieza y la **disfagia**.

Unpaired Means Comparison for PESO (gr.)

Grouping Variable: DISFAGIA

Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	24,60	600	1,80	,0731	-2,31	51,51

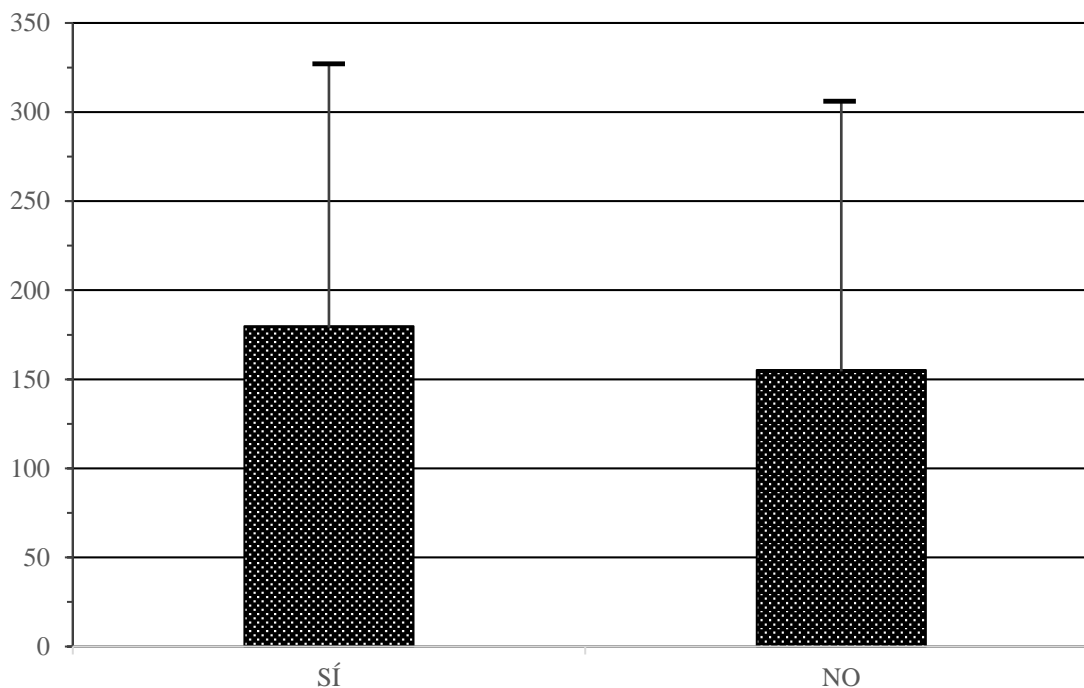
Group Info for PESO (gr.)

Grouping Variable: DISFAGIA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SÍ	160	179,81	21391,38	146,26	11,56
NO	442	155,21	22305,37	149,35	7,10

El peso medio de la pieza de tiroidectomía fue de 155,2 gr. en los pacientes sin disfagia, y de 179,8 gr. en los que sí presentaron este síntoma ($p=0,0731$).

Cell Bar Chart
Grouping Variable(s): DISFAGIA
Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



- Utilizamos un test “t” para valorar la relación entre el peso de la pieza y la presencia de **dolor**.

Unpaired Means Comparison for PESO (gr.)

Grouping Variable: DOLOR

Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
SI, NO	8,31	600	,32	,7488	-42,63	59,25

Group Info for PESO (gr.)

Grouping Variable: DOLOR

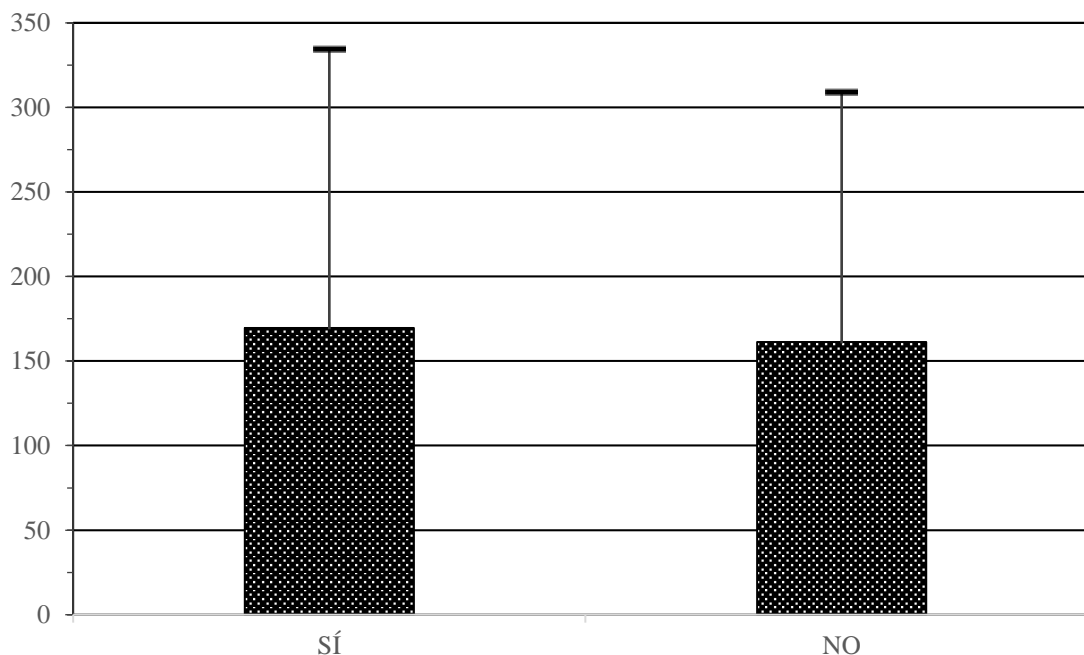
	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
SÍ	35	169,57	27282,90	165,18	27,92
NO	567	161,26	21871,20	147,89	6,21

Los bocios de los pacientes que no referían dolor pesaron por término medio 161,3 gr., y 169,6 gr. los de aquellos que sí presentaron este síntoma ($p=0,7488$). A continuación vemos la representación gráfica.

Cell Bar Chart

Grouping Variable(s): DOLOR

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



- Por último, aplicamos un test ANOVA para averiguar si existe relación entre el peso de la pieza operatoria y la presencia de un S.V.C.S..

ANOVA Table for PESO (gr.)

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
S.V.C.S.	2	1456862,36	728431,18	36,81	<.0001
Residual	599	11852130,25	19786,53		

Model II estimate of between component variance: 13383,66

Means Table for PESO (gr.)

Effect: S.V.C.S.

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
EDEMA	27	300,37	200,57	38,60
CIRC. COLAT.	30	325,13	173,18	31,62
NO S.V.C.S.	545	145,88	135,15	5,79

Bonferroni/Dunn for PESO (gr.)

Effect: S.V.C.S.

Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
EDEMA, CIRC. COLAT.	-24,76	89,58	,5072	
EDEMA, NO S.V.C.S.	154,49	66,58	<,0001	S
CIRC. COLAT., NO S.V.C.S.	179,25	63,33	<,0001	S

Comparisons in this table are not significant unless the corresponding p-value is less than ,0167.

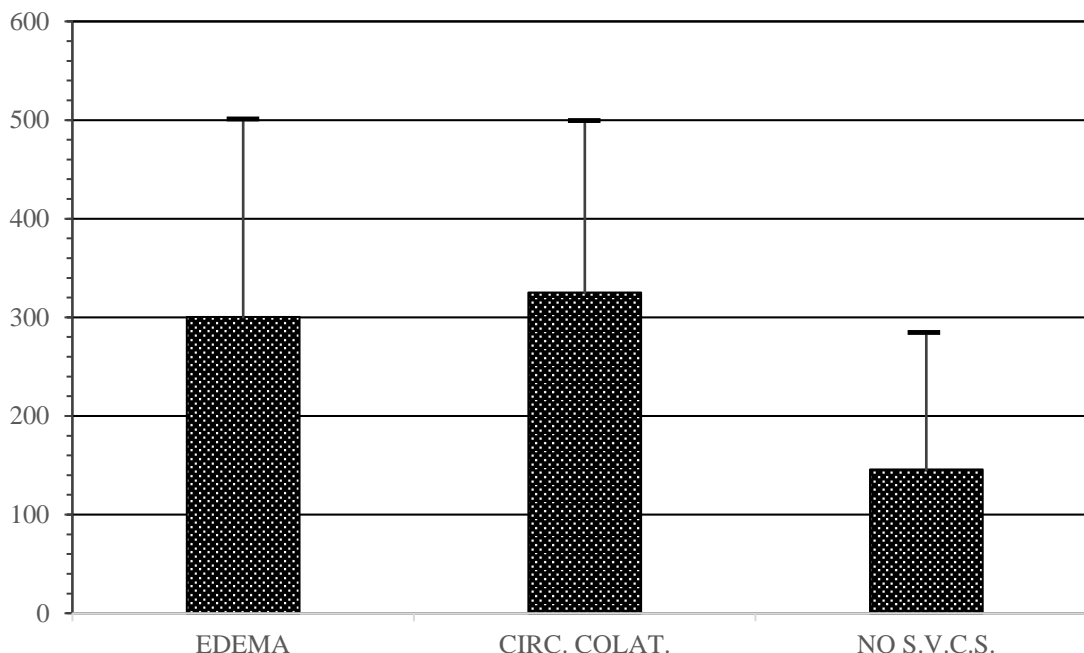
El peso medio de la pieza operatoria fue de 145,9 gr. en los pacientes sin S.V.C.S., 300,4 gr. en el grupo que presentó edema “en esclavina”, y 325,1 gr. en los pacientes con circulación colateral ($p < 0,0001$). Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre los pacientes sin S.V.C.S. y los otros dos grupos, pero no entre estos dos últimos.

El siguiente diagrama de barras nos muestra estos resultados.

Cell Bar Chart

Grouping Variable(s): S.V.C.S.

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



1.2.1.4. PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA

En este apartado pretendemos valorar la influencia de la prolongación mediastínica del bocio en la aparición de clínica compresiva. Para ello, aplicamos un test χ^2 cuyos resultados mostramos en las siguientes tablas.

**Summary Table for
B. TORACICO, SINT COMPR**

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	94,36
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	105,04
G-Squared P-Value	<,0001
Contingency Coef.	,37
Phi	,40
Cty. Cor. Chi Square	92,55
Cty. Cor. P-Value	<,0001
Fisher's Exact P-Value	<,0001

**Observed Frequencies for
B. TORACICO, SINT COMPR**

	SÍ	NO	Totals
CERVICAL	191	255	446
CERV-MED	137	19	156
Totals	328	274	602

**Percents of Row Totals for
B. TORACICO, SINT COMPR**

	SÍ	NO	Totals
CERVICAL	42,83	57,17	100,00
CERV-MED	87,82	12,18	100,00
Totals	54,49	45,51	100,00

Los BMNF con prolongación mediastínica (cervico-mediastínicos y mediastínicos puros) presentaron algún síntoma compresivo en el 87,8% de los casos (137 de 156 pacientes), frente al 42,8% (191 de 446) de fenómenos compresivos entre los BMNF cervicales (incluyendo las tireoposis). Estas diferencias presentan significación estadística).

A continuación analizaremos cada uno de los síntomas por separado.

- Utilizamos de nuevo un test Chi² para estudiar la relación entre la presencia de prolongación intratorácica y la **disnea**.

**Summary Table for
B. TORACICO, DISNEA**

Num. Missing	0
DF	3
Chi Square	151,65
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,45
Cramer's V	50

**Observed Frequencies for
B. TORACICO,DISNEA**

	MODERADA	SEVERA	ASFICTICA	NO DISNEA	Totals
CERVICAL	101	2	0	343	446
CERV-MED	92	11	12	41	156
Totals	193	13	12	384	602

**Percents of Row Totals for
B. TORACICO, DISNEA**

	MODERADA	SEVERA	ASFICTICA	NO DISNEA	Totals
CERVICAL	22,65	,45	,00	76,91	100,00
CERV-MED	58,97	7,05	7,69	26,28	100,00
Totals	32,06	2,16	1,99	63,79	100,00

Entre los BMNF con prolongación mediastínica, la clínica disneica se presentó con una frecuencia del 73,7% (115 de 156 pacientes), frente al 23,1% entre los BMNF cervicales (103 de 446). Además, no sólo aumentó la frecuencia de presentación de disnea, sino también la intensidad clínica de la misma. Las diferencias son estadísticamente significativas (p<0,0001).

• En las tablas siguientes se recogen los resultados tras aplicar un test χ^2 para valorar la influencia de la prolongación mediastínica en la presencia de disfonía.

**Summary Table for
B. TORACICO, DISFONIA**

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	15,38
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	14,56
G-Squared P-Value	,0001
Contingency Coef.	,16
Phi	,16
Cty. Cor. Chi Square	14,54
Cty. Cor. P-Value	,0001
Fisher's Exact P-Value	,0002

**Observed Frequencies for
B. TORACICO, DISFONÍA**

	SÍ	NO	Totals
CERVICAL	88	358	446
CERV-MED	55	101	156
Totals	143	459	602

**Percents of Row Totals for
B. TORACICO, DISFONÍA**

	SÍ	NO	Totals
CERVICAL	19,73	80,27	100,00
CERV-MED	35,26	64,74	100,00
Totals	23,75	76,25	100,00

La frecuencia de presentación de disfonía preoperatoria fue el 19,7% entre los BMNF cervicales (88 de 446), y el 35,3% entre los BMNF con prolongación mediastínica (55 de 156). Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

- Nuevamente un test Chi² nos sirve para estudiar la relación entre la prolongación mediastínica y la presencia de **disfagia**. Los resultados son recogidos en las siguientes tablas.

**Summary Table for
B. TORACICO, DISFAGIA**

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	33,62
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	31,65
G-Squared P-Value	<,0001
Contingency Coef.	,23
Phi	,24
Cty. Cor. Chi Square	32,41
Cty. Cor. P-Value	<,0001
Fisher's Exact P-Value	<,0001

**Observed Frequencies for
B. TORACICO, DISFAGIA**

	SÍ	NO	Totals
CERVICAL	91	355	446
CERV-MED	69	87	156
Totals	160	442	602

**Percents of Row Totals for
B. TORACICO, DISFAGIA**

	SÍ	NO	Totals
CERVICAL	20,40	79,60	100,00
CERV-MED	44,23	55,77	100,00
Totals	26,58	73,42	100,00

La disfagia afectó al 20,4% de los pacientes con BMNF cervical (91 de 446), y al 44,2% de los pacientes con prolongación mediastínica (69 de 156), diferencias que presentan significación estadística (p<0,0001).

• La influencia de la prolongación intratorácica sobre la presencia de **dolor** fue estudiada mediante la aplicación del siguiente test Chi².

**Summary Table for
B. TORACICO, DOLOR**

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	5,56
Chi Square P-Value	,0184
G-Squared	5,03
G-Squared P-Value	,0249
Contingency Coef.	,10
Phi	,10
Cty. Cor. Chi Square	4,66
Cty. Cor. P-Value	,0309
Fisher's Exact P-Value	,0272

**Observed Frequencies for
B. TORACICO, DOLOR**

	SÍ	NO	Totals
CERVICAL	20	426	446
CERV-MED	15	141	156
Totals	35	567	602

**Percents of Row Totals for
B. TORACICO, DOLOR**

	SÍ	NO	Totals
CERVICAL	4,48	95,52	100,00
CERV-MED	9,62	90,38	100,00
Totals	5,81	94,19	100,00

Un 4,5% de los BMNF cervicales presentaron dolor cervical bajo o torácico alto (20 de 446 pacientes). Este porcentaje ascendió hasta el 9,6% en el grupo de BMNF cervico-mediastínicos (15 de 156). Las diferencias encontradas revelaron significación estadística ($p < 0,0001$).

• Por último, un nuevo test Chi² nos permite valorar la relación entre la prolongación mediastínica y la presencia de un **S.V.C.S.**. Los resultados a este respecto son recogidos en las siguientes tablas.

**Summary Table for
B. TORACICO, S.V.C.S.**

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	147,97
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	132,88
G-Squared P-Value	<,0001
Contingency Coef.	,44
Cramer's V	,50

**Observed Frequencies for
B. TORACICO, S.V.C.S.**

	EDEMA	CIRC. COLAT.	NO S.V.C.S.	Totals
CERVICAL	101	2	0	446
CERV-MED	92	11	12	156
Totals	27	30	545	602

**Percents of Row Totals for
B. TORACICO, S.V.C.S.**

	EDEMA	CIRC. COLAT.	NO S.V.C.S.	Totals
CERVICAL	,67	,22	99,10	100,00
CERV-MED	15,38	18,59	66,03	100,00
Totals	4,49	4,98	90,53	100,00

Entre los BMNF cervicales, el 0,9% presentaron un S.V.C.S (4 de 446 pacientes); Por contra, este porcentaje ascendió hasta el 33,9% en el grupo de BMNF cérvico-mediastínicos (53 de 156). Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas (p<0,0001).

1.2.2. BMNF Y CÁNCER TIROIDEO

1.2.2.1. EDAD Y AÑOS DE EVOLUCIÓN

Aplicamos un test “t” de Student para analizar la relación entre la edad de los pacientes y la presencia de un cáncer tiroideo ($p=0,3225$).

Unpaired Means Comparison for EDAD

Grouping Variable: CÁNCER T.

Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
CÁNCER, NO CÁNCER	-2,62	600	-,99	,3225

Group Info for EDAD

Grouping Variable: CÁNCER T.

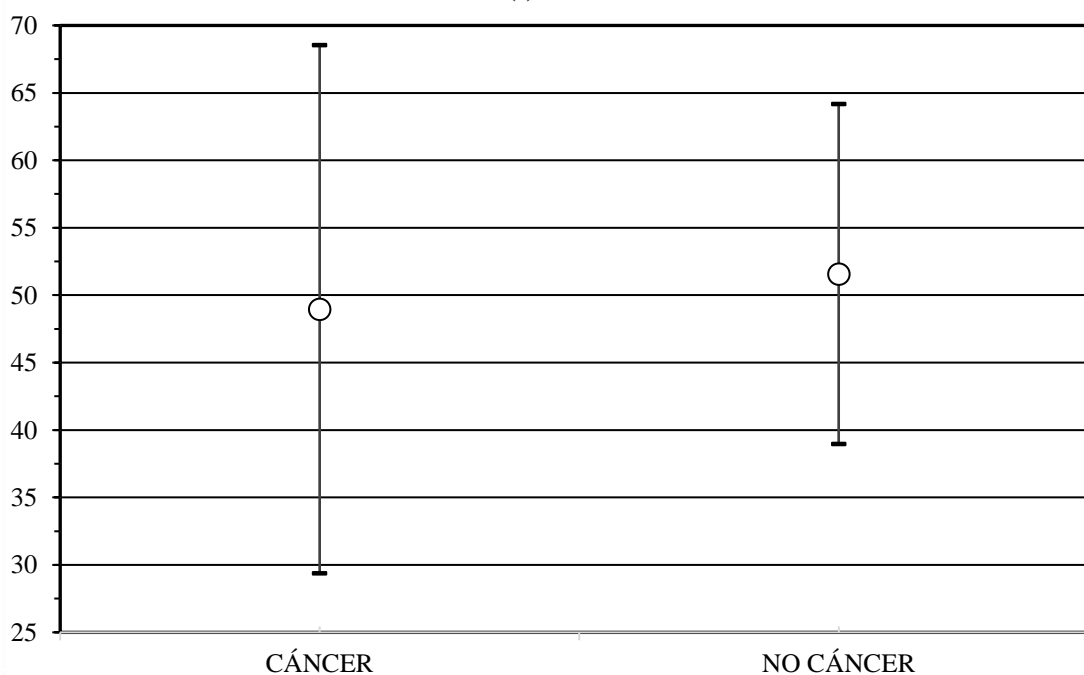
	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
CÁNCER	25	48,96	383,54	19,58	3,92
NO CÁNCER	577	51,58	158,87	12,60	,52

La edad media en el momento de la intervención fue de 49 años en los pacientes con cáncer de tiroides, y de 51,6 años en el grupo con patología tiroidea no neoplásica.

Cell Point Chart

Grouping Variable(s): CÁNCER T.

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



Aplicamos el mismo test para valorar la relación entre el tiempo de evolución y el cáncer de tiroides (p=0,0034).

Unpaired Means Comparison for AÑOS EV.

Grouping Variable: CÁNCER T.

Hypothesized Difference=0

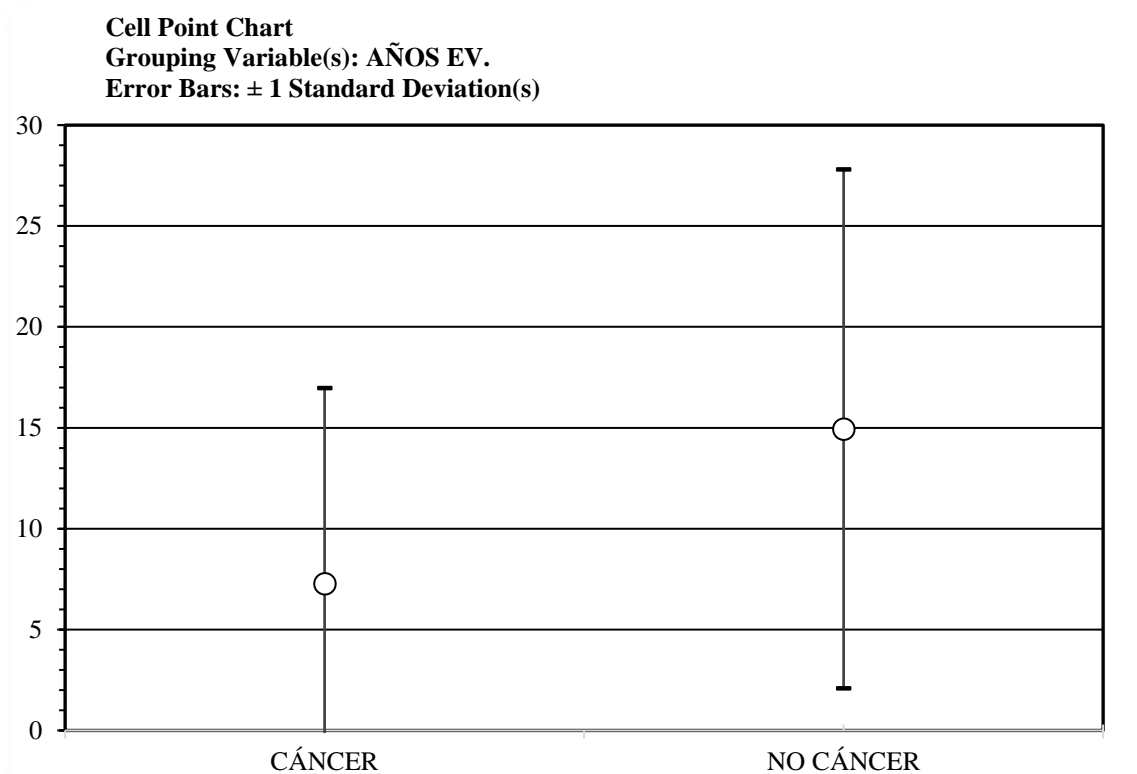
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
CÁNCER, NO CÁNCER	-7,67	600	-2,94	,0034

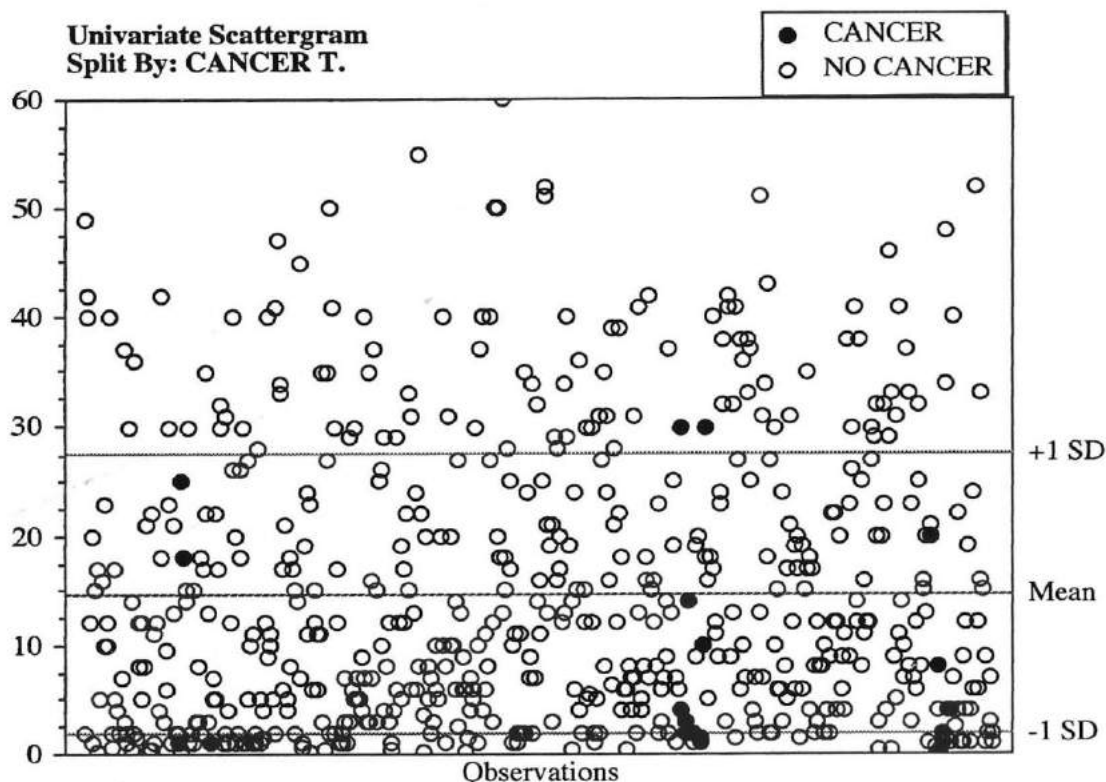
Group Info for AÑOS EV.

Grouping Variable: CÁNCER T.

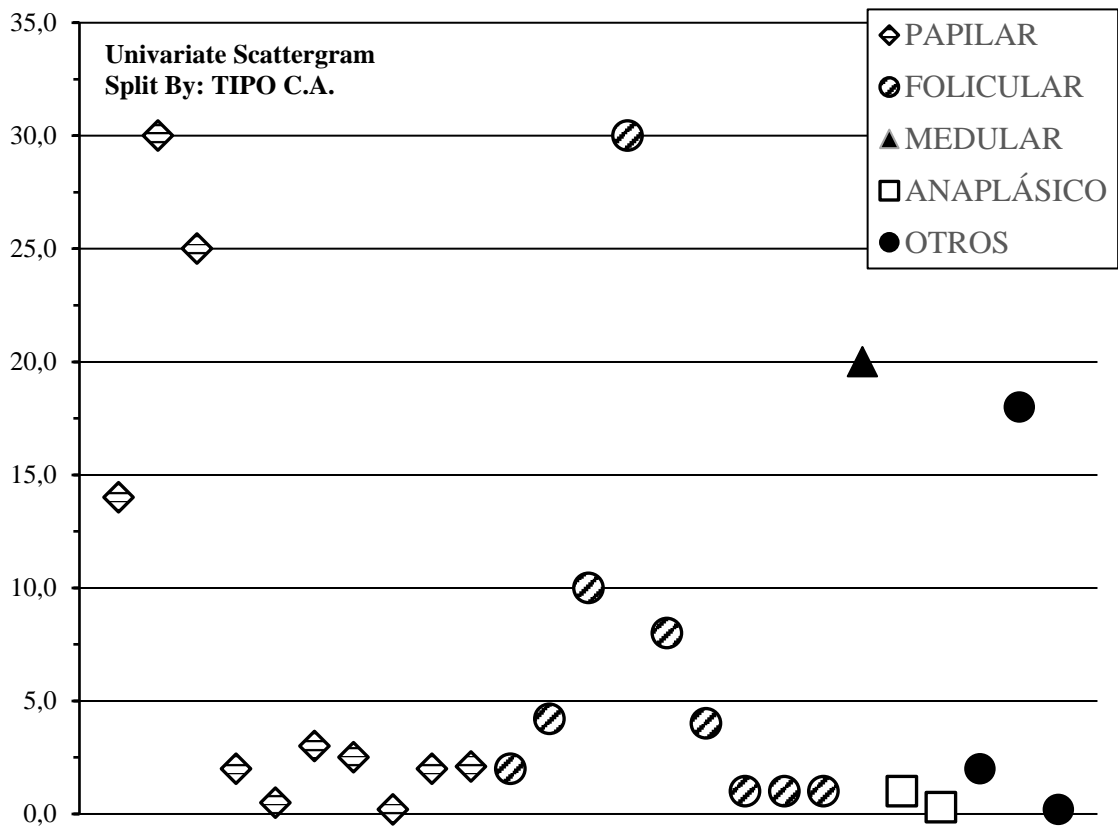
	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
CÁNCER	25	7,29	93,69	9,68	1,94
NO CÁNCER	577	14,95	165,31	12,86	,54

Los pacientes con cáncer de tiroides presentaron un periodo medio de evolución de 7,3 años, frente a 15 años para los BMNF no neoplásicos. En el gráfico de puntos se representan estos resultados.





En este gráfico están representados los 602 pacientes que componen nuestra serie de BMNF. En el eje de ordenadas se refleja el tiempo de evolución de cada paciente. Los círculos negros corresponden a los casos con diagnóstico histopatológico de cáncer, y los blancos a los casos no neoplásicos. Podemos observar que la mayoría de los cánceres fueron intervenidos tras un periodo evolutivo del bocio relativamente corto, casi siempre inferior a 5 años, disminuyendo progresivamente el número de neoplasias tiroideas a medida que aumenta el tiempo de evolución.



En el gráfico precedente se representa el tiempo de evolución de cada uno de los 25 cánceres tiroideos que componen nuestra serie, divididos según el tipo de neoplasia. Así, observamos que los dos cánceres anaplásicos tuvieron un periodo evolutivo corto, inferior a 2 años. Entre los tumores diferenciados (papilares y foliculares), aunque la mayoría de ellos también fueron intervenidos precozmente, se observan algunos casos con periodos evolutivos superiores a 10 años.

1.2.2.2. EXPLORACIÓN

Utilizamos un test de Chi² para analizar la relación existente entre los datos exploratorios y la presencia de cáncer de tiroides en el estudio histopatológico. Los resultados se consignan en las siguientes tablas (p<0,0001).

Summary Table for EXPLORACIÓN, CÁNCER T.

Num. Missing	0
DF	5
Chi Square	90,64
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,36
Cramer's V	,39

Observed Frequencies for EXPLORACIÓN, CÁNCER T.

	CÁNCER	NO CÁNCER	Totals
NOD. UNICO	4	115	119
VAR. NODULOS	13	424	437
NODULO DURO	3	6	9
TUMOR DE CUELLO	5	3	8
BOCIO DIFUSO	0	29	29
Totals	25	577	602

Percents of Row Totals for EXPLORACIÓN, CÁNCER T.

	CÁNCER	NO CÁNCER	Totals
NOD. UNICO	3,36	96,64	100,00
VAR. NODULOS	2,97	97,03	100,00
NODULO DURO	33,33	66,67	100,00
TUMOR DE CUELLO	62,50	37,50	100,00
BOCIO DIFUSO	,00	100,00	100,00
Totals	4,15	95,85	100,00

Los pacientes cuya exploración clínica reveló múltiples nódulos tiroideos resultaron portadores de una neoplasia tiroidea en un 3%. Esta tasa de malignidad ascendió al 3,4% en el grupo con un nódulo único a la exploración cervical, al 33,3% en los pacientes con un nódulo de consistencia dura, y al 62,5% en los pacientes con tumor de cuello. Ninguno de los casos con exploración de bocio difuso presentó cáncer tiroideo.

Aplicamos nuevamente un test de χ^2 para estudiar la relación entre dos signos exploratorios, a los que clásicamente se ha atribuido un elevado riesgo de corresponder a un cáncer de tiroides, Chi Square con el resultado anatomopatológico definitivo. Estos signos clínicos son el crecimiento reciente, en los últimos 2 meses, y la presencia de adenopatías sospechosas latero-cervicales. Los resultados de este análisis figuran en las tablas ($p < 0,0001$).

Summary Table for CÁNCER T., CR/AD

Num. Missing	0
DF	3
Chi Square	52,95
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,28
Cramer's V	,30

Percents of Column Totals for CÁNCER T. CR/AD

	CREC. REC.	ADEN. SOSP.	AMBOS	NINGUNO	Totals
CÁNCER	12,86	33,33	100,00	2,48	4,15
NO CÁNCER	87,14	66,67	,00	97,52	95,85
Totals	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Percents of Row Totals for CÁNCER T. CR/AD

	CREC. REC.	ADEN. SOSP.	AMBOS	NINGUNO	Totals
CÁNCER	36,00	8,00	4,00	52,00	100,00
NO CÁNCER	10,57	,69	,00	88,73	100,00
Totals	11,63	1,00	,17	87,21	100,00

Un 12,9% de los pacientes con crecimiento reciente de su bocio presentaron cáncer de tiroides; este porcentaje ascendió al 33,3% en los casos con adenopatías sospechosas, y al 100% de los pacientes que presentaron ambos signos exploratorios. En el lado opuesto, sólo el 2,5% de los pacientes en los que no se apreció ninguno de estos signos exploratorios resultaron portadores de una neoplasia tiroidea.

Por otra parte, el 48% de los pacientes con cáncer tiroideo presentaron uno o ambos signos, frente a un 11,3% de los pacientes sin cáncer.

Respecto a los antecedentes personales, debemos señalar que, de los 11 pacientes que recibieron radioterapia cervical, sólo 1 desarrolló un tumor maligno de tiroides (9,1%, $p=0,0792$).

1.2.2.3. ECOGRAFÍA

Pretendemos averiguar si existe relación entre el tipo de imagen ecográfica (nódulo/s sólido/s, nódulo/s quístico/s, nódulo/s sólido-quístico/s, o bocio difuso) y el diagnóstico anatomo-patológico de cáncer de tiroides. Para ello aplicamos el siguiente test χ^2 .

Summary Table for C.A. TIROIDES, ECO

Num. Missing	398
DF	3
Chi Square	3,09
Chi Square P-Value	,3783
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,12
Cramer's V	,12

Observed Frequencies for C.A. TIROIDES, ECO

	N. SÓLIDO	N. QUÍSTICO	N. SOL./Q.	DIFUSO
C.A.	6	0	1	1
NO C.A.	92	31	51	22
Totals	98	31	51	22

Percents of Row Totals for C.A. TIROIDES, ECO

	N. SÓLIDO	N. QUÍSTICO	N. SOL./Q.	DIFUSO	Totals
C.A.	75,00	,00	12,50	12,50	100,00
NO C.A.	46,94	15,82	26,02	11,22	100,00
Totals	48,04	15,20	25,49	11,27	100,00

Vemos que el 75% de las neoplasias tiroideas presentaron imágenes ecográficas de uno o varios nódulos sólidos (6 de los 8 pacientes con C.A. tiroideo a los que se realizó ecografía preoperatoria), mientras que un 12,5% correspondieron a uno o varios nódulos sólido-quísticos (1 paciente) y el 12,5% restante a un bocio ecográficamente difuso (1 caso). Ninguno de nuestros pacientes con cáncer tiroideo presentó imágenes ecográficas quísticas puras (sin componente sólido).

Las diferencias encontradas no presentan significación estadística ($p=0,3783$).

1.2.3. HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

1.2.3.1. EDAD

Para estudiar la influencia de la edad de los pacientes en la aparición de un hipertiroidismo subclínico (detectable por un descenso de las cifras de TSH por debajo de los rangos normales) aplicamos el siguiente test “t” no pareado.

Unpaired Means Comparison for PESO (gr.)

Grouping Variable: DISFONIA

Hypothesized Difference=0

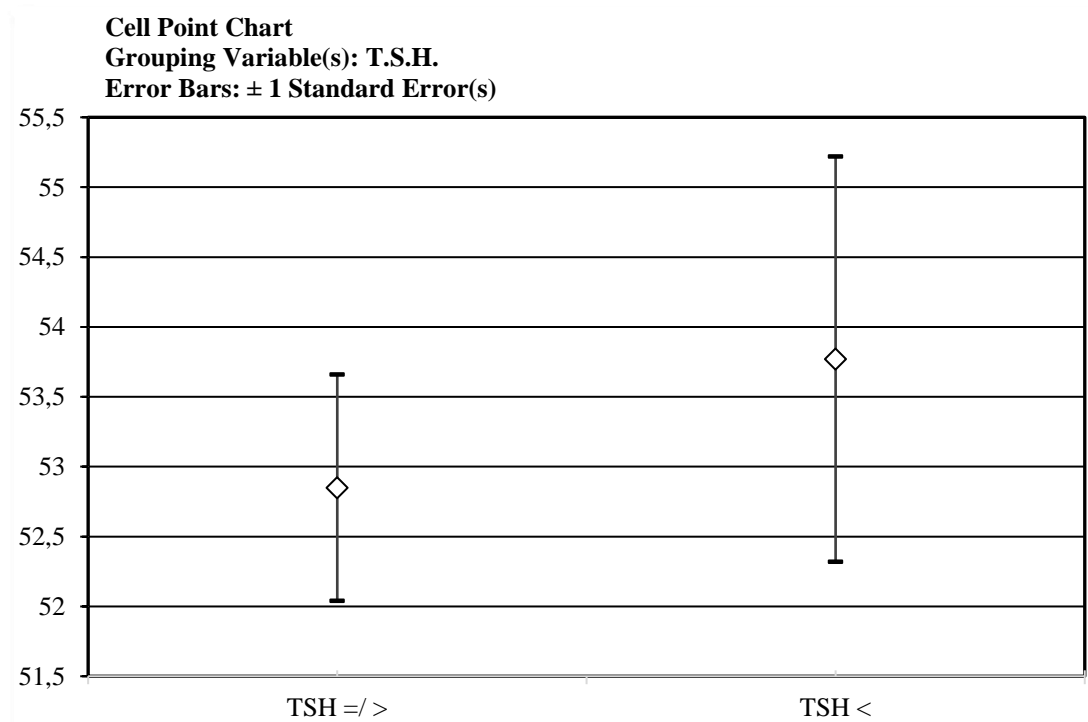
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
TSH =>, TSH <	-92	331	-,51	,6111	-4,47	2,63

Group Info for EDAD

Grouping Variable: T.S.H.

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
TSH =>	269	52,85	176,12	13,27	,81
TSH <	64	53,77	134,66	11,60	1,45

La edad media fue de 52,9 años en el grupo con TSH normal o alta, y de 53,8 años en el grupo con TSH baja (p=0,6111). El siguiente diagrama de puntos representa gráficamente estos resultados.



1.2.3.2. AÑOS DE EVOLUCIÓN

Utilizamos de nuevo un test “t” no pareado para valorar la influencia del periodo evolutivo en la aparición de un hipertiroidismo subclínico.

Unpaired Means Comparison for ANOS EV.

Grouping Variable: T.S.H.

Hypothesized Difference=0

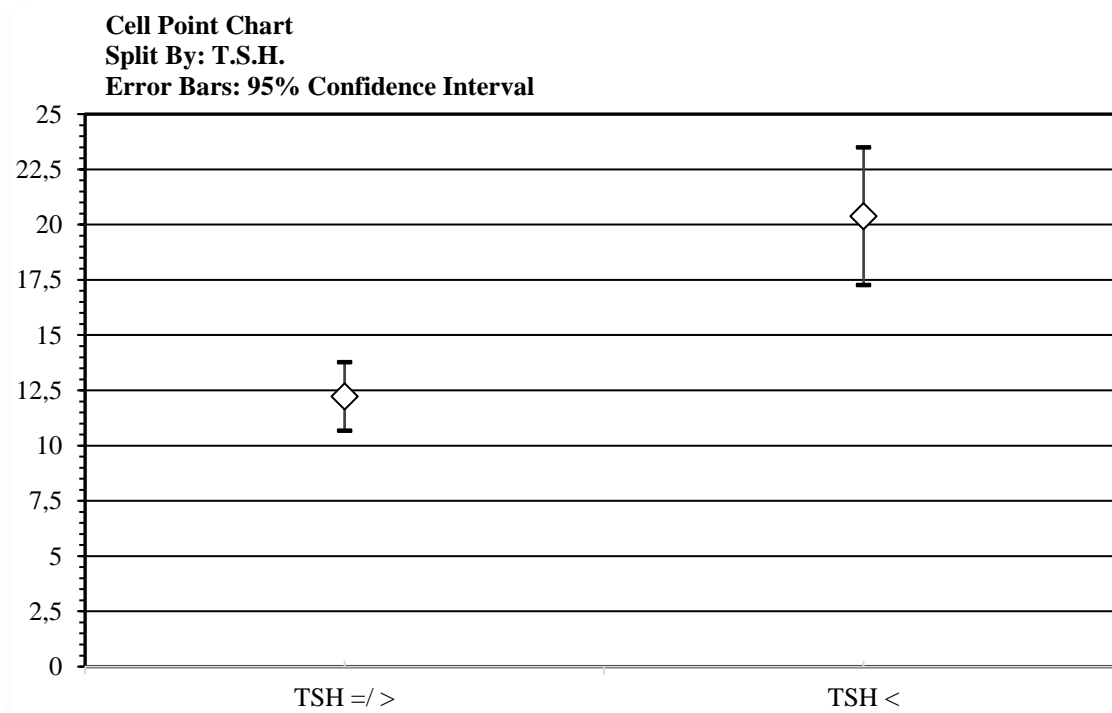
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value	95% Lower	95% Upper
TSH =>, TSH <	-8,16	331	-4,61	<,0001	-11,64	-4,68

Group Info for ANOS EV.

Grouping Variable: T.S.H.

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
TSH =>	269	12,22	162,64	12,75	,78
TSH <	64	20,38	159,75	12,64	1,58

Los BMNF con TSH baja tuvieron un tiempo medio de evolución doble que los BMNF con TSH normal o alta (20,4 años frente a 12,2 años; $p < 0,0001$), con desviaciones estándar muy similares.



1.2.3.3. CLÍNICA COMPRESIVA

A continuación pretendemos analizar la influencia de los niveles sanguíneos de TSH (y por tanto del grado de autonomía funcional) en la aparición de clínica compresiva. Aplicamos para ello un test Chi², cuyos resultados se recogen en las siguientes tablas.

Así, mientras el porcentaje de pacientes con clínica compresiva fue el 43,5% en los BMNF con TSH normal o alta (117 de 269 pacientes), esta tasa ascendió hasta el 60,9% en el grupo de BMNF con TSH baja (39 de 64 pacientes). Estas diferencias presentan significación estadística (p=0,0176).

Summary Table for SINT COMPR, T.S.H.

Num. Missing	269
DF	1
Chi Square	632
Chi Square P-Value	,0120
G-Squared	633
G-Squared P-Value	,0119
Contingency Coef.	,14
Phi	,14
Cty. Cor. Chi Square	5,64
Cty. Cor. P-Value	,0176
Fsher's Exact P-Value	,0174

Percents of Column Totals for SINT COMPR, T.S.H.

	SÍ	NO	Totals
TSH =>	43,49	56,51	100,00
TSH <	60,94	39,06	100,00
Totals	46,85	53,15	100,00

Observed Frequencies for SINT COMPR, T.S.H.

	SÍ	NO	Totals
TSH =>	117	152	269
TSH <	39	25	64
Totals	156	177	333

Seguidamente analizaremos separadamente el influjo de los niveles de TSH sobre cada uno de los síntomas de ocupación de espacio a nivel cérico-mediastínico.

• La **disnea** se presentó en un 23,4% de los BMNF con TSH normal o elevada, frente al 37,5% de los pacientes con cifras disminuidas de TSH. Estas diferencias presentaron significación estadística ($p=0,0160$). El grado clínico de disnea que mayores diferencias presentó entre ambos grupos fue la “disnea moderada” (19% frente a 35,9%)

Summary Table for DISNEA, T.S.H.

Num. Missing	269
DF	3
Chi Square	10,32
Chi Square P-Value	,0160
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,17
Cramer's V	,18

Percents of Column Totals for DISNEA, T.S.H.

	MODERADA	SEVERA	ASFÍCTICA	NO DISNEA	Totals
TSH =>	18,96	3,35	1,12	76,58	100,00
TSH <	35,94	,00	1,56	62,50	100,00
Totals	22,22	2,70	1,20	73,87	100,00

Summary Table for DISFONIA, T.S.H.

Num. Missing	269
DF	1
Chi Square	,15
Chi Square P-Value	,6996
G-Squared	,15
G-Squared P-Value	,7022
Contingency Coef.	,02
Phi	,02
Cty. Cor. Chi Square	,04
Cty. Cor. P-Value	,8401
Fisher's Exact P-Value	,7131

• La **disfonía** afectó al 16,7% de los BMNF con TSH normal o alta, y al 18,8% de los pacientes del grupo con hipertiroidismo subclínico ($p=0,8401$).

Percents of Column Totals for DISFONIA, T.S.H.

	SÍ	NO	Totals
TSH =>	16,73	83,27	100,00
TSH <	18,75	81,25	100,00
Totals	17,12	82,88	100,00

- Presentaron **disfagia** el 21,6% de los pacientes con TSH normal o alta, y el 28,1% de los pacientes con TSH baja. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,3374$).

Percents of Column Totals for DISFAGIA, T.S.H.

	SÍ	NO	Totals
TSH =>	21,56	78,44	100,00
TSH <	28,12	71,88	100,00
Totals	22,82	77,18	100,00

Summary Table for DISFAGIA, T.S.H.

Num. Missing	269
DF	1
Chi Square	1,26
Chi Square P-Value	,2608
G-Squared	1,22
G-Squared P-Value	,2697
Contingency Coef.	,06
Phi	,06
Cty. Cor. Chi Square	,92
Cty. Cor. P-Value	,3374
Fisher's Exact P-Value	,3196

Summary Table for DOLOR, T.S.H.

Num. Missing	269
DF	1
Chi Square	,65
Chi Square P-Value	,4188
G-Squared	,61
G-Squared P-Value	,4365
Contingency Coef.	,04
Phi	,04
Cty. Cor. Chi Square	,26
Cty. Cor. P-Value	,6104
Fisher's Exact P-Value	,3809

- El dolor apareció en el 5,2% de los BMNF con TSH normal o alta, y en el de los BMNF con TSH disminuída. Tampoco estas diferencias presentaron significación estadística ($p=0,6104$).

Percents of Column Totals for DOLOR, T.S.H.

	SÍ	NO	Totals
TSH =>	5,20	94,80	100,00
TSH <	7,81	92,19	100,00
Totals	5,71	94,29	100,00

• Por último, el **Síndrome de la Vena Cava Superior** apareció en el 7,4% de los pacientes con BMNF y TSH normal o alta, y en el 9,4% del grupo de BMNF con hipertiroidismo subclínico, diferencias que no adquieren significación estadística ($p=0,5323$).

Summary Table for S.V.C.S., T.S.H.

Num. Missing	269
DF	2
Chi Square	1,26
Chi Square P-Value	,5323
G-Squared	1,14
G-Squared P-Value	,5658
Contingency Coef.	,06
Cramer's V	,06

Percents of Column Totals for S.V.C.S., T.S.H.

	EDEMA	CIRC. COLAT.	NO S.V.C.S.	Totals
TSH =>	3,35	4,09	92,57	100,00
TSH <	6,25	3,12	90,62	100,00
Totals	3,90	3,90	92,19	100,00

1.2.3.4. HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y CÁNCER

Aplicamos nuevamente un test χ^2 para valorar la existencia de relación entre el hipertiroidismo subclínico y la presencia de cáncer de tiroides. Los resultados están recogidos en las tablas.

Un 4,5% de los BMNF con TSH normal o alta resultaron ser cánceres, mientras que ninguno de los hipertiroidismos subclínicos fueron tumores malignos ($p=0,1773$).

Percents of Row Totals for T.S.H., C.A. TIROIDES

	SÍ	NO	Totals
TSH =>	4,46	95,54	100,00
TSH <	,00	100,00	100,00
Totals	3,60	96,40	100,00

Summary Table for T.S.H., C.A. TIROIDES

Num. Missing	269
DF	1
Chi Square	2,96
Chi Square P-Value	,0853
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,09
Phi	,09
Cty. Cor. Chi Square	1,82
Cty. Cor. P-Value	,1773
Fisher's Exact P-Value	,1327

1.3. DATOS ANATOMOQUIRÚRGICOS

1.3.1. NÚMERO DE NÓDULOS

Utilizamos un test de Kruskal-Wallis para analizar la influencia del periodo evolutivo del bocio sobre el número de nódulos apreciables macroscópicamente en la pieza. Los resultados de este análisis se muestran en las tablas y gráfico siguientes.

**Kruskal-Wallis Test for AÑOS EV.
Grouping Variable: NÓDULOS**

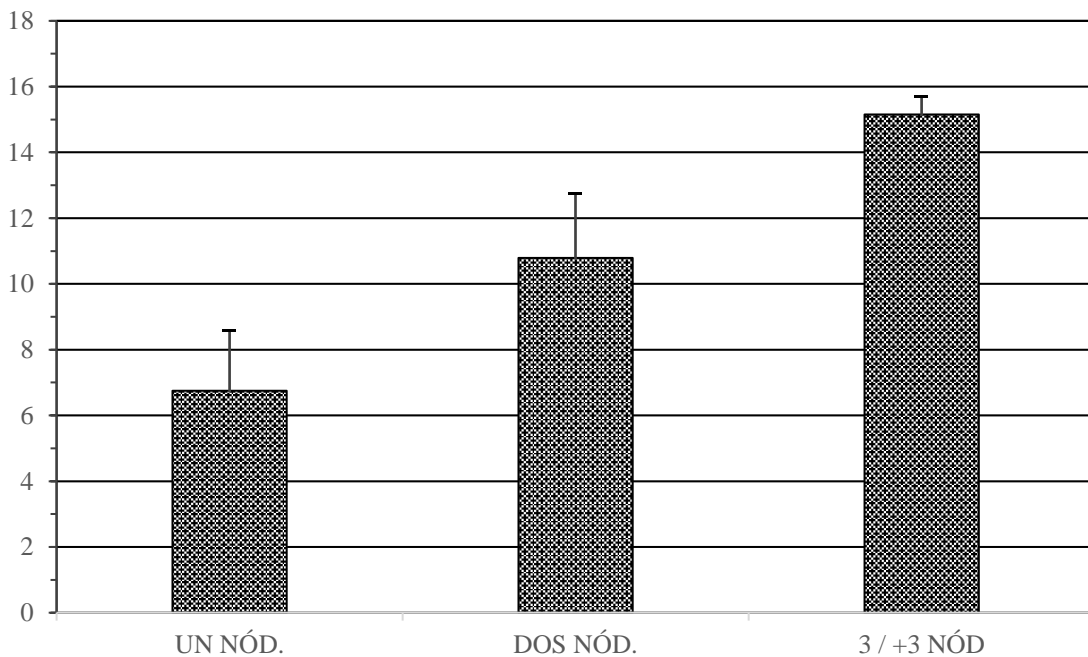
DF	2
# Groups	3
# Ties	52
H	13,81
P-Value	,0010
H corrected for ties	13,83
Tied P-Value	,0010

El tiempo medio de evolución fue de 6,8 años para los BMNF con un solo nódulo macroscópico, 10,8 años para los BMNF con 2 nódulos, y 15,2 años para los BMNF con 3 ó más nódulos ($p=0,001$).

**Means Table for AÑOS EV.
Effect: NÓDULOS**

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
UN N	20	6,75	8,13	1,82
DOS N	27	10,79	10,15	1,95
3/>3 N	551	15,15	12,99	,55

**Cell Bar Chart
Grouping Variable(s): NÓDULOS
Error Bars: ± 1 Standard Error(s)**



1.3.2. PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA

Aplicamos un test ANOVA para estudiar la influencia del tiempo de evolución sobre la migración mediastínica del bocio. Vemos que el tiempo medio de evolución fue de 12,5 años en los bocios cervicales, 15,7 en las tireoptosis, y 19,4 años en los BMNF cérvico-mediastínicos ($p < 0,0001$). En el gráfico de barras se representan gráficamente estos resultados.

ANOVA Table for AÑOS EV.

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
B. TORACICO	2	5219,88	2609,94	16,75	<,0001
Residual	597	93009,71	155,80		

Model II estimate of between component variance: 15,92

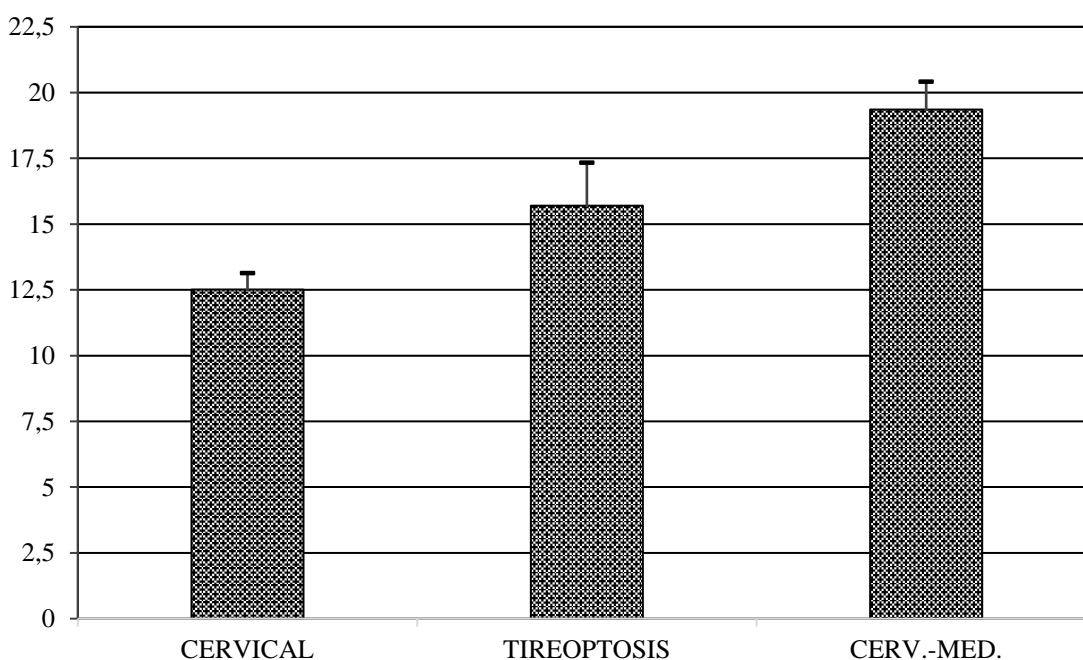
Means Table for AÑOS EV.
Effect: B. TORACICO

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
CERVICAL	384	12,51	12,13	,62
TIREOPTOSIS	62	15,70	12,80	1,63
CERV-MED	154	19,35	13,20	1,06

Cell Bar Chart

Grouping Variable(s): B. TORÁCICO

Error Bars: ± 1 Standard Error(s)



1.4. MORBILIDAD POSTOPERATORIA

1.4.1. HIPOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO

1.4.1.1. FACTORES DE RIESGO

Analizamos a continuación la influencia de determinadas variables sobre la aparición de morbilidad paratiroidea postoperatoria.

1.4.1.1.1. N° de Paratiroides Lesionadas

Valoramos la relación existente entre el número de paratiroides lesionadas intraoperatoriamente y la aparición de hipoparatiroidismo postoperatorio, sea transitorio o definitivo, en el grupo del BMNF. Aplicamos para ello de nuevo un test Chi² que resumimos en la tabla correspondiente (p<0,0001).

**Summary Table for:
N° PARA LESIONADAS
E HIPOPARATIROIDISMO**

Num. Missing	0
DF	6
Chi Square	125,11
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,41
Cramer's V	,32

Las tablas siguientes expresan las frecuencias observadas y porcentajes de cada tipo de hipoparatiroidismo en relación con las lesiones paratiroides.

Observed Frequencies for N° DE PARATIROIDES LESIONADAS, HIPOPARAT.

	NO HIOPARAT	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
CERO	361	71	11	443
UNA	63	34	13	110
DOS	16	13	16	45
TRES	0	1	3	4
Totals	440	119	43	602

Percents of Row Totals for N° PARA LES, HIPOPARAT

	NO HIPOPARAT	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
0	81,49	16,03	2,48	100,00
1	57,27	30,91	11,82	100,00
2	35,56	28,89	35,56	100,00
3	,00	25,00	75,00	100,00
Totals	73,09	19,77	7,14	100,00

Percents of Column Totals for N° PARA LES, HIPOPARAT

	NO HIPOPARAT	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
0	82,05	59,66	25,58	73,59
1	14,32	28,57	30,23	18,27
2	3,64	10,92	37,21	7,48
3	,00	,84	6,98	,66
Totals	100,00	100,00	100,00	100,00

Así, podemos ver que el porcentaje de aparición de clínica hipoparatiroidea en el postoperatorio aumenta progresivamente conforme se hace mayor el número de glándulas paratiroides lesionadas durante la intervención, de modo que más del 63% (29 de 45) de los pacientes con lesión de 2 paratiroides, y el 100% de los pacientes con lesión de 3 paratiroides, presentaron clínica hipocalcémica, bien transitoria o bien permanente.

Por otro lado, observamos también que un 18,5% de los pacientes sin lesión paratiroidea (82 de 443) presentaron clínica de hipoparatiroidismo (16% transitorio y 2,5% definitivo).

Si consideramos ahora el número de paratiroides lesionadas como una variable cuantitativa continua (previamente la hemos tratado como categoría), podemos aplicar un test de Análisis de la Varianza, que resumimos en las siguientes tablas ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for N° PARA LES

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
HIPOPARAT.	2	47,02	23,51	68,92	<,0001
Residual	599	204,32	,34		

Model II estimate of between component variance: ,18

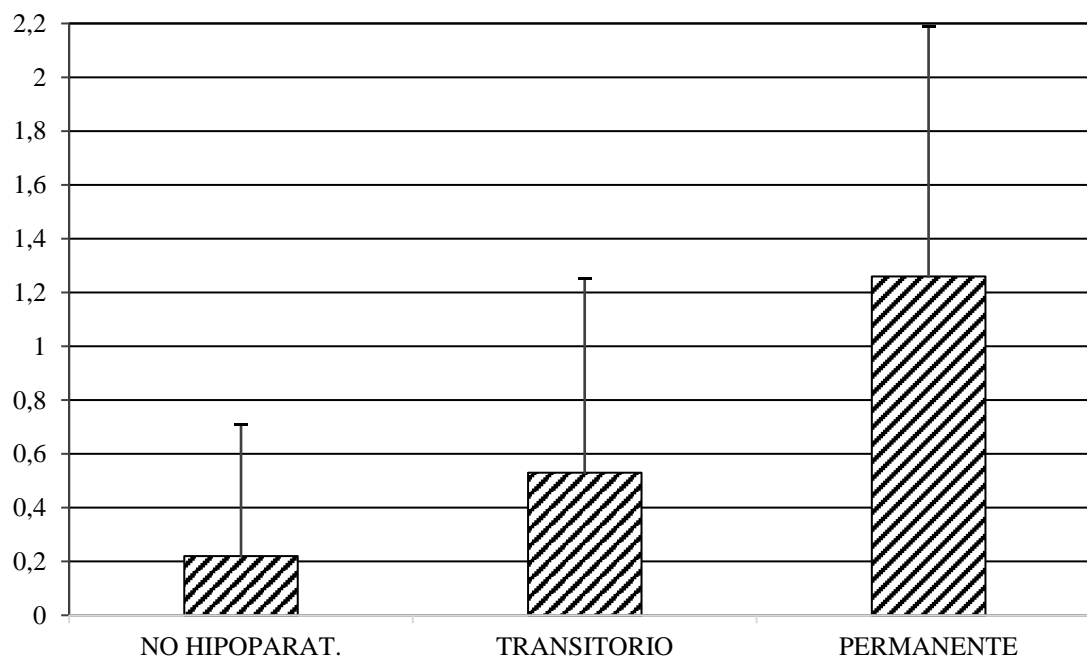
Means Table for N° PARA LES
Effect: HIOPARAT

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
NO HIOPARAT.	440	,22	,49	,02
TRANSITORIO	119	,53	,72	,07
PERMANENTE	43	1,26	,93	,14

Así, obtendríamos que, en los casos en que no aparece hipoparatiroidismo post-operatorio, se lesionan por término medio 0,2 paratiroides; cuando el hipoparatiroidismo es transitorio, 0,5 paratiroides; y cuando éste es definitivo, 1,3 paratiroides.

En el siguiente gráfico de barras representamos de forma visual estos resultados.

Interaction Bar Plot for N° PARAT. LES.
Effect: HIOPARAT.
Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



Estudiamos a continuación otros posibles factores de riesgo en relación con la aparición de hipoparatiroidismo tras cirugía del BMNF: la edad media de los pacientes en el momento de la intervención, los años de evolución y el peso de la pieza quirúrgica.

1.4.1.1.2. Edad

Para valorar la influencia de la edad como factor de riesgo en la aparición de clínica hipoparatiroidea postoperatoria, aplicamos un test de Análisis de la Varianza, que se resume a continuación ($p=0,37$).

ANOVA Table for EDAD

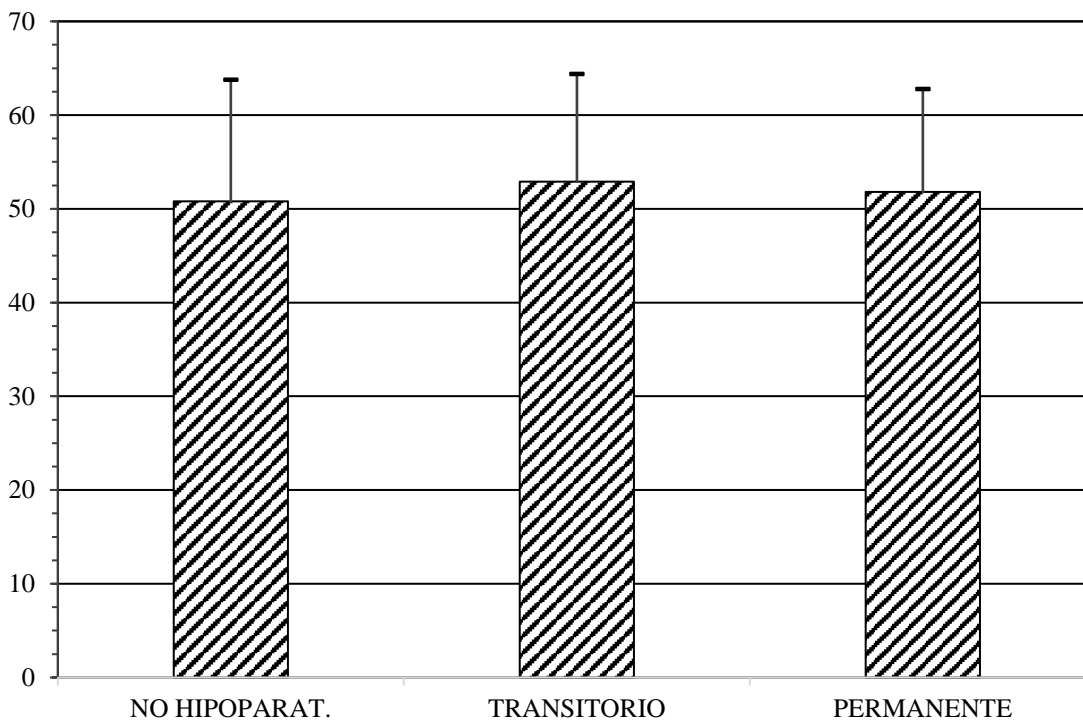
	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
HIPOPARAT.	2	338,64	169,32	1,01	,3653
Residual	599	100537,38	167,84		

Model II estimate of between component variance: ,01

Interaction Bar Plot for EDAD

Effect: HIPOPARAT.

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



En el gráfico de barras de la página anterior se representa la edad media de los pacientes dentro de cada uno de los grupos (en torno a los 51 años para el grupo sin hipoparatiroidismo, 53 para el transitorio, y 52 para el definitivo).

1.4.1.1.3. Años de Evolución

Aplicamos de nuevo un test de Análisis de la Varianza para estudiar la influencia de los años de evolución preoperatoria en la aparición de hipoparatiroidismo. Los resultados se consignan en las tablas siguientes ($p < 0,03$).

ANOVA Table for AÑOS EV.

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
HIPOPARAT.	2	1197,68	598,84	3,67	,0260
Residual	599	97678,89	163,07		

Model II estimate of between component variance: 3,43

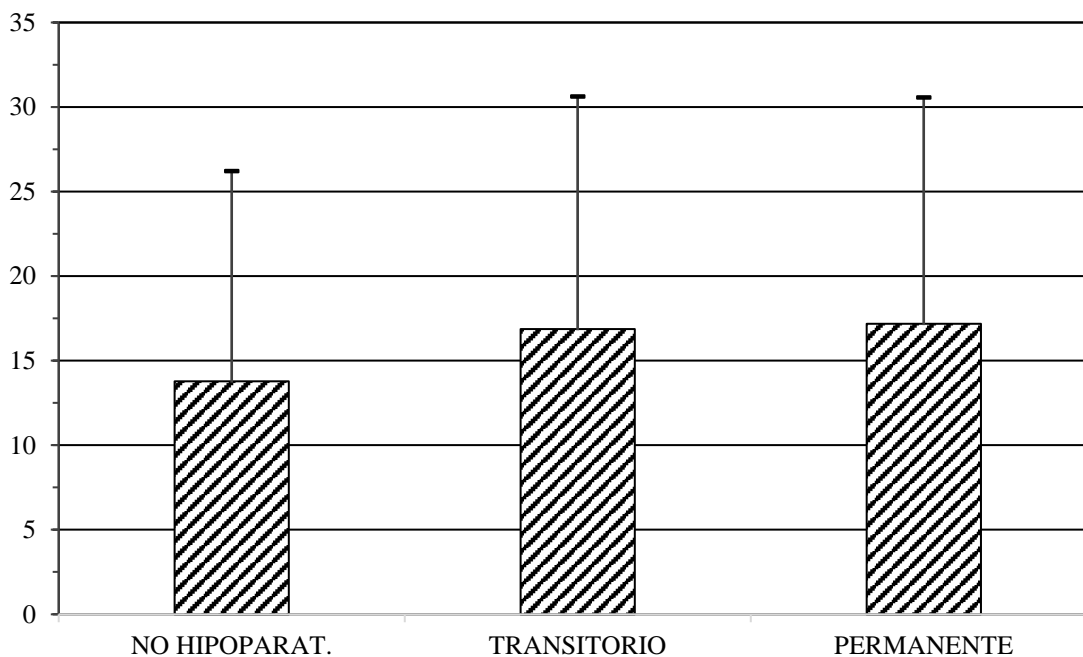
**Means Table for AÑOS EV.
Effect: HIPOPARAT**

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
NO HIPOPARAT.	440	13,78	12,43	,59
TRANSITORIO	119	16,87	13,76	1,26
PERMANENTE	43	17,19	13,38	2,04

En nuestra serie, el tiempo medio de evolución preoperatoria en los pacientes del grupo del BMNF fue de 13,8 años para los que no presentaron hipoparatiroidismo, 16,9 años para los que lo sufrieron de forma transitoria. y 17.2 años en los hipoparatiroidismos definitivos. La dispersión de los datos fue similar en los 3 grupos (desviaciones estándar comprendidas entre 12,4 y 13,8 años).

En la página siguiente representamos estos resultados en forma de diagrama de barras. Vemos de esta manera que la diferencia es grande entre el grupo sin hipoparatiroidismo y los otros dos, siendo menor entre los dos grupos de hipofunción paratiroidea (transitoria y definitiva).

**Interaction Bar Plot for AÑOS EV.
Effect: HIOPARAT.
Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)**



1.4.1.1.4. Peso de la Pieza Operatoria

Nuevamente utilizamos un test de Análisis de la Varianza para valorar el grado de influencia del peso de la pieza quirúrgica en la aparición de hipoparatiroidismo post-cirugía. Los resultados los recogemos en la tabla siguiente ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for PESO (gr.)

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
HIOPARAT.	2	651404,57	325702,29	15,41	<,0001
Residual	599	12657588,03	21131,20		

Model II estimate of between component variance: 2399,99

Means Table for PESO (gr.)

Effect: HIOPARAT

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
NO HIOPARAT.	440	144,75	132,20	6,30
TRANSITORIO	119	187,88	168,58	15,45
PERMANENTE	43	263,26	197,09	30,06

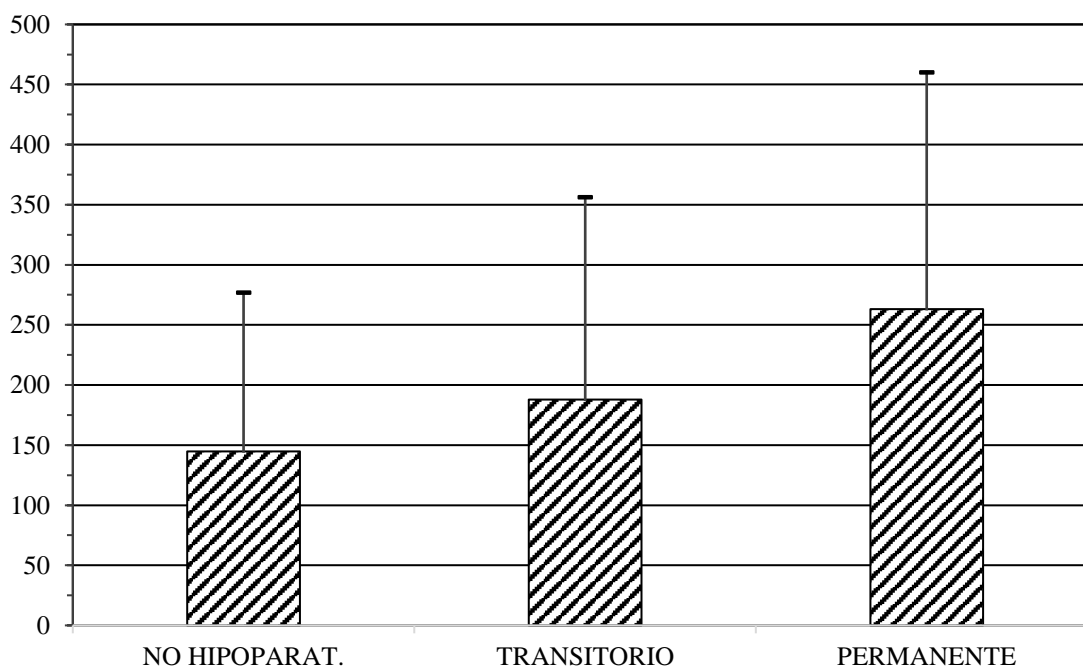
En nuestra serie de BMNF, el peso medio de la pieza operatoria fue de 144,8 g. en el grupo sin hipoparatiroidismo, 187,9 g. en el de hipoparatiroidismo transitorio, y 263,3 g. en el de hipoparatiroidismo permanente.

En el diagrama de barras se representan de forma visual estos resultados.

Interaction Bar Plot for PESO (gr.)

Effect: HIOPARAT.

Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



1.4.1.1.5. Tipo de Cirugía (Primaria o Reintervención)

Analizamos en este apartado la existencia o no de relación entre el tipo de cirugía practicada (cirugía primaria versus reintervenciones) y la producción de morbilidad paratiroidea postoperatoria. Aplicamos para ello un test Chi², cuyos resultados se reflejan en la tabla adjunta (p=0,37).

Las tablas siguientes resumen las frecuencias totales observadas y los porcentajes de aparición de las diversas formas de hipoparatiroidismo postoperatorio dentro de cada uno de los grupos.

**Summary Table for
CIRUGIA, HIPOPATAT**

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	1,97
Chi Square P-Value	,3740
G-Squared	2,19
G-Squared P-Value	,3348
Contingency Coef.	,06
Cramer's V	,06

Observed Frequencies for CIRUGÍA, HIPOPATAT.

	NO HIPOPATAT	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
PRIMARIA	417	116	40	573
REINTERV.	23	3	3	29
Totals	440	119	43	602

Percent of Row Totals for CIRUGÍA, HIPOPATAT.

	NO HIPOPATAT	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
PRIMARIA	72,77	20,24	6,98	100,00
REINTERV.	79,31	10,34	10,34	100,00
Totals	73,09	19,77	7,14	100,00

El porcentaje global de aparición de hipoparatiroidismo postoperatorio (transitorio y/o permanente) fue del 27,2% en los pacientes sometidos a cirugía primaria (156 de 573 pacientes), y del 20,7% en los tiroidectomizados con anterioridad (6 de 29 pacientes). El hipoparatiroidismo transitorio fue dos veces más frecuente en el grupo de la cirugía primaria (20,2% frente a 10,3%); por contra, el hipoparatiroidismo definitivo apareció con más frecuencia tras las reintervenciones cervicales (10,3% frente a 7%).

1.4.1.1.6. Tiroidectomía Total vs. Tiroidectomía Subtotal

Analizamos ahora las diferencias existentes en cuanto a la aparición de hipoparatiroidismo postoperatorio entre los pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal y los que sufrieron una tiroidectomía total. Aplicamos para ello el siguiente test Chi².

Summary Table for INTERVENCIÓN, HIPOPARAT

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	3,43
Chi Square P-Value	,1803
G-Squared	3,50
G-Squared P-Value	,1737
Contingency Coef.	,08
Cramer's V	,08

Observed Frequencies for INTERVENCIÓN, HIPOPARAT.

	NO HIPOPARAT	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
T. SUBTOTAL	126	33	14	173
T. TOTAL	206	83	27	316
Totals	332	116	41	489

Percent of Row Totals for INTERVENCIÓN, HIPOPARAT.

	NO HIPOPARAT	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
PRIMARIA	72,83	19,08	8,09	100,00
REINTERV.	65,19	26,27	8,54	100,00
Totals	67,89	23,72	8,38	100,00

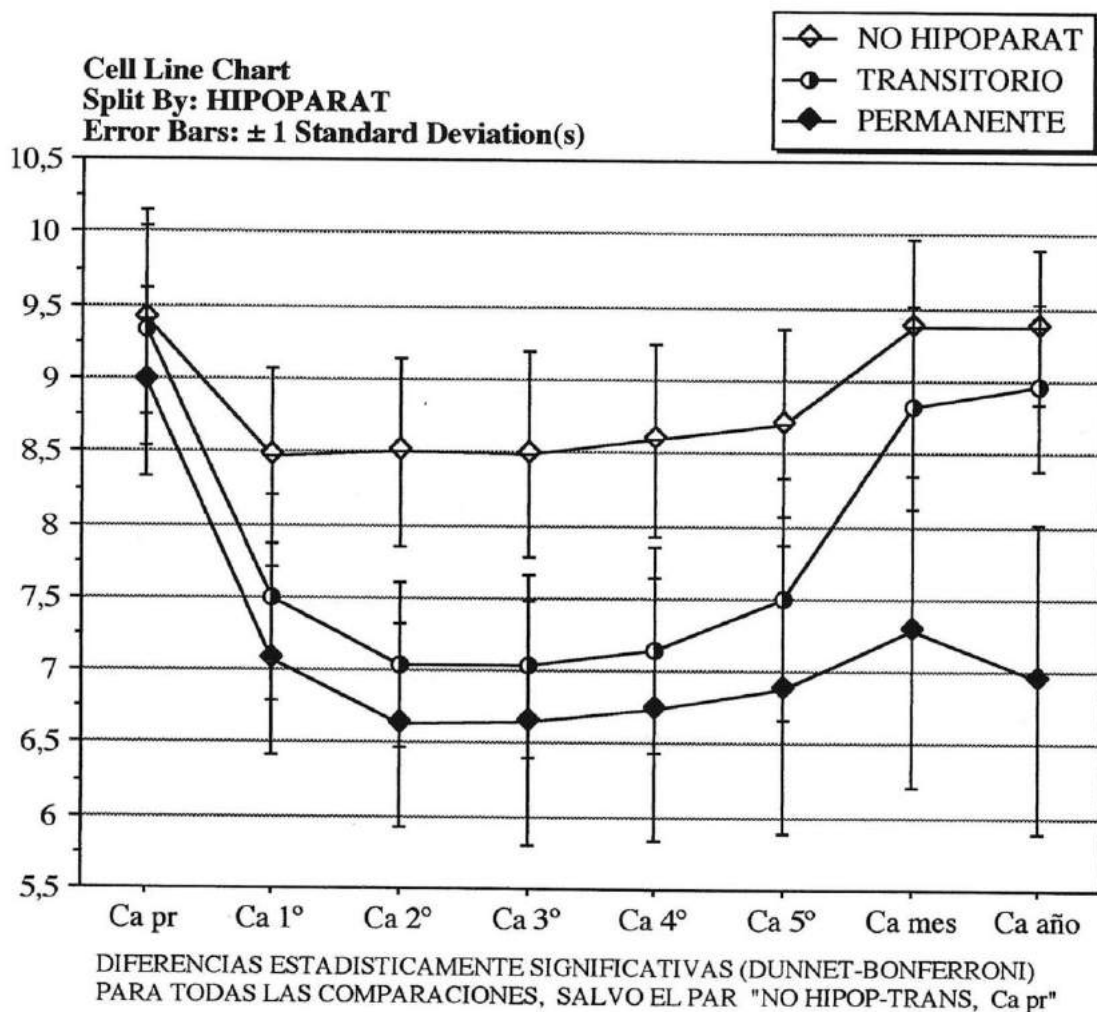
El hipoparatiroidismo transitorio apareció en el 19,1% de los pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal (33 de 173) frente al 26,3% de las tiroidectomías totales (83 de 316). Por su parte, el hipoparatiroidismo permanente afectó al 8,1% de las subtotales (14 de 173) y al 8,5% de las totales (27 de 316). Las diferencias encontradas no presentan significación estadística (p=0,1803).

1.4.1.2. DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Estudiamos a continuación el comportamiento de las determinaciones de laboratorio rutinarias tras cirugía tiroidea (calcio total e iónico, fósforo y magnesio) en los pacientes de nuestra serie de BMNF, con respecto a la presencia o no de morbilidad paratiroidea.

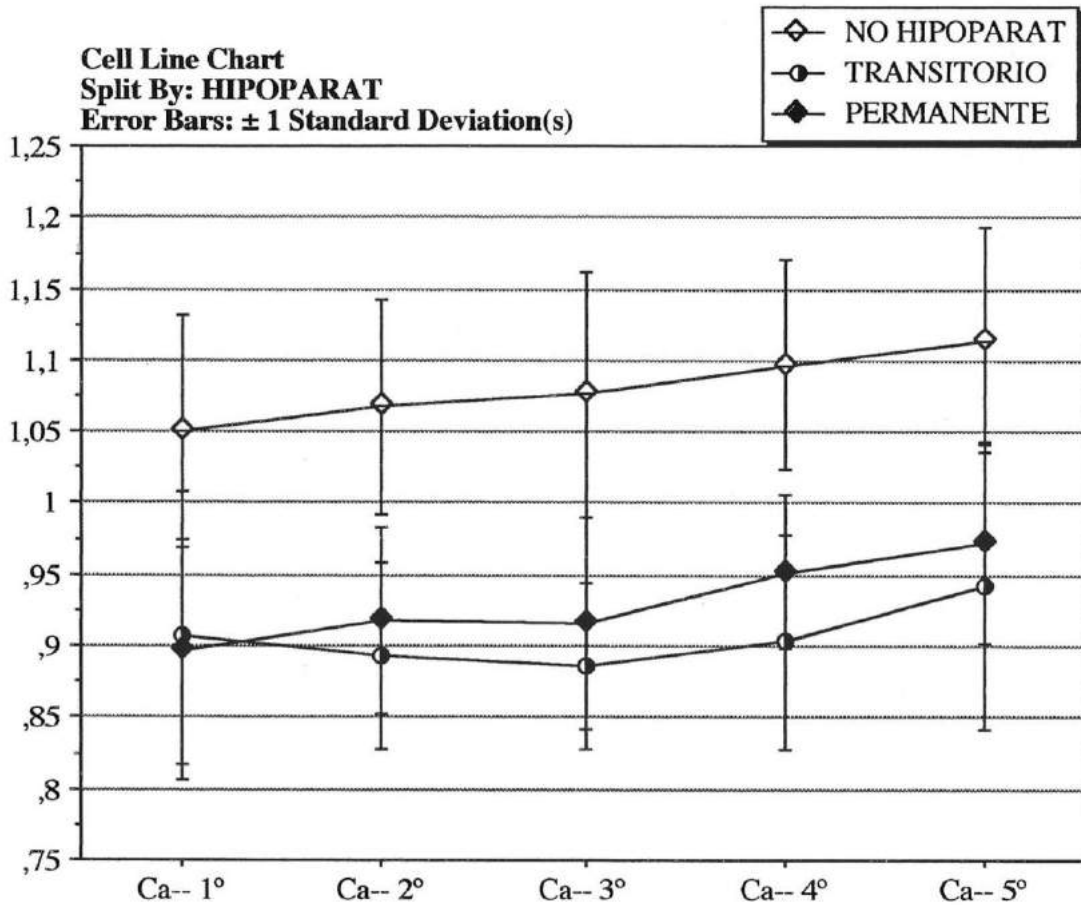
1.4.1.2.1. Calcemia Total

El siguiente gráfico de puntos representa los valores medios de la calcemia total preoperatoria, en el postoperatorio precoz y a largo plazo (al año), en los tres grupos de pacientes que se establecen con arreglo al hipoparatiroidismo postoperatorio. Todas las diferencias entre cualesquiera dos puntos del gráfico tienen significación estadística, excepto las calcemias preoperatorias de los grupos "no hipoparatiroidismo" y "transitorio".



1.4.1.2.2. Calcio Iónico

En el siguiente gráfico de puntos se representan los valores medios del Calcio Iónico durante los cinco primeros días del postoperatorio, en los tres grupos determinados por la existencia o no de hipoparatiroidismo. Vemos la similar morfología de las tres curvas, con valores mínimos en los primeros días del postoperatorio que van recuperándose paulatinamente hacia cifras normales. Las diferencias entre las dos formas de hipoparatiroidismo no tienen significación estadística, aunque sí la tienen las de cualquiera de estos dos grupos con el de “no hipoparatiroidismo”.

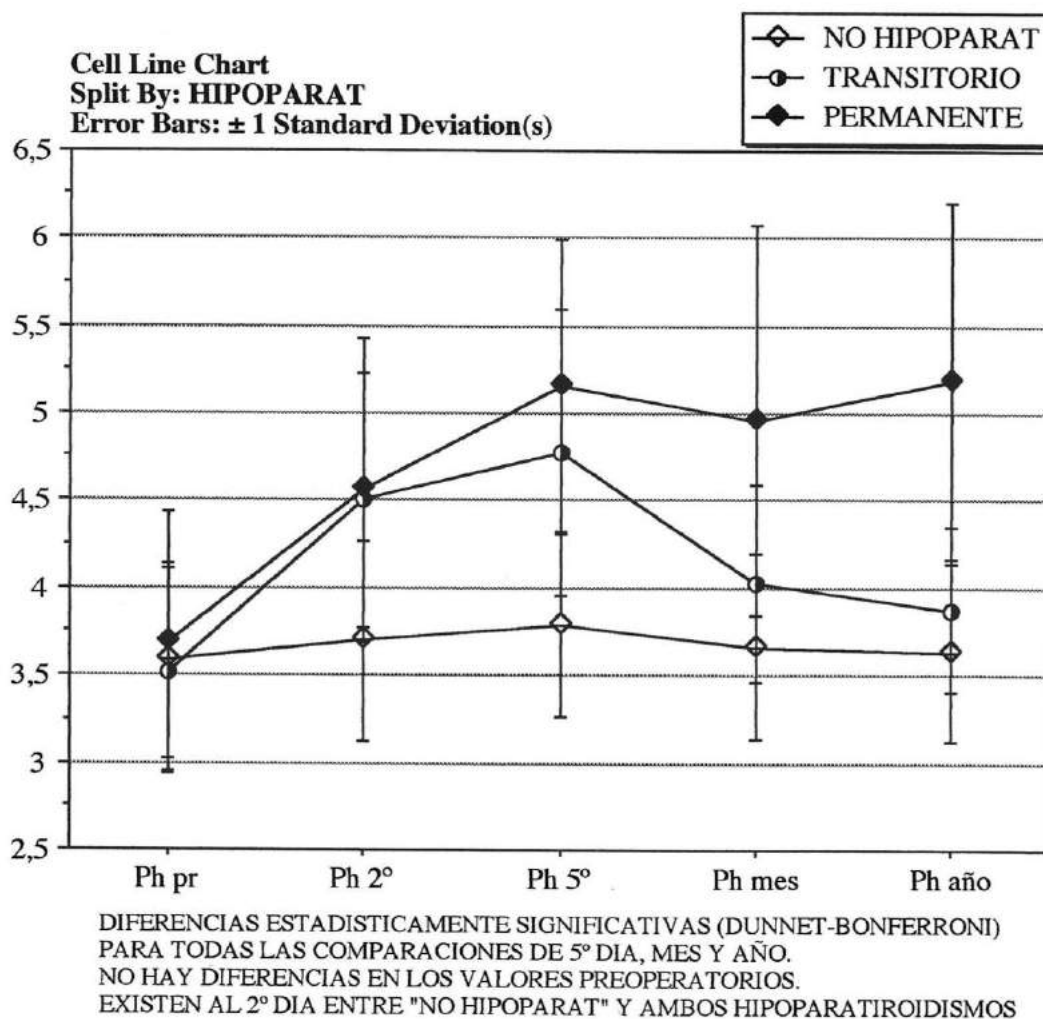


DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (DUNNET-BONFERRONI) PARA TODAS LAS COMPARACIONES ENTRE "NO HIOPARAT " Y AMBOS TIPOS DE HIOPARATIROIDISMO. NO HAY DIFERENCIAS DE ESTOS ENTRE SI.

1.4.1.2.3. Fósforo

En este gráfico de puntos se representan los valores medios de las determinaciones de fósforo en sangre en el preoperatorio, postoperatorio precoz y postoperatorio tardío, de los pacientes de nuestra serie de BMNF conforme a la presencia o no de hipoparatiroidismo. La tendencia de las tres curvas es similar, con ascensos durante el postoperatorio inmediato y posterior tendencia a la normalización, salvo el grupo con hipoparatiroidismo permanente que se mantiene en cifras próximas a las del 5° día postoperatorio.

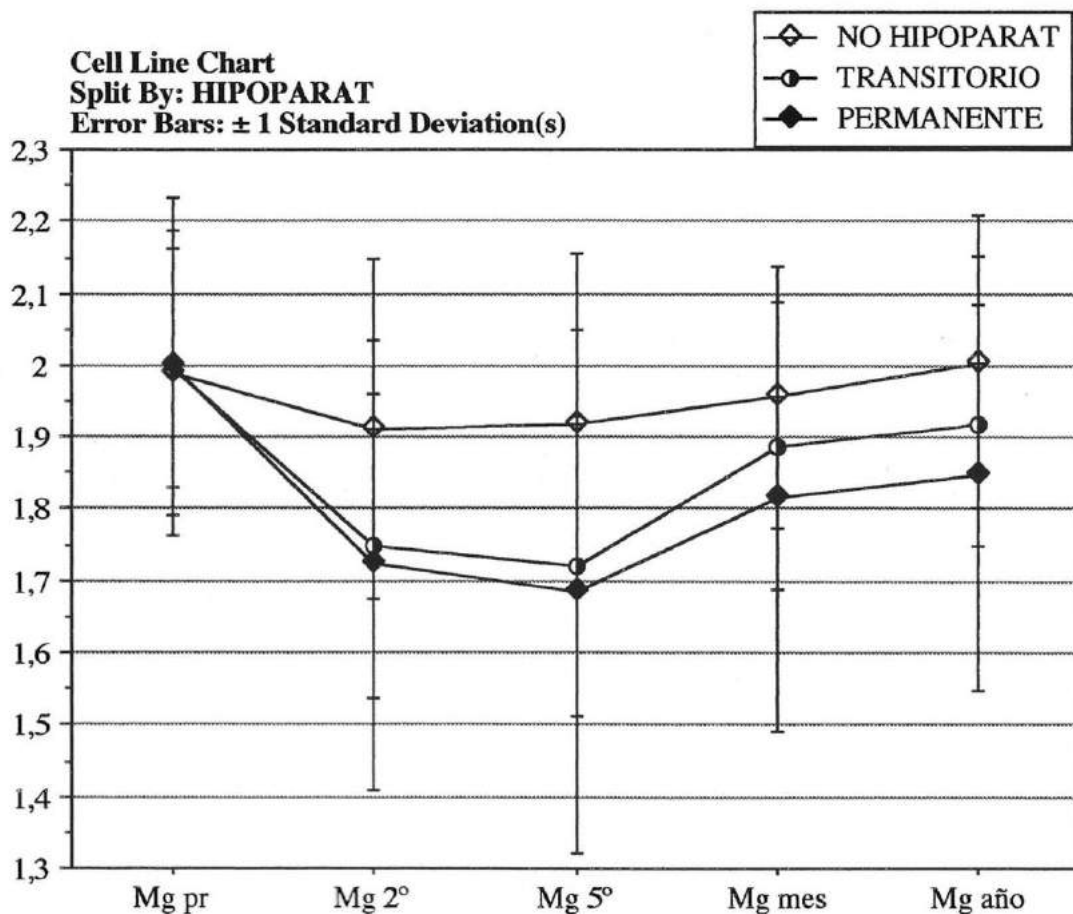
Las diferencias entre curvas van adquiriendo significación conforme pasa el tiempo: no las hay en el preoperatorio; al 2° día, no son significativas entre las dos variedades de hipoparatiroidismo, pero sí entre éstas y el grupo de “no hipoparatiroidismo”; y a partir del 5° día, son significativas entre cualesquiera dos grupos.



1.4.1.2.4. Magnesio

Por último, el siguiente gráfico de puntos representa los valores medios de las determinaciones de Magnesio en sangre en el preoperatorio, postoperatorio precoz y postoperatorio tardío, en cada grupo de pacientes según la presencia o no de clínica hipoparatiroidea. Las tres curvas muestran una tendencia descendente durante el postoperatorio precoz, con posterior recuperación hacia valores más elevados.

En el caso del Magnesio, las diferencias entre las curvas son significativas a partir del 2º día entre cualquiera de las formas de hipoparatiroidismo y el grupo de “no hipoparatiroidismo”. Sin embargo, no existe significación estadística entre los grupos “transitorio” y “permanente”.



DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (DUNNET-BONFERRONI) PARA TODAS LAS COMPARACIONES DE 2º, 5º DIA, MES Y AÑO ENTRE "NO HIOPARAT" Y AMBOS HIOPARATIROIDISMOS NO HAY DIFERENCIAS EN LOS VALORES PREOPERATORIOS.

1.4.2. MORBILIDAD RECURRENCIAL

De igual forma que hemos hecho con el hipoparatiroidismo, analizamos ahora los posibles factores que aumenten el riesgo de producir lesión recurrencial intraoperatoria en nuestra serie de BMNF.

En esta parte de nuestro estudio, hemos unificado en sólo dos grupos el grado de afectación laringoscópica: por un lado, el grupo “normal”, que incluye las laringoscopias postoperatorias normales y las paresias, dado que prácticamente la totalidad de estas últimas se recuperan, revelando por tanto la ausencia de lesión recurrencial definitiva; por otro lado, el grupo de “parálisis”, incluyendo en él tanto las uni como las bilaterales.

Además, debemos excluir de este apartado aquellos 14 pacientes que presentaron alteraciones en la laringoscopia preoperatoria, ya que obviamente en ellos esta lesión no es atribuible a la cirugía (13 con parálisis, y 1 con alteraciones bilaterales). No se excluyen las paresias preoperatorias, pues ahora se consideran como “normales”.

Una vez dados estos pasos, analizamos a continuación las siguientes variables:

1.4.2.1. EDAD

Estudiamos la influencia que tiene la edad de los pacientes en el momento de la intervención sobre la aparición de morbilidad recurrencial. Para ello, aplicamos un test “t” de Student, cuyos resultados se resumen en las siguientes tablas ($p=0,95$).

Unpaired t-test for EDAD
Grouping Variable: LAR. 5° D
Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NORMAL, PARALISIS	,16	586	,07	,9460

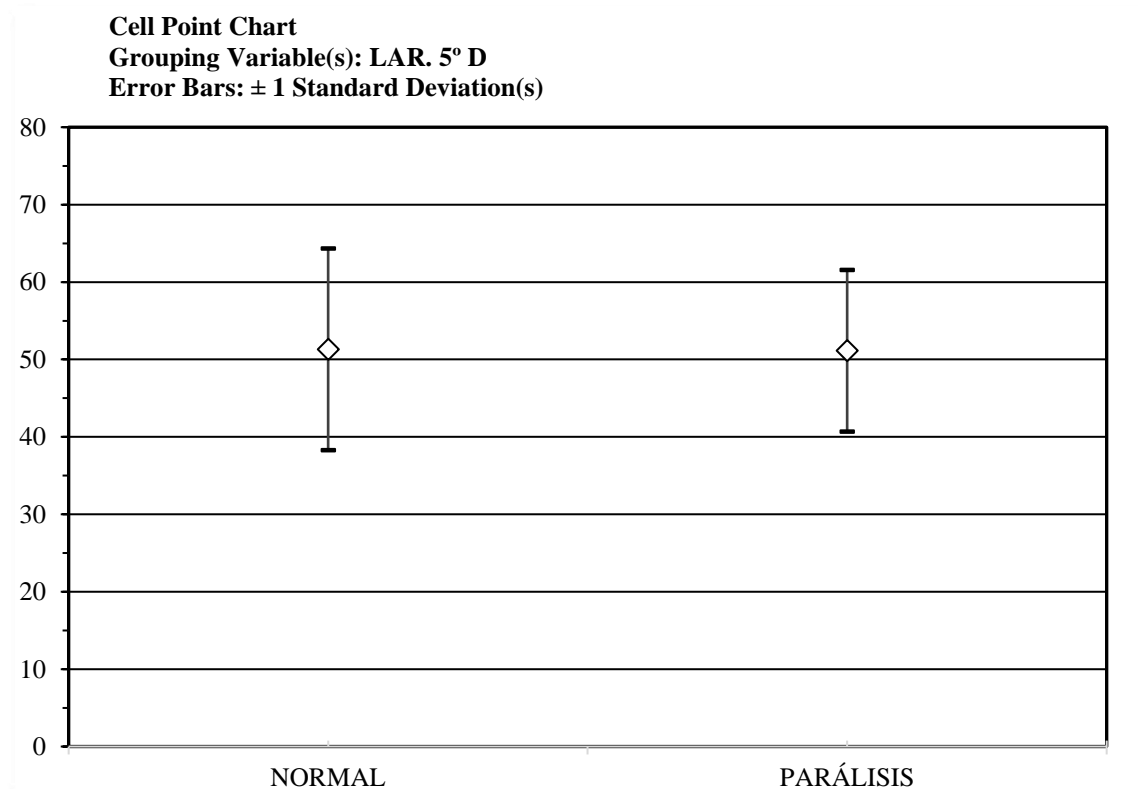
Group Info for EDAD

Grouping Variable: LAR. 5° D

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NORMAL	558	51,30	169,81	13,03	,55
PARALISIS	30	51,13	109,09	10,44	1,91

Vemos en la tabla anterior que la edad media de nuestros pacientes con BMNF en el momento de la intervención quirúrgica, excluidos aquellos con laringoscopia preoperatoria patológica, fue de 51,3 años en el grupo sin lesión recurrencial definitiva, y 51,1 años para los que sí sufrieron dicha lesión. La dispersión de los datos, medida por la desviación estándar, es de 13 años para el grupo “normal”, y 10,4 años para el grupo de “parálisis”.

En el siguiente diagrama de barras se representan gráficamente los resultados obtenidos con respecto a la edad.



1.4.2.2. AÑOS DE EVOLUCIÓN

Aplicamos de nuevo un test “t” de Student para valorar la influencia de los años de evolución sobre la morbilidad recurrente. Como vemos, nuestros dos grupos laringoscópicos presentan una diferencia de 2,2 años en tiempo medio de evolución (14,7 años en los “normales” vs. 16,9 años en las “parálisis”), con un valor de $p=0,36$. El diagrama de puntos representa gráficamente estos resultados.

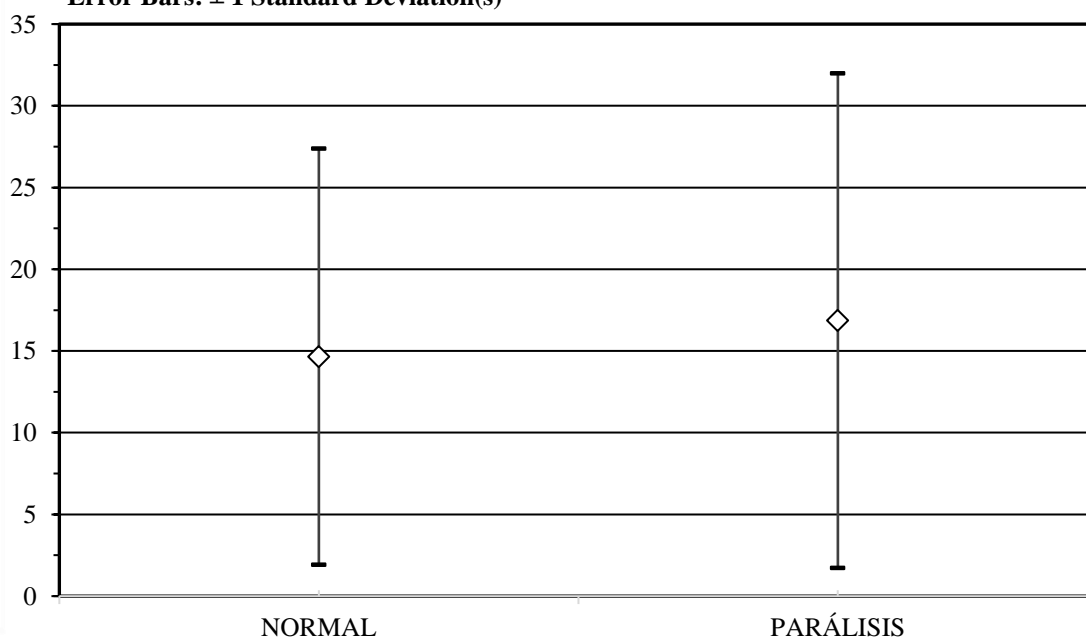
Unpaired t-test for AÑOS EV.
Grouping Variable: LAR. 5° D
Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NORMAL, PARALISIS	-2,20	586	-,91	,3626

Group Info for AÑOS EV.
Grouping Variable: LAR. 5° D

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NORMAL	558	14,66	162,13	12,73	,54
PARALISIS	30	16,86	228,78	15,13	2,76

Cell Point Chart
Grouping Variable(s): LAR. 5° D
Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



1.4.2.3. PESO DE LA PIEZA OPERATORIA

Nuevamente aplicamos un test “t” de Student para evaluar la influencia del peso de la pieza quirúrgica en la aparición de morbilidad recurrencial postoperatoria. Las tablas siguientes recogen los resultados obtenidos a este respecto (p=0,13).

Unpaired t-test for PESO (gr.)
Grouping Variable: LAR. 5° D
Hypothesized Difference=0

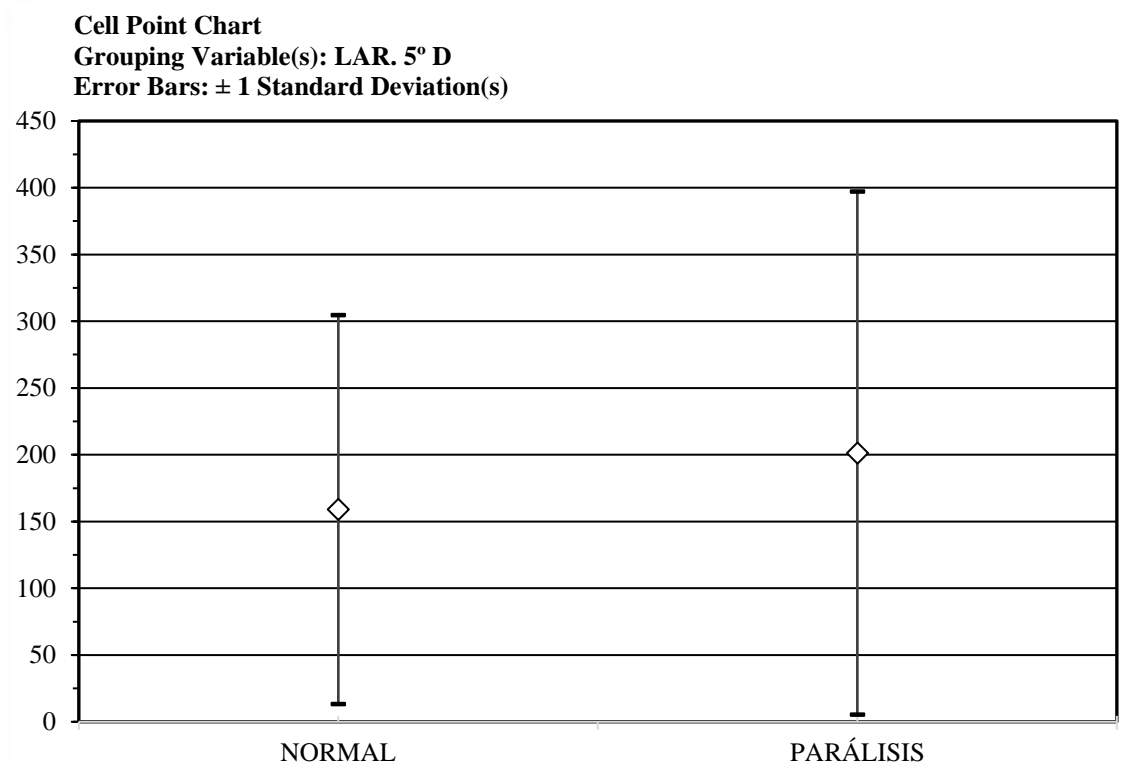
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NORMAL, PARALISIS	-42,17	586	-1,52	,1303

Group Info for PESO (gr.)
Grouping Variable: LAR. 5° D

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NORMAL	558	159,00	21207,20	145,63	6,16
PARALISIS	30	201,17	38383,94	195,92	35,77

El peso medio de la pieza de tiroidectomía en nuestra serie de 588 BMNF sin lesión recurrencial definitiva preoperatoria fue de 159 g. en aquellos pacientes en los que no se produjo morbilidad recurrencial, y de 201,2 g. en aquellos en los que sí apareció dicha complicación. La desviación estándar de los datos es amplia en ambos grupos: 145,6 g. para las “normales” y 195,9 g. para las “parálisis”.

En la página siguiente se representan gráficamente estos resultados en forma de diagrama de barras.



1.4.2.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

De nuevo empleamos un test χ^2 para analizar la relación del tipo histológico de la pieza de tiroidectomía (considerado en dos grupos, “cáncer” o “no cáncer”) con la aparición de morbilidad recurrente postoperatoria. Los resultados de dicho test se plasman en la tabla adjunta ($p=0,04$).

Summary Table for ANAT. PAT., LAR 5° DIA

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	4,19
Chi Square P-Value	,0407
G-Squared	2,87
G-Squared P-Value	,0902
Contingency Coef.	,08
Phi	,08

Las siguientes tablas nos ofrecen las frecuencias observadas y los porcentajes de lesiones recurrenciales definitivas dentro de cada grupo

Observed Frequencies for LAR. 5° D, ANAT. PAT.

	CANCER	NO CANCER	Totals
NORMAL	17	541	558
PARALISIS	3	27	30
Totals	20	568	588

Percents of Column Totals for LAR. 5° D, ANAT. PAT.

	CANCER	NO CANCER	Totals
NORMAL	85,00	95,25	94,90
PARALISIS	15,00	4,75	5,10
Totals	100,00	100,00	100,00

Como vemos, el porcentaje de lesión recurrencial definitiva postoperatoria fue del 4,8% en el grupo de “no cáncer” (27 de 568 casos), mientras que ascendió hasta el 15% en el grupo de “cáncer” (3 de 20 casos).

1.4.2.5. PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA

Analizamos en este apartado la existencia o no de influencia entre la situación del bocio con respecto al desfiladero cérvico-mediastínico y la producción de lesiones intraoperatorias definitivas de los nervios recurrentes. En este sentido, hemos agrupado por un lado los bocios cervicales puros con las tireoptosis, y por otro a los bocios cérvico-mediastínicos con los mediastínicos puros.

Aplicamos entonces un test Chi², con la corrección de Yates para valores pequeños, cuyos resultados se recogen en la tabla siguiente (p=0,03).

Summary Table for LAR. 5° D., B. TORÁCICO

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	5,67
Chi Square P-Value	,0173
G-Squared	5,06
G-Squared P-Value	,0244
Contingency Coef.	,10
Phi	,10
Cty. Cor. Chi Square	4,68
Cty. Cor. P-Value	,0305
Fisher's Exact P-Value	,0280

Observed Frequencies for LAR. 5° D., B. TORÁCICO

	CERVICAL	CERV.-MED.	Totals
NORMAL	424	134	558
PARÁLISIS	17	13	30
Totals	441	147	588

Percents of Column Totals for LAR. 5° D., B. TORÁCICO

	CERVICAL	CERV.-MED.	Totals
NORMAL	96,15	91,16	94,90
PARÁLISIS	3,85	8,84	5,10
Totals	100,00	100,00	100,00

Estas tablas nos muestran las frecuencias observadas y porcentajes de lesión recurrente definitiva dentro de cada uno de los grupos. Podemos ver que, en los bocios cervicales puros, las lesiones recurrentes definitivas afectan al 3,9% de los pacientes (17 de 441), mientras que en las formas cérvico-mediastínicas el porcentaje asciende al 8,8% (13 de 147 pacientes).

1.4.2.6. RELACIÓN ANATÓMICA RECURRENTE/ATI

Investigamos ahora si existe influencia entre la relación anatómica del nervio recurrente con el tronco principal o las ramas de la Arteria Tiroidea Inferior, y la producción de morbilidad recurrente intraoperatoria. Para ello, hemos separado los pacientes de nuestra serie en dos grupos, según se hubiese actuado quirúrgicamente sobre el lado derecho o el izquierdo. Obviamente, los casos sometidos a gestos quirúrgicos bilaterales están incluidos en ambos grupos. Posteriormente, aplicamos un test χ^2 a cada uno de los grupos.

Los resultados para el grupo en que se actuó sobre el **lado derecho** (535 pacientes) se recogen en esta tabla ($p=0,60$).

Summary Table for REC-ATI D, LADO DCHO.

Num. Missing	53
DF	5
Chi Square	3,63
Chi Square P-Value	,6033
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,08
Cramer's V	,08

Las tablas siguientes recogen las frecuencias totales observadas y los porcentajes de lesión recurrencial definitiva en cada uno de los grupos definidos por la relación anatómica del nervio recurrente con la A. T. I. en el lado derecho.

Observed Frequencies for REC-ATI D, LADO DCHO.

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
DELANTE	112	6	118
ENTRE	87	2	89
DETRAS	282	7	289
FALTA ATI	12	0	12
NO RECURR	4	0	4
NO CONSTA	23	0	23
Totals	520	15	535

Percent of Row Totals for REC-ATI D, LADO DCHO.

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
DELANTE	94,92	5,08	100,00
ENTRE	97,75	2,25	100,00
DETRAS	97,58	2,42	100,00
FALTA ATI	100,00	,00	100,00
NO RECURR	100,00	,00	100,00
NO CONSTA	100,00	,00	100,00
Totals	97,20	2,80	100,00

Así, vemos que el porcentaje de lesión definitiva recurrencial en este grupo de BMNF fue del 5,1% cuando el recurrente se encontró por delante de la A. T. I. (6 de 118 pacientes), 2,3% cuando se encontró entre las ramas (2 de 89 pacientes), y 2,4% cuando se encontró por detrás (7 de 289 pacientes). No hubo ningún caso de lesión definitiva en el grupo sin A. T. I., ni en el de recurrente “no recurrente”. Por último, en 23 casos de la serie no está documentada dicha relación anatómica.

Aplicamos el mismo test al grupo en que se intervino sobre el **lado izquierdo** (532 pacientes), obteniendo los resultados que se consignan en las siguientes tablas ($p=0,44$).

Vemos que el porcentaje de lesión recurrente definitiva en estos casos fue del 1,5% en el grupo en que el recurrente se encontró por delante de la A. T. I. (1 de 68 pacientes), 3% cuando se encontró entre las ramas (2 de 67), 3,1% cuando se encontró por detrás (11 de 353), y 10% en el grupo en que no existía A. T. I. (2 de 20). En el 4,2% de los pacientes de la serie no se recogió la relación anatómica recurrente-A. T. I. (24 pacientes).

**Summary Table for
REC-ATI I, LADO IZDO.**

Num. Missing	56
DF	4
Chi Square	3,74
Chi Square P-Value	,4427
G-Squared	2,84
G-Squared P-Value	,5853
Contingency Coef.	,08
Cramer's V	,08

Observed Frequencies for REC-ATI I, LADO IZDO.

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
DELANTE	67	1	68
ENTRE	65	2	67
DETRAS	342	11	353
FALTA ATI	18	2	20
NO CONSTA	23	1	24
Totals	515	17	532

Percents of Row Totals for REC-ATI I, LADO IZDO.

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
DELANTE	98,53	1,47	100,00
ENTRE	97,01	2,99	100,00
DETRAS	96,88	3,12	100,00
FALTA ATI	90,00	10,00	100,00
NO CONSTA	95,83	4,17	100,00
Totals	96,80	3,20	100,00

1.4.2.7. NUMERO DE RAMAS DE LOS NERVIOS RECURRENTE

Otra variable que podría tener relación con la producción de lesiones recurrenciales definitivas es el número de ramas del nervio recurrente en cada lado. Para valorar su influencia, utilizamos los mismos dos grupos de pacientes que en el anterior apartado, según la intervención actuase sobre el hemitiroides derecho o el izquierdo (o ambos).

Tras aplicar un test Chi², los resultados obtenidos en el **lado derecho** se recogen en estas tablas (p=0,91).

Summary Table for LADO DCHO, RAMAS RD

Num. Missing	53
DF	4
Chi Square	1,02
Chi Square P-Value	,9062
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,04
Cramer's V	,04

Observed Frequencies for LADO DCHO, RAMAS RD

	UNA R	DOS R	TRES R	4/>4 R	NO CONSTA	Totals
NORMAL	207	103	20	10	180	520
PARÁLISIS	7	3	1	0	4	15
Totals	214	106	21	10	184	535

Percents of Column Totals for LADO DCHO, RAMAS RD

	UNA R	DOS R	TRES R	4/>4 R	NO CONSTA	Totals
NORMAL	96,73	97,17	95,24	100,00	97,83	97,20
PARÁLISIS	3,27	2,83	4,76	,00	2,17	2,80
Totals	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

En este grupo, el porcentaje de lesión recurrencial definitiva fue el 3,3% entre los pacientes que presentaban un recurrente en forma de tronco único (7 de 214 pacientes); 2,8% entre los que tenían dos ramas (3 de 106); 4,8% entre los de tres ramas (1 de 21); 0% entre los de cuatro o más ramas (0 de 10); y 2,2% en el grupo de pacientes en los que no se documentó el número de ramas del nervio recurrente (4 de 184 pacientes).

Aplicamos el mismo test al grupo de pacientes que fueron intervenidos sobre el **lado izquierdo**, con los resultados que se consignan en la siguiente tabla ($p=0,34$).

A continuación se exponen las tablas con los resultados de esta comparación, en forma de frecuencias totales observadas y porcentajes.

Summary Table for LADO IZDO, RAMAS RI

Num. Missing	56
DF	4
Chi Square	4,51
Chi Square P-Value	,3413
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,09
Cramer's V	,09

Observed Frequencies for LADO IZDO, RAMAS RI

	UNA R	DOS R	TRES R	4/>4 R	NO CONSTA	Totals
NORMAL	206	104	16	10	179	515
PARÁLISIS	11	2	0	0	4	17
Totals	217	106	16	10	183	532

Percents of Column Totals for LADO IZDO, RAMAS RI

	UNA R	DOS R	TRES R	4/>4 R	NO CONSTA	Totals
NORMAL	94,93	98,11	100,00	100,00	97,81	96,80
PARÁLISIS	5,07	1,89	,00	,00	2,19	3,20
Totals	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

En este grupo en que se intervino sobre el hemitiroides izquierdo, el porcentaje de lesión recurrencial definitiva fue el 5,1% entre los pacientes que presentaban un recurrente en forma de tronco único (11 de 217 pacientes); 1,9% entre los que tenían dos ramas (2 de 106); 0% entre los de tres ramas (0 de 16); 0% entre los de cuatro o más ramas (0 de 10); y 2,2% en el grupo de pacientes en los que no se documentó el número de ramas del nervio recurrente (4 de 179 pacientes).

1.4.2.8. TIPO DE CIRUGÍA (PRIMARIA O REINTERVENCIÓN)

Estudiamos ahora la influencia o no del tipo de cirugía practicada (cirugía primaria frente a reintervención) en la génesis de lesiones recurrentes definitivas. Aplicamos por tanto un test Chi², cuyos resultados se plasman en la tabla adjunta (p=0,35, tras aplicar la corrección de continuidad de Yates para valores pequeños).

Las tablas siguientes recogen los resultados obtenidos en esta comparación, en forma de frecuencias totales observadas y porcentajes.

Summary Table for CIRUGÍA, LAR. 5º DÍA

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	1,91
Chi Square P-Value	,1667
G-Squared	1,50
G-Squared P-Value	,2212
Contingency Coef.	,06
Phi	,06
Cty. Cor. Chi Square	,89
Cty. Cor. P-Value	,3457
Fisher's Exact P-Value	,1658

Observed Frequencies for CIRUGÍA, LAR. 5º DÍA

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
PRIMARIA	533	27	560
REINTERV.	25	3	28
Totals	558	30	588

Percents of Row Totals for CIRUGÍA, LAR. 5º DÍA

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
PRIMARIA	95,18	4,82	100,00
REINTERV.	89,29	10,71	100,00
Totals	94,90	5,10	100,00

Así, el porcentaje de aparición de lesiones recurrentes definitivas fue el 4,8% en las intervenciones primarias (27 de 560 pacientes); por contra, este porcentaje ascendió hasta el 10,7% en el grupo de las reintervenciones (3 de 28 pacientes).

Los resultados anteriores se refieren a la presencia de morbilidad recurrential en el postoperatorio inmediato. Si analizamos ahora la influencia del tipo de cirugía practicada sobre la morbilidad recurrential tardía, evaluada mediante la realización de una laringoscopia indirecta al año de la intervención, obtenemos los resultados que se recogen en las siguientes tablas, tras aplicar de nuevo un test χ^2 ($p=0,64$, tras aplicar el factor de corrección de continuidad de Yates para valores pequeños).

**Summary Table for
LAR. AÑO, CIRUGÍA**

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	,94
Chi Square P-Value	,3311
G-Squared	,76
G-Squared P-Value	,3829
Contingency Coef.	,04
Phi	,04
Cty. Cor. Chi Square	,21
Cty. Cor. P-Value	,6444
Fisher's Exact P-Value	,2821

Observed Frequencies for LAR. AÑO, CIRUGÍA

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
PRIMARIA	540	20	560
REINTERV.	26	2	28
Totals	566	22	588

Percents of Column Totals for LAR. AÑO, CIRUGÍA

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
PRIMARIA	96,43	3,57	100,00
REINTERV.	92,86	7,14	100,00
Totals	96,26	3,74	100,00

Como se refleja en las tablas, el porcentaje de lesión recurrential definitiva a largo plazo fue el 3,6% en el grupo de pacientes sometidos a cirugía primaria (20 de 560 casos), y el 7,1% en el grupo de pacientes que habían sido sometidos previamente a algún tipo de intervención sobre la glándula tiroides (2 de 28 pacientes).

1.4.2.9. TIROIDECTOMÍA TOTAL VS. TIROIDECTOMÍA SUBTOTAL

El siguiente test Chi² nos permite valorar las diferencias en cuanto a la morbilidad recurrencial en el postoperatorio inmediato entre las tiroidectomías subtotaless y totales, una vez excluidas las laringoscopias preoperatorias patológicas.

Sufrieron parálisis recurrencial precoz el 2,3% de los pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal (4 de 171 pacientes), frente al 7% entre las tiroidectomías totales (22 de 312). Estas diferencias son estadísticamente significativas (p=0,0337).

Summary Table for INTERVENCIÓN, LAR. 5º DÍA

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	4,82
Chi Square P-Value	,0282
G-Squared	5,47
G-Squared P-Value	,0194
Contingency Coef.	,10
Phi	,10
Cty. Cor. Chi Square	3,94
Cty. Cor. P-Value	,0473
Fisher's Exact P-Value	,0337

Observed Frequencies for INTERVENCIÓN, LAR. 5º D

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
T. SUBTOTAL	167	4	171
T. TOTAL	290	22	312
Totals	457	26	483

Percents of Row Totals for INTERVENCIÓN, LAR. 5º D

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
PRIMARIA	97,66	2,34	100,00
REINTERV.	92,95	7,05	100,00
Totals	94,62	5,38	100,00

En lo referente a la morbilidad recurrente a largo plazo, las diferencias existentes entre los pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal y las tiroidectomías totales son las mostradas en el siguiente test Chi².

**Summary Table for
INTERVENCIÓN, LAR. AÑO**

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	4,28
Chi Square P-Value	,0385
G-Squared	4,92
G-Squared P-Value	,0265
Contingency Coef.	,09
Phi	,09
Cty. Cor. Chi Square	3,37
Cty. Cor. P-Value	,0663
Fisher's Exact P-Value	,0590

Observed Frequencies for INTERVENCIÓN, LAR. AÑO

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
T. SUBTOTAL	168	3	171
T. TOTAL	294	18	312
Totals	462	21	483

Percents of Row Totals for INTERVENCIÓN, LAR. AÑO

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
PRIMARIA	98,25	1,75	100,00
REINTERV.	94,23	5,77	100,00
Totals	95,65	4,35	100,00

La parálisis recurrente definitiva afectó al 1,7% de los pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal (3 de 171 casos), frente al 5,8% entre los que sufrieron una tiroidectomía total (18 de 312). Las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,0590$).

1.4.3. INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA

Analizamos a continuación la influencia del tipo de incisión realizada sobre la aparición de infección de herida operatoria. Aplicamos para ello el siguiente test χ^2 .

Summary Table for INCISIÓN, INFECCIÓN

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	13,33
Chi Square P-Value	,0013
G-Squared	7,25
G-Squared P-Value	,0267
Contingency Coef.	,15
Cramer's V	,15

Observed Frequencies for INCISIÓN, INFECCIÓN

	SÍ	NO	Totals
CERVICOTOMÍA	18	543	561
C. + E.C.M.	2	25	27
C. +ESTERNOT.	3	11	14
Totals	23	579	602

Percents of Row Totals for INCISIÓN, INFECCIÓN

	SÍ	NO	Totals
CERVICOTOMÍA	3,21	96,79	100,00
C. + E.C.M.	7,41	92,59	100,00
C. +ESTERNOT.	21,43	78,57	100,00
Totals	3,82	92,18	100,00

La tasa de infección de herida fue el 3,2% en los pacientes a los que sólo se les realizó cervicotomía (18 de 561), el 7,4% cuando se asoció sección de uno o ambos E.C.M. (2 de 27), y el 21,4% cuando se acompañó de esternotomía media (3 de 14 pacientes). La tasa global de infección alcanzó el 3,8% (23 casos de los 602 de la serie).

Las diferencias encontradas presentan significación estadística ($p=0,0013$).

1.4.4. RECIDIVA

En el siguiente apartado estudiaremos los factores involucrados en la aparición de recidiva tras la intervención quirúrgica por BMNF. Hemos excluido del estudio los casos con diagnóstico anatomopatológico de cáncer tiroideo, pues en su recidiva están implicadas otras causas (grado de agresividad del tumor, diseminación loco-regional, etc.).

1.4.4.1. TRATAMIENTO FRENADOR

Aplicamos un test χ^2 para valorar la efectividad del tratamiento frenador en la disminución del número de recidivas tras la cirugía del BMNF. Para ello hemos considerado sólo aquellos casos de BMNF sometidos a hemitiroidectomía, ya que en el resto de intervenciones no podemos hablar en puridad del concepto de tratamiento frenador. Así, vemos que de 46 hemitiroidectomías que recibieron tratamiento frenador con hormonas tiroideas se produjo recidiva en 3 casos (6,5%), mientras que en 38 hemitiroidectomías sin dicho tratamiento hubo 2 recidivas (5,3%). Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas ($p > 0,9999$).

**Summary Table for
TTO. FRENADOR, RECIDIVA**

Num. Missing	2
DF	1
Chi Square	,06
Chi Square P-Value	,8083
G-Squared	,06
G-Squared P-Value	,8075
Contingency Coef.	,03
Phi	,03
Cty. Cor. Chi Square	,00
Cty. Cor. P-Value	>,9999
Fisher's Exact P-Value	>,9999

Observed Frequencies for TTO. FRENADOR, RECIDIVA

	RECIDIVA	NO RECIDIVA	Totals
TTO. FRENADOR	3	43	46
NO TTO.	2	36	38
Totals	5	79	84

Percent of Row Totals for TTO. FRENADOR, RECIDIVA

	RECIDIVA	NO RECIDIVA	Totals
TTO. FRENADOR	6,52	93,48	100,00
NO TTO.	5,26	94,74	100,00
Totals	5,95	94,05	100,00

1.4.4.2. TIPO DE INTERVENCIÓN

Pretendemos valorar la influencia que tiene el hecho de dejar tejido tiroideo “in situ”, aunque sea macroscópicamente normal, en la génesis de recidiva post-tiroidectomía. Para ello, hemos clasificado las intervenciones realizadas en dos grandes grupos (“tiroidectomías totales” frente a “tiroidectomías no totales”), y posteriormente hemos aplicado el siguiente test Chi².

Summary Table for
RECIDIVA, TIPO DE INTERVENCIÓN

Num. Missing	10
DF	1
Chi Square	3,84
Chi Square P-Value	,0499
G-Squared	3,84
G-Squared P-Value	,0501
Contingency Coef.	,08
Phi	,08
Cty. Cor. Chi Square	2,96
Cty. Cor. P-Value	,0855
Fisher's Exact P-Value	,0564

Observed Frequencies for RECIDIVA, TIPO DE INTERVENCIÓN

	RECIDIVA	NO RECIDIVA	Totals
TIR. TOTAL	6	311	317
TIR. NO TOTAL	12	238	250
Totals	18	549	567

Percent of Column Totals for RECIDIVA, TIPO DE INTERVENCIÓN

	RECIDIVA	NO RECIDIVA	Totals
TIR. TOTAL	1,89	98,11	100,00
TIR. NO TOTAL	4,80	95,20	100,00
Totals	3,17	96,83	100,00

En 317 tiroidectomías totales se han producido 6 recidivas (1,9%), por 12 recidivas en 250 tiroidectomías no totales (4,8%). Las diferencias encontradas no presentan significación estadística (p=0,0564).

1.4.4.3. TIEMPO TRANSCURRIDO

Para analizar la relación existente entre el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica y la aparición de recidiva, hemos aplicado un test “t” no pareado con respecto al año de la intervención, con los resultados que se muestran a continuación.

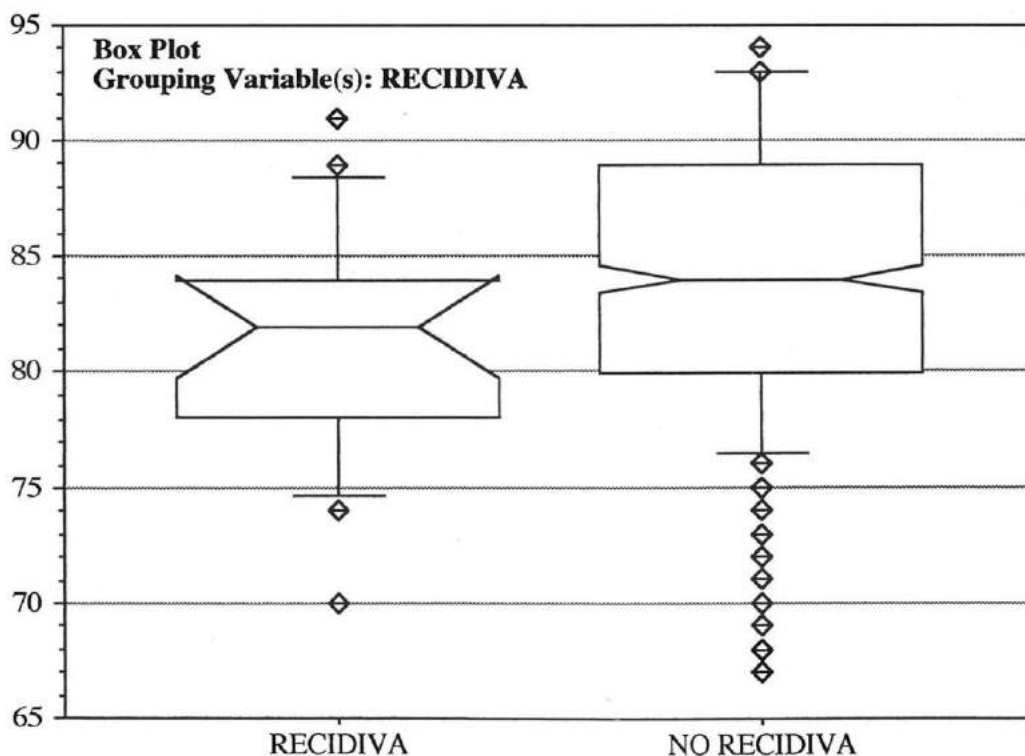
Unpaired t-test for AÑO
Grouping Variable: RECIDIVA
Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
RECIDIVA, NO RECIDIVA	-2,88	565	-2,00	,0464

Group Info for AÑO
Grouping Variable: RECIDIVA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
RECIDIVA	18	81,39	29,08	5,39	1,27
NO RECIDIVA	549	84,27	36,44	6,04	,26

Los casos de nuestra serie que han presentado recidiva fueron intervenidos por término medio 3 años antes que aquellos que no han recidivado, diferencias que presentan significación estadística ($p=0,0464$). El siguiente diagrama representa la mediana y los percentiles de cada grupo respecto al año de la intervención.



La influencia del tiempo transcurrido desde la operación se hace todavía mayor cuando nos referimos al grupo de pacientes sometidos a **tiroidectomía total**, como vemos en el siguiente test “t”.

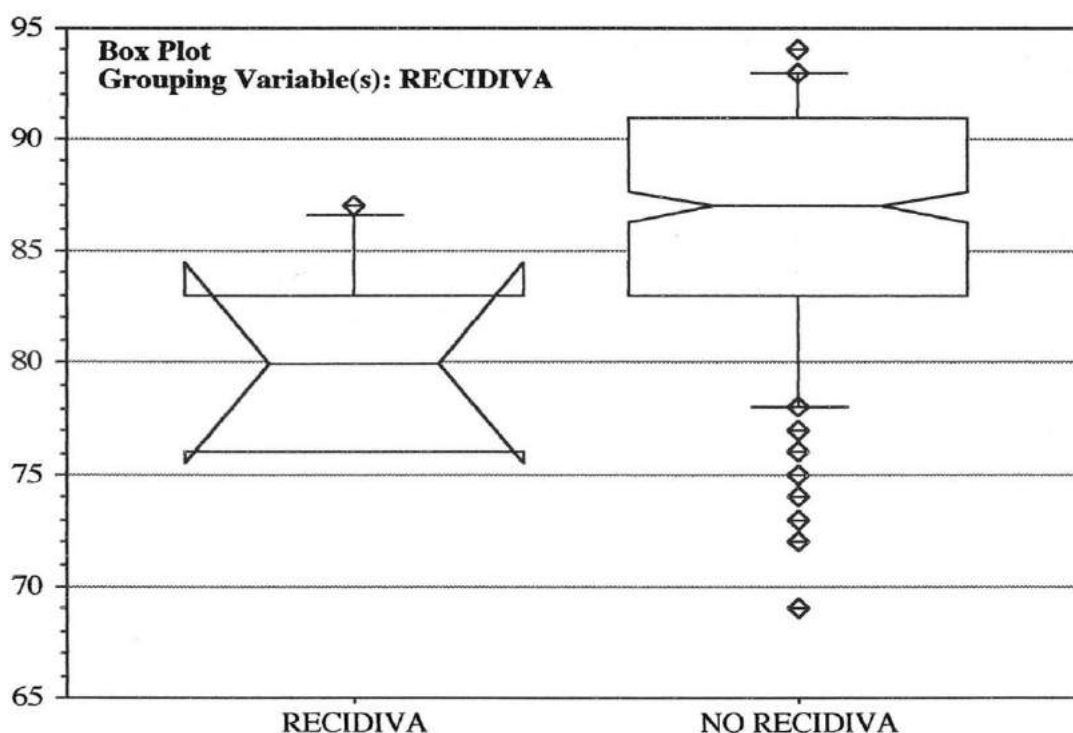
Unpaired t-test for AÑO
 Grouping Variable: RECIDIVA
 Hypothesized Difference=0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
RECIDIVA, NO RECIDIVA	-5,97	315	-2,60	,0099

Group Info for AÑO
 Grouping Variable: RECIDIVA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
RECIDIVA	6	80,33	19,47	4,41	1,80
NO RECIDIVA	311	86,31	31,34	5,60	,32

Los pacientes sometidos a tiroidectomía total que presentaron recidiva fueron intervenidos por término medio 6 años antes que aquellos que no recidivaron ($p=0,0099$). En el siguiente diagrama representamos la mediana y los percentiles de cada uno de los grupos respecto al año de la intervención quirúrgica.



2. INFERENCIA ESTADÍSTICA ENTRE EL BMNF Y EL “NÓDULO FRÍO SOLITARIO”

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

2.1.1. SEXO

Los bocios con dos o más nódulos apreciables macroscópicamente durante el acto operatorio proceden de dos grupos diferenciados según sus características gammagráficas: un grupo cuya gammagrafía mostraba un “nódulo frío” único (o dominante), y otro correspondiente a los bocios multinodulares fríos gammagráficos. Analizamos conjuntamente estos dos grupos con el objeto de ver si se trata de poblaciones diferentes o no.

Realizamos un test Chi² del estudio gammagráfico con respecto al sexo, cuyos resultados se muestran en la tabla (p>0,8).

En la tabla siguiente se reflejan las frecuencias totales observadas para cada tipo gammagráfico con respecto al sexo. Así, vemos que de un total de 305 “nódulos fríos”, 29 casos correspondieron a pacientes varones y 276 a mujeres, mientras que de los 578 bocios multinodulares fríos 58 fueron varones y 520 mujeres.

La última tabla refleja los datos anteriores en forma de porcentajes: entre los “nódulos fríos”, 9,5% son varones y 90,5% mujeres; y en el BMF, 10% varones y 90% mujeres.

Summary Table for GAMMA, SEXO

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	,06
Chi Square P-Value	,8029
G-Squared	,06
G-Squared P-Value	,8024
Contingency Coef.	,01
Phi	,01
Cty. Cor. Chi Square	,02
Cty. Cor. P-Value	,8958
Fisher's Exact P-Value	,9055

Observed Frequencies for GAMMA, SEXO

	VARÓN	MUJER	Totals
NOD. FRÍO	29	276	305
MULT. FRÍO	58	520	578
Totals	87	796	883

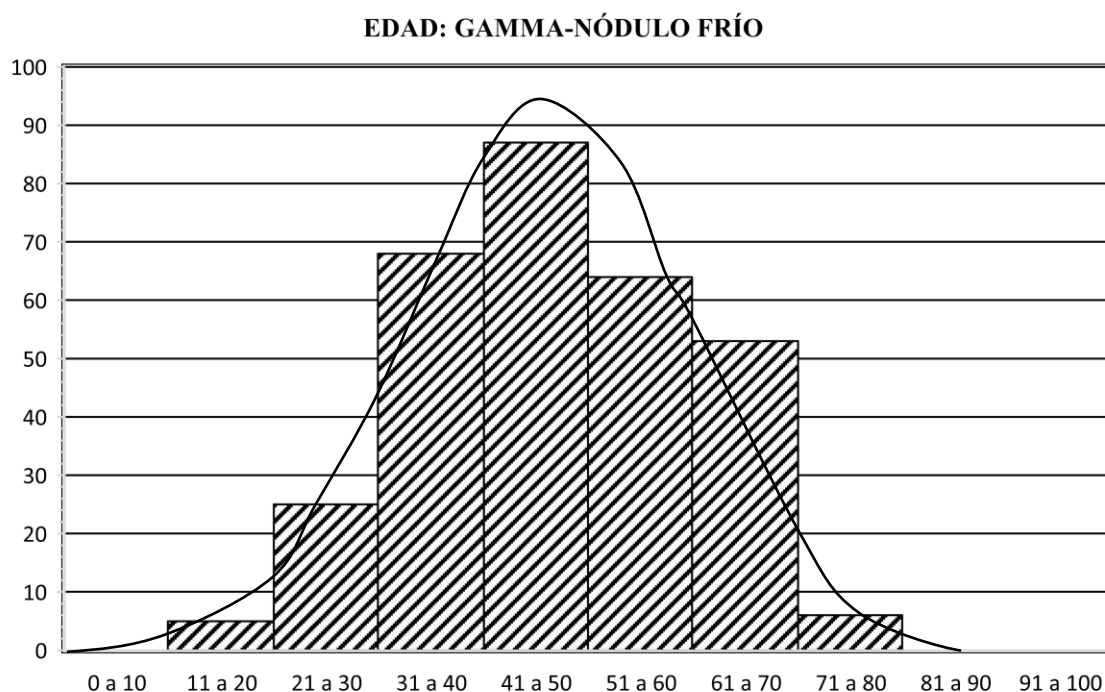
Percent of Row Totals for GAMMA, SEXO

	VARÓN	MUJER	Totals
NOD. FRÍO	9,51	90,49	100,00
MULT. FRÍO	10,03	89,97	100,00
Totals	9,85	90,15	100,00

2.1.2. EDAD

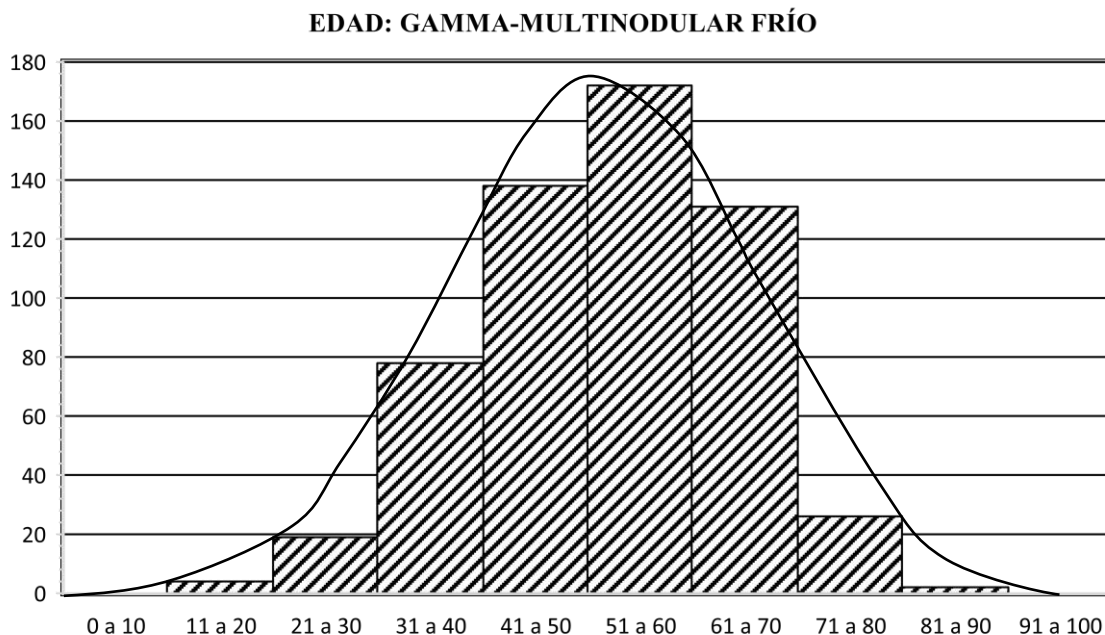
Siguiendo con el estudio comparativo de estos dos grupos gammagráficos, analizamos ahora la distribución con respecto a la edad media de nuestros pacientes en el momento de la intervención quirúrgica.

En el diagrama de barras siguiente se representa el número de casos de “nódulo frío” gammagráfico distribuidos en intervalos de tiempo de 10 años. Apreciamos que este grupo sigue una distribución muy ajustada a la curva normal, con un máximo de casos intervenidos en la 5ª década de la vida.



En la página siguiente representamos el mismo gráfico, esta vez referido a la distribución por edades en el grupo del BMNF.

Como vemos claramente, en este caso el grueso de pacientes se traslada a la sexta década de la vida, persistiendo sin embargo el ajuste a la curva normal, aunque con cierto desplazamiento hacia edades más avanzadas.



Con el objeto de averiguar si estas diferencias en la edad media en el momento de la intervención muestran diferencias estadísticamente significativas, realizamos un test “t” de Student no pareado, cuyos resultados se resumen a continuación ($p < 0,0001$).

Unpaired t-test for EDAD
Grouping Variable: GAMMA
Hypothesized Difference = 0

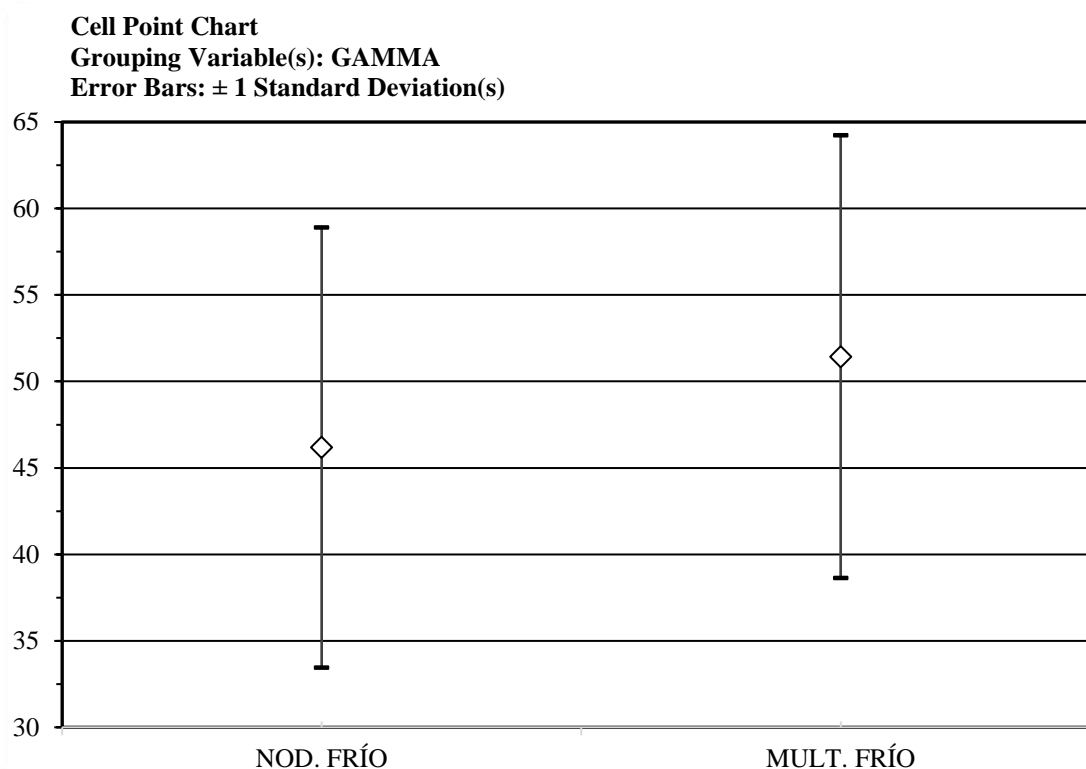
	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NOD. FRÍO, MULT. FRÍO	-5,26	881	-5,81	<,0001

Group Info for EDAD
Grouping Variable: GAMMA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NOD. FRÍO	305	46,19	161,91	12,72	,73
MULT. FRÍO	578	51,44	163,95	12,80	,53

La edad media de aparición del “nódulo frío” es de 46,2 años, mientras que la del BMNF es de 51,4 años. La dispersión de los datos en ambos grupos es prácticamente igual (desviación estándar 12,7 vs. 12,8).

El siguiente diagrama de puntos nos representa gráficamente dichos datos.



2.1.3. AÑOS DE EVOLUCIÓN

Analizamos en esta ocasión el comportamiento de nuestros dos grupos respecto al tiempo de evolución hasta el momento de la intervención. Para ello, aplicamos nuevamente un test “t” de Student no pareado, cuyo resumen se encuentra en la tabla siguiente: el tiempo medio de evolución hasta la intervención quirúrgica es 8,4 años más corto en el “nódulo frío” que en el BMNF, con un valor de $p < 0,0001$

Unpaired t-test for AÑOS EV.
Grouping Variable: GAMMA
Hypothesized Difference = 0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NOD. FRÍO, MULT. FRÍO	-8,41	881	-10,23	<,0001

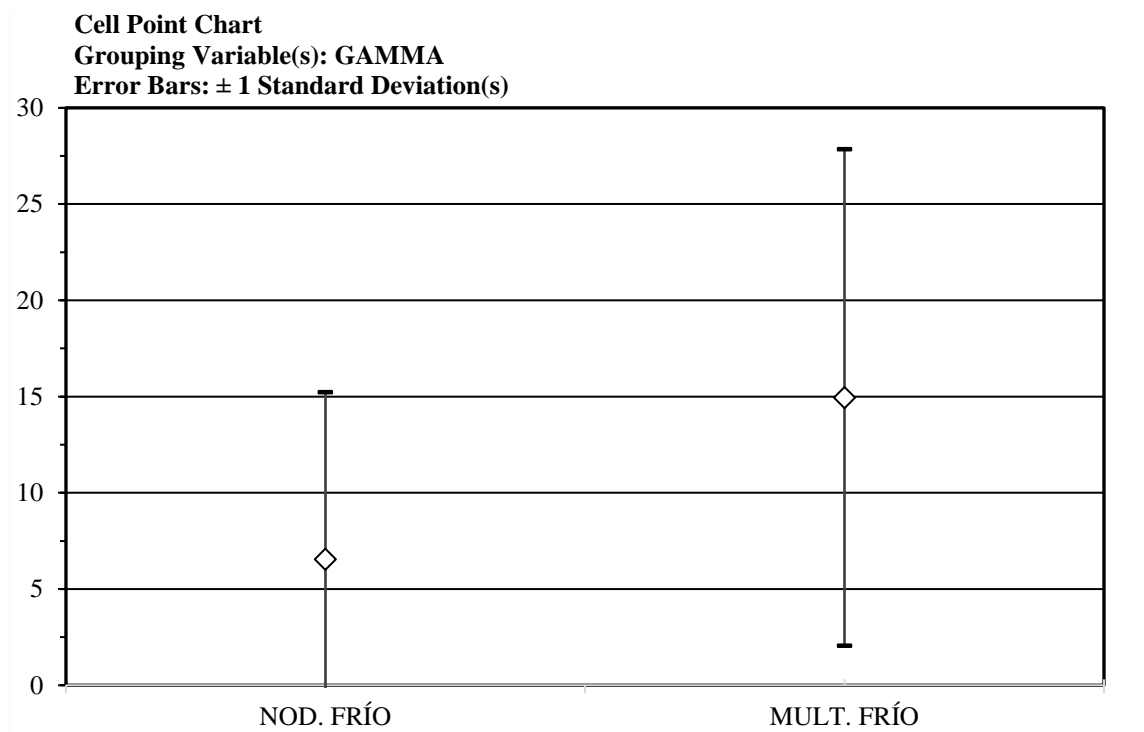
En la siguiente tabla se reflejan los datos de cada grupo relativos al tiempo de evolución:

Group Info for EDAD
Grouping Variable: GAMMA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NOD. FRÍO	305	6,54	75,30	8,68	,50
MULT. FRÍO	578	14,95	166,36	12,90	,54

El tiempo medio de evolución en los casos de “nódulo frío” es de 6,5 años, por 15 años del BMNF. En este caso, la dispersión de los datos es algo mayor en el BMNF (desviación estándar 12,9 vs. 8,7).

Representamos nuevamente en forma de diagrama de puntos los resultados descritos.



2.2. DIAGNÓSTICO

Pretendemos en este apartado valorar la eficacia de las dos técnicas de diagnóstico por imagen más utilizadas en las patologías tiroideas (gammagrafía y ecografía) en la diferenciación entre los “nódulos fríos únicos” y los BMNF.

- De los 1447 pacientes de la serie general cuya gammagrafía preoperatoria mostró uno o varios nódulos hipocaptantes, en 1434 se confirmó intraoperatoriamente la existencia de nódulos. La distribución de los hallazgos gammagráficos con respecto al número de nódulos encontrados en la pieza operatoria se recoge en la siguiente tabla.

	BMNF	“Nódulo Frío”	Total
2 ó > nódulos	578	305	883
1 nódulo	20	531	551
Total	598	836	1434

Así, en cuanto a la discriminación entre BMNF y “nódulo frío solitario”, la gammagrafía presentó 578 “verdaderos positivos”, 531 “verdaderos negativos”, 20 “falsos positivos” y 305 “falsos negativos”. Estas cifras arrojan una sensibilidad del 65,5%, una especificidad del 96,4%, un valor predictivo positivo del 96,7% y un valor predictivo negativo del 36,5%. La eficacia diagnóstica de la gammagrafía fue del 77,3%.

- De esos 1434 pacientes se les realizó ecografía preoperatoria a 503, con los resultados de concordancia con los hallazgos operatorios que se reflejan en la siguiente tabla.

	Eco Multinod.	Eco Uninod.	Total
2 ó > nódulos	205	22	227
1 nódulo	93	183	276
Total	298	205	503

De este modo, en el despistaje entre nódulos únicos o múltiples, la ecografía presentó 205 “verdaderos positivos”, 183 “verdaderos negativos”, 93 “falsos positivos” y 22 “falsos negativos”. Así pues, su sensibilidad fue el 90,3%, la especificidad del 66,3%, el valor predictivo positivo el 68,8%, y el valor predictivo negativo el 89,3%. La eficacia diagnóstica de la ecografía fue del 77,1%.

2.3. TIPO DE INTERVENCIÓN

En la tabla a continuación se muestran las frecuencias observadas y los porcentajes de los distintos tipos de intervención dentro de cada uno de nuestros dos grupos gammagráficos a estudio.

**Frequency Distribution for INTERVENCIÓN
Split By: GAMMA**

	Total Count	Total %	NOD. FRÍO Count	NOD. FRÍO %	MULTIN. Count	MULTIN. %
NODULECT.	2	,23	0	,00	2	,35
HEMITIR.	260	29,45	183	60,00	77	13,32
T. SUBTOTAL	220	24,92	50	16,39	170	29,41
T. TOTAL	373	42,24	63	20,66	310	53,63
HEM/TOT TIR	28	3,17	9	2,95	19	3,29
Totals	883	100,00	305	100,00	578	100,00

Es de destacar que mientras más de la mitad de nuestros casos de “nódulo frío” fueron sometidos a algún gesto quirúrgico unilateral (60%, 183 de 305 pacientes, todos ellos hemitiroidectomías), el 86,3% de los casos de BMNF sufrieron una intervención bilateral, bien tiroidectomías subtotales o bien totales (499 de 578 pacientes).

En los siguientes apartados de esta sección de Estadística Inferencial se analizan determinadas variables que se ven influenciadas en gran manera por hecho de que el acto quirúrgico sea uni o bilateral. Con el objeto de obviar las diferencias lógicas que existirían al incluir en el mismo grupo las intervenciones unilaterales con las bilaterales, los siguientes datos se refieren únicamente a los gestos quirúrgicos bilaterales (tiroidectomías sub-totales y totales).

2.4. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

2.4.1. EDAD

Aunque ya se analizó esta variable anteriormente, ahora pretendemos averiguar si existen diferencias significativas respecto a la edad media en el momento de la intervención entre los grupos gammagráficos del “nódulo frío” y el BMNF, en aquellos casos sometidos a gestos quirúrgicos bilaterales. Aplicamos por tanto un test “t” de Student no pareado, cuyos resultados nos muestran las tablas

Unpaired t-test for EDAD
Grouping Variable: GAMMA
Hypothesized Difference = 0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NOD. FRÍO, MULT. FRÍO	-2,36	619	-1,85	,0643

Group Info for EDAD
Grouping Variable: GAMMA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NOD. FRÍO	122	48,99	159,58	12,63	1,14
MULT. FRÍO	499	51,35	159,27	12,62	,56

Como vemos en las tablas, la edad media de los “nódulos fríos” sometidos a un gesto quirúrgico bilateral fue de 49 años, y la de los BMNF de 51,4 años. La dispersión de los datos fue prácticamente idéntica en ambos grupos (desviación estándar 12,6 años en los dos casos).

2.4.2. PESO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

Comparamos ahora el comportamiento de nuestros dos grupos gammagráficos con relación al peso de la pieza operatoria. Para ello, aplicamos un test “t” de Student no pareado, que se resume en la tabla siguiente.

Unpaired t-test for PESO (gr.)
Grouping Variable: GAMMA
Hypothesized Difference = 0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NOD. FRÍO, MULT. FRÍO	-85,59	619	-6,42	<,0001

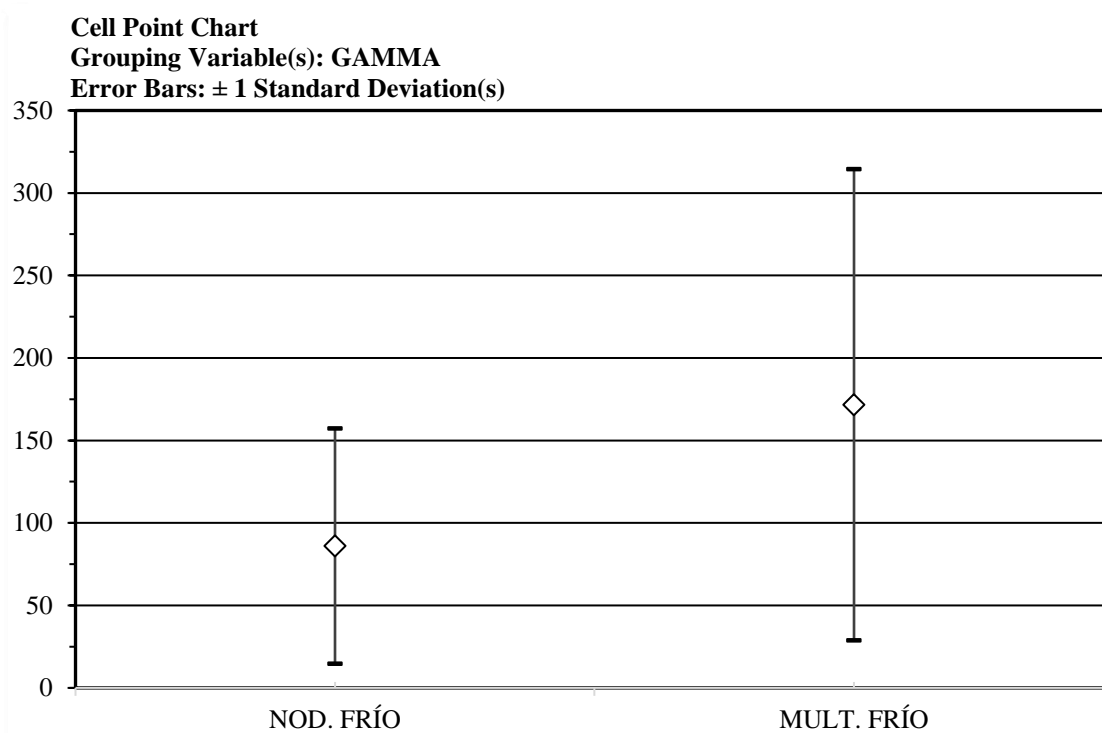
Así, vemos que el peso medio de la pieza de tiroidectomía tras intervención bilateral fue 85,6 g. menor en el grupo de los “nódulos fríos” que en el de los BMNF, con una $p < 0,0001$.

En la tabla siguiente se recogen los datos relativos a cada uno de los grupos de nuestra comparación. 122 “nódulos fríos” de nuestra serie fueron sometidos a una tiroidectomía bilateral (total o subtotal), siendo el peso medio de la pieza operatoria de 86g.; por otra parte, fueron 499 BMNF los que sufrieron un gesto quirúrgico bilateral, siendo el peso medio en estos casos de 171,6g. La dispersión de los pesos fue doble en el grupo de los BMNF (desviación estándar 142,8 vs. 71,4).

Group Info for PESO (gr.)
Grouping Variable: GAMMA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NOD. FRÍO	122	85,98	5096,71	71,39	6,46
MULT. FRÍO	499	171,57	20394,09	142,81	6,39

Finalmente, el diagrama de puntos de la página siguiente recoge la representación gráfica de los pesos medios de cada uno de los grupos conforme a estos resultados.



2.4.3. DÍAS DE ESTANCIA POSTOPERATORIA

Aplicamos nuevamente un test “t” de Student no pareado a nuestros dos grupos para comparar su comportamiento respecto a los días de estancia media post-quirúrgica, referida únicamente a las tiroidectomías bilaterales. Como vemos en las tablas siguientes, la estancia postoperatoria media de los “nódulos fríos” sometidos a tiroidectomías bilaterales fue superior a la de los BMNF en sólo 0,2 días (6,8 vs. 6,6), lo cual da un valor de $p=0,6$.

Unpaired t-test for DÍAS P.
Grouping Variable: GAMMA
Hypothesized Difference = 0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NOD. FRÍO, MULT. FRÍO	,18	619	56	,5759

Group Info for DÍAS P.
Grouping Variable: GAMMA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NOD. FRÍO	122	6,80	25,61	5,06	,46
MULT. FRÍO	499	6,62	6,95	2,64	,12

2.4.4. DÉBITO DE LOS DRENAJES

Utilizamos de nuevo el test “t” de Student para analizar si existen diferencias en cuanto al débito de los drenajes de Redón en ambos grupos tras cirugía bilateral. La tabla nos muestra una diferencia de 19,6 cc más en el caso de los BMNF, con un valor de $p=0,0012$.

Unpaired t-test for REDÓN
Grouping Variable: GAMMA
Hypothesized Difference = 0

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
NOD. FRÍO, MULT. FRÍO	-19,62	619	-3,25	,0012

En esta otra tabla se recogen los resultados de los débitos medios de los drenajes en cada grupo, que es de 84,3 cc en los “nódulos fríos” y de 103,9 cc en los BMNF, con sendas desviaciones estándar de 44,6 y 62,9 cc.

Group Info for REDÓN
Grouping Variable: GAMMA

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
NOD. FRÍO	122	84,30	1985,05	44,55	4,03
MULT. FRÍO	499	103,91	3957,43	62,91	2,82

2.4.5. LARINGOSCOPIA AL 5° DÍA POSTOPERATORIO

Aplicamos un test χ^2 con objeto de analizar las diferencias existentes en los resultados de la laringoscopia indirecta del 5° día postoperatorio tras cirugía bilateral en cada uno de nuestros grupos. Los resultados se resumen en las siguientes tablas ($p=0,18$). Este control no se realizó en 3 pacientes (2 BMNF y 1 “nódulo frío”).

Summary Table for GAMMA, LAR. 5° D

Num. Missing	3
DF	3
Chi Square	4,83
Chi Square P-Value	,1849
G-Squared	5,63
G-Squared P-Value	,1311
Contingency Coef.	,09
Cramer's V	,09

En las dos tablas siguientes se expresan los resultados de la laringoscopia indirecta del 5° día, tanto en forma de frecuencias reales observadas como en porcentajes. Vemos que tanto la paresia como la parálisis recurrencial post-cirugía bilateral son más frecuentes en el grupo de los BMNF.

Observed Frequencies for GAMMA, LAR. 5° D

	NORMAL	PARESIA	PARÁLISIS	ALT. BILAT.	Totals
NOD. FRÍO	109	4	2	1	116
MULT. FRÍO	415	36	22	3	476
Totals	524	40	24	4	592

Percents of Row Totals for GAMMA, LAR. 5° D

	NORMAL	PARESIA	PARÁLISIS	ALT. BILAT.	Totals
NOD. FRÍO	93,97	3,45	1,72	,86	100,00
MULT. FRÍO	87,18	7,56	4,62	,63	100,00
Totals	88,51	6,76	4,05	,68	100,00

2.4.6. HIOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO

Empleamos de nuevo un test χ^2 para valorar las diferencias existentes en la aparición postoperatoria de hipoparatiroidismo entre nuestros grupos de estudio. Como vemos en la tabla adjunta, este test nos da un valor de $p=0,3$. En un paciente (perteneciente al grupo del “nódulo frío”) no se tienen datos referentes a la aparición de hipoparatiroidismo.

Summary Table for GAMMA, HIOPARAT.

Num. Missing	1
DF	2
Chi Square	2,38
Chi Square P-Value	,3035
G-Squared	2,67
G-Squared P-Value	,2631
Contingency Coef.	,06
Cramer's V	,06

En las siguientes tablas se recogen las frecuencias reales observadas y los porcentajes de aparición de hipoparatiroidismo postoperatorio en cada uno de nuestros grupos.

Observed Frequencies for GAMMA, HIOPARAT.

	NO HIOPARAT.	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
NOD. FRÍO	89	27	5	121
MULT. FRÍO	343	116	40	499
Totals	432	143	45	620

Percents of Row Totals for GAMMA, HIOPARAT.

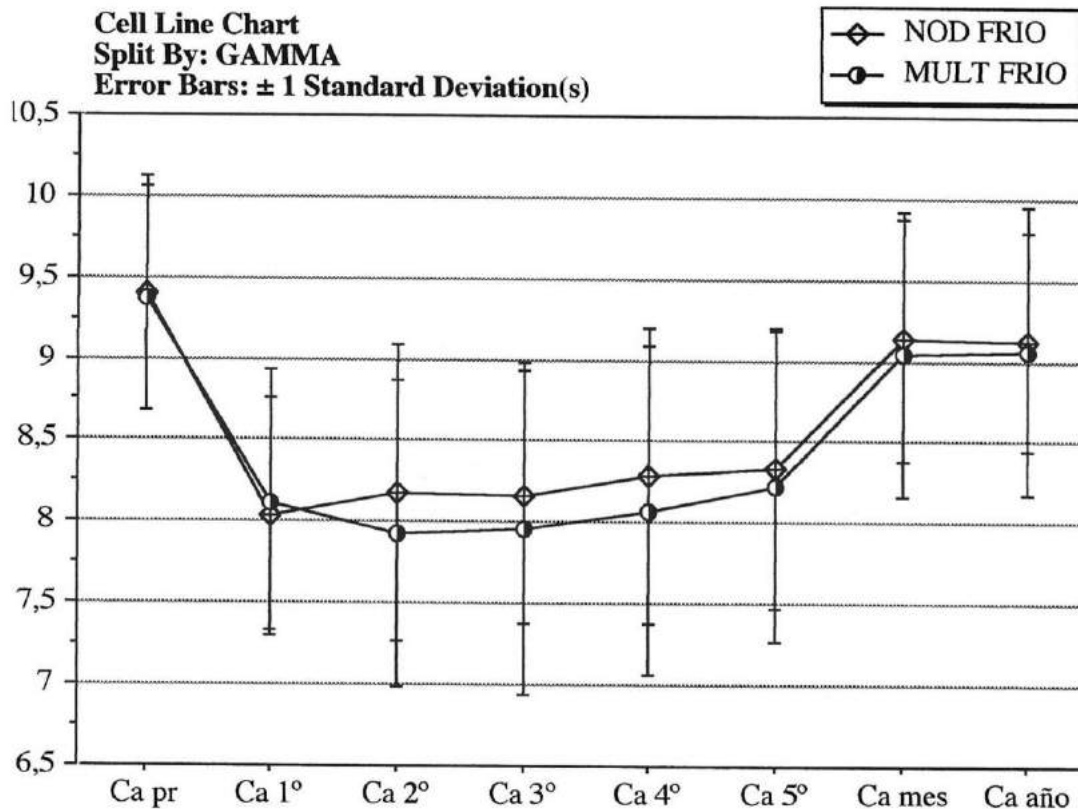
	NO HIOPARAT.	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
NOD. FRÍO	73,55	22,31	4,13	100,00
MULT. FRÍO	68,74	23,25	8,02	100,00
Totals	69,68	23,06	7,26	100,00

Podemos ver que en el grupo de los “nódulos fríos” hubo una incidencia de hipoparatiroidismo transitorio del 22,3% (27 de 121 pacientes), y de hipoparatiroidismo definitivo del 4,1% (5 pacientes). Por su parte, en el grupo de los BMNF la incidencia de hipoparatiroidismo transitorio fue del 23,3% (116 de 499 pacientes), y la del permanente, 8% (40 pacientes).

Así, tanto el hipoparatiroidismo transitorio como el permanente aparecen con una frecuencia mayor tras la cirugía de los BMNF (el doble cuando nos referimos al hipoparatiroidismo permanente).

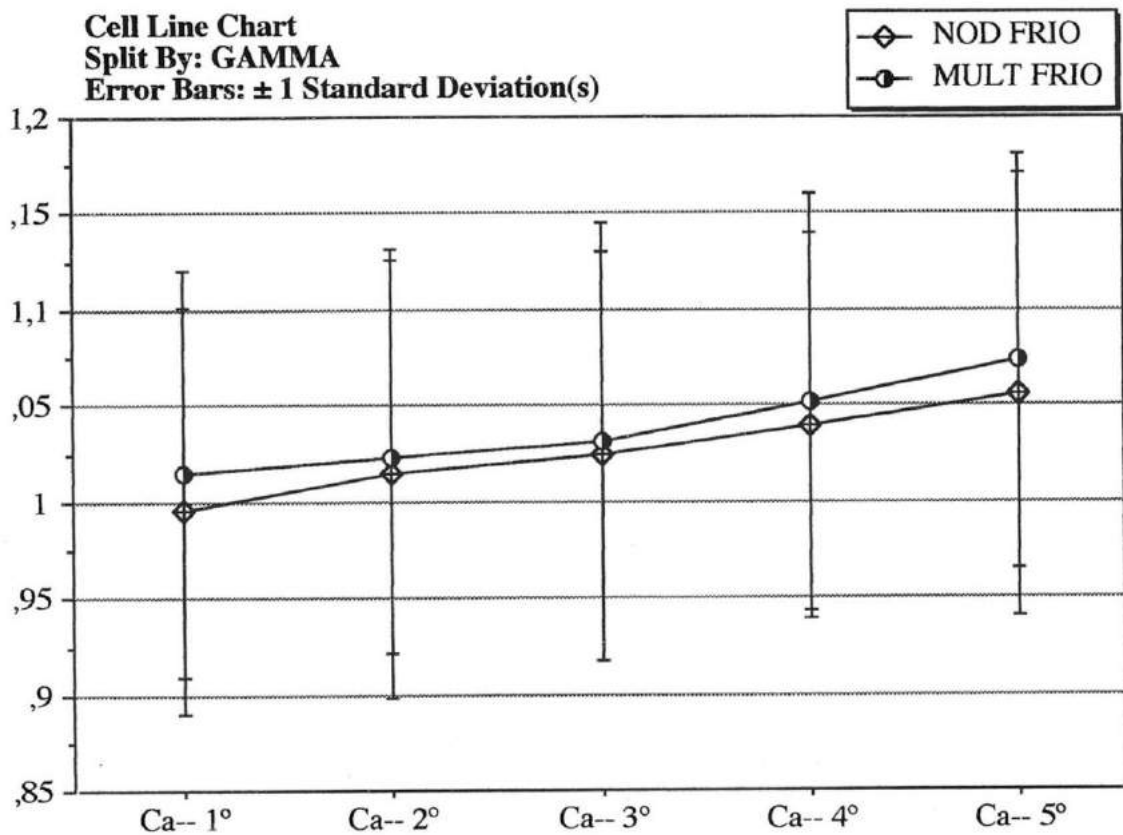
2.4.7. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DE LA CALCEMIA

En el siguiente gráfico de puntos se representan conjuntamente las curvas de evolución de las cifras medias de calcemia tras la cirugía tiroidea bilateral en nuestros dos grupos de “nódulos fríos” y BMNF.



Se aprecia claramente que ambas curvas son prácticamente superponibles, mostrando un descenso pronunciado de las cifras medias de calcemia en el postoperatorio inmediato (que es máximo a las 24 horas para los BMNF y a las 48 horas para los “nódulos fríos”), con una posterior recuperación hacia valores próximos aunque inferiores a los preoperatorios, que se alcanzan en ambos grupos al mes de la intervención.

En la página siguiente se representa la curva correspondiente a los valores medios de la determinación postquirúrgica del calcio iónico. También en este caso ambas curvas son paralelas y superponibles en todo su trazado, mostrando una leve tendencia ascendente desde las cifras mínimas (alcanzadas en ambos grupos en las primeras 24 horas), hasta las correspondientes al 5° día postoperatorio.

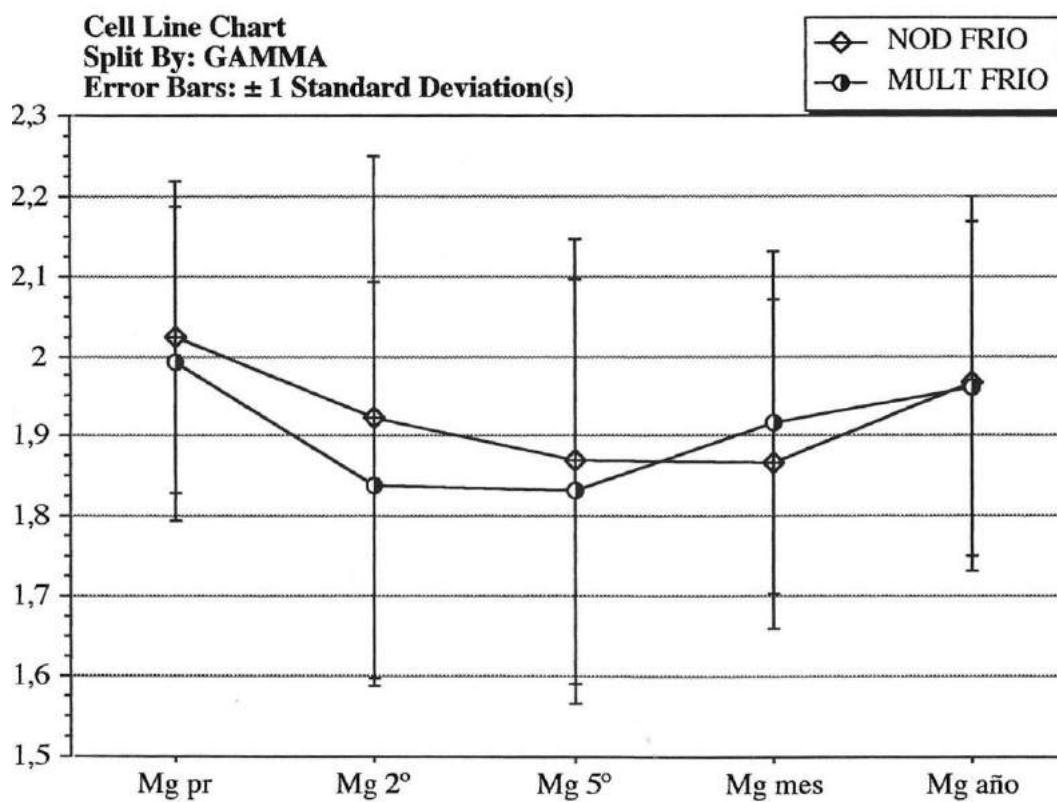
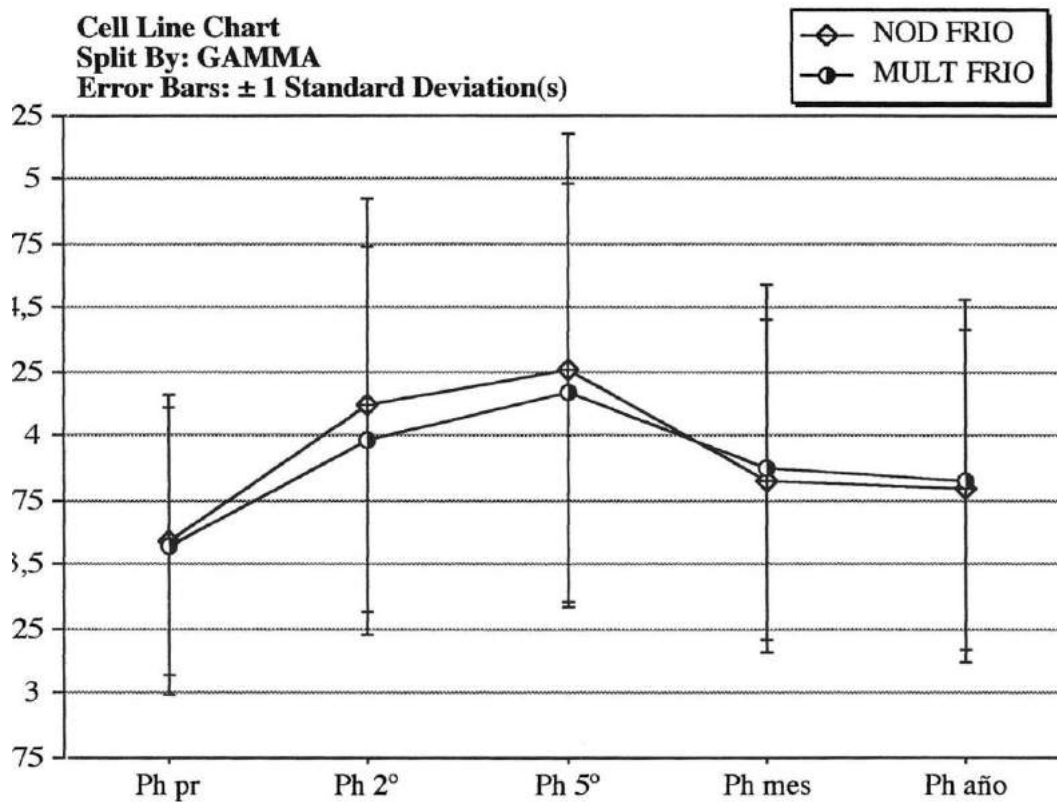


2.4.8. EVOLUCIÓN DE LA FOSFOREMIA Y MAGNESEMIA

En las curvas de la página siguiente se representan las evoluciones de las cifras medias de las determinaciones del fósforo y el magnesio en sangre tras cirugía tiroidea bilateral en los grupos del “nódulo frío” y el BMNF.

En el caso de la fosforemia, los valores medios muestran un ascenso postoperatorio hasta su valor máximo alcanzado en ambos grupos al 5° día, para posteriormente ir regresando paulatinamente a cifras levemente superiores a preoperatorias, alcanzándose éstas al mes de la intervención.

El magnesio muestra una tendencia al descenso durante el periodo postoperatorio, alcanzando sus valores mínimos al 5° día en el caso del BMNF y al mes en los “nódulos fríos”, para posteriormente retornar a sus valores normales (siempre algo inferiores a los preoperatorios). En ambos casos se aprecia con claridad que la morfología de las curvas es prácticamente idéntica para los dos grupos en estudio.



3. INFERENCIA ESTADÍSTICA ENTRE LOS BMNF CON TSH BAJA Y LOS BOCIOS MULTINODULARES BASEDOWIFICADOS

Pretendemos analizar en este apartado la evolución natural del BMNF y su posible transformación en algunas formas de bocio multinodular hiperfuncional, tras un periodo más o menos largo en un estadio de “hipertiroidismo subclínico”, definido por un aumento en los niveles sanguíneos de TSH con hormonas tiroideas periféricas normales.

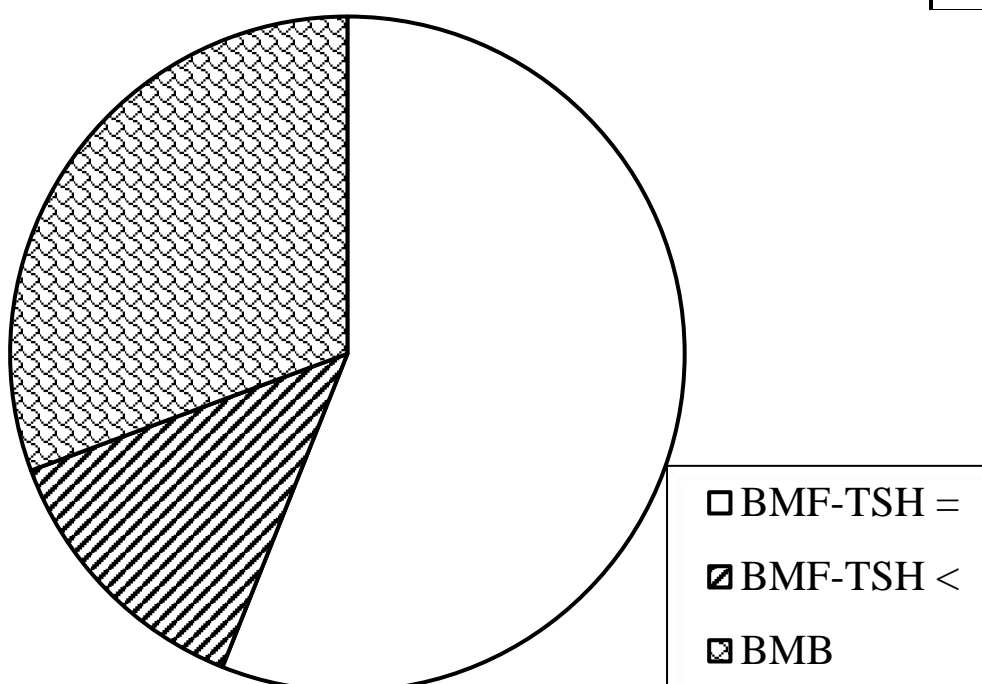
Para ello, el primer paso que debemos dar es excluir de nuestra serie aquellos pacientes afectos de BMNF en los que no disponemos de las cifras de TSH preoperatorias. Así, este grupo queda reducido a 333 pacientes con BMNF en los que sí tenemos las cifras de tirotropina (269 con TSH normal o alta y 64 con TSH baja).

Por otro lado, tenemos el grupo de los “bocios multinodulares basedowificados” (BMNB), que representan 147 casos de nuestra serie de tiroidectomías, y que corresponden gammagráficamente a BMNF con hipercaptación del parénquima extranodular.

Frequency Distribution for GRUPO GAMMA

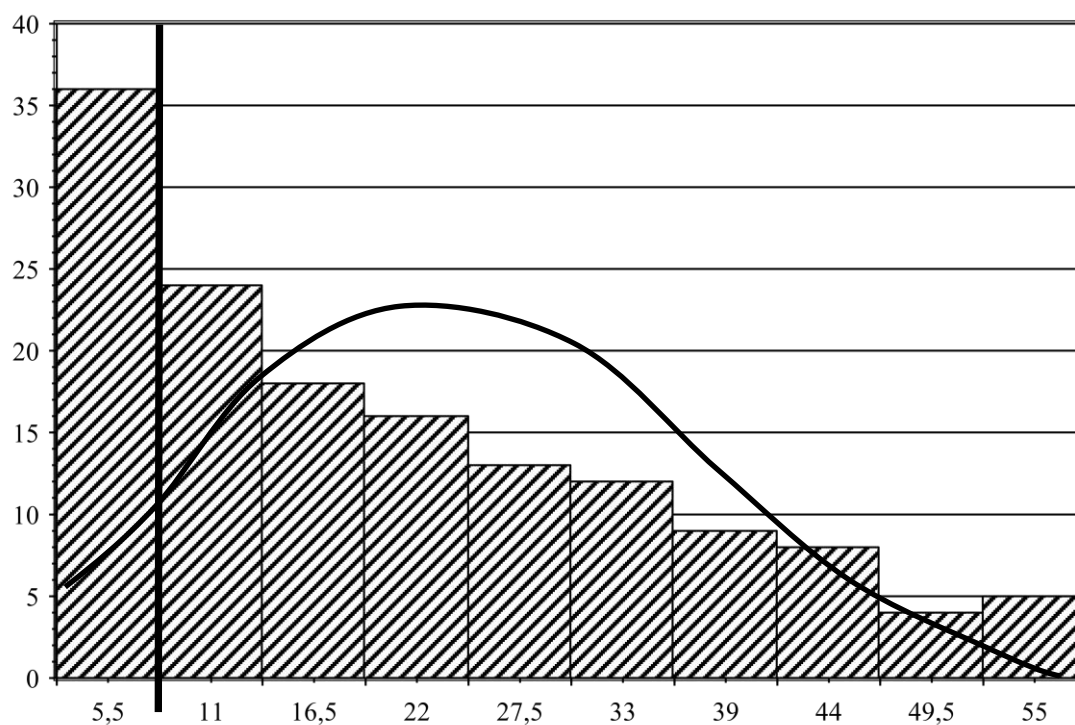
	Count
BMF-TSH=	269
BMF-TSH<	64
BMB	147
Total	480

Pie Chart for GRUPO GAMMA



Los BMNB presentan una distribución con respecto al tiempo de evolución prequirúrgico que se representa en el siguiente histograma. En el supuesto que centra nuestro estudio, parece lógico pensar que los BMNB de tiempo de evolución más corto no pueden provenir de la transformación de un BMNF, sino que eran ya hiperfuncionales “per se”. Por tanto, y considerando que esta población se ajuste a una distribución normal, excluimos a aquellos pacientes que corresponderían al 10% de menor tiempo de evolución (en nuestro caso, los de 5,5 ó menos años de evolución), señalados por la línea más gruesa en el histograma y en la tabla de distribución de frecuencias (en total, 36 pacientes).

Histogram for AÑOS EVOLUCIÓN



**Frequency Distribution for
GRUPO GAMMA**

From (\geq)	To ($<$)	Count	Normal Count	Percent	Normal Percent
,00	5,50	36	12,55	24,49	8,54
5,50	11,00	24	17,30	16,33	11,77
11,00	16,50	19	20,77	12,93	14,13
16,50	22,00	16	21,73	10,88	14,78
22,00	27,50	13	19,80	8,84	13,47
27,50	33,00	12	15,72	8,16	10,70

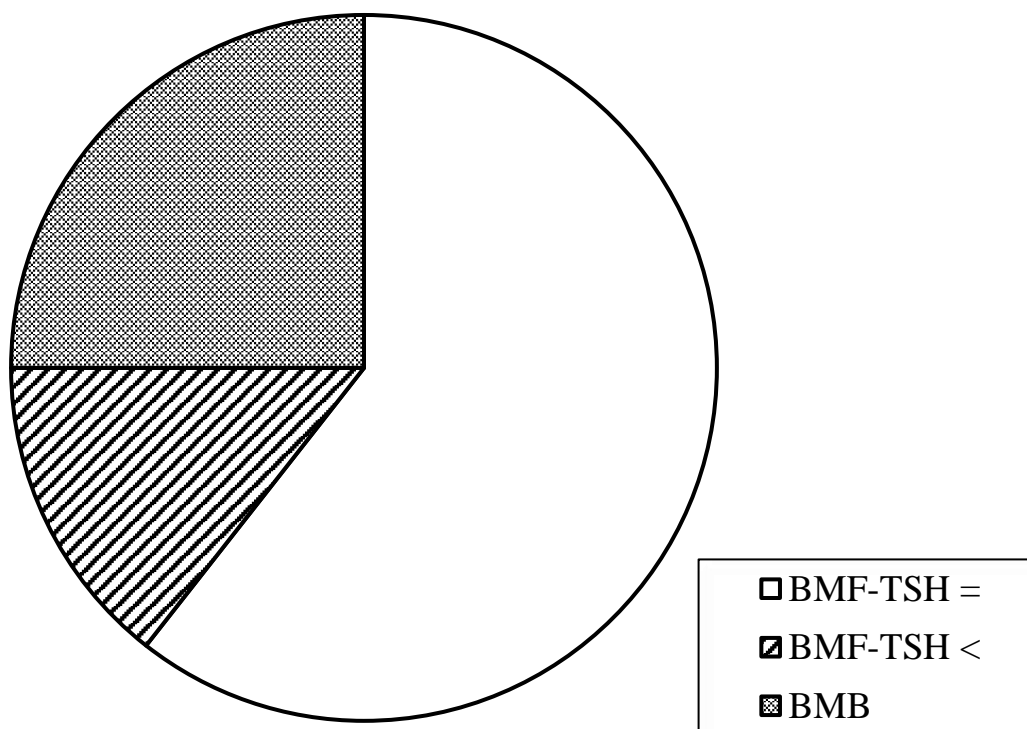
Por tanto, una vez hechas estas consideraciones, nuestro grupo de estudio para este apartado queda configurado como se refleja en la siguiente tabla de distribución de frecuencias: 269 pacientes con BMNF y TSH normal o alta, 64 con BMNF y TSH baja, y 111 con BMNB (en total, 444 pacientes).

Frequency Distribution for GRUPO GAMMA

	Count
BMF-TSH=	269
BMF-TSH<	64
BMB	111
Total	444

En el siguiente diagrama de sectores se representa gráficamente la distribución de nuestros pacientes en estos tres grupos.

Pie Chart for GRUPO GAMMA



Pasamos a continuación a analizar el comportamiento de distintas variables en estos tres grupos gammagráficos.

3.1. EPIDEMIOLOGÍA

3.1.1. EDAD

Evaluamos en primer lugar si existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad en el momento de la intervención entre los grupos sometidos a estudio. Aplicamos para ello un test de Análisis de la Varianza (ANOVA), cuyos resultados podemos ver en las siguientes tablas ($p = 0,0001$).

ANOVA Table for EDAD

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
GRUPO GAMMA	2	2901,23	1450,62	9,30	,0001
Residual	441	68801,71	156,01		

Model II estimate of between component variance: 10,61

Means Table for EDAD

Effect: GRUPO GAMMA

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
BMF-TSH=	269	52,85	13,27	,81
BMF-TSH<	64	53,77	11,60	1,45
BMB	111	58,88	10,92	1,04

Bonferroni/Dunn for EDAD

Effect: GRUPO GAMMA

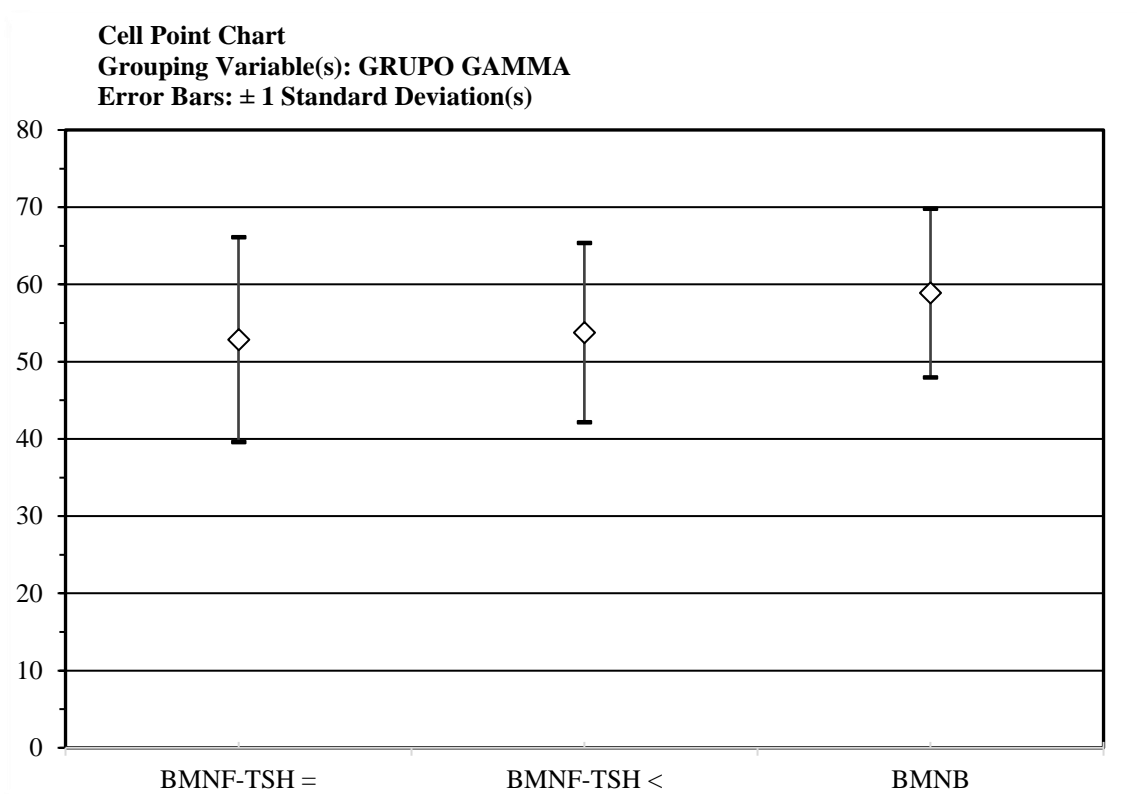
Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
BMNF-TSH=, BMNF-TSH<	-,92	4,17	,5974	
BMNF-TSH=, BMNB	-6,04	3,39	<,0001	S
BMNF-TSH<, BMNB	-5,12	4,71	,0094	S

Comparisons in this table are not significant unless the corresponding p-value is less than ,0167.

La edad media en el momento de la intervención fue de 52,9 años en el grupo de BMNF con TSH normal, 53,8 años para los BMNF con TSH baja, Y 58,9 años para los BMNB. La dispersión de los datos fue similar en los tres grupos (desviación estándar entre 10,9 y 13,3 años). Estas diferencias son significativas entre el grupo de BMNB y cualquiera de los otros dos ($p < 0,0001$ y $p = 0,0094$ respectivamente), pero no entre los dos grupos de BMNF ($p = 0,59$).

En el siguiente gráfico de puntos se representan los resultados obtenidos respecto a la edad.



3.1.2. AÑOS DE EVOLUCIÓN

Aplicamos un test ANOVA para valorar las diferencias entre grupos respecto a los años de evolución de la tiroidopatía hasta el momento de la intervención quirúrgica. En las tablas de la página siguiente se recogen los resultados a este respecto ($p < 0,0001$), así como las diferencias de medias y la significación estadística entre grupos.

ANOVA Table for AÑOS EV.

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
GRUPO GAMMA	2	11068,28	5534,14	33,15	<,0001
Residual	441	73623,79	166,95		

Model II estimate of between component variance: 43,98

Means Table for AÑOS EV.**Effect: GRUPO GAMMA**

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
BMNF-TSH=	269	12,22	12,75	,78
BMNF-TSH<	64	20,45	12,58	1,57
BMNB	111	23,34	13,51	1,28

Bonferroni/Dunn for AÑOS EV.**Effect: GRUPO GAMMA****Significance Level: 5 %**

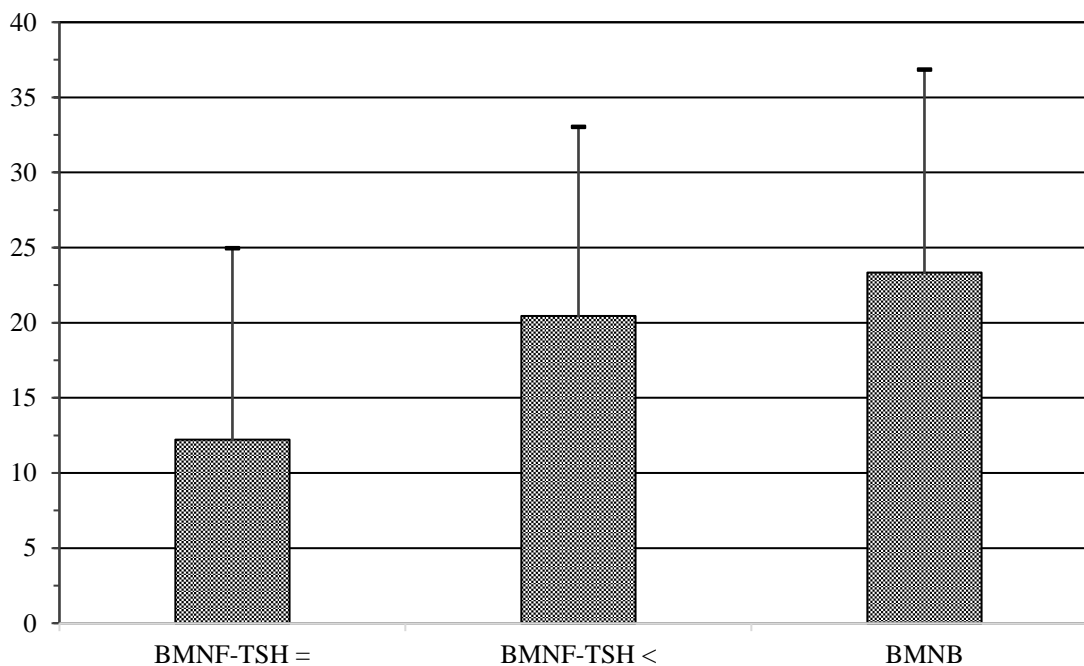
	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
BMNF-TSH=, BMNF-TSH<	-8,23	4,32	<,0001	S
BMNF-TSH=, BMNB	-11,12	3,50	<,0001	S
BMNF-TSH<, BMNB	-2,88	4,87	,1556	

Comparisons in this table are not significant unless the corresponding p-value is less than ,0167.

El tiempo medio de evolución fue de 12,2 años para los BMNF con TSH normal, 20,4 años para los de TSH baja, y 23,3 años para los BMNB, con dispersiones muy similares en los tres grupos (desviación estándar de 12,6 a 12,8 años). Estas diferencias son estadísticamente significativas entre el grupo del BMNF con TSH normal y cualquiera de los otros dos ($p < 0,0001$ en ambos casos), pero no así entre estos últimos ($p = 0,1556$).

En la página siguiente el gráfico de barras representa estos resultados.

Cell Bar Chart
Grouping Variable(s): GRUPO GAMMA
Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



3.2. CLÍNICA COMPRESIVA

Utilizamos un test Chi² para valorar la existencia de diferencias entre los grupos a estudio con respecto a la presentación de clínica compresiva. Los resultados de este test se plasman en la tabla siguiente (P<0,0001).

En la página siguiente se recogen las frecuencias totales observadas y los porcentajes de aparición de sintomatología compresiva en cada uno de los grupos

Summary Table for SÍNT COMPR, GRUPO GAMMA

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	21,90
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	22,26
G-Squared P-Value	<,0001
Contingency Coef.	,22
Cramer's V	,22

**Observed Frequencies for
GRUPO GAMMA, SINT COMPR**

	SÍ	NO	Totals
BMNF-TSH=	117	152	269
BMNF-TSH<	39	25	64
BMNB	76	35	111
Totals	232	212	444

**Percents of Row Totals for
GRUPO GAMMA, SINT COMPR**

	SÍ	NO	Totals
BMNF-TSH=	43,49	56,51	100,00
BMNF-TSH<	60,94	39,06	100,00
BMNB	68,47	31,53	100,00
Totals	52,25	47,75	100,00

Presentaron clínica compresiva el 43,5% de los pacientes del grupo de los BMNF con TSH normal (117 de 269), el 60,9% de los del grupo de BMNF con TSH baja (39 de 64), y el 68,5% del grupo de BMNB (76 de 111). El porcentaje global de presentación de clínica compresiva en la serie fue el 52,2%.

Analizamos ahora separadamente cada uno de los síntomas compresivos recogidos en nuestra ficha informática.

3.2.1. DISNEA

Empleamos nuevamente un test χ^2 para analizar si existen diferencias entre los tres grupos con respecto a la presencia de disnea. Los resultados de esta comparación se reflejan en las tablas correspondientes ($p < 0,0001$).

**Summary Table for
DISNEA, GRUPO GAMMA**

Num. Missing	0
DF	6
Chi Square	40,38
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	*
G-Squared P-Value	*
Contingency Coef.	,29
Cramer's V	,21

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, DISNEA

	MODERADA	SEVERA	ASFICTICA	NO DISNEA	Totals
BMNF-TSH=	51	9	3	206	269
BMNF-TSH<	23	0	1	40	64
BMNB	49	8	4	50	111
Totals	123	17	8	296	444

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, DISNEA

	MODERADA	SEVERA	ASFICTICA	NO DISNEA	Totals
BMNF-TSH=	18,96	3,35	1,12	76,58	100,00
BMNF-TSH<	35,94	,00	1,56	62,50	100,00
BMNB	44,14	7,21	3,60	45,05	100,00
Totals	27,70	3,83	1,80	66,67	100,00

De nuestra serie de pacientes con BMNF y TSH normal, presentaron algún grado de disnea el 23,4% (63 de 269); este porcentaje ascendió hasta el 37,5% en el caso de los BMNF con TSH disminuída (24 de 64), y al 54% en los BMNB (61 de 111). Así mismo, vemos que no sólo aumenta el porcentaje global de presentación de disnea, sino que también aumentan los porcentajes dentro de cada uno de los grados de disnea (moderada, severa y crisis asfícticas) a medida que el bocio va haciéndose autónomo.

3.2.2. DISFONÍA

De nuevo empleamos un test Chi² para valorar las diferencias existentes entre los tres grupos gammagráficos en cuanto a la presencia de disfonía en el preoperatorio.

Los resultados se exponen en la tabla adjunta (p=0,0156).

A continuación se presentan las frecuencias totales observadas y porcentajes en cada uno de los grupos.

Summary Table for DISFONÍA, GRUPO GAMMA

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	8,33
Chi Square P-Value	,0156
G-Squared	7,86
G-Squared P-Value	,0197
Contingency Coef.	,14
Cramer's V	,14

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, DISFONÍA

	SÍ	NO	Totals
BMNF-TSH=	45	224	269
BMNF-TSH<	12	52	64
BMNB	33	78	111
Totals	90	354	444

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, DISFONÍA

	SÍ	NO	Totals
BMNF-TSH=	16,73	83,27	100,00
BMNF-TSH<	18,75	81,25	100,00
BMNB	29,73	70,27	100,00
Totals	20,27	79,73	100,00

El porcentaje de pacientes que presentaron disfonía preoperatoriamente fue el 16,7% en el grupo de los BMNF con TSH normal o alta (45 de 269), el 18,8% en el grupo de los BMNF con TSH baja (12 de 64), y el 29,7% de los BMNB (33 de 111 pacientes). El porcentaje global de los tres grupos fue el 20,3% (90 de los 444 pacientes totales).

3.2.3. DISFAGIA

Analizamos a continuación la existencia o no de diferencias con significación estadística entre los tres grupos gammagráficos objeto de nuestro estudio con respecto a la presencia de disfagia en el preoperatorio. Utilizamos para ello un nuevo test χ^2 , cuyos resultados están recogidos en la tabla ($p=0,1876$).

A continuación resumimos los resultados de este apartado (frecuencias totales y porcentajes).

Summary Table for DISFAGIA, GRUPO GAMMA

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	3,35
Chi Square P-Value	,1876
G-Squared	3,30
G-Squared P-Value	,1917
Contingency Coef.	,09
Cramer's V	,09

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, DISFAGIA

	SÍ	NO	Totals
BMNF-TSH=	58	211	269
BMNF-TSH<	18	46	64
BMNB	33	78	111
Totals	109	335	444

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, DISFAGIA

	SÍ	NO	Totals
BMNF-TSH=	21,56	78,44	100,00
BMNF-TSH<	28,12	71,88	100,00
BMNB	29,73	70,27	100,00
Totals	24,55	75,45	100,00

Presentaron disfagia en el periodo preoperatorio el 21,6% de nuestros pacientes con BMNF y TSH normal o alta (58 de 269 pacientes); el 28,1% de los pacientes con BMNF y TSH baja (18 de 64); y el 29,7% de los BMNB (33 de III pacientes).

El porcentaje global de presentación de disfagia en los tres grupos fue el 24,6% (109 de los 444 pacientes).

3.2.4. DOLOR

De nuevo aplicamos un test Chi² para evaluar la existencia de diferencias entre los tres grupos en cuanto a la presencia de dolor cervical bajo en el preoperatorio. Los resultados se resumen en la tabla adjunta (p=0,6236).

A continuación mostramos las frecuencias totales y porcentajes en cada uno de los grupos a estudio.

Summary Table for DOLOR, GRUPO GAMMA

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	,94
Chi Square P-Value	,6236
G-Squared	,92
G-Squared P-Value	,6304
Contingency Coef.	,05
Cramer's V	,05

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, DOLOR

	SÍ	NO	Totals
BMNF-TSH=	14	255	269
BMNF-TSH<	5	59	64
BMNB	8	103	111
Totals	27	417	444

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, DOLOR

	SÍ	NO	Totals
BMNF-TSH=	5,20	94,80	100,00
BMNF-TSH<	7,81	92,19	100,00
BMNB	7,21	92,79	100,00
Totals	6,08	93,92	100,00

El porcentaje de pacientes que presentaron dolor fue el 5,2% en el grupo de BMNF con TSH normal o baja (14 de 269 pacientes); 7,8% en el grupo de los BMNF con hipertiroidismo subclínico (5 de 64); y 7,2% entre los BMNB (8 de 111). La tasa global de presencia de dolor en los tres grupos fue el 6,1% (27 de los 444 pacientes).

3.2.5. SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR (S.V.C.S.)

Nuevamente un test χ^2 nos permite analizar la existencia de diferencias con significación estadística entre los tres grupos gammagráficos que centran esta parte del trabajo respecto a la presencia en el preoperatorio de clínica producida por compresión de los grandes troncos venosos del mediastino superior (lo que hemos dado en llamar S.V.C.S.). Los resultados de dicho análisis se presentan en las siguientes tablas, así como las frecuencias totales y porcentajes dentro de cada uno de los grupos ($p=0,0004$).

**Summary Table for
S.V.C.S., GRUPO GAMMA**

Num. Missing	0
DF	4
Chi Square	20,56
Chi Square P-Value	,0004
G-Squared	18,55
G-Squared P-Value	,0010
Contingency Coef.	,21
Cramer's V	,15

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, S.V.C.S.

	EDEMA	CIRC. COLAT.	NO S.V.C.S.	Totals
BMNF-TSH=	9	11	249	269
BMNF-TSH<	4	2	58	64
BMNB	14	12	85	111
Totals	27	25	392	444

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, S.V.C.S.

	EDEMA	CIRC. COLAT.	NO S.V.C.S.	Totals
BMNF-TSH=	3,35	4,09	92,57	100,00
BMNF-TSH<	6,25	3,12	90,62	100,00
BMNB	12,61	10,81	76,58	100,00
Totals	6,08	5,63	88,29	100,00

El 7,4% de los pacientes pertenecientes al grupo de los BMNF con TSH normal o alta presentaron alguna forma de SVCS (20 de 269 pacientes); este porcentaje ascendió hasta el 9,4% en los BMNF con TSH baja (6 de 64), y al 23,4% en los BMNB (26 de 111). La tasa global de presencia de SVCS en los tres grupos fue el 11,7% (52 de los 444 pacientes).

Si desglosamos estos resultados en los dos grados de SVCS recogidos en nuestra ficha estadística, observamos que la frecuencia de edema en los BMNF con TSH normal o alta (3,4%) se dobla en los hipertiroidismos subclínicos (6,3%) y se cuadriplica en los BMNB (12,6%). Por su parte, la circulación colateral aparece con una frecuencia entre 2,5 y 3 veces mayor en los BMNB que en los otros 2 grupos.

3.3. DATOS ANATOMOQUIRÚRGICOS

3.3.1. PESO DE LA PIEZA OPERATORIA

Nuevamente utilizamos un test de Análisis de la Varianza para determinar si existen diferencias respecto al peso de la pieza de tiroidectomía entre los tres grupos que centran esta parte del estudio. Los resultados se reflejan en las tablas correspondientes ($p < 0,0001$).

ANOVA Table for PESO (gr.)

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
GRUPO GAMMA	2	1181435,43	590717,72	31,22	<,0001
Residual	441	8343044,92	18918,47		

Model II estimate of between component variance: 4685,93

Means Table for PESO (gr.)**Effect: GRUPO GAMMA**

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
BMNF-TSH=	269	129,14	131,30	8,01
BMNF-TSH<	64	149,36	121,12	15,14
BMNB	111	251,08	159,51	15,14

Bonferroni/Dunn for PESO (gr.)**Effect: GRUPO GAMMA****Significance Level: 5 %**

	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
BMNF-TSH=, BMNF-TSH<	-20,22	45,97	,2910	
BMNF-TSH=, BMNB	-121,94	37,29	<,0001	S
BMNF-TSH<, BMNB	-101,72	51,88	<,0001	S

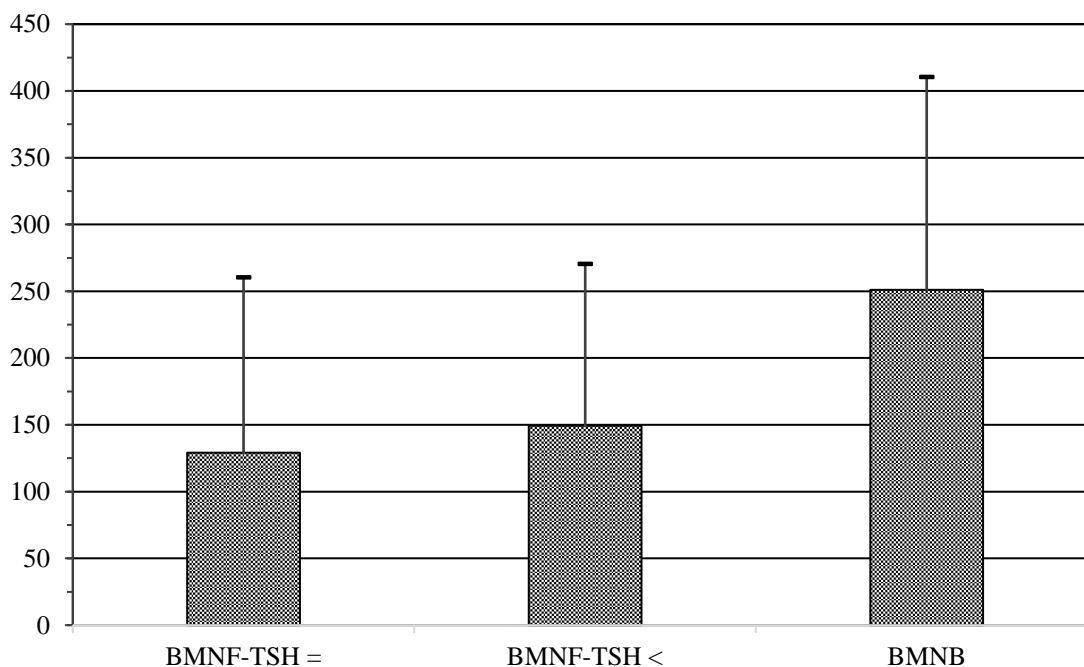
Comparisons in this table are not significant unless the corresponding p-value is less than ,0167.

Como vemos, el peso medio de la pieza de tiroidectomía fue de 129,1 g. en el grupo de los BMNF con TSH normal, 149,4 g. para los BMNF con TSH y 251,1 g. para los BMNB. La desviación estándar osciló entre los 121,1 g. en el grupo de la TSH baja, y los 159,5 g. para el grupo de los BMNB.

Las diferencias son estadísticamente significativas entre los BMNB y cualquiera de los otros dos grupos ($p < 0,0001$ en ambos casos). No existe significación estadística entre los BMNF con TSH normal y los BMNF con la TSH baja

En la página siguiente representamos en forma de gráfico de barras los resultados obtenidos respecto al peso de la pieza quirúrgica.

Cell Bar Chart
Grouping Variable(s): GRUPO GAMMA
Error Bars: ± 1 Standard Deviation(s)



3.3.2. PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA

Evaluamos a continuación la existencia de diferencias con significación estadística entre los tres grupos gammagráficos con respecto a la presencia o no de prolongación mediastínica del bocio en el campo operatorio. Previamente hemos retirado de la serie los 2 casos de bocios mediastínicos puros, y unificado los bocios cervicales con las tireoptosis.

Aplicamos nuevamente un test Chi², cuyos resultados se resumen en la tabla adjunta (p<0,0001).

Summary Table for GRUPO GAMMA, B. TORÁCICO

Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	33,19
Chi Square P-Value	<,0001
G-Squared	30,70
G-Squared P-Value	<,0001
Contingency Coef.	,26
Cramer's V	,27

A continuación mostramos las frecuencias totales y porcentajes obtenidos en este apartado para cada uno de los grupos.

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, B. TORÁCICO

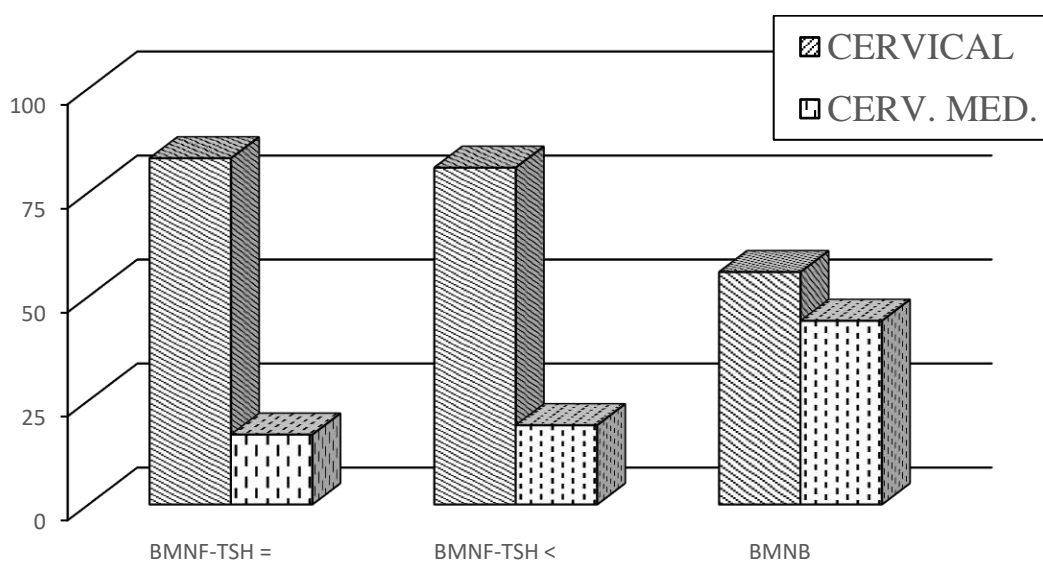
	CERVICAL	CER-MED	Totals
BMNF-TSH=	223	45	268
BMNF-TSH<	51	12	63
BMNB	62	49	111
Totals	336	106	442

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, B. TORÁCICO

	CERVICAL	CER-MED	Totals
BMNF-TSH=	83,21	16,79	100,00
BMNF-TSH<	80,95	19,05	100,00
BMNB	55,86	44,14	100,00
Totals	76,02	23,98	100,00

El porcentaje de bocios cérvico-mediastínicos en el grupo de BMNF con TSH normal o alta fue el 16,8% (45 de 268 pacientes); dicho porcentaje aumentó al 19,1 % en los BMNF con hipertiroidismo subclínico (12 de 63), y al 44,1% en los BMNB (49 de 111). La tasa global de prolongación mediastínica en los tres grupos fue el 24% (106 de los 442 pacientes).

En el siguiente diagrama de barras adosadas se representan de forma visual estos resultados.



3.4. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

3.4.1. HIPOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO

Pretendemos en este apartado valorar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto a la aparición de hipoparatiroidismo postquirúrgico. Aplicamos por tanto un test Chi², obteniendo los resultados que se consignan en la tabla (p=0,1111).

Las tablas siguientes nos ofrecen las frecuencias totales y porcentajes obtenidos en cada grupo respecto al hipoparatiroidismo.

Summary Table for GRUPO GAMMA, HIPOPARAT.

Num. Missing	0
DF	4
Chi Square	7,51
Chi Square P-Value	,1111
G-Squared	7,45
G-Squared P-Value	,1138
Contingency Coef.	,13
Cramer's V	,09

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, HIPOPARAT.

	NO HIPOPARAT.	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
BMNF-TSH=	206	50	13	269
BMNF-TSH<	43	20	1	64
BMNB	86	23	2	111
Totals	335	93	16	444

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, HIPOPARAT.

	NO HIPOPARAT.	TRANSITORIO	PERMANENTE	Totals
BMNF-TSH=	76,58	18,59	4,83	100,00
BMNF-TSH<	67,19	31,25	1,56	100,00
BMNB	77,48	20,72	1,80	100,00
Totals	75,45	20,95	3,60	100,00

El hipoparatiroidismo transitorio apareció en un 18,6% de los pacientes con BMNF y TSH normal o alta (50 de 269); en un 31,3% de los hipertiroidismos subclínicos (20 de 64); y en un 20,7% de los BMNB (23 de 111). La tasa global de los tres grupos fue el 21% (93 de 444 pacientes).

Por su parte, el hipoparatiroidismo permanente apareció en el 4,8% de los BMNF con TSH normal o alta (13 de 269); en el 1,6% de los BMNF con TSH disminuída (1 de 64); y en el 1,8% de los BMNB (3 de 111). La tasa global de los tres grupos fue el 3,6% (16 de 444 pacientes).

3.4.2. MORBILIDAD RECURRENCIAL

Analizamos a continuación si existen diferencias con significación estadística entre los tres grupos con respecto a la aparición durante el postoperatorio de lesiones recurrenciales definitivas. Para ello, igual que hicimos anteriormente en otros apartados, hemos de excluir de nuestra serie aquellos pacientes que presentaron alteraciones laringoscópicas preoperatorias.

Estudiamos en primer lugar la morbilidad recurrencial en el postoperatorio inmediato. Utilizamos para ello un test χ^2 , cuyos resultados se recogen en la tabla siguiente ($p=0,4813$).

A continuación presentamos las tablas que expresan las frecuencias observadas y porcentajes de lesión recurrencial en el postoperatorio inmediato.

**Summary Table for
GRUPO GAMMA, LAR. 5° D**

Num. Missing	1
DF	2
Chi Square	1,46
Chi Square P-Value	,4813
G-Squared	1,43
G-Squared P-Value	,4897
Contingency Coef.	,06
Cramer's V	,06

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, LAR. 5° D

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
BMNF-TSH=	249	14	263
BMNF-TSH<	58	5	63
BMNB	98	9	107
Totals	405	28	433

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, LAR. 5° D

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
BMNF-TSH=	94,68	5,32	100,00
BMNF-TSH<	92,06	7,94	100,00
BMNB	91,59	8,41	100,00
Totals	405	28	100,00

Durante el postoperatorio inmediato presentaron alteraciones laringoscópicas sugestivas de lesión recurrencial definitiva el 5,3% de los pacientes del grupo de BMNF con TSH normal o alta (14 de 263); el 7,9% de los sujetos del grupo de BMNF con TSH baja (5 de 63); y el 8,4% en el caso de los BMNB (9 de 107 pacientes). La tasa global de lesión recurrencial definitiva en los tres grupos fue el 6,5% (28 de 433 pacientes).

Por último, señalar que en 1 paciente no se realizó control laringoscópico en el postoperatorio inmediato.

Por lo que respecta a la morbilidad recurrencial a largo plazo (al año de la intervención), tras aplicar nuevamente un test χ^2 , los resultados se nos muestran en la siguiente tabla ($p=0,9086$).

A continuación resumimos en las tablas correspondientes las frecuencias totales y porcentajes de lesión recurrencial a largo plazo.

Summary Table for GRUPO GAMMA, LAR. AÑO

Num. Missing	368
DF	2
Chi Square	,19
Chi Square P-Value	,9086
G-Squared	,19
G-Squared P-Value	,9078
Contingency Coef.	,05
Cramer's V	,05

Observed Frequencies for GRUPO GAMMA, LAR. AÑO

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
BMNF-TSH=	27	12	39
BMNF-TSH<	9	3	12
BMNB	11	4	15
Totals	47	19	66

Percents of Row Totals for GRUPO GAMMA, LAR. AÑO

	NORMAL	PARÁLISIS	Totals
BMNF-TSH=	69,23	30,77	100,00
BMNF-TSH<	75,00	25,00	100,00
BMNB	73,33	26,67	100,00
Totals	71,21	28,79	100,00

Se realizó laringoscopia indirecta de control al año de la intervención en 66 pacientes de la serie (los 28 que presentaron parálisis uni o bilateral en el postoperatorio inmediato, más 38 pacientes que presentaron paresia).

Así, obtenemos un porcentaje de lesión recurrencial definitiva a largo plazo de 30,8% en el grupo de BMNF con TSH normal o alta (12 de 39 pacientes); 25%, en el grupo de BMNF con TSH baja (3 de 12); y 26,7%, entre los BMNB (4 de 15). La tasa global de los tres grupos es el 28,8% (19 de 66 pacientes).

DISCUSIÓN

1. SOBRE LOS MÉTODOS:

1.1. LA CLASIFICACIÓN GAMMAGRÁFICO-FUNCIONAL: SU VALOR Y LÍMITES

Identificar con exactitud el número de nódulos presentes en un tiroides patológico y, sobre todo, definir la afectación de uno o de ambos lóbulos, es de capital importancia desde el punto de vista quirúrgico. Efectivamente, someter a un paciente a una tiroidectomía total por una enfermedad no neoplásica lleva consigo la necesidad de una opoterapia sustitutiva de por vida, motivo que por sí solo justificaría la práctica de resecciones subtotales siempre que fuera posible. Sin embargo, la posibilidad de abandonar en el remanente tiroideo uno o varios nódulos, probable causa de recidiva del bocio, exige al cirujano tener la seguridad de que el tejido tiroideo no extirpado está sano.

A pesar de ser la prueba diagnóstica por excelencia en las diversas patologías tiroideas, la gammagrafía, *test funcional*, no ha conseguido solucionar este problema. Ya en un estudio previo de nuestro Servicio ⁽¹²⁶⁾ se señalaron las divergencias existentes entre la exploración gammagráfica preoperatoria, los hallazgos intraoperatorios y el informe anatomopatológico, de tal forma que en la mayoría de los enfermos con diagnóstico gammagráfico de BMNF los hallazgos operatorios revelaron un número de nódulos muy superior a los apreciables en la gammagrafía.

Esta falta de concordancia puede deberse a diversos factores:

- La imposibilidad de la gammagrafía para detectar nódulos menores de 1 cm. de diámetro.

- Alteraciones anatómicas congénitas del tiroides (escotaduras, lobulaciones, etc.), que conduzcan a la interpretación errónea de las imágenes gammagráficas.

- Nódulos no funcionantes de pequeño tamaño rodeados completamente por tejido tiroideo normal o hiperfuncional (en el caso de la enfermedad de Graves, los bocios multinodulares basedowificados o los síndromes de Marine-Lenhart) que los hace indetectables.

- La subjetividad de quien hace el diagnóstico: imágenes indefinidas, que unos interpretan como una distribución heterogénea del radiotrazador, pueden ser catalogadas por otros como uno o varios nódulos hipocaptantes.

- La posibilidad, según los mecanismos etiopatogénicos aceptados hoy, de que coexistan en un mismo bocio nódulos de diferente actividad funcional, algunos de los cuales pueden ser isocaptantes con el parénquima extranodular y por tanto indistinguibles de él, otros serían “fríos” o no funcionantes y otros, hipercaptantes: los bocios heteromultinodulares de HUBINOIS⁽¹⁵⁴⁾. Este hecho, que implicaría una posible interrelación etiopatogénica entre las diversas tiroidopatías nodulares, se ve apoyado por la observación de que, en ocasiones, las recidivas tras cirugía tiroidea son de diferente tipo gammagráfico-funcional que la enfermedad que motivó la primera intervención (por ejemplo, la aparición de un NTFA tras cirugía de un bocio nodular frío).

- En los bocios multinodulares hiperfuncionales, se plantean con frecuencia dudas acerca del origen de la captación del radioisótopo: si son nódulos calientes con nódulos fríos asociados (hecho muy frecuente en los NTFA múltiples) o si corresponde a zonas del parénquima extranodular (bocios multinodulares basedowificados, síndrome de Marine-Lenhart).

La contribución más importante de la ecografía en el protocolo diagnóstico preoperatorio de las enfermedades tiroideas ha incidido precisamente en este aspecto: la posibilidad de descubrir nódulos tiroideos no visibles en la gammagrafía. De gran sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones líquidas o de composición mixta sólido-líquida, sin embargo, su fiabilidad disminuye para los nódulos sólidos, probablemente debido a la escasa consistencia, cuando existe como tal, de la cápsula nodular. ENGEL⁽⁹⁰⁾ encuentra en un 22% de 74 tiroidectomías por bocio nodular que los lóbulos contralaterales, definidos por ecografía como normales, tenían uno o varios nódulos apreciables en el acto operatorio.

A pesar de la mayor sensibilidad de la ecografía en la detección de nódulos tiroideos, los hallazgos obtenidos con esta exploración impiden realizar una caracterización gnosológica completa, pues no permite diferenciar el nivel de funcionalidad de los mismos. Por este motivo, creemos que la ecografía, como prueba morfológica, constituye un buen método diagnóstico complementario de la gammagrafía, pero que ésta continúa siendo imprescindible en el estudio de las patologías tiroideas, al permitir el discernimiento entre nódulos hiper e hipofuncionantes, con las implicaciones clínicas, evolutivas y terapéuticas diferenciadas que comportan.

Quizá donde adquiere su mayor importancia el correcto diagnóstico preoperatorio sea en la discriminación entre los “nódulos fríos solitarios” y los BMNF, dado el elevado riesgo reconocido clásicamente en aquéllos de corresponder a un cáncer de tiroides, riesgo mucho menor en los BMNF, siempre que no exista ningún nódulo clínicamente “dominante”.

ROHER y GORETZKI ⁽²⁷⁶⁾ indican que una tercera parte de sus pacientes con diagnóstico clínico, gammagráfico y ecográfico de “nódulo frío” único, sufrían en realidad un bocio multinodular. GONZALEZ ⁽¹²⁶⁾, en el trabajo citado anteriormente, señala que un 24% de los bocios con diagnóstico preoperatorio de “nódulo frío solitario” resultaron ser multinodulares. En la serie de PECH ⁽²⁴⁵⁾ de 247 BMNF, la discordancia entre el diagnóstico preoperatorio y los hallazgos quirúrgicos asciende al 40%. BARBIER ⁽²⁰⁾, con una casuística de 1456 tiroidectomías, destaca que el 45% de los nódulos clínicamente únicos, el 44% de los ecográficamente únicos, y el 36% de los gammagráficamente únicos, son de hecho multinodulares en la exploración intraoperatoria.

Los datos obtenidos en nuestros resultados reafirman la discordancia entre el diagnóstico gammagráfico y ecográfico, por un lado, y los hallazgos anatomopatológicos macroscópicos: más de un tercio de los pacientes con un hipotético “nódulo frío” único resultaron portadores de un BMNF. En el extremo opuesto, un 4% de los pacientes diagnosticados de BMNF presentaron bocios uninodulares o difusos.

Estas observaciones propias y de la literatura, acordes con las actuales teorías etiopatogénicas de los bocios que señalan la multifocalidad del proceso de formación nodular, hacen que creamos más ajustado a la realidad el término creado por ROHER ⁽²⁷⁶⁾ de “**nódulo frío dominante**” frente al clásico “nódulo frío solitario”. Por otra parte, y como veremos con posterioridad, nos servirán para formular una teoría etiopatogénica común para los “nódulos fríos” (solitarios, dominantes y BMNF), según la cual los consideramos como momentos evolutivos diferentes de la misma enfermedad.

La determinación del estado funcional de un bocio uni o multinodular ha visto favorecida por la introducción en el protocolo diagnóstico de la determinación analítica de TSH IRMA monoclonal. De utilización reciente en nuestro Hospital (su empleo generalizado se lleva a cabo desde hace aproximadamente 10 años), permite la detección de estadios pretóxicos en las diferentes enfermedades tiroideas, en los cuales el incremento progresivo de la autonomía funcional es capaz de disminuir por retroalimentación la

producción de TSH manteniéndose las tasas de hormonas tiroideas en rangos de normalidad. Esta posibilidad de discriminación de las patologías tiroideas normofuncionales, y concretamente de los BMNF, objeto de estudio de este trabajo, en dos grupos según su grado de independencia del control de la TSH, tiene, como veremos posteriormente, importantes implicaciones en el establecimiento de la indicación quirúrgica.

1.2. LA EVOLUCIÓN DEL BOCIO MULTINODULAR FRÍO Y EL MOMENTO DE LA CIRUGÍA (SESGO DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES)

Los pacientes que componen este estudio son aquellos portadores de un BMNF que se han hecho subsidiarios de tratamiento quirúrgico por alguna de las indicaciones actualmente aceptadas: síndrome compresivo, sospecha de malignidad, autonomización de la función tiroidea (hipertiroidismos subclínicos), bocios de gran tamaño, asimétricos y motivaciones de índole estética.

Sin embargo, y a diferencia de otras tiroidopatías, en las cuales el tratamiento quirúrgico más o menos precoz constituye la norma casi sin excepción (por ejemplo, los hipertiroidismos parenquimatosos y/o nodulares), durante la historia natural del BMNF puede no aparecer ninguna de las complicaciones citadas. Estos casos de bocios multinodulares sin una clara indicación quirúrgica son controlados en las consultas de Endocrinología desde su debut clínico, realizando controles periódicos y en ocasiones utilizando tratamientos supresores de la TSH, y es el Endocrinólogo quien remite a nuestra Consulta a aquellos pacientes en los que cree indicado un tratamiento quirúrgico. Incluso enfermos que hace unos años tenían una indicación quirúrgica clara, como pueden ser aquellos con un “nódulo frío” aparentemente único en el estudio gammagráfico, están siendo cada vez más demorados en su envío a la consulta de Cirugía, especialmente a raíz de la

introducción y potenciación de la PAAF en el protocolo diagnóstico, para tratar de discriminar las indicaciones quirúrgicas.

Este trabajo presenta un sesgo de selección al referirse tan sólo a los pacientes con BMNF en los que en algún momento de su evolución se ha indicado la intervención quirúrgica. Por tanto, los resultados y conclusiones de él extraídos sólo pueden ser extrapolados al subgrupo de BMNF con tratamiento quirúrgico, y no al conjunto de pacientes afectados de BMNF.

2. EL CONCEPTO DE BOCIO MULTINODULAR FRÍO: CENTRO DE GRAVEDAD DE LAS TIROIDOPATÍAS NODULARES

Como ya vimos en la Introducción, las teorías que gozan actualmente de mayor aceptación en la patogenia del proceso de bociogénesis son las formuladas por el grupo científico suizo. Según este grupo de autores, los estímulos bociógenos, sean de la índole que fueren, actúan sobre la totalidad del parénquima tiroideo, induciendo la proliferación e hiperplasia a partir de las denominadas “células madre”, dotadas de un índice de replicación superior al resto de células pertenecientes al mismo folículo. Los procesos de necrosis y cicatrización conjuntiva, presentes en todo órgano cuyas células se encuentran en continua proliferación, serían los responsables últimos de la aparición de nódulos, cuyo funcionalismo, registrable en la gammagrafía, va a depender de la actividad metabólica intrínseca de las “células madre”, determinada genéticamente, así como del predominio relativo dentro de cada nódulo de folículos con mayor o menor actividad funcional. Determinados folículos hijos, generalmente dispersos por toda la glándula tiroidea^(214, 264, 356), pueden independizarse del control de la TSH, apareciendo así los cuadros hipertiroideos.

Varios hallazgos de nuestros resultados apoyan el enunciado de estas teorías:

- Al estudiar la edad de los pacientes en el momento de la intervención, observamos que los pacientes con bocio difuso normofuncional se intervienen a una edad significativamente más precoz que los bocios uninodulares (“nódulo frío” y adenoma tóxico), y estos antes que los multinodulares (BMNF, enfermedad de Plummer, BMNB y síndrome de Marine-Lenhart). Así, y de acuerdo con las teorías citadas, conforme avanza la edad de los pacientes aumenta el periodo de tiempo en que el tiroides ha estado sometido a la acción de los estímulos bociosos, y por tanto se incrementa la nodularidad del mismo, al permitir la aparición de clonas celulares de menor tasa de replicación. En los bocios difusos normofuncionales, a causa de su temprana intervención, no habría tiempo para la producción de los fenómenos de necrobiosis responsables de la nodulación, ni para que los nidos de folículos en replicación diseminados por la glándula tiroidea se hicieran apreciables macroscópicamente.

El hecho de que la enfermedad de Graves sea la tiroidopatía que se interviene a una edad más temprana estaría en relación con la teoría de la intensidad de los estímulos ^(255, 256), según la cual un estímulo bociógeno intenso y agudo en el tiempo (las TSI implicadas en la patogenia del Basedow) provocarían la aparición de un bocio difuso.

- De igual modo el análisis del tiempo de evolución de las diversas tiroidopatías quirúrgicas refleja un menor periodo evolutivo para los bocios difusos normofuncionales, que se hace mayor en los bocios uninodulares, y más todavía en los multinodulares. Nuevamente esta observación es perfectamente explicada por el diferente tiempo de actuación de los mecanismos bociógenos, de forma que conforme aumenta éste, se incrementan tanto el número de clonas celulares estimuladas como los fenómenos de necrosis-cicatrización.

El hecho apuntado en nuestros resultados de que los “nódulos fríos” presenten un periodo evolutivo menor que los bocios difusos normofuncionales, que parecería contravenir esta hipótesis, se debe a su indicación operatoria precoz, por su conocida asociación con el cáncer de tiroides.

- Cuando calculamos la edad de inicio clínico de cada una de las enfermedades tiroideas quirúrgicas, obtenido restando de la edad en el momento de la intervención el periodo evolutivo, vemos que todas las tiroidopatías quirúrgicas, a excepción del

Basedow, comienzan a una edad similar, entre los 35 y los 40 años. De este modo se confirma que todas estas patologías tiroideas debutan en un mismo momento de la vida, y que las diferencias presentes entre ellos en cuanto a su uni o multinodularidad son achacables únicamente al tiempo de evolución desde su comienzo. Ahora bien, ¿por qué se produce el inicio clínico precisamente en la cuarta década de la vida y no antes? ¿Por qué en un área de endemia bociosa como Aragón, en la que todos sus habitantes están sometidos a un déficit ambiental de yodo similar, es excepcional la aparición de un BMNF en la infancia? Para estas preguntas no tenemos, por el momento, respuesta.

- El incremento observado del número de nódulos apreciables macroscópicamente en la pieza a medida que aumenta el tiempo de evolución, fenómeno que se explicaría por la diferente velocidad de replicación de las distintas clonas celulares sometidas a estímulo, de forma que las de menor actividad mitótica necesitarían más tiempo para hacerse detectables. Estos resultados coinciden con los enunciados por otros autores ^(30, 87).

- En los BMNF, es un hecho prácticamente constante el hallazgo intraoperatorio o ecográfico de un número de nódulos tiroideos mucho mayor de los detectados en la gammagrafía preoperatoria. Ello estaría en relación no sólo con la dificultad de la gammagrafía para detectar nódulos menores de 1 cm. de diámetro, sino también con la presencia de nódulos con una actividad funcional similar a la del parénquima extranodular (nódulos isocaptantes o débilmente hipercaptantes): los bocios heteromultinodulares descritos por HUBINOIS ⁽¹⁵⁴⁾ y señalados por otros autores de la escuela francesa.

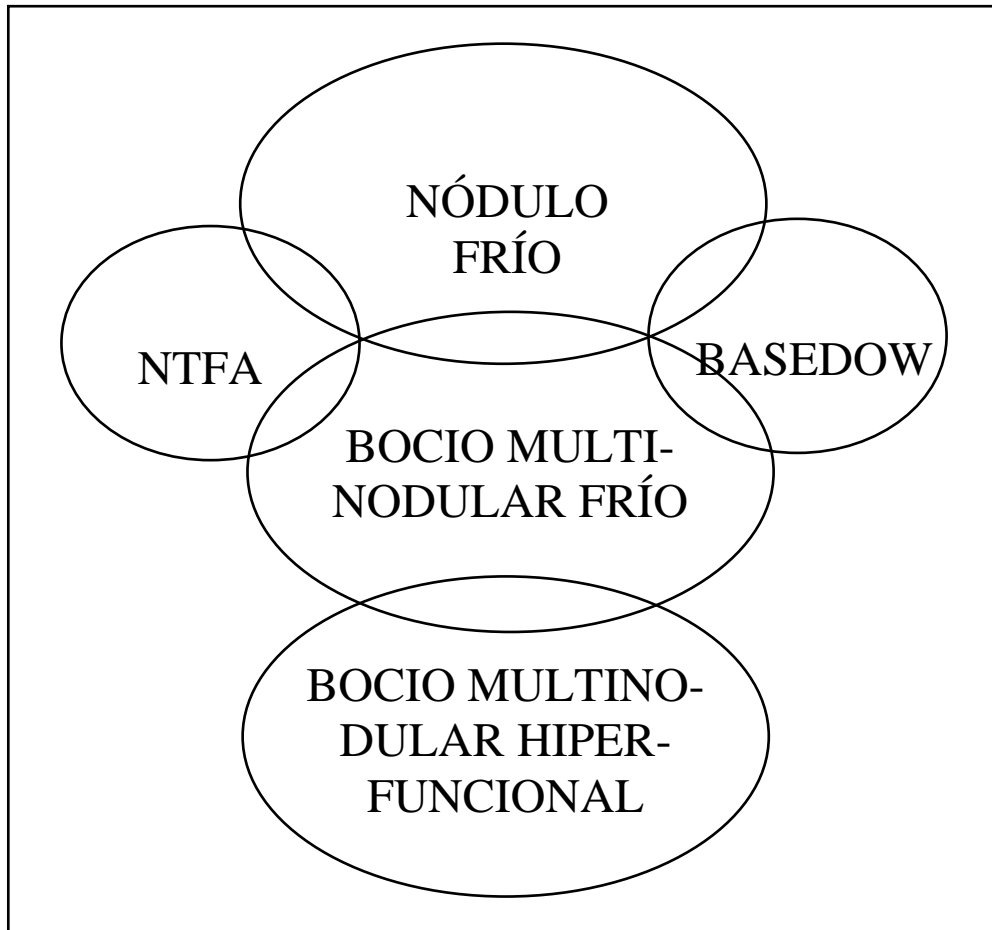
- También en los bocios nodulares hiperfuncionales (adenoma tóxico, enfermedad de Plummer y síndrome de Marine-Lenhart) es frecuente la asociación con uno o varios nódulos hipocaptantes, visibles gammagráfica, ecográfica o intraoperatoriamente. CAMPBELL ⁽⁴⁹⁾ y FRANCOMANO ⁽¹⁰⁰⁾ señalan que, en su experiencia, hasta un tercio de los adenomas tóxicos se asocian a uno o varios nódulos fríos, mientras que en trabajos previos de nuestro Servicio ⁽⁷⁰⁾ se cifra esta asociación en un 18,6%; por su parte, la presencia de nódulos hipofuncionantes en la enfermedad de Plummer (32,7% en el trabajo de DE LA ORDEN ⁽⁷⁰⁾) o en el síndrome de Marine-Lenhart es la regla más que la excepción ^(98, 111, 216, 244).

• Por último, no es raro que tras la cirugía tiroidea aparezcan recidivas nodulares de características gammagráficas distintas de los que motivaron la primera intervención. Así, en nuestra casuística figuran dos pacientes que, tras ser intervenidos por un BMNF, al cabo del tiempo presentaron recidiva de nódulos hiperfuncionales (el 11,8% de todas las recidivas, excluidas las neoplasias tiroideas). Por su parte, ninguna de las 8 recidivas recogidas por DE LA ORDEN en su trabajo sobre los NTFA correspondió a nódulos hiperfuncionantes ⁽⁷⁰⁾.

Todos estos datos apuntan a que, efectivamente, el desarrollo simultáneo de varios nódulos con diferente grado de captación gammagráfico es la tónica habitual, y que las características de funcionalidad de los nódulos en los bocios uni o multinodulares dependen únicamente del predominio en su interior de folículos con mayor o menor actividad metabólica, la cual a su vez está en relación con las características genéticas de las “células madre” de las que se derivan.

Conforme a los resultados obtenidos en nuestro trabajo, la secuencia patocrónica en las tiroidopatías quirúrgicas sería la siguiente: los estímulos bociógenos, a través de un incremento en la producción de TSH, producirían múltiples focos de hiperplasia celular diseminados por todo el parénquima tiroideo (micronódulos en el estudio anatomopatológico). Dependiendo de la velocidad de replicación inherente a cada una de las células estimuladas y del momento evolutivo en que se realice el diagnóstico, la expresión gammagráfica podrá ser en forma de bocio difuso, nódulo único (“frío” o “caliente”, según el grado de actividad metabólica de los folículos hijos en el seno del nódulo) o bocio multinodular. En los bocios multinodulares coexisten frecuentemente nódulos de diferente actividad funcional (bocios heteromultinodulares), aunque gammagráficamente suelen identificarse como BMNF, al menos en sus estadios iniciales, por la dificultad de diferenciar los nódulos isocaptantes o débilmente hipercaptantes del parénquima extranodular. La adquisición, por mecanismos desconocidos, de independencia respecto al control de la TSH por parte de algunos folículos tiroideos, caso de ocurrir, conducirá a la transformación de estos bocios heteromultinodulares en bocios nodulares hiperfuncionantes: NTFA únicos o múltiples (folículos autónomos en el seno de uno o varios nódulos), BMNB (folículos autónomos en el parénquima extranodular) y síndrome de Marine-Lenhart (folículos autónomos en el parénquima y en los nódulos).

El BMNF constituiría así, más que una entidad gnosológica independiente, la expresión gammagráfica de un conjunto heterogéneo de patologías tiroideas definidas por la nodularidad, presentando por tanto una estrecha relación con el “nódulo frío” y la posibilidad de evolucionar hacia formas hiperfuncionales.



2.1. HISTORIA NATURAL DEL BOCIO MULTINODULAR FRÍO:

2.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El BMNF constituye, en nuestra experiencia, la segunda causa de tiroidectomía, con una frecuencia de presentación del 26% de todas las tiroidopatías quirúrgicas. Tan sólo se ve superado por el “nódulo frío” solitario, que alcanza una frecuencia del 36,5%.

2.1.1.1. Sexo

Se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino, como es habitual en todas las tiroidopatías. La relación hembra/varón es de 8,3 a 1 en la serie general y de 8,4/1 en el bocio multinodular frío. Cabe aquí resaltar una predilección por el sexo femenino mucho mayor de lo recogido en la literatura mundial, que oscila en torno a una proporción de cinco hembras por varón, y para la cual no tenemos ninguna explicación.

Comparado el BMNF con otras tiroidopatías, existe un predominio relativo del varón en el nódulo frío: 6,8/1 y una mayor incidencia en la mujer en las formas hiperfuncionales: 11/1, sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,1797$).

2.1.1.2. Edad

Esta enfermedad se presenta en casi todas las etapas de la vida. Nosotros la hemos encontrado desde la segunda hasta la décima décadas, con una mayor incidencia en la sexta. Como ya indicamos anteriormente, su aparición en la infancia es excepcional, de forma que ninguno de nuestros pacientes fue menor de 15 años de edad.

Tomando como base la edad media de intervención de los pacientes afectos de BMNF (51 ,5 años), vemos que se intervienen a una edad muy anterior los Basedow, los “nódulos fríos” y los bocios difusos normofuncionales; por el contrario, la intervención es significativamente más tardía en el grupo de los bocios multinodulares basedowificados ($p<0,0001$).

- La **Enfermedad de Basedow** es la tiroidopatía quirúrgica de intervención más precoz (36,2 años en nuestra experiencia ⁽²⁹⁰⁾). Ello es debido, por un lado, a su temprano debut clínico (en la tercera década de la vida), y por otro, al elevado porcentaje de fracasos terapéuticos con el tratamiento médico, que hacen aconsejable la intervención quirúrgica tras un periodo de tratamiento de dos años correctamente llevado y no resolutivo.

- Los “**nódulos fríos**” solitarios se intervienen 8,5 años antes que los BMNF, por el elevado riesgo de aquellos de tratarse de una neoplasia tiroidea. Sin embargo, los pacientes que presentan un “**nódulo frío dominante**” (es decir, un nódulo frío asociado a otros micronódulos no detectables gammagráfica, pero sí intraoperatoriamente) tan sólo se intervienen 5,3 años antes que los BMNF. Estos datos obtenidos en nuestros resultados apoyan la hipótesis de que los “nódulos fríos dominantes” representan un estadio evolutivo de transición entre los “nódulos fríos solitarios” y los BMNF.

- Los bocios multinodulares basedowificados son intervenidos 5 años más tarde que los BMNF, resultados que estarían de acuerdo con su consideración clásica como una enfermedad de Graves-Basedow injertada sobre un BMNF de larga evolución ^(35, 123, 167, 192, 224)

2.1.1.3. Años de evolución

Los datos obtenidos en nuestros resultados señalan amplias variaciones en el tiempo de evolución entre las diferentes tiroidopatías quirúrgicas

- Las enfermedades tiroideas que más precozmente se intervienen respecto a su inicio clínico son el “**nódulo frío**” (por el riesgo de esconder un cáncer de tiroides) y el **Basedow** (su principal indicación operatoria es el fracaso en el control del hipertiroidismo tras un periodo de tratamiento de 2 años ⁽²⁹⁰⁾). Ambas patologías presentan un periodo evolutivo similar e inferior al de los BMNF en 9,5 años.

El tiempo de evolución de los “**nódulos fríos dominantes**”, sin embargo, es algo más largo que el de los solitarios, sugiriendo un estadio más avanzado de la enfermedad. En ellos, la intervención se produce 8,5 años antes que los BMNF. Esta observación apunta a la comentada transición “nódulo frío solitario” - “nódulo frío dominante” - BMNF.

- Los **NTFA solitarios** se intervienen de forma más tardía que los “nódulos fríos”; al no existir en ellos una probabilidad tan elevada de esconder una neoplasia tiroidea (entre un 1 y un 3,2% ⁽³⁾), la indicación quirúrgica se limita a aquellos estadios pretóxicos de la enfermedad ⁽²²²⁾, los cuales para ser alcanzados requieren un determinado tiempo de evolución.

- Los **bocios multinodulares basedowificados** presentan un tiempo medio de evolución 4,6 años mayor que los BMNF, lo que redundaría en el concepto anteriormente expuesto de su desarrollo por sobreimposición de un Basedow sobre un BMNF de larga evolución.

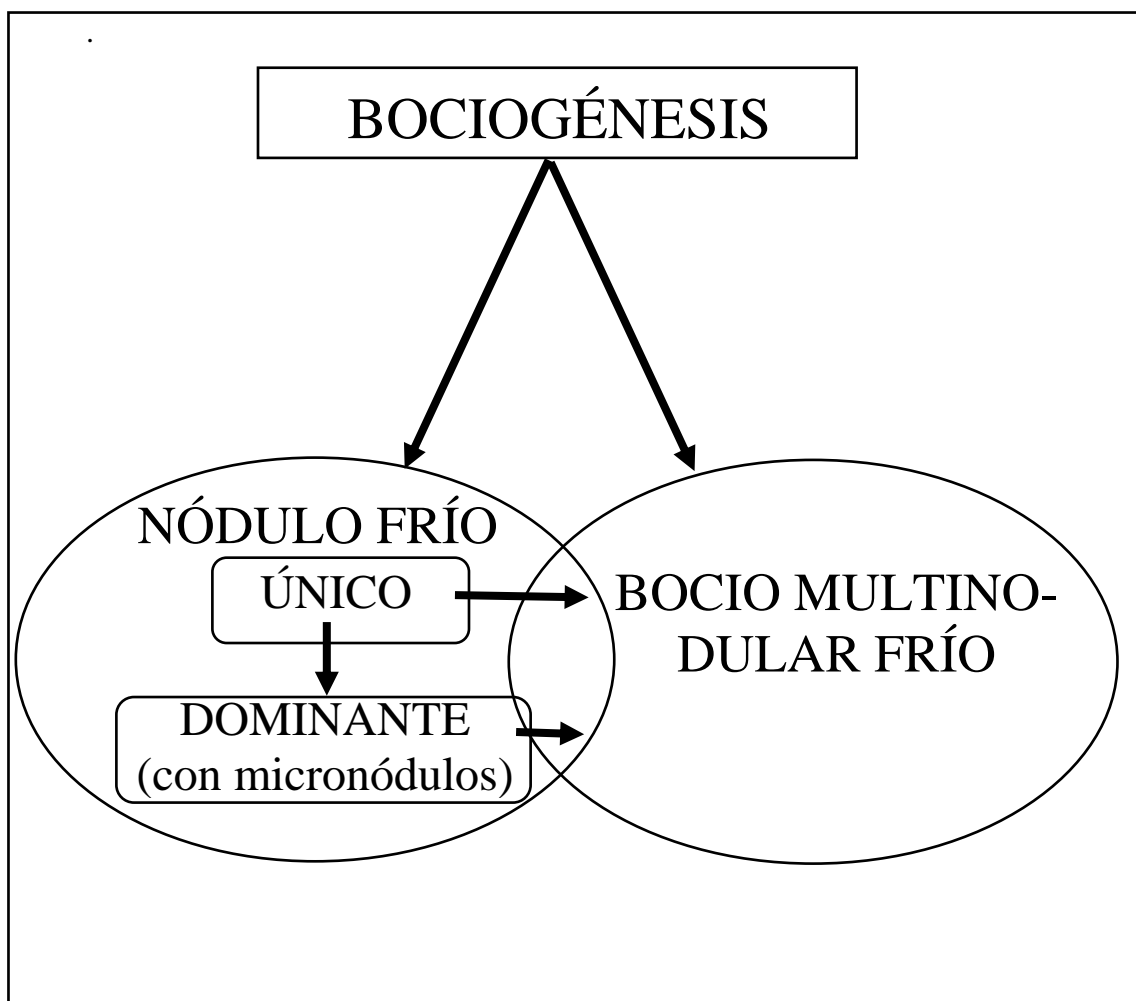
Apoyados en los datos obtenidos acerca de la edad y el tiempo de evolución de las diferentes tiroidopatías, nosotros proponemos una teoría integradora de la patogénesis del “nódulo frío” y el BMNF.

Los mecanismos bociógenos, a través de un aumento de la TSH, inducirían la hiperplasia de múltiples clonas celulares en el seno del parénquima tiroideo. Entre estas clonas puede haber una con una velocidad de replicación muy superior a las demás, la cual originaría por los procesos de nodulación previamente enunciados un nódulo solitario (o más correctamente “dominante”, ya que la **multifocalidad** de la bociogénesis implica el desarrollo de múltiples **micronódulos**, aunque no sean apreciables gammagráficamente), o bien pueden tener todas una tasa de replicación similar, en cuyo caso el crecimiento nodular sería simultáneo y se originaría un BMNF. La presencia de esa hipotética clona dominante, con su rápido crecimiento, haría debutar a la enfermedad como un “**nódulo frío solitario**” gammagráfico, a quien tradicionalmente se ha indicado una intervención precoz por el riesgo de degeneración maligna (y por tanto, con menor tiempo de evolución y a más temprana edad). Por el contrario, la ausencia de esa clona de alto potencial de replicación produciría un crecimiento más lento y la ausencia de un “**nódulo dominante**” sospechoso de malignidad, motivo por el cual el periodo evolutivo se haría más dilatado y la intervención se realizaría en edades más avanzadas, al hacerse más evidente el bocio o aparecer alguna complicación (clínica compresiva, hipertiroidismo subclínico, etc.).

Por otra parte, los folículos hijos generados en el espesor de todo el tejido tiroideo, con su heterogeneidad intrínseca y hereditaria, producirán cantidades variables de hormonas tiroideas en respuesta al estímulo de la tirotropina. Si la producción global de tiroxina es suficiente, disminuirían los niveles de TSH, cesando el estímulo bociógeno y deteniéndose el crecimiento glándula. Por el contrario, si la producción hormonal

continúa insuficiente, se mantendría la hiperestimulación tiroidea y podrían aparecer nuevas clonas celulares, produciéndose la transformación de un “nódulo frío” solitario o dominante en un BMNF.

En el gráfico siguiente representamos esquemáticamente esta interrelación etiopatogénica “nódulo frío”-BMNF.



Esta hipótesis, que será desarrollada con mayor profundidad más adelante, es apoyada por nuestros resultados en este apartado: así, los “nódulos fríos” se intervienen antes que los BMNF porque, una vez diagnosticados, no se les da tiempo a transformarse en BMNF, pues tienen una indicación quirúrgica clara ante la posibilidad de ocultar un carcinoma tiroideo.

2.1.2. EVOLUCIÓN CLÍNICA (COMPLICACIONES)

La falta de una indicación operatoria prioritaria, a diferencia de otras tiroidopatías (como el “nódulo frío”, por su frecuente asociación con el cáncer tiroideo, o determinadas formas de hipertiroidismos), hacen que en muchos casos los pacientes afectados de BMNF presenten un largo periodo evolutivo desde su diagnóstico hasta que se opta por un tratamiento quirúrgico. Durante este tiempo, los mecanismos bociógenos continúan actuando sobre el tiroides patológico, produciendo un lento y progresivo crecimiento del mismo.

Tres son las posibilidades evolutivas de los BMNF que pueden justificar su tratamiento quirúrgico: la aparición de clínica compresiva, la sospecha de degeneración maligna y la transición a un estado funcional denominado “hipertiroidismo subclínico”, caracterizado por un nivel normal de hormonas tiroideas con disminución de la TSH, que precede como veremos posteriormente a la aparición de un síndrome hipertiroideo florido.

2.1.2.1. Clínica Compresiva

La aparición de fenómenos compresivos es el riesgo evolutivo más frecuente en los pacientes con BMNF, ya que más de la mitad de ellos presentan algún síntoma en el momento de la intervención^(1, 307, 308). Nuestros resultados expresan una asociación positiva entre la presencia de clínica compresiva y la edad, el tiempo de evolución, el peso de la pieza de tiroidectomía y la prolongación mediastínica del bocio. Esta observación es fácilmente comprensible, si pensamos que un mayor periodo evolutivo de la enfermedad (y por tanto una mayor edad de los pacientes, supuesto un mismo momento de inicio clínico de la enfermedad), durante el cual continúan actuando sobre el tiroides los mecanismos bociógenos, implica un mayor tamaño del mismo, y éste a su vez condiciona, como veremos más adelante, una mayor tendencia a la migración hacia el mediastino, dada la inextensibilidad de las aponeurosis cervicales, el propio peso del bocio (que por acción de la gravedad es atraído hacia el tórax) y la menor resistencia encontrada por el bocio para su crecimiento en la zona del estrecho torácico superior.

Por otra parte, un factor como la edad favorece por sí mismo el tránsito cérvico-mediastínico, al aumentar la frecuencia de patologías respiratorias crónicas que producen una horizontalización del istmo cérvico-torácico, con lo que se incrementa su diámetro anteroposterior y se favorece la “succión” del bocio hacia el tórax por la fuerte presión negativa ejercida durante la inspiración, y porque aquél deja de gravitar sobre la horquilla esternal⁽¹⁷⁴⁾.

La imposibilidad de distensión de este desfiladero cervicomedial, delimitado por estructuras óseas (clavículas, esternón y vértebras) hace que el espacio que ocupa el bocio deba ser sustraído al resto de estructuras que por él transitan (vía aérea, grandes troncos venosos y esófago, fundamentalmente), originando la aparición de fenómenos compresivos de dichos órganos.

Sin embargo, al analizar separadamente el comportamiento de cada uno de los síntomas compresivos, comprobamos que los factores anteriormente citados, si bien muestran una significativa influencia sobre el síndrome de compresión traqueal (disnea) y el síndrome de vena cava superior, favoreciendo no sólo su aparición sino la gravedad de las mismas, no influyen sobre la presencia de disfonía y disfagia, que sólo presentan relación con la presencia de prolongación mediastínica. Asimismo, es habitual observar pacientes con clínica disfónica sin alteraciones laringoscópicas, las cuales revierten tras el tratamiento quirúrgico, así como importantes desviaciones esofágicas sin disfagia. Estas discrepancias orientan hacia un mecanismo fisiopatológico distinto para estos dos síntomas.

Nosotros compartimos la hipótesis de diversos autores ^(174, 247, 259, 262, 292) quienes encuentran una relación significativa entre la presencia de disfagia (fundamentalmente a líquidos) y la de disfonía. Así, la secuencia fisiopatológica de estos dos síntomas compresivos consistiría en un descenso del eje laringo-traqueo-esofágico, arrastrado por el peso del bocio y su progresiva migración hacia el mediastino, el cual condicionaría unas alteraciones disinérgicas en la motilidad laríngea (por rotación, descenso y apalancamiento de la laringe) y en el funcionalismo del esfínter esofágico superior. De este modo quedaría explicado nuestro hallazgo en el sentido de que ambos síntomas sólo se ven influenciados por la presencia de prolongación mediastínica.

2.1.2.2. BMNF y Cáncer

Nuestros resultados contrastan con el pensamiento clásicamente aceptado de que los BMNF de larga evolución presentan un elevado riesgo de degeneración maligna. Efectivamente, el periodo evolutivo de los pacientes con cáncer tiroideo fue la mitad que el de los pacientes con lesiones benignas. Además, la mayoría de los cánceres tiroideos fueron intervenidos tras un periodo evolutivo corto, generalmente menor de 5 años desde el comienzo clínico del bocio. Estos datos parecen apuntar a la idea de que las neoplasias tiroideas que asientan sobre un BMNF poseen estas características de malignidad ya desde su inicio (fundamentalmente su elevada capacidad de replicación, según las teorías del grupo suizo), y que en realidad es una mínima parte de ellas la que puede considerarse como generada sobre un BMNF antiguo. En este sentido, nosotros pensamos que lo que ocurre en estos cánceres de largo periodo evolutivo es que la replicación celular continua mantenida en el tiempo por los mecanismos bociógenos hace a estas células más susceptibles a la adquisición de mutaciones genéticas, capaces de ser transmitidas a su progenie, las cuales serían responsables de la adquisición de las características de malignidad^(319,322). Esta hipótesis se vería reforzada por la observación de que la mayoría de estas neoplasias de largo periodo evolutivo corresponden a formas diferenciadas de cáncer tiroideo (papilares y foliculares).

Tampoco hemos encontrado significación estadística respecto a la conocida asociación entre cáncer de tiroides y antecedentes de radioterapia cervical, aunque el escaso número de pacientes (sólo 11) no permite extraer conclusiones definitivas.

Sólo algo menos de la mitad (48%) de nuestros pacientes afectados de una neoplasia fueron intervenidos con un diagnóstico preoperatorio de certeza o, al menos, de sospecha, de cáncer tiroideo. Este hecho se encuentra sin duda en relación con la falta de una prueba diagnóstica que aúne una alta sensibilidad y especificidad en la detección de esta patología.

La exploración física por sí sola no resulta determinante, y además los datos exploratorios sugerentes de malignidad (nódulo duro y tumor de cuello) suelen corresponderse con grados avanzados de la enfermedad, en los que las posibilidades curativas han sido ampliamente rebasadas. Mayor fiabilidad presenta la detección de un rápido crecimiento

en los últimos dos meses y/o de adenopatías sospechosas en las cadenas yugulares ^(107, 125, 128), de tal forma que la presencia de ambos signos ha resultado en nuestra serie patognomónico de cáncer tiroideo. De entre estos dos signos, ha sido más específico la presencia de adenopatías, ya que el crecimiento reciente puede aparecer en otras situaciones (hemorragias intraquísticas, tiroiditis, etc.). Otros autores ^(165, 295, 332) destacan la elevada frecuencia con que existen adenopatías apreciables a la exploración en los cánceres tiroideos. Por todo ello, pensamos que ante todo BMNF se hace indispensable una exploración sistemática de las cadenas linfáticas laterocervicales como despistaje de una neoplasia subyacente.

Tampoco la ecografía aporta gran cosa en el diagnóstico preoperatorio del cáncer de tiroides, ante la ausencia de signos ecográficos patognomónicos de malignidad. Su única aportación se cifra en el despistaje de las lesiones quísticas puras de aquellas con componente sólido o mixto, dado el conocido predominio de presentación del cáncer en las lesiones sólidas. De hecho, ningún paciente de nuestro estudio con lesiones quísticas puras, únicas o múltiples, ha presentado un cáncer tiroideo. Esta capacidad, de gran utilidad ante nódulos solitarios, resulta sin embargo sumamente pobre en los casos de BMNF, dado que en ellos coexisten múltiples nódulos, generalmente heterogéneos en sus características ecográficas, y que el cáncer puede asentar en cualquiera de ellos.

Otras pruebas de gran eficacia para determinar ciertas características anatómicas del bocio, como la TC y la RNM, tampoco han significado una gran aportación al diagnóstico preoperatorio del cáncer tiroideo, pues los datos sugerentes de malignidad en estos métodos diagnósticos suelen corresponder a estadios avanzados de la enfermedad (invasión de estructuras vecinas).

A pesar de su importante limitación a la hora de diferenciar entre lesiones foliculares benignas y malignas (adenoma o carcinoma), la PAAF constituye hoy día el procedimiento preoperatorio más eficaz, seguro y menos cruento en el diagnóstico del cáncer de tiroides, especialmente ante un "nódulo frío" solitario ⁽⁹²⁾. Nuestras tasas de especificidad y eficacia diagnóstica son en todo equiparables a las de otros autores sobre series más amplias ^(10, 15, 52, 219). Sin embargo, adolece de una muy baja sensibilidad en los pacientes con BMNF, dado que no siempre se elige puncionar el nódulo sobre el que asienta la neoplasia, que no tiene por qué ser ni el mayor, ni el más sospechoso. Por este motivo, compartimos el pensamiento de KOH ⁽¹⁶⁵⁾ en el sentido de que la realización de la PAAF de forma indiscriminada ante un BMNF no tiene utilidad práctica en el despistaje del cáncer tiroideo.

Por último, debemos señalar que, a pesar de todas estas pruebas diagnósticas, como ya dijimos anteriormente, más de la mitad de los cánceres de tiroides continúan siendo un hallazgo operatorio o del estudio anatomopatológico definitivo, por lo cual creemos que es de obligada realización la biopsia intraoperatoria en todos aquellos BMNF sometidos a tiroidectomías no totales en los que alguno de sus nódulos presente signos sugerentes de malignidad. De este modo, de confirmarse la sospecha, se podrá totalizar la tiroidectomía (actitud que consideramos totalmente necesaria, no tanto por la supuesta multicentricidad de las neoplasias tiroideas, cuanto por que la tiroidectomía total posibilita un adecuado control postoperatorio y diagnóstico precoz de las recidivas mediante la determinación analítica de los niveles de tiroglobulina) en el mismo acto operatorio, obviando así una segunda intervención y el mayor riesgo de morbilidad paratiroidea y/o recurrential inherente a las reintervenciones.

2.1.2.3. Hipertiroidismo subclínico

El hipertiroidismo subclínico representa un estado funcional de los bocios en el cual el tejido tiroideo está dotado de suficiente autonomía como para producir una disminución de la TSH por los mecanismos de retroalimentación negativa, pero los niveles de hormonas tiroideas aún permanecen en rangos de normalidad. En el caso de los BMNF, dado que por definición los nódulos son hipofuncionantes, se corresponde con una adquisición de autonomía funcional a nivel de los folículos dispersos por el parénquima extranodular, y como analizaremos posteriormente, constituye un estado de transición entre los BMNF y los BMNB, con importantes implicaciones clínicas y evolutivas que hacen aconsejable su intervención precoz.

En nuestra serie, los hipertiroidismos subclínicos han supuesto algo menos de la cuarta parte (23,8%) de todos los BMNF en los que se realizó determinación preoperatoria de TSH. Esta elevada incidencia se encuentra sin duda en relación con el prolongado periodo de evolución de los BMNF hasta su intervención, que favorece la proliferación de los folículos independientes del control hipofisario; de hecho, nuestros resultados muestran una relación estadísticamente muy significativa entre el tiempo de evolución del BMNF y la presencia de hipertiroidismo subclínico.

La edad de los pacientes en el momento de la intervención, por el contrario, no ha presentado diferencias significativas entre ambos grupos: con TSH normal o baja. Esta observación, unida al mayor tiempo de evolución de los hipertiroidismos subclínicos, nos permite establecer que este riesgo evolutivo de los BMNF está en relación con la edad de aparición del bocio, de modo que cuanto más joven sea el paciente en el que se diagnostique por vez primera un BMNF, tantas más probabilidades tendrá de evolucionar con el tiempo a este estado de autonomía funcional.

Respecto a sus connotaciones clínico-patológicas, hemos encontrado una mayor incidencia de síntomas compresivos en los hipertiroidismos subclínicos, fundamentalmente a expensas de la disnea, que apareció con una frecuencia doble que en los BMNF con TSH normal. Sin embargo, no existen diferencias significativas en cuanto al peso de la pieza o la prolongación mediastínica, hecho que atribuimos a que se trata de bocios con una autonomía funcional y de crecimiento incipiente (aún no han escapado completamente al control de la tirotrópina, ya que permanecen en un estado de eutiroidismo), y por tanto no han tenido tiempo de crecer lo suficiente para que las diferencias sean significativas.

Otras consecuencias derivadas del tránsito funcional hacia el hipertiroidismo subclínico, como son la morbilidad recurrencial y paratiroidea, serán analizadas en otro capítulo posterior.

Por último, debemos señalar que ninguno de nuestros casos de hipertiroidismo subclínico correspondió en el análisis anatomopatológico a una neoplasia tiroidea, lo cual coincide con el extendido criterio de que el hipertiroidismo (aunque sea incipiente, como en estos casos) “protege” en cierto modo frente a la aparición de cáncer de tiroides ^(114, 341), aunque en ningún caso puede considerarse como un seguro frente a tal patología.

2.2. RELACIÓN PATOGENÉTICA DEL BMNF Y EL “NÓDULO FRÍO”

El “nódulo frío solitario” de la glándula tiroides se define ⁽¹⁰⁸⁾ como la existencia de una masa visible o palpable, localizada en la glándula tiroides y diferenciada del parénquima tiroideo circundante, con una captación nula o disminuída en la gammagrafía, traduciendo en la imagen una laguna bien diferenciada, y excluyendo lesiones multinodulares.

Es este último punto el más difícil de precisar en la práctica clínica diaria, y aún no resuelto en la actualidad con ninguna técnica de diagnóstico por la imagen. De hecho, hoy es todavía frecuente intervenir a un paciente con diagnóstico preoperatorio de “nódulo frío tiroideo solitario”, y encontrar en los hallazgos operatorios que se trata de un bocio macroscópicamente multinodular (2 ó más nódulos). Esta observación ha hecho a ROHER y GOREZTKI ⁽²⁷⁶⁾ emplear el término de **“nódulo tiroideo frío dominante”**, en lugar del clásico “nódulo frío tiroideo solitario”.

En nuestra experiencia, de los bocios no hiperfuncionantes macroscópicamente multinodulares, el 34,54% fueron intervenidos con el diagnóstico gammagráfico preoperatorio como “nódulos fríos solitarios”. Por otra parte, más de una tercera parte (36,09%) de los “nódulos fríos” de la serie general resultaron ser macroscópicamente multinodulares. Estas dos observaciones hacen que también nosotros, de acuerdo con los autores anteriormente citados, creamos más adecuada la utilización del término creado por ellos: “nódulo tiroideo frío dominante”, que se ajusta mejor a los hallazgos habituales en la mesa operatoria.

Ahora bien, teniendo en cuenta estas “interferencias” en la práctica clínica entre el “nódulo frío” y los BMNF, y aceptadas las mismas teorías etiopatogénicas para todas las tiroidopatías nodulares benignas, ¿qué diferencias hay entre uno y otro?, ¿por qué en unos casos se manifiesta un único nódulo, y en otros la enfermedad debuta como el clásico BMNF?

Pensamos, con arreglo a lo obtenido en nuestros resultados, que ambas enfermedades corresponden a dos momentos evolutivos diferentes de una misma entidad nosológica, teoría que hemos reseñado brevemente con anterioridad. A continuación exponemos los datos de nuestro estudio que soportan esta hipótesis.

2.2.1. LA HOMOGENEIDAD DE LAS POBLACIONES

2.2.1.1. Epidemiología: Edad y Sexo

El primer paso que debemos dar para demostrar nuestra teoría es comprobar que ambos grupos (“nódulo frío” y BMNF) pertenecen a un mismo grupo poblacional, con las mismas características epidemiológicas. En este sentido, las diferencias existentes entre los dos grupos respecto al sexo no tienen significación estadística ($p=0,8029$), lo cual apoyaría nuestra hipótesis.

No ocurre lo mismo cuando analizamos la edad media de cada grupo en el momento de la intervención ($p<0,0001$). La explicación de estas diferencias reside en el conocido riesgo de los “nódulos fríos” de ocultar una neoplasia tiroidea (de un 5 a un 15% en la revisión de CHESTER⁽⁶⁶⁾), motivo por el cual en estos pacientes se sienta la indicación quirúrgica de forma más precoz. Por tanto, este hallazgo no contradice nuestro supuesto de que ambos grupos pertenecen a dos momentos evolutivos de una misma enfermedad, pues únicamente sería esta precocidad en la indicación operatoria la que impediría a los “nódulos fríos dominantes” continuar evolucionando y transformarse en BMNF.

De hecho, cuando excluimos del cálculo los “nódulos fríos dominantes” sometidos a una intervención unilateral, las diferencias pierden su significación estadística ($p>0,05$). Con este paso hemos eliminado aquellos bocios con nódulos presentes únicamente en un lóbulo tiroideo, o bien aquellos con nódulos bilaterales, pero cuyo escaso número (uno o dos) y tamaño de los situados en el lóbulo contralateral al dominante los hacen subsidiarios de enucleación. De acuerdo con la teoría expuesta del paso progresivo de los “nódulos fríos” hacia BMNF, estos deberían tener menos tiempo de evolución (en ellos los mecanismos bociógenos no han tenido tiempo de desarrollar un BMNF gammagráfico), y por tanto, partiendo de una misma edad de inicio clínico para ambas patologías, menos edad en el momento de la intervención. Nuestros resultados confirman ambos supuestos.

2.2.1.2. Años de Evolución

Nuestro grupo de bocios multinodulares con patrón gammagráfico de “nódulo frío dominante” presentaron un periodo evolutivo significativamente inferior a aquellos con patrón gammagráfico de BMNF ($p<0,0001$). Nosotros pensamos que la explicación de estas diferencias radicaría en que los mecanismos patogénicos responsables de la aparición de un BMNF, por las características inherentes a los distintos clones celulares tiroideos demostradas por el grupo suizo de Berna, producirían en un determinado grupo de

pacientes la aparición de un “nódulo frío dominante” al actuar sobre un clon celular de alto índice de replicación y baja actividad metabólica. Dicho nódulo frío, al ser de crecimiento más acelerado que el resto de clones celulares sometidos al proceso de hiperplasia, se manifestaría clínicamente antes que ellos, apareciendo en la exploración gammagráfica como un “nódulo frío” único (recordemos en este sentido que los nódulos tiroideos han de tener un tamaño mínimo de 1 cm. para ser apreciados en la gammagrafía) ^(66, 180, 235). En estos pacientes, y dado el comentado riesgo de los “nódulos fríos” de subyacer un cáncer de tiroides, se indicaría la intervención quirúrgica en este momento.

Por otro lado, tendríamos a aquellos pacientes en los cuales no se ve afectado un clon celular con mayor índice de replicación que el resto, en los cuales el crecimiento de los nódulos se produciría de una forma más homogénea. En este grupo, la velocidad de crecimiento sería más lenta y, por tanto, la sintomatología clínica se presentaría más tardíamente y la exploración gammagráfica mostraría la típica imagen de BMNF. Todo ello justificaría un periodo de evolución más dilatado hasta sentar la indicación operatoria.

2.2.2. DIAGNÓSTICO

La discriminación fiable entre los “nódulos fríos” únicos o múltiples (BMNF), que como hemos visto conlleva importantes implicaciones referentes a su intervención de un modo más o menos precoz, por la elevada frecuencia con que los “nódulos fríos” solitarios corresponden a cánceres tiroideos, dista todavía mucho de ser alcanzada con los métodos de diagnóstico por la imagen de que disponemos en la actualidad. Efectivamente, las dos pruebas empleadas universalmente en el estudio de las patologías tiroideas (gammagrafía y ecografía) presentan con frecuencia discordancias evidentes con los hallazgos operatorios como ha sido señalado por numerosos autores ^(90, 126, 276) y confirman nuestros resultados. Por su parte, la aportación de la TC y de la RNM en la detección de la uni o multinodularidad no ha superado a estos dos métodos diagnósticos.

Nosotros hemos encontrado una eficacia diagnóstica prácticamente idéntica para ambas pruebas, a expensas de una mayor sensibilidad de la ecografía (probablemente debida a su mayor poder resolutivo, que le permite detectar lesiones de hasta 1 mm de diámetro ⁽¹⁴¹⁾) y una más alta especificidad de la gammagrafía (por que permite detectar nódulos “invisibles” para la ecografía al carecer de una cápsula nodular bien definida)

para el descubrimiento de las lesiones multinodulares. Por tanto, creemos que ambos métodos diagnósticos deben ser utilizados en forma complementaria en el estudio de las patologías nodulares tiroideas, y especialmente en los casos de “nódulos fríos” solitarios en el estudio gammagráfico, en los que el empleo de la ecografía preoperatoria permite diagnosticar con mayor certeza la ausencia de otros nódulos, influyendo así en el establecimiento de la indicación quirúrgica.

2.2.3. LA INTERVENCIÓN

2.2.3.1. Tipo de Intervención

Como vimos en el apartado de Resultados, un 60% de los bocios macroscópicamente multinodulares y con patrón gammagráfico de “nódulo frío dominante” fueron sometidos a intervenciones unilaterales (todos ellos hemitiroidectomías); por el contrario, el 86,33% de los pacientes del grupo con patrón gammagráfico de BMNF fueron sometidos a intervenciones bilaterales (tiroidectomías subtotales, tiroidectomías totales y totalizaciones de hemitiroidectomías previas).

Nosotros interpretamos esta observación del modo siguiente:

Como consecuencia de su menor tiempo de evolución, los pacientes del grupo de “nódulos fríos dominantes” carecen del tiempo necesario para que los focos de hiperplasia con menor velocidad de replicación se hagan apreciables macroscópicamente. De este modo, los bocios que componen este grupo constan del “nódulo dominante”, que motiva la hemitiroidectomía ipsilateral, y de uno o a lo sumo dos nódulos más, generalmente de tamaño menor a 1 cm. de diámetro (en caso contrario serían detectables en la gammagrafía preoperatoria), los cuales, en caso de afectar al otro lóbulo tiroideo, se suelen resolver mediante enucleación de los mismos. Dado que esta técnica quirúrgica (enucleación de uno o varios nódulos) no expone a riesgo de morbilidad paratiroidea ni recurrencial, la intervención es considerada como unilateral.

En el lado opuesto, los BMNF gammagráficos, con un periodo evolutivo más dilatado, suelen presentar múltiples nódulos diseminados por todo el parénquima tiroideo, motivo por el cual la inmensa mayoría son subsidiarios de gestos quirúrgicos bilaterales (tiroidectomías subtotal o total).

Con objeto de obviar las diferencias que pudieran aparecer entre los dos grupos como consecuencia del gesto quirúrgico a que fueron sometidos, el resto del estudio se ha referido solamente a aquellos casos que sufrieron tiroidectomías bilaterales.

2.2.3.2. Peso de la Pieza Operatoria

El tamaño de la pieza de tiroidectomía de los pacientes con bocio multinodular y patrón gammagráfico de BMNF fue doble que el de los “nódulos fríos dominantes”, diferencias que muestran significación estadística ($p < 0,0001$). La explicación es sencilla: como vimos anteriormente al analizar el periodo de evolución preoperatorio, los BMNF tienen un tiempo de evolución medio mayor del doble que los “nódulos fríos dominantes”. Durante este periodo de tiempo (más de 8 años por término medio) los mecanismos bociógenos continuarían actuando en este grupo de pacientes, conduciendo a un progresivo crecimiento del bocio que justificaría las diferencias halladas en este sentido.

2.2.4. RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN

2.2.4.1. Estancia Postoperatoria

Las diferencias encontradas entre los dos grupos respecto al tiempo medio de hospitalización post-cirugía no alcanzan significación estadística

Ello resulta lógico, ya que ambos grupos son sometidos a intervenciones bilaterales, y por tanto, tienen el mismo riesgo de complicaciones y requieren el mismo periodo de recuperación.

2.2.4.2. Débito de los Drenajes

El mayor débito a través de los drenajes en el grupo de los BMNF está en íntima relación con el tamaño de la pieza operatoria, que como hemos visto anteriormente era significativamente mayor en los BMNF. Así, al ser bocios mayores, se produce una mayor zona cruenta a resultas de las maniobras de disección.

Por otra parte, al tratarse de bocios con un tiempo de evolución más largo, también estaría aumentada su vascularización, fundamentalmente a expensas de los vasos perforantes laríngeos, con lo que aún se favorecería más el sangrado postoperatorio, y por tanto el aspirado a través de los drenajes.

2.2.4.3. Morbilidad Recurrencial

Los resultados obtenidos en nuestro estudio acerca de las alteraciones postoperatorias de la motilidad cordal no mostraron diferencias significativas ($p=0,1849$), a pesar de la mayor incidencia registrada tanto de paresias como de parálisis postoperatorias en el grupo de los BMNF. Estos datos entran dentro de lo esperable, dado que ambos grupos son sometidos a técnicas quirúrgicas bilaterales, y por tanto están sujetos al mismo riesgo recurrencial.

Nuestras cifras sugieren una mayor vulnerabilidad recurrencial en los bocios con patrón gammagráfico de BMNF, probablemente ligada al mayor tamaño de éstos con la consiguiente mayor tendencia a crecer hacia el mediastino, que como veremos posteriormente constituye un factor de riesgo de morbilidad recurrencial. Sin embargo, el pequeño número de casos impide establecer una relación causal.

2.2.4.4. Morbilidad Paratiroidea

La mayor incidencia de hipoparatiroidismo permanente en el grupo gammagráfico de BMNF probablemente va ligada al periodo evolutivo más largo y al mayor tamaño de éstos, factores ambos que como analizaremos más tarde aumentan el riesgo de lesión paratiroidea.

Por otra parte, las modificaciones analíticas del calcio total, calcio iónico, fósforo y magnesio siguen un comportamiento prácticamente idéntico en ambos grupos, lo cual entraría dentro de lo esperable al ser ambos referidos a gestos quirúrgicos bilaterales, que por tanto someten al mismo riesgo operatorio a las cuatro glándulas paratiroideas.

Como resumen de todo lo expuesto, pensamos que las diferencias encontradas entre ambos grupos, cuando existen, pueden ser explicadas por su diferente periodo evolutivo, lo cual nos reafirma en nuestra hipótesis de que ambas patologías corresponden a momentos evolutivos diferentes de la misma entidad gnosisológica.

2.3. RELACIÓN PATOGENÉTICA DEL BMNF CON LOS BOCIOS MULTINODULARES BASEDOWIFICADOS (BMNB)

Los Bocios Multinodulares Basedowificados (BMNB) han sido considerados clásicamente como la superposición de una enfermedad de Graves-Basedow sobre un BMNF^(35, 123, 167, 192, 224). Esta afirmación se basa en la detección en un número variable de estos enfermos de inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides (TSI), que apoyarían un mecanismo de producción autoinmune similar al del Basedow^(167, 176). Otros autores encuentran también TSI en un porcentaje variable de BMNF^(38, 44), lo cual abundaría en la teoría de la transformación de los BMNF en BMNB por mecanismos autoinmunes.

En ciertos casos de BMNF, se ha detectado una autonomía funcional del parénquima, con producción de hormonas tiroideas sin el estímulo de la TSH^(38, 214, 356). Estos bocios suelen ser de larga evolución (más de 15 años) y con gammagrafías irregulares que sugieren la presencia de áreas del tiroides no reguladas por la TSH, datos que redundan en su origen a partir de BMNF de larga evolución.

Sin embargo, algunos trabajos^(167, 290) establecen dos tipos diferenciados de BMNB: uno en el que el inicio de la clínica hipertiroidea se produce muchos años después del desarrollo clínico del bocio, en pacientes añosos, con grandes bocios y mayor frecuencia de clínica compresiva; y otro constituido por pacientes más jóvenes, con un menor tiempo de evolución entre el comienzo clínico del bocio y la aparición de hipertiroidismo, bocios de menor tamaño y menor frecuencia de síntomas compresivos. En ambos grupos se detectan TSI en un porcentaje variable de casos.

SANCHEZ BEORLEGUI⁽²⁹⁰⁾ da en su trabajo de Tesis Doctoral una explicación para estas dos variedades de BMNB: según este autor, los BMNB que afectan a pacientes jóvenes, con un periodo de evolución corto (a los que denomina BMNB “tipo I”) corresponderían a enfermedades de Graves-Basedow desarrolladas sobre una glándula previamente sana (carente de nódulos), en las que, por cualquiera de las teorías anteriormente citadas de la heterogeneidad o de la intensidad de los estímulos, se producirían fenómenos sobreañadidos de nodularidad. Así, se trataría de variedades menos “intensas” del Basedow, que según la teoría de PETER⁽²⁵⁶⁾ permitieran la aparición de clones de células heterogéneas, causantes de nódulos fríos.

Otra teoría ⁽⁴⁴⁾ defiende que las TSI responsables de la producción del Basedow provocarían en estos pacientes ciclos discontinuos de estimulación/no estimulación de las células tiroideas, los cuales serían responsables, junto con los fenómenos de alteración vascular y fibrosis, de la heterogeneidad y formación de nódulos.

Por otro lado, el grupo de pacientes con BMNB de larga evolución, en pacientes añosos (BMNB “tipo 2”) serían para SANCHEZ BEORLEGUI ⁽²⁹⁰⁾ enfermedades de Graves injertadas sobre un BMNF, es decir, sobre un tiroides previamente aumentado de tamaño y patológico por definición. Esta teoría, ya contemplada por otros autores ^(70, 176) explicaría la detección de TSI en pacientes con BMNF ^(38, 44) e hipertiroidismo subclínico (T3 y T4 normales con TSH suprimida), los cuales serían formas iniciales de estos BMNB tipo 2.

Así expuestas las cosas, tendríamos dos tipos distintos de BMNB: unos que derivarían de la superposición de varios nódulos hipofuncionantes sobre una enfermedad de Graves (y por tanto con menor tiempo de evolución, como vimos en la discusión epidemiológica), y otros que corresponderían al desarrollo de un Basedow sobre un BMNF (con un periodo evolutivo más largo).

En este proceso de transformación de los BMNF en BMNB, la progresiva adquisición de autonomía funcional se traduciría por una refractariedad a la respuesta inducida por la TSH, con disminución de los niveles sanguíneos de tirotropina por el mecanismo de “feed-back” negativo ejercido por el exceso de producción de hormonas tiroideas. Así, los BMNF en los que la determinación preoperatoria de TSH muestra cifras bajas de esta hormona en ausencia de hipertiroidismo analítico (el 10,63% de todos nuestros BMNF y el 19,22% de todos los pacientes en los que se determinó la TSH preoperatoriamente) constituirían formas de transición entre un BMNF y un BMNB (los denominados “hipertiroidismos subclínicos”), con suficiente autonomía para producir un freno de la TSH, pero no para desencadenar un hipertiroidismo.

Nosotros pretendemos demostrar que, efectivamente, estos BMNF con niveles bajos de TSH (denominados “hipertiroidismos subclínicos”) constituyen un estadio de transición entre los BMNF y los BMNB “tipo 2” de SANCHEZ BEORLEGUI ⁽²⁹⁰⁾, y por tanto debe indicarse en ellos la intervención quirúrgica inmediata, ante su inminente transformación en hiperfuncionantes y por su mayor índice de complicaciones.

El tiempo límite de evolución para diferenciar a los BMNB “tipo 2” de los “tipo 1” lo hemos cifrado en 6 años, periodo calculado a partir de la distribución de los datos de la edad que dejaría excluidos al 10% de la población siguiendo una distribución normal, y por tanto a aquellos con menor probabilidad de pertenecer a un grupo poblacional homogéneo.

2.3.1. EPIDEMIOLOGÍA

2.3.1.1. Frecuencia

Los BMNF en estadio de hipertiroidismo subclínico han supuesto algo menos de una quinta parte (19,2%) de todos los BMNF en los que se determinó la TSH preoperatoriamente. Este bajo porcentaje, que en principio parece opuesto a nuestra teoría de transformación de los BMNF en BMNB (puesto que, con el largo periodo evolutivo que caracteriza a los BMNF, sería de esperar un mayor índice de frenación de la TSH), en realidad no lo es si consideramos a dichos hipertiroidismos subclínicos como una “estación” de paso entre ambas entidades, con una autonomía funcional cada vez más acentuada. De este modo, los pacientes de este grupo se mantienen poco tiempo en estado normofuncional, progresando rápidamente hacia el hipertiroidismo clínico, momento en el cual escapan del concepto de BMNF. La adquisición de autonomía funcional sería, pues, un proceso de transformación dinámico y en constante evolución hacia la hiperfunción tiroidea.

2.3.1.2. Edad y Tiempo de Evolución

Los resultados encontrados en nuestro estudio revelaron un incremento progresivo de la autonomía funcional tiroidea a medida que aumentan tanto la edad de los pacientes como el periodo evolutivo del bocio.

Conforme aumenta el tiempo de evolución, y por mecanismos desconocidos (¿factores autoinmunes?), aumentaría la cantidad de folículos autónomos, independientes en su replicación y actividad metabólica del gobierno de la TSH. En un escalón intermedio entre la normo y la hiperfunción, nos encontraríamos con los BMNF con suficiente cantidad de tejido autónomo para frenar la liberación de tirotropina, pero no para producir un cuadro clínico y analítico de hipertiroidismo florido.

De acuerdo con nuestra teoría, los BMNB “tipo 2” y los BMNF con TSH disminuída requieren un tiempo evolutivo más largo para desarrollar la autonomía funcional.

La ausencia de diferencias con significación estadística entre ambos grupos gammagráficos probablemente se encuentra en relación con lo señalado anteriormente acerca del corto espacio de tiempo en que estos bocios permanecen eutiroideos, una vez que han comenzado a escapar al freno de la TSH, ya que, una vez desencadenado el hipertiroidismo clínico, la intervención quirúrgica inmediata es la norma.

Las divergencias halladas respecto al tiempo de evolución justifican a su vez las encontradas en cuanto a la edad en el momento de la intervención quirúrgica, suponiendo la misma edad de inicio clínico para las tres formas de bocios. A nuestro entender, la falta de diferencias con significación estadística entre los BMNF con TSH normal y con TSH baja se debe a que ambos grupos constituyen dos subpoblaciones de un grupo homogéneo en cuanto a sus características epidemiológicas, el de los BMNF.

2.3.2. CLÍNICA COMPRESIVA

Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el nivel de autonomía funcional del bocio y la producción de manifestaciones clínicas de ocupación de espacio; de este modo, los fenómenos compresivos aparecieron con una mayor frecuencia a medida que aumenta la independencia del bocio del control de la TSH ($p < 0,0001$), lo cual estaría relacionado con el hecho de asociarse con un periodo evolutivo más dilatado.

Analizando por separado cada uno de los síntomas, encontramos una fuerte asociación entre la adquisición de autonomía funcional del bocio y la presencia de disnea (no sólo aumenta la tasa de pacientes con disnea, sino también la gravedad de ésta), disfonía y S.V.C.S., pero no con la disfagia y el dolor (aunque ambos síntomas se presentaron con menor frecuencia en los BMNF con TSH normal), lo cual estaría de acuerdo con la hipótesis fisiopatológica de los síntomas compresivos que se expuso con anterioridad.

2.3.3. DATOS ANATOMO-QUIRÚRGICOS

2.3.3.1. Peso de la Pieza Operatoria

Nuestros resultados muestran un aumento del tamaño del bocio, cuantificado a través del peso de la pieza operatoria, en relación con la independización progresiva del bocio del control de la TSH ($p < 0,0001$). Estas diferencias irían ligadas, por un lado, al tiempo de evolución del bocio, de forma que cuanto mayor es dicho periodo más tiempo actúan sobre el tejido tiroideo los mecanismos bociógenos, produciendo un mayor crecimiento y nodularidad de la glándula; y por otro, a la propia autonomía de los folículos tiroideos, que no sólo afecta a su actividad metabólica, sino también a su capacidad de replicación. De este modo, se alcanzaría un punto de “no retorno”, a partir del cual la hiperplasia de las células tiroideas se mantendría aunque cesen los estímulos bociógenos (255).

2.3.3.2. Prolongación Endotorácica

La prolongación intratorácica del bocio mostró una relación estadísticamente significativa con el grado de autonomía funcional ($p < 0,0001$), de forma que el porcentaje de BMNB cervicomediatísticos fue doble que el de BMNF con TSH baja, y 2,5 veces mayor que en los BMNF con TSH normal.

Las causas de estas diferencias las encontramos en:

- El mayor tamaño del bocio a medida que aumenta su tiempo de evolución, lo cual, unido a la relativa inextensibilidad de las aponeurosis cervicales, le obligaría a crecer hacia el lugar de menor resistencia, a través del estrecho óseo cérvico-mediastínico.
- El mayor peso del bocio, que por acción de la gravedad tiende a introducirse en el mediastino.
- La edad más avanzada, con la consiguiente horizontalización del desfiladero óseo, facilitando así la migración del bocio. Asimismo, y en relación con la edad, el aumento de la frecuencia de EPOC en los pacientes, con la consiguiente “aspiración” del bocio hacia el mediastino

Todos estos factores fueron señalados ya por LAMATA (174) como involucrados en la génesis de los bocios cérvico-mediastínicos.

2.3.4. RESULTADOS POSTOPERATORIOS

2.3.4.1. Hipoparatiroidismo Postoperatorio

Nuestros resultados muestran una mayor frecuencia de hipoparatiroidismo transitorio en los bocios con autonomía funcional que en los BMNF con TSH normal, hecho recogido en la literatura ^(34, 130, 281). Sin embargo, estas diferencias no presentan significación estadística ($p=0,1873$), hecho que atribuimos a que en los tres grupos se llevan a cabo gestos quirúrgicos bilaterales, y por tanto están sujetos al mismo riesgo paratiroideo. De hecho, se observa un equiparamiento de las cifras de hipoparatiroidismo en el seguimiento a largo plazo, llegando incluso a hacerse menores que en el grupo de BMNF con TSH normal, lo que indicaría un mayor porcentaje de hipoparatiroidismos regresivos en los bocios nodulares con autonomía funcional, probablemente ligado a la supresión temporal de la función paratiroidea que se produce en los hipertiroidismos ^(40, 46, 226).

2.3.4.2. Morbilidad Recurrential

A pesar de no presentar significación estadística, nuestros resultados acerca del control laringoscópico realizado al 5° día postoperatorio revelan un aumento progresivo del porcentaje de parálisis recurrential a medida que aumenta la autonomía funcional del bocio. Estas diferencias probablemente estén en relación con el tamaño del bocio y su prolongación mediastínica, que favorecen los traumatismos indirectos de los recurrentes durante las maniobras de disección. La falta de significación estadística puede deberse al escaso número de parálisis recurrentiales que aparecen en cada grupo. En el control laringoscópico al año estas cifras se equiparan, lo que sugiere, como se comentará en el apartado correspondiente, que un elevado porcentaje de las lesiones recurrentiales que aparecen en el postoperatorio inmediato se deben a estos traumatismos indirectos, que no interrumpen la continuidad del recurrente, y por tanto se recuperan con el tiempo.

De todo lo expuesto en este apartado concluimos que los BMNF con TSH baja constituyen un estadio clínico de transición entre los BMNF y los BMNB, con inminente transformación en hiperfuncionantes, y con una autonomía de crecimiento que favorece la aparición de migración mediastínica y clínica compresiva; por ello, pensamos que dichos BMNF en fase de hipertiroidismo subclínico son subsidiarios de tratamiento quirúrgico electivo a la mayor brevedad posible.

3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

3.1. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN:

3.1.1. GAMMAGRAFÍA Y EFT

El BMNF constituye una forma de tiroidopatía nodular cuyo diagnóstico es exclusivamente gammagráfico. Efectivamente, a pesar de las muchas limitaciones que ya hemos señalado para esta técnica diagnóstica, es precisamente la particular distribución del radiotrazador en las imágenes escintigráficas y la normofunción tiroidea lo que define a esta patología.

Por su carácter de prueba funcional y no morfológica, son frecuentes las desavenencias entre los hallazgos gammagráficos y los intraoperatorios, especialmente en lo referente al número de nódulos presentes en la glándula. Ello puede estar en relación con el propio poder resolutivo de la gammagrafía (incapaz de detectar nódulos menores de 1 cm. de diámetro), con factores subjetivos de quien interpreta las imágenes, o con formas específicas de este tipo de bocios (los bocios heteromultinodulares de HUBINOIS ⁽¹⁵⁴⁾). Por ello compartimos el pensamiento de LLATJOS ⁽¹⁹³⁾ de que la correcta interpretación de la gammagrafía precisa acompañarse de la exploración clínica, la ecografía y la historia clínica del paciente.

En el problema de la diferenciación entre “nódulos fríos” únicos o múltiples, la gammagrafía ha mostrado una menor sensibilidad, pero mayor especificidad que la exploración ultrasónica, motivo una vez más para que pensemos que ambas pruebas deben emplearse de forma conjunta en el estudio del paciente con enfermedad tiroidea.

Mención aparte merece el desarrollo en los últimos años de la determinación de TSH mediante radioinmunoensayo, que ha permitido diferenciar los BMNF en dos grupos según su nivel de autonomía funcional, el cual conlleva como hemos visto importantes implicaciones clínicas, evolutivas y terapéuticas, por lo que creemos que esta determinación analítica debe realizarse junto con el estudio funcional en todos los casos de BMNF, y especialmente en aquellos de mayor tiempo de evolución.

3.1.2. ECOGRAFÍA

La ecografía ha presentado una mayor sensibilidad que la gammagrafía para la detección de la multinodularidad, por su mayor poder resolutivo que le permite captar imágenes de hasta 1 mm de diámetro. Por contra, su especificidad es menor que la de la gammagrafía. Por este motivo, nos reafirmamos en que ambas pruebas deben ser complementarias en el estudio de las patologías nodulares tiroideas. Asimismo permite la detección de las lesiones con componente quístico con una seguridad muy próxima al 100%, lo cual como vimos tiene sus implicaciones en el diagnóstico preoperatorio de malignidad. Su mayor limitación, al igual que el resto de técnicas exploratorias por la imagen, viene dada por la falta de imágenes específicas de cáncer tiroideo.

A pesar del empleo conjunto de gammagrafía y ecografía, un alto porcentaje de los pacientes con diagnóstico preoperatorio de “nódulo frío” resultan ser multinodulares, por lo que coincidimos con ROHER ⁽²⁷⁶⁾ en que sería más adecuada la denominación de “nódulo frío dominante”.

3.1.3. TC, RNM Y OTROS

La utilización de la TC en los protocolos diagnósticos de las patologías tiroideas no ha ofrecido resultados superiores a los de la gammagrafía y ecografía en cuanto a la detección de nódulos, por lo que suele reservarse su empleo a aquellos casos de voluminosos bocios retroesternales y compresivos, en los que permiten valorar adecuadamente las relaciones tiroideas con los elementos vasculares y con la vía aérea, o cánceres tiroideos extensos ^(56, 307, 308). Mayor utilidad adquiere en este sentido la técnica de la RNM, al permitir una mejor identificación de los elementos vasculares sin necesidad de emplear medios de contraste intravenosos, así como posibilitar la realización de cortes longitudinales que habilitan un mejor conocimiento de las relaciones de vecindad ⁽¹⁰⁶⁾. Algunos autores apuntan incluso la capacidad de discernimiento entre lesiones benignas y malignas según sus características en las imágenes de RNM ⁽²⁶⁷⁾.

Otras técnicas de diagnóstico por la imagen, como la flebografía de la vena cava superior o el esofagograma baritado, creemos que no aportan nada al estudio del BMNF.

3.2. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

3.2.1. PAAF

El problema del diagnóstico preoperatorio del cáncer de tiroides aún no se ha solucionado en la actualidad. Nuestros datos sugieren que la sensibilidad diagnóstica de la PAAF aumenta cuando se practica en casos seleccionados, en los que se presenten criterios clínicos o gammagráficos (un “nódulo frío” dominante sobre el resto) sugestivos de malignidad, aunque el pequeño número de casos impide extraer conclusiones definitivas. Además, como vimos anteriormente, sólo algo menos de la mitad de los cánceres de tiroides se acompañan de alguno de estos signos de alarma. Este aumento de la sensibilidad se ve lógicamente acompañado de un descenso en la especificidad, que a pesar de ello se muestra sólo algo inferior a la obtenida en series más amplias ⁽⁵²⁾.

En el lado opuesto, cuando se llevó a cabo la PAAF sin existir alguno de estos signos de sospecha (43 pacientes), no se detectó la única neoplasia que figura en nuestra casuística, hecho que está indudablemente en relación con la imposibilidad de puncionar todos los nódulos, habida cuenta de que una teórica neoformación maligna podría asentar en cualquiera de ellos ⁽¹⁶⁵⁾.

Así, pensamos que la PAAF en el estudio diagnóstico preoperatorio del BMNF no tiene otro valor que confirmar la existencia de lesión neoplásica asentada sobre un nódulo clínica o gammagráficamente sospechoso, pero teniendo siempre en cuenta que un resultado negativo no excluye en modo alguno que exista un cáncer en otro nódulo distinto del puncionado, lo cual limita en gran manera su utilidad como prueba de “screening” de las lesiones malignas tiroideas en el BMNF.

3.2.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA (INTRA Y POSTOPERATORIA)

La biopsia intraoperatoria es en nuestra experiencia la prueba diagnóstica con mayor sensibilidad y especificidad para el despistaje del cáncer de tiroides. A pesar de que en ocasiones también presenta dificultades para la diferenciación entre adenomas y carcinomas foliculares, el número de resultados dudosos es mucho menor que en el caso de la PAAF, pues a diferencia de ésta permite detectar datos sugestivos de malignidad distintos de los caracteres puramente citológicos, como son la invasión vascular o de la cápsula. Por tanto, creemos que debe realizarse en todas las tiroidectomías no totales por BMNF en las que algún nódulo sea macroscópicamente sospechoso de malignidad, permitiendo así totalizar la tiroidectomía en el mismo acto operatorio y realizar un adecuado seguimiento y tratamiento complementario, si fuera el caso, sin necesidad de una segunda intervención.

En cuanto al estudio anatomopatológico diferido, nuestra tasa de incidencia de cáncer tiroideo coincide con las señaladas por otros autores en regiones de bocio endémico^(165, 295), al igual que la mayor frecuencia de aparición de las formas diferenciadas (carcinoma papilar y folicular). También debemos señalar la presencia de dos casos de hidatidosis tiroidea, hecho poco frecuente en la literatura.

4. LA INDICACIÓN QUIRÚRGICA

Tres han sido clásicamente las indicaciones operatorias absolutas en los pacientes con BMNF: los síntomas compresivos, las motivaciones estéticas y los criterios clínicos sospechosos de malignidad (incluyendo la presencia de un “nódulo frío dominante” en la gammagrafía. De entre estas tres indicaciones, la más frecuente en nuestra experiencia ha sido la clínica compresiva, que fue la causa de la intervención en más de un tercio de los pacientes. Ello está sin duda en relación con el prolongado periodo evolutivo de estos pacientes, que implica como hemos visto un mayor tamaño de la pieza y un aumento de la tendencia a migrar hacia el mediastino.

Sin embargo, en los últimos años estamos asistiendo al impulso de una nueva indicación quirúrgica relativa que podríamos llamar “cancerofobia”. Se trata de pacientes con BMNF que no cumplen con ninguno de los demás criterios de tratamiento quirúrgico, que no habían pensado en operarse, pero que desean que se les dé la seguridad de que en su bocio no subyace un cáncer tiroideo. Ante la imposibilidad del cirujano para descartar al ciento por ciento dicha posibilidad, muchos de estos pacientes solicitan voluntariamente la intervención, pues prefieren vivir atados a una opoterapia sustitutiva de por vida, que continuar con su bocio sin saber si son portadores de una lesión maligna.

A la luz de nuestros resultados, nosotros creemos que debe añadirse una nueva indicación de tratamiento quirúrgico: los BMNF con hipertiroidismo subclínico, ante su inminente transformación en BMNB, que condicionará como hemos visto, aparte de un cuadro clínico de hipertiroidismo, una mayor frecuencia de sintomatología compresiva y de migración mediastínica, todo lo cual lastrará de mayor gravedad la intervención si ésta se demora.

5. LA INTERVENCIÓN

5.1. LA VÍA DE ABORDAJE

A pesar de encontrar en nuestra serie un 26% de bocios cervicomedíastínicos, algunos de gran tamaño, en el 97,7% de nuestros pacientes la única vía de abordaje empleada ha sido la cervicotomía, bien sola o bien asociada a nuestra técnica original de desinserción del haz esternal del músculo esternocleidomastoideo.

Esta técnica constituye un gesto quirúrgico sencillo, práctico y eficaz para el abordaje de los bocios cervicomedíastínicos. La desinserción del haz esternal del ECM brinda un fácil acceso al mediastino superior, evitando en muchos casos la esternotomía, la cual está gravada con una mayor estancia postoperatoria y un mayor índice de complicaciones⁽¹⁷⁴⁾. Además, proporciona una seguridad y garantía absolutas en el manejo quirúrgico de los elementos a riesgo en este tipo de cirugía, como las paratiroides y los nervios recurrentes, así como un campo cervical amplio, extensible al mediastino ampliamente, con el que se domina la anatomía quirúrgica de la región, controlando en todo momento los pedículos vasculares tiroideos y las estructuras anteriormente citadas.

Estudios estadísticos realizados con anterioridad en nuestro Servicio⁽¹⁷⁴⁾ demuestran que esta técnica no va lastrada de mayor morbilidad que la cervicotomía aislada, que ambas requieren un tiempo de hospitalización similar, y que permite resecar bocios de peso significativamente superior a los resecados por cervicotomía simple y sin diferencias significativas respecto a los resecados por esternotomía. Por todo ello, consideramos que la desinserción del haz esternal del ECM es un complemento sencillo y útil de la cervicotomía, y que puede, en muchas ocasiones, servir de alternativa a la esternotomía clásica.

5.2. LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

Mucho se ha publicado en la literatura mundial acerca de cuál debe ser el tratamiento quirúrgico de elección ante un BMNF (tiroidectomía subtotal o total). Los defensores de la tiroidectomía subtotal argumentan en su favor una disminución de la morbilidad recurrencial y paratiroidea postoperatoria, mientras que los partidarios de la tiroidectomía total señalan índices equiparables de morbilidad y una menor frecuencia de recidivas.

Nuestros resultados no han mostrado diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto a la producción de morbilidad paratiroidea. Probablemente este hecho esté en

relación con la forma en que se realiza en nuestro Servicio la tiroidectomía subtotal, en la cual conservamos el remanente en dependencia del polo superior tiroideo y no en el polo inferior. Con nuestra técnica, se somete a riesgo a las cuatro paratiroides, aunque presenta ciertas ventajas en caso de ser necesaria una reintervención (fundamentalmente no tener que abordar la zona por donde transita el recurrente, cuya identificación se dificulta en grado extremo en las reintervenciones); por contra, los autores que publican estas diferencias suelen abandonar el resto tiroideo en el polo inferior (triángulo de LAHEY), basando su vascularización en la arteria tiroidea inferior, con lo cual, al menos teóricamente, una paratiroides (o dos, en el caso de tiroidectomías subtotales bilaterales) no se somete a riesgo.

Al referirnos a la morbilidad recurrencial encontramos diferencias significativas entre ambas técnicas operatorias en el postoperatorio inmediato, con una frecuencia de parálisis postoperatoria tres veces mayor en las tiroidectomías totales. No tenemos una explicación para este hecho, dado que, en la técnica operatoria de la tiroidectomía subtotal empleada en nuestro Servicio, el remanente tiroideo se deja en dependencia del polo superior, y por tanto se lleva a cabo la disección del nervio recurrente igual que en las tiroidectomías totales, con lo que el riesgo de lesión, al menos en teoría, debería ser el mismo.

En el seguimiento laringoscópico a largo plazo desaparece la significación estadística entre ambas técnicas, aunque la frecuencia de parálisis en las tiroidectomías totales sigue triplicando a la de las subtotales, por lo que pensamos que esta ausencia de significación se debe al bajo número de parálisis recurrenciales que aparecen en nuestra casuística.

A pesar de esta mayor incidencia de morbilidad recurrencial, más de la mitad de nuestros pacientes han sido sometidos a tiroidectomía total. Ello es debido a la multifocalidad que caracteriza al proceso bociógeno, de modo que es habitual encontrarnos con una cantidad de nódulos muy superior a la detectada en los estudios diagnósticos preoperatorios, diseminados por toda la glándula, ante los cuales la única opción terapéutica para evitar dejar in situ tejido tiroideo patológico es la exéresis completa del tiroides.

La hemitiroidectomía es el mínimo gesto quirúrgico reglado (las exéresis parciales a la demanda se llevan a cabo ante neoplasias tiroideas irresecables por su grado de extensión) aceptado actualmente en nuestro Servicio para las tiroidopatías nodulares únicas o múltiples, dado que en exéresis menores (2 nodulectomías) la recidiva ha sido la norma.

En algunas de estas tiroidectomías se asoció tratamiento frenador con hormonas tiroideas como profilaxis de la recidiva, cuya efectividad analizaremos más adelante.

En resumen, conforme a nuestros resultados pensamos que tanto la tiroidectomía subtotal como la total son buenas técnicas en el tratamiento quirúrgico de los BMNF, equiparables en sus tasas de morbilidad paratiroidea; la mayor frecuencia de afectación recurrencial tras la tiroidectomía total haría preferible el empleo de la resección subtotal, pero esto muchas veces no es posible ante los hallazgos operatorios. Por último, la hemitiroidectomía debe reservarse para aquellos casos de BMNF con distribución unilateral y en los que se tenga certeza de que el otro lóbulo está sano para intentar evitar la recidiva, por lo que la exploración intraoperatoria de ambos lóbulos es obligada.

5.2.1. ACCIDENTES PEROPERATORIOS

El accidente intraoperatorio más frecuente en nuestra serie ha sido la lesión recurrencial yatrogénica, acontecida en seis ocasiones (1 %). Debemos señalar que en otros dos pacientes se produjo una sección intencionada y obligada del nervio recurrente, al estar invadido por una neoplasia extracapsular tiroidea, por lo que estos dos casos no deben ser considerados como yatrogenia, como señala TOVI⁽³³¹⁾.

Una tercera parte de nuestras secciones recurrenciales se produjeron en bocios cervico-mediastínicos, precisamente durante la maniobra de luxación del polo inferior. Por ello pensamos que esta maniobra debe realizarse siempre con extremo cuidado, y que a veces es preferible ampliar el abordaje del mediastino superior, mediante una esternotomía o la desinserción del haz esternal del ECM, antes que empeñarse en exteriorizar una voluminosa prolongación mediastínica a través de la cervicotomía, sin tener perfectamente controlados los elementos vasculares y nerviosos, con el elevado riesgo de producir yatrogenia.

La evolución de estas lesiones ha sido mala, como cabía esperar tras la sección completa del tronco del recurrente o de alguna de sus ramas extralaríngeas. Tan sólo una de ellas (16,7%) logró una recuperación completa de la motilidad cordal al año de la intervención, y fue precisamente una paciente en la que, tras constatar la sección del recurrente, se procedió a la sutura termino-terminal directa en el mismo acto operatorio con

material irreabsorbible de 8/0. Por ello pensamos que éste debe ser el tratamiento de elección en los casos de sección recurrencial accidental ^(93, 258, 96), si bien actualmente los problemas de reinervación de la laringe parecen responder mejor a la anastomosis con el asa del hipogloso ipsilateral ⁽⁶⁴⁾, técnica en la que no tenemos experiencia.

Las lesiones vasculares son menos frecuentes (0,3% de nuestra serie), pero más temibles, especialmente en los casos de lesiones de la vena yugular o de vasos venosos cortos y de grueso calibre (frecuentes en las neoplasias voluminosas e infiltrantes, en las reintervenciones y en los cuellos previamente irradiados), en los cuales debe sumarse al riesgo de la hemorragia cuantiosa la posibilidad de producirse una embolia gaseosa. Conviene recordar nuevamente la prudencia en las maniobras de luxación del polo inferior en los bocios cervicomediastínicos, que nunca deben realizarse sin tener un adecuado control de los elementos vasculares (venas tiroideas media e inferiores y A.T.I.).

También figura en nuestra casuística un caso de exéresis de un fragmento de vena yugular interna por invasión neoplásica, que lógicamente no ha sido incluido como lesión yatrogénica.

En nuestra experiencia no se ha producido ninguna lesión de la vía aérea imputable a la cirugía. En dos pacientes (0,3%) hubo de realizarse traqueostomía definitiva, siempre por invasión neoplásica.

Por último, señalar que cinco de nuestros pacientes (0,8%) requirieron ingreso en UCI tras la cirugía, siempre en relación con una edad avanzada y/o problemas cardiorrespiratorios existentes previamente a la intervención.

5.3. ESTUDIO DE LA PIEZA

5.3.1. NÓDULOS

A pesar de las limitaciones comentadas de la gammagrafía en el diagnóstico de las patologías nodulares tiroideas, esta prueba diagnóstica guarda una aceptable correlación con los hallazgos operatorios en el caso de los BMNF, ya que sólo un 4% de ellos resultaron ser uninodulares o difusos. Los datos obtenidos de la inferencia entre el tiempo de evolución y el número de nódulos apreciables macroscópicamente, que muestran un aumento progresivo de éstos en función de aquél, resultados coincidentes con los publicados por otros autores ^(30, 87) apoyan el carácter evolutivo de las enfermedades nodulares tiroideas, punto de sustentación de nuestro concepto del BMNF como punto de intersección de dichas patologías.

Nuestra proporción de nódulos sólidos y quísticos es equiparable a la citada por DE LOS SANTOS ⁽⁷²⁾, quien agrupa en su trabajo los nódulos quísticos con los de estructura mixta sólido-quística. Quizá por ello encuentra hasta un 14% de lesiones malignas en nódulos quísticos, mientras que en nuestra serie los cánceres aparecen en las lesiones sólidas y en las mixtas, pero nunca en las quísticas puras.

Entre las lesiones con componente quístico, el 86% correspondieron a quistes coloides y el 14% a quistes de contenido hemático (originados por hemorragias intranodulares, por la falta de crecimiento adecuado de la red capilar)• Estos quistes hemorrágicos, especialmente cuando son de gran tamaño (el 4% de todos ellos en nuestros resultados) se suelen asociar con crecimiento rápido del nódulo y dolor, por lo que son origen de frecuentes sospechas erróneas de malignidad.

5.3.2. PESO DE LA PIEZA

El peso de la pieza de tiroidectomía mostró una estrecha relación con el tiempo de evolución, hecho evidente si pensamos que un mayor periodo de acción de los mecanismos bociógenos provocará un mayor aumento del tamaño tiroideo, y por tanto del peso de la glándula. Por otra parte, el aumento significativo del peso en los BMNF con TSH baja respecto a los BMNF con TSH normal, y a su vez de estos frente a los “nódulos fríos dominantes” nos reafirma en el pensamiento de la transformación “nódulo frío”-BMNF-hipertiroidismo subclínico que expusimos con anterioridad.

5.3.3. PROLONGACIÓN MEDIASTÍNICA

Los datos obtenidos en nuestros resultados confirman una asociación positiva entre el tiempo de evolución de los BMNF y la tendencia a la migración mediastínica de los mismos. Esta observación, como ya señalamos anteriormente, está en relación con el carácter evolutivo de los BMNF ante la persistencia de los mecanismos bociógenos, y tiene importantes implicaciones en la mayor frecuencia de presentación de clínica compresiva en los BMNF de largo periodo evolutivo y, como se analizará más adelante, en la génesis de morbilidad postoperatoria, fundamentalmente recurrencial.

6. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

6.1. COMPLICACIONES PRECOCES (UN MES)

6.1.1. MORTALIDAD OPERATORIA

Como ya señalamos en la Introducción, la mortalidad atribuible al acto quirúrgico de la tiroidectomía ha experimentado un notable descenso en el último siglo, siendo hoy día prácticamente nula en todas las series publicadas en la literatura, independientemente de la tiroidopatía que motive la indicación quirúrgica. En ello ha influido sin duda, por un lado, la protocolización y desarrollo técnico de la intervención llevada a cabo por KOCHER a finales del siglo pasado, así como la prevención de las principales complicaciones responsables del óbito de los pacientes: la temida crisis tirotóxica de los bocios hiperfuncionales mediante la administración preoperatoria de solución de yodo, el hematoma sofocante mediante una hemostasia meticulosa y el empleo profiláctico de drenajes aspirativos, y la preservación de la integridad paratiroidea y recurrencial.

En nuestra experiencia sólo debemos lamentar el fallecimiento de una paciente al 250 día postoperatorio (0,17%), intervenida por un carcinoma anaplásico estadio III, y a la que tan sólo pudo realizarse una exéresis parcial acompañada de una traqueostomía por invasión de la vía aérea; por ello, pensamos que esta única muerte no puede ser achacada en puridad al acto quirúrgico, sino que se debe a la propia progresión de la enfermedad.

6.1.2. HEMATOMA SOFOCANTE

Nuestra tasa de hematoma sofocante postoperatorio (0,5%) se encuentra dentro de los límites recogidos en la literatura, generalmente inferiores al 2,5% (8, 204, 299, 306, 338). De nuestros 3 casos, 2 aparecieron en la sala de despertar, por fallo de la ligadura de una vena yugular anterior, y el otro a las 12 horas de la intervención, condicionado por un pequeño vaso laríngeo perforante. En ninguno de los casos hubo de lamentarse el fallecimiento del paciente, gracias a su temprana detección e inmediata reintervención para realizar hemostasia quirúrgica. En este sentido, no compartimos el criterio de REEVE⁽²⁶⁴⁾ quien no deja drenajes cervicales tras la cirugía tiroidea, o WAX⁽³⁴³⁾, que sólo los emplea en casos

seleccionados. Nosotros pensamos que el empleo sistemático de drenajes aspirativos tipo Redón (en los que el acúmulo de grandes cantidades de sangre en un corto espacio de tiempo es un dato muy orientativo de que se está fraguando un hematoma sofocante), así como un apósito mínimo, que permita apreciar las modificaciones del volumen cervical, son fundamentales para conseguir un diagnóstico precoz, del cual muchas veces va a depender la vida del paciente ⁽²⁴⁶⁾

6.1.3. INFECCIÓN DE HERIDA OPERATORIA

Probablemente a causa de su gran vascularización, la región cervical es relativamente resistente a la infección. Nuestra tasa global de infección de herida operatoria (3,8%) es coincidente con lo recogido en la literatura, siempre inferior al 4% ^(79, 97, 131, 158, 309).

Las importantes diferencias halladas respecto a la incisión practicada (cervicotomía vs. esternotomía) las interpretamos del modo siguiente: la mayor duración del acto quirúrgico y las amplias disecciones tisulares son los factores que más favorecen la contaminación del campo operatorio, y ambos se añan en los bocios que precisan estas incisiones complementarias (bocios cérvico-mediastínicos de gran tamaño, que no pueden exteriorizarse a través de la cervicotomía, y que por su gran tamaño condicionan intervenciones largas y con amplias superficies de disección).

6.1.4. HIOPARATIROIDISMO POSTOPERATORIO

Nuestra incidencia de hipoparatiroidismo transitorio (19,8%) se encuentra dentro de los límites establecidos por otros autores para los gestos quirúrgicos bilaterales ^(34, 73, 77, 130, 161, 238, 260, 280, 355).

En nuestra serie de BMNF encontramos una relación altamente significativa ($p < 0,0001$) entre la lesión intraoperatoria objetivada de una o varias glándulas

paratiroides y la aparición de clínica hipoparatiroidea en el postoperatorio, sea éste transitorio o permanente. Así, el 64,44% de los pacientes en los que se lesionaron o extirparon 2 paratiroides presentaron manifestaciones clínicas de hipocalcemia (35,56% definitivo), y el 100% de aquellos en los que se lesionaron 3 paratiroides (75% definitivo).

Sin embargo, destaca el hecho de que, entre los pacientes en los que no se evidenció lesión paratiroidea directa (exéresis, traumatismo, devascularización, etc.), un 16,03% presentaron hipoparatiroidismo postoperatorio transitorio, y un 2,48% hipoparatiroidismo definitivo.

El número de paratiroides lesionadas se correlaciona directamente con la presencia de hipoparatiroidismo postoperatorio ($p < 0,0001$). Pero también observamos que, entre los pacientes que presentan hipoparatiroidismo transitorio, se lesionan por término medio 0,53 paratiroides (esto significa que en algunos de estos pacientes no existe evidencia de lesión directa de ninguna glándula paratiroidea), y 1,26 entre los que presentan hipoparatiroidismo definitivo: por tanto, hay casos en los que se lesiona tan sólo una, o bien ninguna paratiroides.

Estos hallazgos apuntan hacia el hecho de que, si bien en la génesis de hipoparatiroidismo postoperatorio juega un papel de gran importancia la lesión intraoperatoria de una o varias paratiroides, ésta por sí sola no es suficiente para explicar todos los casos observados.

Por este motivo, analizamos estadísticamente en nuestro estudio otros factores que pudieran tener influencia en la producción de hipoparatiroidismo postoperatorio: la edad de los pacientes en el momento de la intervención, los años de evolución del BMNF previos a la cirugía, el peso de la pieza operatoria, y el tipo de cirugía llevada a cabo (cirugía primaria vs. reintervención). Los resultados de este análisis revelan una fuerte asociación causa-efecto del periodo evolutivo ($p = 0,026$) y el peso de la pieza de tiroidectomía ($p < 0,0001$) sobre la aparición de clínica paratiropiva.

A la luz de estos datos, nuestra interpretación de la producción de morbilidad paratiroidea en la cirugía del BMNF es la siguiente: el peso de la pieza operatoria representa una medida cuantificable del tamaño del bocio; en menor medida, también el periodo evolutivo puede ser interpretado como un medidor “indirecto” del tamaño de la glándula tiroidea, ya que, generalmente, tienen mayor tamaño aquellos bocios de mayor tiempo de evolución, al haber estado éstos sometidos durante mayor tiempo a la acción de los mecanismos bociógenos, sean de la índole que fueren.

Nosotros pensamos que, en estos bocios de gran tamaño, el crecimiento lento y prolongado en el tiempo de los mismos, produciría una elongación progresiva de los vasos nutricios paratiroides. Este hecho, unido a la precariedad del riego de las paratiroides “per se”, ya que tan sólo reciben su aporte sanguíneo a través de una arteriola terminal de pequeño calibre, las predispondría a la aparición de fenómenos isquémicos postoperatorios, bien sea por traumatismo durante las maniobras de exteriorización del tiroides (elongación, pinzamiento, lesión de la íntima, etc.) con producción de trombosis intraluminal, bien por acodamiento de los vasos elongados al extirpar la pieza y volver las paratiroides a su posición natural, con la consiguiente disminución en el flujo sanguíneo a dichas glándulas. Así mismo, en este proceso de isquemia pueden también verse involucrados fenómenos de alteración del retorno venoso, producidos por las ligaduras o las propias maniobras de disección llevadas a cabo en las proximidades de las paratiroides.

Por otra parte, el crecimiento asimétrico y nodular del tiroides patológico provoca un desplazamiento de las propias paratiroides, íntimamente fijadas a él, alejándolas de su emplazamiento habitual, ya de por sí bastante variable, dificultando más si cabe la identificación de las mismas, y favoreciendo así mismo la producción de traumatismos durante las maniobras de disección tiroidea (contusión, pinzamiento, aparición de edema post-manipulación, etc.).

Por todo ello, pensamos que tanto la isquemia producida por la disección quirúrgica como la distopia paratiroidea juegan un importante papel en la producción de morbilidad paratiropiva; que ambos factores son favorecidos e incrementados por el tamaño de la pieza operatoria y, en menor medida, como reflejo indirecto del mismo, por los años de evolución del BMNF; y que, por tanto, se hace necesario llevar a cabo la intervención en el menor plazo posible desde su aparición clínica, con el fin de minimizar el riesgo de hipoparatiroidismo post-quirúrgico.

Nuestros resultados muestran una mayor tendencia a la aparición de hipoparatiroidismo transitorio tras las intervenciones primarias que en los casos sometidos a tiroidectomía previamente, aunque las diferencias no alcanzan significación estadística, probablemente por el pequeño número de reintervenciones que componen el estudio. Quizá la explicación radique en que la mayoría de los pacientes que son intervenidos por vez primera de un BMNF son sometidos a gestos quirúrgicos bilaterales, y por tanto se somete a riesgo a las cuatro paratiroides; en el lado opuesto, los pacientes con tiroidectomías previas suelen tener hecha como mínimo una hemitiroidectomía, por lo que en la nueva operación sólo debe abordarse un lóbulo tiroideo, y por tanto el riesgo paratiroideo (supuesta la integridad de las glándulas contralaterales) se reduce a la mitad.

6.1.5. MORBILIDAD RECURRENCIAL

A la hora de valorar los factores que influyen en la producción de morbilidad recurren-
cual postoperatoria, debemos tener en cuenta los hechos siguientes:

- Existe una gran falta de uniformidad entre los autores a la hora de publicar sus resultados referentes a la morbilidad recurren-
cual. Así, la gran mayoría de ellos no hacen distinción entre paresias y parálisis recurren-
cual; muchas veces, no se individualizan los resultados “precozes” de los “tardíos” (a partir del año de la intervención); unos refieren sus resultados al número de intervenciones, mientras otros lo hacen sobre el número de nervios expuestos al riesgo quirúrgico ^(73, 110); etc.

- Es un hecho comprobado que la práctica totalidad de las paresias recurren-
cual postoperatorias (disminución de la motilidad cordal en la laringoscopia) se resuelven es-
pontáneamente en el curso del primer año postoperatorio, sugiriendo así que no son de-
bidas a lesiones definitivas del nervio recurren-
cual, sino más bien a mecanismos indirectos secundarios al acto quirúrgico (pinzamiento, elongación, isquemia, compresión por el edema postoperatorio, paresias secundarias a las maniobras de intubación endotraqueal, etc.) ^(28, 127). Por el contrario, el porcentaje de recuperaciones “ad integrum” de la motili-
dad cordal en los casos en que se objetiva parálisis recurren-
cual en el postoperatorio in-
mediato es mucho menor, oscilando entre un 25 y un 40% de los casos (32% en nuestra serie), apuntando entonces hacia una lesión definitiva del nervio recurren-
cual.

- Las alteraciones laringoscópicas preoperatorias no son, evidentemente' achaca-
bles al acto quirúrgico; antes bien, casi todas las paresias (y en menor grado las parálisis), que suelen ser debidas a elongación y compresión del recurren-
cual por el propio bocio, o a los mecanismos disinérgicos señalados en el apartado correspondiente, se recuperan tras la intervención.

Por todo ello, en esta parte del estudio, hemos unificado los cuatro grados de afectación recurrencial recogidos en nuestra ficha estadística en sólo dos: “normal” (incluyendo las laringoscopias normales y las paresias) y “parálisis” (uni o bilaterales). Además, hemos excluido del estudio a los 14 pacientes que presentaron parálisis recurrencial preoperatoria.

Dados estos pasos, nuestra tasa de afectación recurrencial precoz asciende al 4,9%, cifras compatibles con lo publicado en la literatura mundial ^(24, 37, 110, 254). De hecho, las series amplias con índices de morbilidad recurrencial muy inferiores a estos (por debajo del 1%) se basan en criterios puramente clínicos, por lo que sus resultados no deben ser valorables. Nosotros pensamos que, al igual que es obligatoria la realización de una laringoscopia preoperatoria, para descartar lesiones recurrenciales ya existentes y con objeto de extremar el cuidado cuando estas se confirman para no lesionar el recurrente contralateral, también es necesario el estricto control laringoscópico postoperatorio, ante la habitual falta de correlación de los signos clínicos con los hallazgos de esta exploración.

Los factores que hemos analizado con posible implicación en la producción de lesiones recurrenciales definitivas han sido: edad y años de evolución, peso de la pieza, anatomía patológica, prolongación intratorácica, relación anatómica recurrente-ATI, división extralaríngea del recurrente y tipo de cirugía (primaria vs. reintervención).

- Ni la **edad** ni el **periodo evolutivo** hasta la intervención quirúrgica predispusieron a la aparición de morbilidad recurrencial, hecho ya constatado previamente por otros autores ^(37, 150).

- Aunque el **peso de la pieza** fue mayor en los pacientes que presentaron parálisis recurrencial postoperatoria, las diferencias no alcanzan significación estadística. Este hallazgo de nuestros resultados puede parecer distinto de lo esperable, pues es lógico pensar, y de hecho se confirma habitualmente en la mesa operatoria, que los BMNF, en su crecimiento progresivo, arrastran al nervio recurrente, especialmente en aquellos casos en que el nervio sigue un curso entre las divisiones terminales de la arteria tiroidea inferior, llevándolo a una posición distinta de la habitual y favoreciendo por tanto la producción de yatrogenia.

Sin embargo, debemos señalar que el peso de la pieza de tiroidectomía no es un factor homogéneo, ya que no nos habla por sí mismo de si el crecimiento afecta de forma

simétrica a ambos lóbulos tiroideos, cosa por otra parte poco frecuente. Así, suele ocurrir en la práctica quirúrgica diaria que la identificación del recurrente es más dificultosa en aquellos bocios de pequeño tamaño, habitualmente afectados por procesos inflamatorios antiguos (tiroiditis), con un mal plano de clivaje que favorece la producción de lesiones directas recurrentes. Esta mayor dificultad para la identificación de los troncos nerviosos en bocios pequeños contrarrestaría en cierto modo la mayor probabilidad de yatrogenia (por distopia recurrential) de los grandes bocios.

Nosotros pensamos que tanto en los bocios de tamaño muy aumentado como en los más pequeños, afectados por procesos inflamatorios, se favorece la lesión recurrential por mecanismos distintos: en los pequeños, por su menor movilidad, en los que las maniobras dificultosas de disección podrían favorecer la producción de lesiones directas recurrentes, como ya señalaron BERENDES y MIEHLKE ⁽²⁹⁾ en 1968; en los bocios de gran tamaño, por el contrario, las maniobras de exteriorización de la pieza favorecerían la aparición de paresias por traumatismo indirecto (elongación, etc.), las cuales se recuperarían en su mayor parte ⁽⁶⁹⁾.

- La relación encontrada en nuestros resultados entre el **diagnóstico anatómopatológico** de cáncer y la producción de morbilidad recurrential ($p=0,0407$) es fácilmente explicable si tenemos en cuenta la reacción desmoplásica que rodea a la neoplasia, que dificulta en gran manera la identificación del recurrente homolateral.

Por otro lado, el grado de extensión local del cáncer de tiroides ha sido señalado por diversos autores como favorecedor de la lesión recurrential ^(39, 69, 187, 190, 338). En ocasiones, en tumores que desbordan la cápsula tiroidea, se hace estrictamente necesario el sacrificio del recurrente infiltrado por la neoformación, hecho que para TOVI ⁽³³¹⁾ no debe considerarse como lesión yatrogénica. Además, la eventual presencia de adenopatías latero-cervicales, frecuentes en las neoplasias tiroideas, obligan a la realización de una linfadenectomía cervical, incrementando así el riesgo de lesionar el nervio recurrente ^(239, 251).

- La existencia de prolongación mediastínica del bocio predispuso significativamente a la producción de yatrogenia recurrential ($p=0,0305$). Estos resultados concuerdan con los publicados por otros autores ^(37, 149, 220, 340).

Ello es debido a que el crecimiento de la glándula tiroidea a través del estrecho cérvico-torácico arrastra al nervio recurrente a una posición distinta de la habitual, dificultando su identificación y favoreciendo su lesión.

Por otra parte, también pueden producirse traumatismos recurrenciales durante las maniobras de luxación del polo inferior tiroideo de su posición mediastínica, si no se llevan a cabo con la requerida meticulosidad. Este hecho es particularmente frecuente en los casos en los que el recurrente ocupa una posición anterior o entre las ramas de la A.T.I., al aumentar entonces la fijación del nervio a la glándula ^(202, 203), así como en los bocios cérvico-mediastínicos posteriores y de migración cruzada.

- En los resultados de nuestro trabajo hemos observado una tendencia de la relación anatómica del recurrente con la ATI y el número de ramas de los recurrentes (o lo que es lo mismo, la división extralaríngea de los mismos) a favorecer la aparición de morbilidad recurrencial, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Nuestros datos apuntan que, en el lado derecho, la posición relativa recurrente-ATI que más predispone a la lesión recurrencial es la anterior, observación constatada por otros autores ^(202, 203, 270, 340). Por contra, en el lado izquierdo, la mayor frecuencia de lesiones recurrenciales se produjo en los pacientes sin ATI (poco valorable, al tratarse sólo de 20 casos), seguida de aquellos en los que el recurrente discurría por detrás de la ATI. En cualquiera de los casos, como ya señalamos anteriormente, las diferencias no son significativas, hecho que atribuimos al empleo sistemático en nuestro Servicio en los últimos años de ultraligaduras de los elementos vasculares a su entrada en la cápsula tiroidea ⁽¹⁷¹⁾, con lo que se minimiza el riesgo recurrencial respecto a la ligadura del tronco de la ATI, así como a la búsqueda y descubrimiento del recurrente en todo su trayecto antes de realizar ninguna ligadura, con lo cual también disminuimos el riesgo de que quede englobado en alguna de ellas. En este sentido, debemos señalar que en ninguno de los cuatro casos de “no recurrencia” que aparecen en nuestra serie se produjo morbilidad recurrencial, por lo que estamos de acuerdo con WADE ⁽³⁴⁰⁾ en que esta condición no aumenta la vulnerabilidad del nervio, ya que la imposibilidad de lesionarlo en los dos tercios inferiores del campo operatorio compensaría el mayor riesgo de su localización anómala. Por otra parte, creemos que si no se realiza una búsqueda sistemática del recurrente, no es posible diagnosticar la “no recurrencia” y aumentan las posibilidades de lesión en este supuesto ^(12, 318).

En resumen, pensamos que es menos probable la lesión recurrencial cuando buscándolo sabemos dónde está, que cuando eludiéndolo suponemos dónde se encuentra, como se ha demostrado en las series de diversos autores, que al pasar de no buscar el recurrente a hacerlo sistemáticamente han disminuido drásticamente sus porcentajes de morbilidad recurrencial ^(11, 202, 203, 261), y en trabajos previos de nuestro Servicio ⁽¹²⁷⁾. Por este motivo, creemos que la búsqueda e identificación de los recurrentes es una actitud obligada en toda intervención sobre el tiroides, y de hecho nosotros la llevamos a cabo sistemáticamente.

En lo referente a la división extralaríngea de los nervios recurrentes, aunque también sin significación estadística, observamos una mayor tendencia a la lesión recurrencial en el lado derecho conforme aumenta el número de ramas del nervio, hecho recogido en las publicaciones de otros autores ^(83, 127, 310), y probablemente debido a la dificultad para identificar todas las ramas a medida que aumenta su número (a pesar de lo cual, sigue pareciéndonos menos probable la lesión cuando se identifica la mayor cantidad posible de ellas); por el contrario, en el lado izquierdo el mayor número de lesiones se produce en los casos de tronco recurrencial único, hecho que nos hace pensar en su traumatismo al confundirlo con la A.T.I. (recordemos que en el lado izquierdo la mayor tasa de parálisis recurrencial corresponde a los casos en que no existía esta arteria).

- Numerosos autores han señalado el antecedente de tiroidectomía previa como un importante factor involucrado en la génesis de morbilidad recurrencial ^(151, 270, 347), al dificultar enormemente la localización del nervio. Incluso hay quien, como WADE ⁽³⁴⁰⁾, excluye de sus series los bocios recurrentes, al estar en ellos aumentado el riesgo de lesión. En nuestra serie encontramos también datos que orientan en este sentido, con una tasa de morbilidad recurrencial doble en las reintervenciones que en la cirugía primaria. La falta de significación estadística la atribuimos al escaso número de reintervenciones que componen nuestro estudio; por ello pensamos que, con mayor número de pacientes con antecedentes de cirugía cervical previa, dichas diferencias probablemente se harían significativas.

6.2. COMPLICACIONES TARDÍAS

6.2.1. HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE

Nuestro índice de hipoparatiroidismo definitivo (7,1 %) se encuentra dentro de las cifras recogidas en la literatura para los gestos quirúrgicos bilaterales (73, 110, 130, 161, 238, 355)

A pesar de que también en la génesis del hipoparatiroidismo postoperatorio permanente hemos encontrado involucrados a los mismos factores favorecedores (tiempo de evolución y peso de la pieza operatoria), hemos de señalar en estos casos una mayor dependencia de la lesión directa de las glándulas paratiroides (un 44,2% de los hipoparatiroidismos definitivos sufrieron ablación quirúrgica de 2 ó más paratiroides, frente a sólo el 11,8% en los transitorios). Esta observación nos parece lógica, pues los fenómenos isquémicos señalados como factores etiológicos, y condicionados por el periodo evolutivo y el tamaño del bocio, tienen tiempo de recuperarse en los primeros meses del postoperatorio. Por tanto, cabe pensar que la persistencia de las manifestaciones clínicas o analíticas de hipoparatiroidismo en el seguimiento a largo plazo estén relacionadas con la lesión directa, y por tanto no recuperable, de las glándulas paratiroides, y no con los citados problemas isquémicos o de edema postoperatorio.

Los datos obtenidos en nuestros resultados orientan hacia una mayor probabilidad de morbilidad paratiroidea con el antecedente de cirugía cervical previa, (frecuencia 1,5 veces mayor tras las reintervenciones), coincidente con los informes unánimes de la literatura (24, 58, 151, 168, 204, 249, 260, 261, 270, 347). Al igual que en el hipoparatiroidismo transitorio, achacamos la falta de significación al bajo número de reintervenciones que componen nuestra casuística, y creemos que de aumentar su cantidad se revelaría dicha significación. Además, debemos señalar que el 75% de los hipoparatiroidismos aparecidos tras cirugía primaria se recuperan al cabo del primer año postoperatorio, mientras que la tasa de recuperación tras las reintervenciones sólo llega al 50%, lo cual nos reafirma en la menor influencia de los fenómenos isquémicos sobre el hipoparatiroidismo definitivo.

Nuestros resultados sugieren un importante valor predictivo de ciertas determinaciones analíticas postoperatorias en la discriminación entre hipoparatiroidismos transitorio y permanente. Así, cifras de calcemia total inferiores a 7 mg/dl, y/o de fósforo inorgánico superiores a 5 mg/dl durante el postoperatorio inmediato (hasta el 5º día) sugieren fuertemente que nos encontramos ante un hipoparatiroidismo permanente ($p < 0,0001$). El calcio iónico, con una relación más estrecha con las manifestaciones clínicas de hipoparatiroidismo, no presentó este valor discriminatorio, probablemente por el bajo número de pacientes en los que se ha realizado dicha determinación, que sólo se emplea de forma rutinaria en nuestro Hospital desde hace seis años.

En los controles analíticos realizados a largo plazo (un año) en los pacientes afectados de hipoparatiroidismo permanente, se observa una disminución de la calcemia total y un aumento de la fosforemia respecto a las cifras obtenidas al mes de la intervención. Este fenómeno lo atribuimos a la suspensión de la terapéutica con calcio y vitamina D₃, pues en estos pacientes suele producirse una “habituaación” a las cifras bajas de calcio con desaparición o disminución de los signos clínicos, permitiendo la retirada de dicho tratamiento. En nuestra serie figura una paciente con calcemias repetidas inferiores a 6,5 mg/dl, totalmente asintomática sin necesidad de tratamiento.

También debemos señalar que en los controles a más largo plazo, hemos observado la recuperación total de algunos casos considerados como hipoparatiroidismos permanentes; concretamente, cuatro pacientes (el 9,3% de todos los hipoparatiroidismos definitivos) con calcemias totales al año de la intervención inferiores a 7,5mg/dl y manifestaciones clínicas de hipocalcemia, estaban a los cinco años asintomáticos y con cifras de calcio total superiores a 8,5 mg/dl sin medicación sustitutiva, por lo que quizá deberían reconsiderarse los criterios de definición del hipoparatiroidismo definitivo.

Por último, indicar que también en el análisis preoperatorio la calcemia media de los pacientes que presentaron hipoparatiroidismo permanente fue significativamente inferior a la de los otros grupos, hecho éste para el que no tenemos otra explicación que la de tratarse de un simple hallazgo.

6.2.2. MORBILIDAD RECURRENCIAL

Nuestro índice de afectación recurrencial definitiva (parálisis uni o bilateral) a largo plazo alcanza el 3,16% del total de pacientes de la serie (19 casos). Esta cifra se encuentra dentro de los límites de lo publicado por diversos autores, cuya tasa de morbilidad recurrencial permanente oscila entre el 0,7 y el 11% (24, 37, 73, 110, 254).

Más de la mitad (56,5%) de nuestros pacientes con alteraciones del funcionalismo recurrencial en la laringoscopia realizada en el inmediato postoperatorio recuperaron la motilidad laríngea normal en el primer año tras la cirugía. Esta observación ya ha sido señalada anteriormente por otros autores, cifrándose el rango de recuperación de parálisis recurrencial entre el 25 y el 75%, según las series consultadas (33, 136, 149, 170, 250, 270, 344, 347). Incluso es frecuente la desaparición total de la disfonía a pesar de la falta de recuperación completa de la motilidad cordal, merced a mecanismos compensatorios de la otra cuerda. También hemos observado el caso contrario: pacientes con motilidad laríngea normal en el postoperatorio inmediato, que al cabo de algunos meses han desarrollado una parálisis recurrencial, probablemente por englobamiento del nervio en la fibrosis cicatrizal. Por todas estas razones, creemos obligado el uso sistemático del control laringoscópico a largo plazo en todos aquellos pacientes que presentaron alteraciones recurrenciales en el postoperatorio precoz, así como en aquellos en los que sobrevenga clínica disfónica a medio plazo (127).

Respecto a los factores de riesgo, aparte de los mismos señalados en la génesis de morbilidad recurrencial precoz, volvemos a destacar el papel de los antecedentes de cirugía cervical, con una frecuencia de parálisis doble que en las intervenciones primarias, aunque sin significación estadística por el escaso número de pacientes (sólo 28).

6.2.3. RECIDIVA

Nuestro índice global de recidivas (3,6%) desciende hasta el 3% cuando excluimos de la serie las neoplasias tiroideas. Esta tasa es de las más bajas recogidas en la literatura (2, 20, 28, 168, 339), hecho que probablemente esté en relación con el empleo casi sistemático en nuestro Servicio, especialmente en los últimos años, de la tiroidectomía total en el tratamiento de los BMNF, en detrimento de las técnicas subtotaes. Sin

embargo, también debemos señalar la brevedad del periodo de seguimiento (menos de 7 años por término medio), por lo que probablemente esta cifra sea engañosa y tengamos más recidivas a medida que aumente dicho periodo ⁽³³⁹⁾.

Mucho se ha publicado acerca de la utilidad o no de la terapia frenadora en la prevención de la recidiva tras el tratamiento quirúrgico del BMNF ^(11, 31, 113, 143, 248, 277, 311, 339, 349, 357). Sobre este punto, debemos señalar en primer lugar que no nos parece coherente el empleo de este tratamiento tras la realización de una tiroidectomía subtotal. Efectivamente, el objetivo de dicha técnica operatoria, aparte de una discutible y discutida reducción en la morbilidad recurrencial y paratiroidea (son múltiples los autores que no encuentran diferencias significativas a este respecto), es la conservación de un remanente tiroideo de un tamaño suficiente para evitar la opoterapia sustitutiva de por vida, de la que son subsidiarias las tiroidectomías totales. Por tanto, en estos casos lo que interesa es la potenciación del funcionalismo de dicho resto tiroideo, justo lo contrario de lo que consigue el tratamiento frenador. Por otra parte, y de no mantenerse de por vida (en cuyo caso no tendría ninguna ventaja sobre la tiroidectomía total), su hipotética protección cesaría al ser suspendido, y lo que es más, el aumento de los niveles de TSH tras su retirada para mantener un estado de eutiroidismo podría producir un “efecto rebote” y favorecer la producción de recidiva mediante un estímulo intenso del remanente tiroideo, por lo que son necesarios estudios muy prolongados en el tiempo para afirmar o desmentir la efectividad de este tratamiento. En este sentido, sólo el trabajo de ROJDMARK ⁽²⁷⁷⁾, con un periodo de seguimiento de los pacientes no inferior a 30 años, podría tomarse como una referencia válida de la utilidad de la opoterapia frenadora; en dicho artículo, el autor no encuentra diferencias significativas en el índice de recidiva entre los dos grupos.

Por todo ello, creemos que la terapia frenadora, caso de usarse, debe limitarse a aquellos BMNF en los que, por la distribución unilateral de los nódulos, pueda llevarse a cabo una hemitiroidectomía, quedando un amplio remanente tiroideo sometido al influjo de los mecanismos bociógenos. En este grupo de pacientes, nuestros resultados no han mostrado ninguna eficacia del tratamiento frenador en la prevención de la recidiva, motivo por el cual su utilización ha sido abandonada en nuestro Servicio.

Los datos obtenidos en nuestro estudio revelan una tasa de recidiva 2,5 veces superior en los pacientes sometidos a intervenciones no totales (hemitiroidectomías y tiroidectomías subtotales). Este hallazgo resulta lógico si pensamos que al abandonar tejido tiroideo en el campo operatorio, aunque sea macroscópicamente sano, los mecanismos

bociógenos, sobre los que no actúa la intervención quirúrgica, continúan teniendo un órgano “diana” sobre el que actuar, y por tanto se favorece la recidiva del bocio (o la aparición sobre el remanente tiroideo de una tiroidopatía diferente de la que motivó la intervención, como así se apunta en nuestros datos) en un plazo de tiempo más o menos largo. La ausencia (por escaso margen) de significación estadística encontrada en nuestros resultados pensamos que debe atribuirse al escaso número de recidivas que componen el estudio. El comentado trabajo de ROJDMARK ⁽²⁷⁷⁾ cifra la tasa de recidivas tras tiroidectomía subtotal en un 40-45% al cabo de 30 años. También nos parecen significativos trabajos como el de MICCOLI ⁽²¹²⁾ quien presenta un índice de recidiva nodular, detectada por ecografía, del 20% en los pacientes con terapia frenadora, y del 78% en los que no la siguieron, en tan sólo 3 años tras la intervención, lo que nos reafirma en el pensamiento de que la tiroidectomía subtotal es en muchas ocasiones un tratamiento insuficiente.

De acuerdo con nuestros resultados, ni la morbilidad recurrente a largo plazo ni el hipoparatiroidismo postoperatorio presentaron diferencias con significación estadística entre las tiroidectomías totales y las subtotales, lo cual, unido a la multicentricidad del proceso de bociogénesis (micronódulos presentes incluso en tejido tiroideo macroscópicamente normal), y a las dificultades técnicas que se plantean en una reintervención tiroidea, con el consiguiente aumento de morbilidad, hace que nos inclinemos por la tiroidectomía total como tratamiento de elección para el BMNF, excepción hecha de los bocios con nódulos unilaterales, que serían subsidiarios de hemitiroidectomía.

También hemos encontrado relación entre el tiempo transcurrido tras la intervención y la aparición de recidiva, especialmente en el grupo de pacientes sometidos a tiroidectomía total. La explicación que nosotros damos a este hecho es la siguiente: en las tiroidectomías totales siempre quedan nidos microscópicos de tejido tiroideo dependientes de la cara anterior traqueal. En ausencia de un tratamiento frenador, dichos restos tiroideos, estimulados por los niveles normales de TSH, se limitan a cumplir su función fisiológica, que es la producción de hormonas. De hecho, es frecuente tras la realización de una tiroidectomía total la detección en las gammagrafías postoperatorias de estos restos de tejido tiroideo, los cuales en raras ocasiones pueden incluso hacer innecesaria la terapia sustitutiva. Por ello, nosotros pensamos que no deben considerarse recidivas dichos restos tiroideos, y que sólo su crecimiento exagerado o la detección de nódulos mediante el estudio ecográfico ⁽³³⁹⁾ nos permitirían hablar con propiedad de una recidiva.

En los casos sometidos a tiroidectomías no totales, la influencia del tiempo transcurrido desde la intervención se entiende con más claridad, al permanecer el remanente tiroideo sometido durante más tiempo a la acción de los mecanismos bociógenos.

7. SÍNTESIS

Excepción hecha de las tiroidopatías autoinmunes (enfermedad de Graves-Base-dow y algunas formas de tiroiditis), los mecanismos etiopatogénicos reconocidos como involucrados en la bociogénesis y el proceso de nodulación son los mismos para todas las patologías tiroideas. El estímulo bociógeno, mediado por la TSH o por alguna de las sustancias recientemente implicadas en la patogenia del bocio (IGF-I, EGF...), inducen en el tejido tiroideo un proceso de hipertrofia e hiperplasia que se mantienen mientras persista la acción de dichas sustancias. El proceso de nodulación tiroidea es la consecuencia de los ciclos de hiperplasia e involución que se producen en la glándula como consecuencia de dicho estímulo, y de los fenómenos de necrosis y cicatrización secundarios al crecimiento desproporcionado del parénquima tiroideo respecto al soporte vascular.

Diversas observaciones en nuestro trabajo y en otros publicados con anterioridad en nuestro Servicio dan soporte a las teorías de la policlonalidad de los nódulos tiroideos formuladas por el grupo de investigadores suizos ^(28, 255, 256, 257, 319, 320, 321, 322, 33), según las cuales en el proceso de desarrollo y crecimiento de los bocios se ven involucradas clonas celulares distintas procedentes de “células madre” con diferencias genéticamente determinadas en su velocidad de replicación y actividad metabólica intrínseca. Una consecuencia de estas teorías, también sustentada por nuestras observaciones, es la posibilidad de que se desarrollen, simultánea o secuencialmente, nódulos tiroideos con distinto grado de captación gammagráfica en el seno de un mismo bocio: los bocios heteromultinodulares.

Los trabajos de diversos autores y los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan un concepto dinámico del proceso bocioso, con la aparición de nuevos nódulos a medida que aumenta el periodo de evolución de la tiroidopatía, así como de una autonomía de crecimiento y función de parte del parénquima tiroideo, que se hace independiente de la regulación ejercida por la TSH sobre el tejido tiroideo normal. Este tejido tiroideo autónomo se halla de forma dispersa por todo el parénquima tiroideo extranodular, y es el responsable del paso de algunos BMNF, sobre todo los de largo tiempo de evolución, a un estadio de hipertiroidismo subclínico, y la posterior transformación de éstos en BMNB.

Ahora bien, la policlonalidad que caracteriza a las tiroidopatías bociosas no es sólo internodular, sino también intranodular, de forma que en el interior de un mismo nódulo coexisten zonas de folículos hiperactivos con otros hipoactivos, y folículos con

alta velocidad de replicación junto a otros de baja actividad mitótica (28, 255, 256, 257, 319, 320, 321, 322, 323). Por tanto, no sería descabellado suponer que existe la posibilidad de que, por multiplicación preferencial de alguna de estas clonas celulares con mayor actividad intrínseca que las circundantes, se produjese en el seno de un BMNF la transformación de uno o varios nódulos hipofuncionantes en hiperactivos, o bien la aparición *de novo* de dichos nódulos hiperfuncionantes.

Enfocado desde este prisma el problema, el BMNF se convertiría no sólo en el nexo común de las tiroidopatías con nódulos no funcionantes (“nódulo frío solitario”, BMNF y BMNB), sino en el centro de gravedad de todas las tiroidopatías nodulares: NTFA únicos o múltiples (por aparición de autonomía funcional en uno o varios nódulos), y Síndrome de Marine-Lenhart (por aparición de autonomía funcional tanto en uno o varios nódulos como en el parénquima extranodular). De este modo, el BMNF sería la expresión gammagráfica de una patología tiroidea con múltiples evoluciones posibles.

CONCLUSIONES

1. El concepto de BMNF representa, más que una entidad nosológica independiente del resto de patologías tiroideas, una forma de expresión gammagráfica de un mismo proceso patogénico (bociogénesis-nodulación) que puede afectar a la totalidad o a parte del parénquima tiroideo; éste es un proceso evolutivo y cambiante, de modo que el BMNF se erige en el punto de contacto común con otras formas de tiroidopatías nodulares, con la posibilidad de transformarse unas en otras.

2. Nuestros resultados apoyan una concepción unitaria de los dos patrones gammagráficos más frecuentes en las áreas de endemia bociosa, el “nódulo frío solitario” y el BMNF, como dos momentos evolutivos de una misma enfermedad que muestra una elevada tendencia a afectar a todo el parénquima tiroideo. Por ello, al igual que otros autores, creemos más ajustado a la realidad el término “**nódulo frío dominante**” para denominar a aquellas tiroidopatías cuya imagen gammagráfica exprese un único nódulo hipofuncionante.

3. En el protocolo diagnóstico básico de los BMNF deben incluirse de forma conjunta la gammagrafía y la ecografía tiroideas como dos pruebas que se complementan en el estudio de la arquitectura ultraestructural de la glándula, dada la mayor sensibilidad de la ecografía respecto a la gammagrafía en la detección de la multinodularidad tiroidea.

Así mismo, cobra especial importancia la realización de un Estudio Funcional Tiroideo en el que se incluya la determinación de TSH, especialmente en los BMNF de largo periodo evolutivo, con objeto de detectar los casos de hipertiroidismo subclínico.

4. La falta de imágenes patognomónicas en las técnicas de diagnóstico por la imagen hace que el diagnóstico preoperatorio del cáncer de tiroides asentado sobre un BMNF se fundamente en los resultados de la PAAF. Sin embargo, su empleo de forma indiscriminada no ha aportado resultados positivos, por lo que creemos que esta prueba debe reservarse para aquellos casos que se acompañen de criterios clínicos, ecográficos o gammagráficos sospechosos de neoplasia.

5. El hipertiroidismo subclínico (niveles periféricos de hormonas tiroideas normales con TSH disminuída o suprimida) supone un estadio de transición entre los BMNF eutiroideos y los bocios multinodulares basedowificados (BMNB), en el que, aparte de la natural evolución hacia una situación de tirotoxicosis, se asocian manifestaciones clínicas compresivas, debido a su tamaño y a la frecuente migración mediastínica. Por tanto, la presencia de hipertiroidismo subclínico, cuya frecuencia aumenta con la edad de los pacientes y el tiempo de evolución del bocio, debe constituir una indicación formal de tratamiento quirúrgico.

6. La tiroidectomía total constituye una buena alternativa terapéutica frente a las tiroidectomías subtotales en los BMNF con indicación quirúrgica, pues a pesar de estar gravada con una tasa de morbilidad recurrencial levemente superior, disminuye el número de reintervenciones por recidiva, las cuales incrementan claramente el riesgo paratiroideo y recurrencial.

7. La aparición de hipoparatiroidismo postoperatorio no se ve suficientemente explicada por la lesión intraoperatoria de una o varias glándulas paratiroides, sino que en su génesis se hallan implicados otros factores, probablemente a través de un mecanismo de tipo isquémico. Por ello, creemos fundamental en la prevención de esta complicación la identificación de las glándulas paratiroides Y de sus suplencias vasculares, tanto arteriales como venosas, respetándolas en la medida de lo posible.

8. La opoterapia frenadora tras el tratamiento quirúrgico de los BMNF, encaminada a disminuir la frecuencia de recidivas postoperatorias, no ha mostrado ninguna utilidad, por lo cual creemos que no debe ser utilizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. AAGAARD J, BLICHERT-TOFT M, AXELSSON K et al. Spontaneous pituitary-thyroid function after surgical treatment of non toxic goiter. *Acta Chir. Scand.* 1984; 150: 123-7.
2. ABBES M, BOURGEON A, ETIENNE A et al. La chirurgie des goitres euthyroïdiens. *Ann. Chir.* 1974; 28: 735-42.
3. ABU ESHY SA, KHAN AR, KAHN GM et al. Thyroid malignancy in multinodular goitre and solitary nodule. *J. R. Coll. Surg. Edimb.* 1995; 40 (5): 310-2.
4. ABUSADA CHAHUAN R. Modificaciones de los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio en relación con las manifestaciones de hiperexcitabilidad neuromuscular tras cirugía tiroidea. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 1990.
5. ACKERMAN LV, ROSAI E. *Ackerman's surgical pathology.* 6ª edición. Saint Louis, Ed. Mosby Company. 1981; Vol. I: 330.
6. AGUILAR DIOSDADO M, ESCOBAR JIMENEZ F, NUÑEZ CARRIL J et al. Estudio de la hipocalcemia tras cirugía del tiroides por bocio no tóxico. *Rev. Clin. Esp.* 1986; 178: 155-7.
7. ALTAVILLA G, PASCALE M, NENCI I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol.* 1990; 34 (2): 251-6.
8. ALLO MD, THOMPSON NW. Rationale for the operative management of substernal goiters. *Surgery.* 1983; 94 (6): 969-77.
9. Ambrosi A, Pezzolla A, Barone G et al. Studio clinico della funzione residua e delle recidive in pazienti operati di tiroideomie parziali per struma nodulare eutiroideo. *Ann. Ital. Chir.* 1994; 65 (5): 543-7.
10. ANDERSON JB, WEBB AJ. Fine-needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 292-6.
11. ANDERSON PE, HURLEY PR, ROSSWICK P. Conservative treatment and long term prophylactic thyroxine in the prevention of recurrence of multinodular goiter. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990; 171 (4): 309-14.
12. ANDRE P, GANDON J, TROTOUX J. Les paralysies récurrentielles au cours de la chirurgie du corps thyroïde. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 1981; 98 (9): 443-5.

13. AUTELITANO F, SPAGNOLI LG, SANTEUSANIO G et al. Carcinoma occulto della tiroide: studio epidemiologico su materiale autoptico. *Ann. Ital. Chir.* 1990; 61 (2): 141-6.
14. AZAGRA JS, FREDERIC N, DEMEESTER-MIRKINE N et al. Valeur de l'échographie pour la mesure des volumes de la glande thyroïde et des ses lésions. *J. Radiol.* 1990; 71: 109-11.
15. BÄCKDAHL M, WALLIN G, LÖWHAGEN T et al. Citología de biopsia con aguja fina y análisis de DNA: su importancia para valorar y tratar pacientes con neoplasia tiroidea. *Clin. Quir. Nort. Am.* (ed. esp.). 1987; 2: 211-25.
16. BALAZS G, FABIAN E, LUKACS G et al. Rapid cytological diagnosis during thyroid surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1992; 18 (1): 1-6.
17. BANERJEE A, COOPER J. Nonsurgical treatment of multinodular nontoxic goitre. *Postgrad. Med. J.* 1995; 71 (841): 643.
18. BANNA P, CONSOLI A, SAGGIO A et al. I gozzi endotoracici. *Minerva Chir.* 1978; 33 (8): 463-76.
19. BANOVA K, CARRINGTON SA, LEVIS S et al. Determination of Replacement and Suppressive Doses of Thyroxine. *J. Int. Med. Res.* 1990; 18 (3): 210-8.
20. BARBIER J, KRAIMPS JL, SUDRE Y et al. Les récides nodulaires après chirurgie thyroïdienne en dehors du cancer. *Chirurgie.* 1985; 111: 119-23.
21. BARTALENA L, MARTINO E, VELLUZZI F et al. The lack of nocturnal serum thyrotropin surge in patients with nontoxic nodular goiter may predict the subsequent occurrence of hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73 (3): 604-8.
22. BASHIST B, ELLIS K, GOLD RP. Computed tomography of intrathoracic goiters. *AJR.* 1983; 140: 455-60.
23. BAYRAKTAR M, ERGIN M, BOYACIOGLU A et al. A preliminary report of Thyroglobulin release after Fine Needle Aspiration Biopsy of thyroid nodules. *J. Int. Med. Res.* 1990; 18 (3): 253-5.
24. BEAHRS OH, VANDERTOLL DJ. Complications of secondary surgery. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1963; 117: 535-9.

25. BECKERS C. Le rôle de l'iode dans la goitrogenèse. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 1988; 49: 298-301.
26. BELARDINIELLI L, GUALDI G, CERONI L et al. Comparison between computed tomography and magnetic resonance data and pathologic findings in substernal goiters. *Int. Surg.* 1995; 80 (1): 65-9.
27. BENZO GONZALEZ-NOVELLES M, PEREZ GALLARDO M, PALACIOS MATEOS JM et al. Bocios endotorácicos. *Hosp. Gen.* 1970; 10 (2): 246-58.
28. BERCHTOLD R, STUDER H, TEUSCHER J. Chirurgie actuelle du goitre. *Chirurgie.* 1983; 109 (3): 187-99.
29. BERENDES J, MIEHLKE A. Repair of the recurrent laryngeal nerve and phonation. *Int. Surg.* 1968; 49:319-29.
30. BERGHOUT A, WIERSINGA WM, SMITS NJ et al. Interrelationships between age, Thyroid volume, Thyroid nodularity, and Thyroid function in patients with Sporadic Nontoxic Goiter. *Am. J. Med.* 1990; 89: 602-8.
31. BERGLUND J, BONDESSON L, CHISTENSEN SB et al. Indications for thyroxine therapy after surgery for nontoxic benign goitre. *Acta Chir. Scand.* 1990; 156 (6): 433-8.
32. BLICHERT-TOFF M, EGEDORF J, CHRISTIANSEN C et al. Function of pituitary-thyroid axis after surgical treatment of nontoxic goitre. *Acta Med. Scand.* 1979; 206: 15-9.
33. BLOMSTEDT B, RYDMARK KE. Paralysis of the recurrent laryngeal nerve following thyroidectomy. *Acta Otol.* 1960; 52: 150-6.
34. BLONDEAU P, BROCARD M, RENE L. Les risques fonctionnels de la chirurgie thyroïdienne. Étude d'une série de 1000 interventions. II.- Le risque parathyroïdien. *Ann. Chir.* 1973; 27: 1121-30.
35. BLONDEAU Ph, DAOU RG, RENE L. Nosologie des hyperthyroïdies nodulaires. Place du syndrome de Marine-Lenhart. *Nouv. Presse Méd.* 1976; 5 (7): 411-4.
36. BLONDEAU Ph. Les goitres plongeants: problèmes diagnostiques et thérapeutiques (a propos d'une série personnelle de 585 interventions). *Bull. Acad. Natl. Med.* 1994; 178 (7): 1257-66.

37. BLONDEAU Ph. Rapports chirurgicaux du nerf récurrent et de l'artère thyroïdienne inférieure. *J. Chir.* 1971; 102: 397-414.
38. BOLK JH, BUSSEMAKER JK, ELTE JWF et al. Thyroid-stimulating immunoglobulins do not cause non-autonomous, autonomous, or toxic multinodular goitres. *Lancet.* 1979; 2: 61-3.
39. BOTELLA BOLORINOS JA, SANCHO RODRIGUEZ-FORNOS S, PALLAS REGUEIRA JA et al. Cáncer diferenciado de tiroides localmente invasivo. *Cir. Esp.* 1988; 44: 107-11.
40. BOUILLON R, MULS E, De MOOR P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1, 25-dihydroxy-vitamin D3. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51: 793-7.
41. BOUKIS MA, KOUTRAS DA, SOUVATZOGLOU A et al. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goitre. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 57: 859-62.
42. BRABANT G, RANFT U, OCRAN K et al. Thyrotropin: an episodically secreted hormone. *Acta Endocrinol. (Copenh.).* 1986; 112: 315-22.
43. BROOKS JR, STARNES HF, BROOKS DC et al. Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery.* 1988; 104: 940-6.
44. BROWN RS, POHL SL, JACKSON I et al. Do thyroid-stimulating immunoglobulins cause non-toxic and toxic multinodular goitre? *Lancet.* 1978; 1: 904-6.
45. BURGER HG, PATEL YC. Hormona liberadora de tirotrópina-TSH. En: BESSER GM, ed. *Clínica endocrinológica. El hipotálamo y la hipófisis (capítulo IV).* Barcelona: Salvat, 1978: 80-97.
46. BURNETT HF, MABRY ChD, WESTBROOK KC. Hypocalcemia after thyroidectomy: mechanism and management. *South. Med. J.* 1977; 70: 1045-8.
47. CADY B. Surgery of thyroid cancer. *World J. Surg.* 1981; 5: 3-14.
48. CALVO R, OBREGÓN MJ, RUIZ DE ONA C et al. Congenital hypothyroidism as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3, 5, 3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 889-99.

49. CAMPBELL W, SANTIAGO HE, PERZIN KH et al. The autonomous thyroid nodule: correlation of scan appearance and histopathology. *Radiology*. 1973; 107: 133-8.
50. CARDITELLO A. Thyroépathies nodulaires. Les résultats de 1300 interventions. *J. Chir. (París)* 1990; 127 (6): 330-3.
51. CELANI MF, MARIANI M, MARIANI G. On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid, thyroid nodules. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1990; 123: 603-8.
52. CLARK KC, MOFFAT FL, KETCHAM AS et al. Nonoperative techniques for tissue diagnosis in the management of thyroid nodules and goiters. *Semin. Surg. Oncol.* 1991; 7 (2): 76-80.
53. CLARK OH. Total thyroidectomy. The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann. Surg.* 1982; 196: 361-70.
54. CLARK OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J. Surg.* 1981; 5: 39-47.
55. COLTON T. Estadística en medicina. Ed. SALVAT. Barcelona, 1979.
56. COOPER JC, NAKIELNY R, TALBOT CH. The use of computed tomography in the evaluation of large multinodular goitres. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1991; 73 (1): 32-5.
57. COSTA MJ, SIDAWY MK. Follicular lesions of the Thyroid: Intraoperative Cytology. *Mod. Pathol.* 1989; 2 (5): 521-5.
58. COUGARD P, BARRY P, MELNICK W et al. Les risques fonctionnels des thyroïdectomies itératives pour goitre bénin. *Rev. Fr. Endocrinol.* 1985; 26: 523-9.
59. COUGARD P, VANET S, MATET P et al. Les goitres endothoraciques operes par cervico-sternotomie. A propos de 18 cas. *Chirurgie.* 1994; 120: 309-13.
60. Council of Biology Editors, ed. *Manual de estilo*. Barcelona: Salvat, 1987.
61. COURAUD L, HOUDELETTE P, DUMAS PJ et al. Les goitres chirurgicaux. Expérience de 500 cas récents. Intérêt des excérèses parenchymateuses "adaptées" dans les goitres nodulaires froids. *Chirurgie.* 1978; 104 (3): 209-13.

62. CRISTALLINI EG, BOLIS GB. Fine-needle aspiration biopsy in the preoperative diagnosis of solitary thyroid nodules. *Appl. Pathol.* 1989; 7 (3): 149-53.
63. CROYLE PH, OLDROYD JJ. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery. *Am. Surg.* 1978; 44: 559-63.
64. CRUMLEY RL. Repair of the recurrent laryngeal nerve. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 1990; 23: 553-63.
65. CHANG T, HONG C, CHANG S et al. Correlation between sonography and pathology in thyroid diseases. *J. Formosan Med. Assoc.* 1990; 89 (9): 777-83.
66. CHESTER E. Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 231-5.
67. DAHAN R, CAULIN C. Le choix du test statistique lors d'une étude clinique ou thérapeutique. *Presse Méd.* 1985; 14 (1): 35-37.
68. DAOU R. Les goîtres plongeants. *Chirurgie* 1991; 117: 43-8.
69. DE INZA G. Accidentes y complicaciones en la cirugía del tiroides. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 1991.
70. DE LA ORDEN P. Cirugía de los nódulos tiroideos de función autónoma (NTFA): Adenoma tóxico y bocio multinodular tóxico (enfermedad de Plummer). Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 1990.
71. De LEAN A, FERLAND L, DROVIN J et al. Modulation of pituitary thyrotrophin releasing hormone receptor levels by oestrogens and thyroid hormones. *Endocrinology.* 1977; 100: 1496-504.
72. De LOS SANTOS ET, KEYHANI-ROFAGHA S, CUNNINGHAM JJ et al. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. Comentario en: *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (7): 1376-7.
73. De ROY van ZUIDEWIJN DB, SONGUN I, KIEVIT J et al. Complications of thyroid surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 1995; 2 (1): 56-60.
74. DELANGE F. Les troubles dus a la déficience iodée. *Acta Cli.. Belg.* 1990; 45 (6): 394-411.

75. DEMARD F, SANTINI J, PEPINO JM. La thyroïdectomie subtotale pour goitre multi-nodulaire. A propos de 223 cas. *Ann. Chir.* 1988; 422: 735-41.
76. DEVESA SS, SILVERMAN DT, YOUNG JL et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. *JNCI.* 1987; 79: 701-70.
77. DI GESU G. Lípocalcemia dopo tiroidectomia. Aspetti patogenetici e clinici. *Minerva Med.* 1987; 78: 393-8.
78. DIACINTI D, SALABE GB, OLIVIERI A et al. Efficacia della terapia con L-tiroxina (L-T4) sul volume della tiroide e dei noduli in pazienti con gozzo nodulare eutiroideo (GNE). *Minerva Med.* 1992; 83 (11): 745-51.
79. DOMINGUEZ GARCIA M, MOLINA GARCIA M, CISNEROS GARCES GJ et al. Bocio nodular. Análisis de nuestra serie. *Rev. Quir. Esp.* 1983; 10: 133-7.
80. DREXHAGE HA, MOOIJ P, WILDERS-TRUSCHNIG MM. Thyroid Growth Stimulating Immunoglobulins in sporadic and endemic colloid goitre. *Thyroidol. Clin. Exp.* 1990; 2 (3): 99-105.
81. DUH QY, CLARK OH. Growth factors for thyroid neoplasms. *Prog. Surg.* 1988; 19: 205-22.
82. DULAC JP, SOUSTELLE J, BOUCHET A. Traitement chirurgical de l'adénome thyroïdien toxique. A propos de 630 cas. *Lyon Chir.* 1983; 79 (3): 161-6.
83. DURHAM CF, HARRISON TS. The surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. *Srg. Gynecol. Obstet.* 1964; 118: 38-44.
84. DWORKIN HJ, MEIER DA, KAPLAN M. Advances in the management of patients with thyroid disease. *Semin. Nucl. Med.* 1995; 25 (3): 205-20.
85. EDIS AJ, AYALA LA, EGDAHL RH, eds. Cirugía del tiroides. En: *Manual de cirugía endocrina.* Barcelona: Jims, 1978: 59-122.
86. EDIS AJ. Prevención y tratamiento de las complicaciones asociadas con cirugía tiroidea y paratiroidea. *Clin. Quir. North Am.* (ed. esp.). 1979; 59: 83-92.
87. ELTE JW, BUSSEMAKER JK, HAAK A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad. Med. J.* 1990; 66 (773): 186-90.

88. EMRICH D, BÄHRE M. Autonomy in euthyroid goitre: maladaptation to iodine deficiency. *Clin. Endocrinol.* 1978; 8: 257-65.
89. EMRICH D. La terapia medicamentosa degli strumi eutiroidei. *Minerva Med.* 1981; 72: 489-95.
90. ENGEL U, ZORNIG C. Die Notwendigkeit der intraoperativen Darstellung des kontralateralen Lappens bei "Struma uninodosa". *Chirurg.* 1990; 61 (6): 454-6.
91. ENGUIX A, RIANO I, LARRUBIA O et al. Eficacia de la yodoprofilaxis en la prevención del bocio endémico en el área sudoeste de Asturias. *An. Med. Interna.* 1995; 12 (4): 182-6.
92. ESTEBAN GRAU E. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides (Tesis Doctoral). Universidad de Zaragoza. 1990.
93. EZAKI H, USHIO H, HARADA Y et al. Recurrent laryngeal nerve anastomosis following thyroid surgery. *World J. Surg.* 1982; 6: 342-6.
94. FALCHERO F, LODO N, CANANZI C et al. La terapia chirurgica del gozzo multinodulare normofuncionante: la nostra esperienza. *Ann. Ital. Chir.* 1990; 51 (4): 399-403.
95. FERNANDEZ-CRUZ L, VILARDELL E. Transplante de paratiroides. *Med. Clin. (Barc.)*. 1984; 82: 731-6.
96. FIEBER S, COHN JD, BASTIDES J et al. Superior vein cava obstruction secondary to retrosternal goiter. *J. Med. Soc. N. J.* 1982; 79 (2): 100-5.
97. FOSTER RS Jr. Morbidity and mortality after thyroidectomy. *Surg. Ginecol. Obstet.* 1978; 146: 423-9.
98. FOZ M, SANMARTI A. Hipertiroidismo. *Medicine (Madrid)*. 1989; 5 (35): 1396-405.
99. FRANCESCHI S, TALAMINI R, FASSINA A et al. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori* 1990; 76 (4): 331-8.
100. FRANCOMANO F, DE REMIGIS PL, ROSSI M et al. L'adenoma autonomo della tiroide. *Minerva Med.* 1986; 77 (7-8): 215-22.

101. FRANKLYN JA, DAYKIN J, YOUNG J et al. Fine needle aspiration cytology in diffuse or multinodular goitre compared with solitary thyroid nodules. *BMJ*. 1993; 307: 240.
102. GAITAN E, NELSON NC, POOLE GV. Endemic goiter and Endemic Thyroid Disorders. *World J. Surg.* 1991; 15 (2): 205-15.
103. GAITAN E. Bocio endémico. En: PATIÑO JF, ed. Bocio y cáncer de tiroides. Bogotá: Fed. Panam. Asoc. Fac. Med., 1976: 81-102.
104. GAITAN E. Goitrogens in food and water. *Annu. Rev. Nutr.* 1990; 10: 21-39.
105. GALLICK HL, LUCAS CE, LEDGERWOOD AM et al. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation. *Circ. Shock*. 1987; 21: 111-9.
106. GAMSU G, STARK D, WEBB VR et al. Magnetic resonance images of benign mediastinal masses. *Radiology*. 1984; 151 (3): 709-13.
107. GARCIA ALMANSA A, ALONSO RODRIGUEZ C, SEGURA GALINDO A et al. Tumores del tiroides. *Medicine (Madrid)*. 1981; 3 (16): 67-74.
108. GARCIA CIRAC A. Nódulo frío y solitario de la glándula tiroides. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 1988.
109. GARCIA POMAR D. Medicina Nuclear intervencionista: Experiencia en nódulos tiroideos autónomos. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 1987.
110. GARDINER KR, RUSSELL CF. Thyroidectomy for large multinodular colloid goitre. *J. R. Coll. Surg. Edimb.* 1995; 40 (6): 367-70.
111. GARNIER H, BACOURT F, BOUCAUT Ph et al. Traitement chirurgical des goitres nodulaires toxiques. *Chirurgie*. 1978; 104 (7): 727-31.
112. GARTNER R. Thyroxine treatment of benign goiter. *Acta Med. Austriaca*. 1994; 21 (2): 44-7.
113. GEERDSEN JP, FOLUND L. Recurrence of nontoxic goiter with and without post-operative thyroxine medication. *Clin. Endocrinol.* 1984; 21: 529-33.

114. GEORGIADIS NJ, LEOUTSAKOS BG, KATSAS AG. The association of thyroid cancer and hyperthyroidism. *Int. Surg.* 1971; 55: 27-32.
115. GERBER H, PETER H, BACHONEIR C et al. Progressive recruitment of follicular cells with graded secretory responsiveness during stimulation of the thyroid gland by thyrotropin. *Endocrinology.* 1987; 120: 91-6.
116. GERBER H, PETER HJ, RAMELLI F et al. Autonomie und Heterogenität der Follikel in der euthyreoten und hyperthyreoten menschlichen Knotenstruma: die Lösung alter Ratsel?. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1983; 113 (34): 1178-87.
117. GHARIB H, MEREDITH JAMES E, CHARBONEAU W et al. Suppressive therapy with levotiroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 70-5.
118. GHARIB H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69 (1):44-9.
119. GIRLING JA, MURLEY RS. Parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Br. Med. J.* 1963; 2: 1323-5.
120. GIUA R, CAPPATO S, QUIDACIOLU F. I gozzi mediastinici. Contributo clinico casistico. *Minerva Chir.* 1990; 45 (11): 827-30.
121. GOLLWITZER M, MATTES P, NAGEL B. Restitution of the recurrent laryngeal nerve paralysis in thyroid surgery. *Med. Welt.* 1982; 33: 172-4.
122. GONZALEZ GONZALEZ M, MARTINEZ DIEZ M, GARCIA GIL FA et al. Tiroidectomía total izquierda más enucleación-resección de un nódulo derecho. *VRC.* 1986; 3: 9-12.
123. GONZALEZ GONZALEZ M, SERAL IÑIGO F, eds. Patología quirúrgica de los hipertiroidismos. En: *Lecciones de Patología Quirúrgica: Cráneo, Columna vertebral, Cara y Cuello.* Zaragoza: Pórtico, 1977: 515-8.
124. GONZALEZ GONZALEZ M. Aspectos quirúrgicos de las tiroidopatías. Zaragoza (Discurso Real Academia de Medicina). 1974.
125. GONZALEZ M, JIMENEZ A, GARCIA GIL A et al. Nuestra experiencia en el tratamiento del cáncer de tiroides. *Cir. Esp.* 1979; 33: 1-16.

126. GONZALEZ M, JIMENEZ A, SANZ MP et al. Corrélation clinique, gammagraphique, macroscopique et microscopique dans la chirurgie de la glande thyroïde. *Lyon Chir.* 1980; 76 (2):111-4.
127. GONZALEZ MORAN JM, GARCIA GIL A, JIMENEZ BERNADO A et al. ¿Es necesaria la laringoscopia indirecta como paso previo a toda tiroidectomía? *Cir. Esp.* 1988; 43 (5): 732-8.
128. GOODING G. Ultrasonografía del cuello con escala de grises. *JAMA (ed. esp.)*. 1980; 6: 424-7.
129. GORETZKI PE, WAHL RA, BRANSCHEID D et al. Indication for operation of patients with autonomously functioning thyroid tissue in endemic goiter areas. *World J. Surg.* 1985; 9 (1): 149-55.
130. GOULLAT C, BOUCHET A, SOUSTELLE J. Le risque parathyroïdien dans la chirurgie du corps thyroïde. *J. Chir. (Paris)*. 1979; 116: 502-12.
131. GOULD EA, HIRSCH E, BRECKER AI. Complications arising in the course of thyroidectomy. *Arch. Surg.* 1965; 90: 81-5.
132. GREENSPAN FS. The problem of the nodular goiter. *med. Clin. North. Am.* 1991; 75 (1): 195-209.
133. GREENSPAN SL, KLIBANSKI A, SCHOENFELD D et al. Pulsatile secretion of thyrotropin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 661-8.
134. GRIFFITHS NJ, MURLEY RS, GULIN R et al. Thyroid function following partial thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 1974; 61: 626-32.
135. GRISOLI J, CODACCIONI JL, LEBREUIL G. Goitres ectopiques. *Encycl. Med.-Chir. Paris*, 1975: Glandes endocrines 10007, A 40.
136. GUERRIER Y. *Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale. Cou et cavité buccale. La chirurgie du corps thyroïde. Tome 4. Chap. 3. Ed. Masson. Paris.* 1980: 125-6.
137. HAMBURGER JI, HAMBURGER SW. Diagnosis and management of large toxic multinodular goiters. *J. Nucl. Med.* 1985; 26: 888-92.

138. HARACH HR, SOTO MS, ZUSMAN SB et al. Parenchymatous Thyroid Nodules: a histocytological study of 31 cases from a goitrous area. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45: 25-9.
139. HARACH HR. Usefulness of Fine Needle Aspiration of the Thyroid in an endemic goiter region. *Acta Cytol.* 1989; 33 (1): 31-5.
140. HARNESS JK, FUNG L, THOMPSON NW et al. Total thyroidectomy: Complications and technique. *World J. Surg.* 1986; 10: 781-6.
141. HAWKINS CARRANZA F. Nódulos tiroideos: su diagnóstico. *Tiempos médicos.* 1988; 380: 35-42.
142. HEGEDÜS L, HANSEN JM, KNUDSEN N et al. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *Br. Med. J.* 1987; 297: 661-2.
143. HEGEDÜS L, HANSEN JM, VEIERGANG D et al. Does prophylactic thyroxine treatment after operation for non-toxic goiter influence thyroid size? *Br. Med. J.* 1987; 294: 801-3.
144. HERMANS J. Techniques for thyroid imaging. *Ann. Endocrinol. Paris.* 1995; 56 (5): 495-506.
145. HEYAT J. Expérience personnelle de 522 thyroidectomies. *Chirurgie.* 1979; 105: 635-41.
146. HILDEBRANDT JD, HALMI NS. Intrathyroidally generated iodide: the role of transport in its utilization. *Endocrinology.* 1981; 108: 842-9.
147. HINTZE G, EMRICH D, KÖBBERLING J et al. Treatment of Endemic Goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. *Eur. J. Clin. Invest.* 1989; 19 (6): 527-34.
148. HIRNING T, ZUNA I, SCHLAPS D et al. Quantification and classification of echographic findings in the thyroid gland by computerized B-mode texture analysis. *Eur. J. Radiol.* 1989; 9 (4): 244-7.
149. HOCKAUF H, SAILER R. Postoperative recurrent nerve palsy. *Head Neck Surgery.* 1982; 4: 380-4.

150. HOLT GR, Mc MURRY GT, JOSEPH DJ. Recurrent laryngeal nerve injury following thyroid operations. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1977; 144: 567-70.
151. HORCH R, DAHL HD, JAEGER K et al. The incidence of recurrent laryngeal nerve paralysis following thyroid surgery. *Zentrabl. Chir.* 1989; 114: 577-82.
152. HORST W, Rösler h, schneider c et al. Three hundred six cases of toxic adenoma: clinical aspects, findings on radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology; results of ¹³¹I and surgical treatment. *J. Nucl. Med.* 1967; 8: 515-28.
153. HUBBERT JP, KIERNAN PD, BEAHR OH et al. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Arch. Surg.* 1980; 115: 394-8.
154. HUBINOIS PH, MOGENET M, REYNER J. Les goitres hétéromultinodulaires. Étude clinique. *Traitement. ouv. Presse Méd.* 1982; 11 (12): 923-6.
155. HUYSMANS DA, De HAAS MM, Van den BROEZ WJ et al. Magnetic resonance imaging for volume estimation of large multinodular goitres: a comparison with scintigraphy. *Br. J. Radiol.* 1994; 67: 519-23.
156. HUYSMANS DA, HERMUS AR, CORSTENS FH et al. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann. Intern. med.* 1994; 121 (10): 757-62.
157. INGBAR SH. Autorregulación de la función tiroidea. En: WERNER SC, INGBAR SH, ed. *El tiroides. Conocimientos básicos y clínica.* Barcelona. Salvat, 1977: 85-7.
158. JACOBS JK, ALAND JW, BALLINGER IF. Total thyroidectomy: a review of 213 patients. *Ann. Surg.* 1983; 197: 542-9.
159. KAHKY MP, WEBER RS. Complicaciones de la cirugía del tiroides y de las glándulas paratiroides. *Surg. Clin. North. Am.* (ed. esp.). 1993; 2: 335-50.
160. KALRA M, KHANNA SK. Surgical significance of non-toxic iodine-avid goitre. *Br. J. Surg.* 1989; 76 (4): 392-4.
161. KARLAN MS, CATZ B, DUNKELMAN D. A safe technique for thyroidectomy with complete nerve dissection and parathyroid preservation. *Head Neck Surg.* 1984; 6: 1014-9.
162. KATZ AD, BRONSON D. Total thyroidectomy. The indications and results of 630 cases. *Am. J. Surg.* 1978; 136: 450-4.

163. KAY TWH, D'EMDEN MC, ANDREWS JT et al. Treatment of non-toxic multinodular goitre with radioactive iodine. *Am. J. Med.* 1987; 84: 19-22.
164. KENDAL CH. Fine needle aspiration of thyroid nodules: three years' experience. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42 (1): 23-7.
165. KOH KB, CHANG KW. Carcinoma in multinodular goitre. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 266-7.
166. KOPP P, KIMURA ET, AESCHIMANN S et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79 (1): 134-9.
167. KRAIEM Z, GLASER B, YIGLA M et al. Toxic multinodular goiter: a variant of autoimmune hyperthyroidism. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1987; 65 (4): 659-63.
168. KRAIMPS JL, MARECHAUD R, GINESTE D et al. Analysis and prevention of recurrent goiter. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993; 176 (4): 319-22.
169. KRISTENSEN HL, VADSTRUP S, KNUDSEN N et al. Development of hyperthyroidism in nodular goiter and thyroid malignancies in an area of relatively low iodine intake. *J. Endocrinol. Invest.* 1995; 18 (1): 41-3.
170. KULL C, BREU M, HOFFMAN M et al. Paralysis of the recurrent laryngeal nerve following strumectomy in late follow-up. *Helv. Chir. Acta.* 1989; 55: 545-8.
171. KURIHARA H, TAKAHASHI M. Safety of operation and indications for total thyroidectomy. *Operation.* 1981; 35: 1077-8.
172. La GAMMA A, LETOQUART JP, KUNIN N et al. Facteurs predictifs de recidive nodulaire après thyroïdectomie pour goitre. *J. Chir. Paris.* 1994; 131 (2): 66-72.
173. La ROSA GL, BELFIORE A, GIUFFRIDA D et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer.* 1991; 67 (8): 2137-41.
174. LAMATA HERNANDEZ F. Bocios cervicomediaísticos. Aportación al estudio y tratamiento de los bocios cervicales con crecimiento intratorácico. A propósito de 210 observaciones. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 1987.

175. LAMATA HERNANDEZ R. Epidemiología, clínica y diagnóstico de las tiroidopatías quirúrgicas. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 1992.
176. LAMBERG BA, GORDIN A, VIHARKOSKI M et al. Long Acting Thyroid Stimulator (LATS) in toxic nodular goiter, toxic adenoma and Graves' disease. *Acta Endocr.* 1969; 62 (2): 199-209.
177. LAMOTTE M. Estadística biológica. Principios fundamentales, 5 b. Ed. Toray-Masson, Barcelona, 1976.
178. LANGE MJ. Morbidity and mortality in thyroidectomy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1961; 54: 871-3.
179. LARCOS G. Tracheo-oesophageal compression due to rapid thyroid enlargement after radioiodine treatment. *Med. J. Aust.* 1995; 163 (3): 167-8.
180. LARSEN PR, INGBAR SH. Diagnosis and management of a thyroid nodule. En: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams, Textbook of Endocrinology* (8th ed.). Philadelphia: WB Saunders 1992; 470-5.
181. LARSEN PR. Triiodothyronine: review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. *Metabolism.* 1972; 21: 1073-92.
182. LATAPIE JL, LEFORT G. Les goitres simples. *Encycl. Méd. Chir. Paris*, 1989: Glandes endocrines, 10007 A-10.
183. LÉGER AF. Structure et physiologie thyroïdienne. -Editions Techniques- *Encycl. Méd. Chir. Paris*, 1991: Endocrinologie-Nutrition, 10002 B-10.
184. LESAVOY MA, NORBERG HP, KAPLAN EL. Substernal goiter with superior vena caval obstruction. *Surgery.* 1975; 77 (2): 325-9.
185. LINAZASORO JM. Transtornos enzimáticos del tiroides en la patogenia del bocio. *Hosp. Gen.* 1965; 5 (4): 468-76.
186. LIU Q, CASTELLI M, GATTUSO P et al. Simultaneous fine-needle aspiration and core-needle biopsy of thyroid nodules. *Am. Surg.* 1995; 61 (7): 628-33.
187. LOPEZ CILLERO P, BENITO LORENZO E, VARO PEREZ E et al. Reintervenciones en cirugía tiroidea por cáncer: factores determinantes y morbilidad. *Cir. Esp.* 1989; 45: 823-30.

188. LORE JM. Practical anatomical considerations in thyroid tumor surgery. Arch. Otolaryngol. 1983; 109: 568.
189. LÖWHAGEN T, WILLEMS J, LUNNELL G et al. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. World J. Surg. 1981; 5: 61-73.
190. LUCAROTTI ME, HOLL-ALLEN RTJ. Recurrent laryngeal nerve palsy associated with thyroiditis. Br. J. Surg. 1988; 75: 1041-2.
191. LUCAS A, LLATJOS M, SALINAS I et al. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. Eur. J. Endocrinol. 1995; 132 (6): 677-80.
192. luton jp, vidal-trecañ g, guilhaume b et al. Les hyperthyroïdies. Étude thérapeutique. Encycl. M^{ed}. Chir. Paris, 1984: Glandes-Nutrition, 10003 A-40.
193. LLATJOS SANUY M, LUCAS MARTIN A. La citología por punción con aguja fina en el diagnóstico de las tiroidopatías. Medicine (Madrid). 1989; 5 (35): 1406-11.
194. LLOVERAS G. Bocio. Revisión y actualización patogénica. Rev. Inform. Med. Ter. 1967; 42 (1): 7-17.
195. MACKENZIE CF. Comentario en: SHAHA AR, BURNETT C, ALFONSO A et al. Goiters and airway problems. Am. J. Surg. 1989; 158: 378-81.
196. MAIORANO E, AMBROSI A, GIORGINO R et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in multinodular goiters: a possible pathogenetic factor. Pathol. Res. Pract. 1994; 190 (11): 1012-6.
197. MANDEL SJ, BRENT GA, LARSEN PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. ann. Intern. Med. 1993; 119 (6): 492-502.
198. MARAÑÓN CABELLO A, ESCORIAL C, RAYO R et al. Bocio simple. Pathos. 1980; 3: 105-8.
199. MARAÑÓN CABELLO A, GONZALEZ SARMIENTO E. Técnicas de exploración. Pathos. 1980; 3: 19-34.
200. MARAÑÓN G. Manual de diagnóstico etiológico. 12^a edición. Espasa-Calpe. Madrid, 1974.

201. MARINE D. Etiology and prevention of simple goitre. *Medicine*. 1924; 3: 453-9.
202. MARONGIU G, DETTORI G, MADEDDU G et al. Il nervo ricorrente in chirurgia tiroidea. Rilievi anatomico-chirurgici. *Minerva Chir*. 1981; 36: 1165-74.
203. MARONGIU G, DETTORI G, MADEDDU G et al. Studio dei rapporti fra nervo ricorrente ed arteria tiroidea inferiore. *Chir. Ital*. 1981; 33: 76-85.
204. MARTENSSON H, TERINS J. Recurrent Laryngeal Nerve Palsy in Thyroid Gland Surgery Related to Operations and Nerves at Risk. *Arch. Surg*. 1985; 120: 475-7.
205. MASUDA H, SUGENOYA A, KOBAYASHI S et al. Epidermal growth factor receptor on human thyroid neoplasms. *World J. Surg*. 1988; 12: 616-22.
206. MAVILIA C, VALLIN E, FREDIANI U et al. Intrathyroidal Lymphocytes from nontoxic multinodular goiter: no evidence for production of thyroid stimulating antibodies. *Autoimmunity*. 1990; 6 (4): 239-48.
207. MAZZAFERRI EL. Papillari and follicular thyroid cancer: a selective approach to diagnosis and treatment. *Ann. Rev. Med*. 1982; 32: 73-91.
208. McTIERNAN AM, WEISS NS, DALING JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to previous exposure to radiation therapy and history of thyroid disease. *JNCI*. 1984; 73: 575-81.
209. MELLIERE D, SCATTOLINI G, GERMAIN V et al. Evolution de 300 hyperthyroïdies opérées dont 40 cardiomyrôses. *Nou. Presse Med*. 1980; 9 (31): 2121-4.
210. MIANI S, MATTIOLI A, MARCONATO R et al. Il gozzo cervico-mediastinico. *Minerva Med*. 1989; 80 (6): 565-70.
211. MIANI S, MORBIDELLI A, BONESCHI M et al. Tattica chirurgica nel trattamento della patologia nodulare tiroidea. *Minerva Med*. 1989; 80 (9): 977-82.
212. MICCOLI P, ANTONELLI A, IACCONI P et al. Prospective, randomized, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year of follow-up. *Surgery*. 1993; 114 (6): 1097-102.
213. MILTON JS, TSOKOS JO. Estadística para biología y ciencias de la salud. ED. Interamericana. McGraw-Hill Madrid, 1989.

214. MILLER JM, BLOCK MA. Functional autonomy in multinodular goiter. *JAMA*. 1970; 214 (3): 535-9.
215. MILLER JM, HAMBURGER JI. The thyroid scintigram. I. The hot nodule. *Radio-logy*. 1965; 84 (1): 66-73.
216. MILLER JM. Plummer's Disease. *Med. Clin. North. Am.* 1975; 59 (5): 1203-16.
217. MINUTO F, BARRECA A, DEL MONTE P et al. Immunoreactive Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-I-Binding Protein content in human thyroid tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68 (3): 621-6.
218. MIRADA A. Bociogénesis. *Med. Clin. (Barc.)*. 1972; 58: 154-60.
219. MOLINS L, CAÑADELL AM, RODRIGUEZ-MENDEZ F et al. Punción-aspiración con aguja fina de los nódulos solitarios. Evaluación a los cinco años. *Med. Clin. (Barc.)* 1987; 89: 401-4.
220. MONDESERT C, VIAL P, SOUSTELLE J et al. Le goitre a développement thoracique. 204 interventions. *Lyon Chir.* 1981; 77 (4): 217-22.
221. MORENO ESTEBAN B, RODRIGUEZ POYO-GUERRERO P. Fisiología del tiroides. *Medicine (Madrid)*. 1981; 3 (16): 1069-75.
222. MORENO ESTEBAN B, SOLER MANO J, BELIO BLASCO C et al. Otros tipos de hipertiroidismo. *Medicine (Madrid)*. 1981; 3 (16): 1069-75.
223. MORITA T, TAMAI H, OHSHIMA A et al. Changes in Serum Thyroid Hormone, Thyrotropin and Thyroglobulin concentrations during Thyroxine Therapy in patients with Solitary Thyroid Nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69 (2): 227-30.
224. MORNEX R, ORGIAZZI JJ. Hyperthyroidism. En: DE VISSCHER M (ed). *The thyroid gland*. New York: Raven Press, 1980.
225. MORTIMER CH, BESSER GM, GOLDIE DJ et al. The TSH, FSH and prolactin responses to continuous infusions of TRH and the effects of oestrogen administration in normal males. *Clin. Endocrinol.* 1974; 3: 97-103.
226. MOSEKILDE L, CHRISTENSEN MS. Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: interrelationships between serum parathyroid hormone, calcium-phosphorus metabolism and thyroid function. *Acta Endocrinol.* 1977; 84: 566-75.

227. MOSKOWITZ C, DUTCHER JP, WIERNIK PH. Association of Thyroid Disease with Acute Leukemia. *Am. J. Hematology* 1992; 39: 102-7.
228. MOULD RF. Introducción a la estadística médica. ED. EUNSA Pamplona, 1979.
229. NEWMAN E, SHAHA AR. Substernal goiter. *J. Surg. Oncol.* 1995; 60 (3): 207-12.
230. NIES C, SITTE H, ZIELKE A et al. Parathyroid function following ligation of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 1994; 81 (12): 1757-9.
231. NUMANCIA M. Concepto, clasificación, indicaciones, técnica y resultados de la cirugía tiroidea. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza, 1988.
232. NYGAARD B, FABER J, HEGEDUS L et al. I131 treatment of nodular non-toxic goitre. *Eur. J. Endocrinol.* 1996; 134 (1): 15-20.
233. NYGAARD B, FABER J, VEJE A et al. Appearance of Graves'-like disease after radioiodine therapy for toxic as well as non-toxic multinodular goitre. *Clin. Endocrinol. Oxf.* 1995; 43 (1): 129-30.
234. NYGAARD B, HEGEDUS L, GERVIL M et al. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* 1993; 307: 828-32.
235. ORTIZ BJ, ARGUESO MJ, GALVAN FR et al. Estudios gammagráficos y Resonancia Nuclear Magnética en el diagnóstico del cáncer de tiroides. *Rev. Clín. Esp.* 1988; 182: 213-9.
236. PACINI F, FONTANELLI M, FUGAZZOLA L et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78 (4): 826-9.
237. PAGGI A, PAU LA, AMENDOLEA MA et al. Autoanticorpi antitiroidei e gozzo endemico. *Medicina Firenze.* 1990; 10 (2): 134-6.
238. PAINEAU J, HINGRAT JY, LEHUR PA et al. Le risque parathyroïdien dans la chirurgie thyroïdienne. Valeur de la réimplantation parathyroïdienne. *J. Chir. (Paris).* 1984; 121: 25-32.

239. PAINEAU J, HINGRAT JY, LEHUR PA et al. Voix, nerfs larynges et chirurgie thyroïdienne. Etude anatomique et clinique. Resultats a propos d'une serie homogene de 378 interventions. *J. Chir. (Paris)*. 1983; 120: 367-72.
240. PALACIOS MATEOS JM. Tratamiento de los hiper e hipotiroidismos. *Medicine (Madrid)*. 1979; 2 (21): 1364-72.
241. PARDELL H, COBO E, CANELA J. Manual de bioestadística. Ed. Masson, Barcelona, 1986.
242. PATIÑO JF, ed. Bocio nodular y nódulos tiroideos. En: Bocio y cáncer de tiroides. Bogotá: Fed. Panam. Asoc. Fac. Med., 1976: 103-54.
243. PATIÑO JF. Anatomía quirúrgica y desarrollo de la glándula tiroides. En: Bocio y cáncer de tiroides. Bogotá: Fed. Panam. Asoc. Fac. Med., 1976: 41-60.
244. PATO I, MORENO B. Hipertiroidismos: Enfermedad de Graves-Basedow, adenoma tiroideo tóxico, otros tipos de hipertiroidismo. *Medicine (Madrid)*. 1985; 4 (35): 1444-56.
245. PECH A, CANNONI M, APPAIX M et al. La chirurgie du goitre multinodulaire. *J. Fr. ORL*. 1979; 28: 629-34.
246. PEDERSON WC, JOHNSON CL, GASKILL HV III et al. Operative management of thyroid disease. Technical considerations in a Residency Training Program. *Am. J. Surg.* 1984; 148: 350-2.
247. PEDINIELLI L, MAILLET B, CARABALONA B. Les goitres plongeants. Étude d'une série de 34 cas. *J. Chir. (Paris)*. 1981; 118 (5): 301-5.
248. PEERSON CPA, JOHANSSON H, WESTERMARK K et al. Nodular goiter. Is thyroxine medication of any value? *World J. Surg.* 1982; 6: 391-6.
249. PEIX JL, TCHATIRIAN E, MASSARD JL et al. Les réinterventions thyroïdiennes. Complications et séquelles. A propose de 65 observations. *Lyon Chir.* 1990; 86 (5): 373-5.
250. PEIX JL, ZABOT JM. Complications et séquelles de la chirurgie thyroïdienne. *Presse Med.* 1988; 17: 1749-53.

251. PELIZZO MR, TONIATO A, BERNANTE P et al. Técnica e risultati della tiroidectomia totale nella terapia del carcinoma della tiroide. *Chirurgia*. 1988; 1: 229-34.
252. PERAL MARTINEZ Y. Introducción: Anatomía, Histología, Embriología y Fisiología del Tiroides. *Pathos*. 1980; 1 (3): 12-18.
253. PEREZ C, SCRIMSHAW NS, MUÑOZ SA. Técnica de las encuestas sobre bocio endémico. Monograph series WHO. Ginebra. 1961; 4: 399-414.
254. PERZIK SL. The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. *Am. J. Surg.* 1976; 132: 480-3.
255. PETER HJ, GERBER H, STUDER H et al. Pathogenesis of autonomous growth in human multinodular goiter. In: Medeiros-Neto GA, Gaitan E (eds.). *Frontiers in Thyroidology*. Plenum Publishing Corp., New York. 1986; vol. 2: 951.
256. PETER HJ, GERBER H, STUDER H et al. Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. A study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 1992-2002.
257. PETER HJ, STUDER H, FOSTER R et al. The pathogenesis of "hot" and "cold" follicles in multinodular goiters. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1982; 55: 941-6.
258. PETERS LL, GARDNER RJ. Repair of the recurrent laryngeal nerve injuries. *Surgery*. 1972; 71: 865-7.
259. PROYE C, GREGORE M, LAGACHE G. Les goitres plongeants. Considerations anatomo-cliniques et chirurgicales. A propos de 105 observations. *Lyon Chir.* 1982; 78 (1): 19-25.
260. PROYE C, MAES B, BONDIL P et al. Le risque parathyroïdien en chirurgie thyroïdienne. Sa réalité et sa prévention. 502 exérèses bilatérales. *J. Chir. (Paris)*. 1982; 119: 491-8.
261. PROYE C, PATOIR A, TRINCARETTO F et al. Valeur de la dissection systématique du nerf récurrent en chirurgie thyroïdienne. 428 thyroïdectomies en 1978. *J. Chir. (Paris)*. 1980; 117: 155-60.
262. PROYE C. "Bocio endotorácico" XXXIX Curso de Cirugía Abdominal. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Simposio de Tiroides y Paratiroides. En: Jarpyo Eds. *Móstoles (Madrid)*; 1990: 333-6.

263. RAMUS NI. Hypocalcaemia after subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br. J. Surg.* 1984; 71: 589-90.
264. REEVE TS, DELBRIDGE L, BRADY P et al. Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience. *World J. Surg.* 1988; 12: 449-53.
265. REICHLIN S. Regulación de la función tiroidea. Control neuroendocrino-hipofisario. En: WERNER SC, INGBAR SH, ed. *El tiroides. Conocimientos básicos y clínica.* Barcelona. Salvat, 1977: 71-84.
266. REINWEIN D, BENKER G, KONIG MP et al. The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1988; 11 (3): 193-200.
267. RENARD E, JAFFIOL C, ROUANET JP et al. Nodules thyroïdiens et goîtres non fonctionnels. Apport diagnostique de l'imagerie par résonance magnétique. *Presse méd.* 1991; 20 (7): 294-8.
268. Requisitos uniformes para manuscritos: la nueva tercera edición. *Med. Clin. (Barc.)*. 1989; 184 (2): 88-96.
269. REY-JOLY C, LUCAS MARTIN A. Tiroiditis. *Medicine (Madrid)*. 1989; 5 (35): 1412-9.
270. RIDDELL VH. Injury to recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Lancet*. 1956; 271: 638-41.
271. RODIER JF, JANSER JC, RODIER D. Place de la thyroïdectomie totale dans le traitement des goîtres multihétéronodulaires. *J. Chir. (París)* 1991; 128 (10): 403-8.
272. RODIER JF, STRASSER C, JANSER JC et al. Fonction thyroïdienne aprprès thyroïdectomie pour goître bénin. A propos de 200 cas explorés par TSH ultrasensible. *J. Chir. (París)* 1990; 127 (10): 445-51.
273. RODRIGUEZ ARNAO MD, RODRIGUEZ SANCHEZ MD, BITTINI COPANO A et al. Hipotiroidismo. *Medicine (Madrid)*. 1993; 6 (37): 1599-610.
274. RODRIGUEZ POYO-GUERRERO P, CAMARERO ONTORIA A, SUBIRON BARTOLOME J et al. Bocio endémico. *Medicine (Madrid)*. 1981; 3 (16): 1084-90.

275. ROELS P, VINCKEN W, DE GREVE J et al. Superior vena cava syndrome caused by benign intrathoracic goitre. *Acta Clin. Belg.* 1983; 38 (5): 329-32.
276. RÖHER HD, GOREZTKI PE. Tratamiento del bocio y nódulos tiroideos en una zona de bocio endémico. *Clin. Quir. North. Am.* (ed. esp.). 1987; 2: 247-64.
277. ROJDMARK J, JARHULT J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goitre. *Eur. J. Surg.* 1995; 161 (10): 725-7.
278. ROJESKI MT, GHARIB H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 428-36.
279. ROLLA AR. Thyroid nodules in the elderly. *Clin. Geriatr. MMed.* 1995; 11 (2): 259-69.
280. RONGA G, FRAGASSO G, FIORENTINO A et al. Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy: study of 1037 cases. *Ital. J. Surg. Sci.* 1988; 18: 151-4.
281. ROSEMBLIT E. Fisiopatología de la tetania o espasmofilia post-tiroidectomía. *Re. Iber. Endocr.* 1976; 23: 445-61.
282. ROSEN IB, WALFISH PG, WISKIN M. Valoración de masas tiroideas por ultrasonidos. *Clin. Quir. North Am.* 1979; 1: 21-35.
283. RUIZ DE ALMODOVAR JM, OLEA N, PADILLA O et al. El bocio endémico. Consideraciones acerca de su etiología. *Rev Clin. Esp.* 1980; 157 (6): 433-6.
284. RUPP M, EHYA H. Nuclear grooves in the Aspiration Cytology of Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Acta Cytol.* 1989; 33 (1): 21-6.
285. Rzepka AH, Cissewski K, Olbricht T et al. Effectiveness of prophylactic therapy on goiter recurrence in an area with low iodine intake--a sonographic follow-up study. *Clin. Investig.* 1994; 72 (12): 967-70.
286. SALABE GB. Aetiology of thyroid cancer: an epidemiological overview. *Thyroidology.* 1994; 6 (1): 11-9.
287. SALABE GB. Physiopathology of thyroid cysts in Euthyroid Nodular Goiter. *Thyroidol. Clin. Exp.* 1990; 2 (3): 125-8.

288. SALABE GB. The clonal origin of thyroid nodules in Euthyroid Nodular Goiter. *Thyroidol. Clin. Exp.* 1990; 2 (3): 129-30.
289. SALMON I, GASPERIN P, PASTEELS JL et al. Relationship between Histopathologic Typing and Morphonuclear Assessments of 238 Thyroid Lesions. *Am. J. Clin. Pathol.* 1992; 97 (6): 776-86.
290. SANCHEZ BEORLEGUI J. Hipertiroidismos Parenquimatosos Quirúrgicos. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. 1995.
291. SANCHEZ FRANCO F, GARCIA MD, CACIDERO L et al. Influence of sex phase of the menstrual cycle thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). *J. Clin. Endocrinol.* 1973; 37: 736-40.
292. SAND ME, LAWS HL, Mc ELVEIN RB. Substernal and intrathoracic goiter. Reconsideration of surgical approach. *Am. Surg.* 1983; 49 (4): 196-202.
293. SANDERS LE, ROSSI RL, SHAHIAN DM et al. Mediastinal goiters. The need for an aggressive approach. *Arch. Surg.* 1992; 127: 609-13.
294. SANDLER MP, PATTON JA, SACKS GA et al. Evaluation of intrathoracic goiter with I-123 scintigraphy and nuclear magnetic resonance imaging. *J. Nucl. Med.* 1984; 25 (8): 874-6.
295. SARDA AK, KAPUR MM. Thyroid carcinoma. A report of 206 cases from an area with endemic goitre. *Acta Oncol.* 1990; 29 (7): 863-7.
296. SATO F, OGURA JH. Neurography of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngoscope.* 1978; 88: 1034-41.
297. SAUVAGE JP, BESSEDE JP, CHASSAGNAC F. Les chausse-trappes de la chirurgie thyroïdienne extra-capsulaire. *Rev. Laryngologie* 1989; 110 (2): 209-11.
298. SAVOIE JC, MASSIN JP, LÉGER AF et al. Differentiated thyroid cancer, long-term follow-up: 1000 cases. Comunicación al I Simposio Europeo sobre Cáncer tiroideo. Montpellier, 6-7 Junio 1985.
299. SCANLON EF, KELLOGG JE, WINCHESTER DP et al. The morbidity of total thyroidectomy. *Arch. Surg.* 1981; 116: 568-71.
300. SCRIBA PC. Goitre and iodine deficiency in Europe. *Lancet.* 1985; 1: 1289-93.

301. SCHAEFFER SD, FEE WE. Thyroid surgery. Surgical and metabolic causes of hypocalcemia. *Arch. Otolaryngol.* 1978; 104: 263-8.
302. SCHMID KW, LADURNER D, ZECHMANN W et al. Clinicopathologic management of tumors of the Thyroid gland in an endemic goiter area. Combined use of preoperative Fine Needle Aspiration Biopsy and Intraoperative Frozen Section. *Acta Cytol.* 1989; 33 (1): 27-30.
303. SCHMIDT RJ, WANG C. Encapsulated follicular carcinoma of the thyroid: diagnosis, treatment, and results. *Surgery.* 1986; 100: 1068.
304. SCHWARTZ AE, FRIEDMAN EW. Preservation of the parathyroid glands in total thyroidectomy. *Surg. Ginecol. Obstet.* 1987; 165: 327-32.
305. SCHWARTZ D. Métodos estadísticos para médicos y biólogos. Ed. Herder, Barcelona, 1988.
306. SHAHA A, JAFFE BM. Complications of thyroid surgery performed by residents. *Surgery* 1988; 104: 1109-14.
307. SHAHA AR, BURNETT C, ALFONSO A et al. Goiters and airway problems. *Am. J. Surg.* 1989; 158: 378-81.
308. SHAHA AR. Surgery for benign thyroid disease causing tracheoesophageal compression. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1990; 23 (3): 391-401.
309. SHANON ES. Total thyroidectomy. *Arch. Surg.* 1971; 103: 339-41.
310. SHEED DP. Identification of the recurrent laryngeal nerve. *Arch. Surg.* 1966; 92: 861-4.
311. SHIMAOKA K, SOKAL JE. Suppressive therapy of nontoxic goiter. *Am. J. Med.* 1974; 57: 576-83.
312. SMYTH PPA, NEYLAN D, O'DONOVAN DK. The prevalence of thyroid-stimulating antibodies in goitrous disease assessed by cytochemical section bioassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 54: 357-61.
313. SOKAL RR, ROHLF FJ. *Introducción a la bioestadística.* ED.: Reverté, Barcelona, 1986.

314. SORTINO N, PUCCINI M, IACCONI P et al. Ipocalcemia transitoria dopo tiroidectomia. *Minerva Chir.* 1994; 49 (4): 303-7.
315. SOTHY K, MAFAUZY M, WAN MAHAMAD WB et al. Carcinoma of Thyroid: clinical presentation and outcome. *Med. J. Malaysia.* 1991; 46 (3): 212-7.
316. STAFFAN S, HANS JP, HANS G et al. Effects of thyroxine on cell proliferation in human multinodular goiter: a study on the growth of thyroid tissue transplanted to nude mice. *World J. Surg.* 1988; 12: 241-52.
317. STEEL GD, TORRIE JH. *Bioestadística. Principios y procedimientos.* Ed.: McGraw-Hill, Bogotá, 1985.
318. STEWART GR, MOUNTAIN JC, COLCOCK BP. Nonrecurrent laryngeal nerve. *Br. J. Surg.* 1972; 59: 379-81.
319. STUDER H, DERWAHL M. Mechanism of nonneoplastic endocrine hyperplasia: a changing concept. A review focused on the thyroid gland. *Endocr. Rev.* 1995; 16 (4): 411-26.
320. STUDER H, GERBER H, ZBAEREN J et al. Histomorphological and Immunohistochemical evidence that Human Nodular Goiters grow by episodic replication of multiple clusters of Thyroid Follicular Cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75 (4): 1151-8.
321. STUDER H, HUNZIKER HR, RUCHTI H. Sustrato morfológico y funcional de la tirotoxicosis causada por los bocios nodulares. *Am. J. Med. (ed esp).* 1978; 8 (2): 100-7.
322. STUDER H, PETER HJ, GERBER H. Natural Heterogeneity of Thyroid Cells: the basis for understanding Thyroid Function and Nodular Goiter growth. *Endocr. Rev.* 1989; 10 (2): 125-35.
323. STUDER H, RAMELLI F. Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocr. Rev.* 1982; 3: 40-61.
324. SUGENOYA A, MASUDA H, KOMATSU M et al. Adenomatous goitre: therapeutic strategy, postoperative outcome, and study of epidermal growth factor receptor. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 404-6.

325. TAMBUSSI U, CERVI GC, MUIESAN P et al. Il carcinoma tiroideo nel gozzo immerso. Incidenza e problemi diagnostico-terapeutici. *Miner. Med.* 1989; 80 (7): 763-4.
326. TEZELMAN S, GROSSMAN RF, SIPERSTEIN AE et al. Radioiodine-associated thyroid cancers. *World J. Surg.* 1994; 18 (4): 522-8.
327. THOMAS CG, CROOM RD. Tratamiento actual del paciente con bocio nodular que tiene función autónoma. *Clin. Quir. North Am.* (ed. esp.). 1987; 2: 333-47.
328. THOMPSON NW, HARNESS JH. Complications of total thyroidectomy for carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1970; 131: 861-8.
329. TONG W. Síntesis y liberación de la hormona tiroidea. En: WERNER SC, INGBAR SH, ed. *El tiroides. Conocimientos básicos y clínica.* Barcelona: Salvat, 1977: 20-31.
330. TORRE G, BORGONOVO G, AMATO A et al. Surgical management of substernal goiter: analysis of 237 patients. *Am. Surg.* 1995; 61 (9): 826-31.
331. TOVI F, NOYEK AM, CHAPNIK JS et al. Safety of total thyroidectomy: Review of 100 consecutive cases. *Laryngoscope.* 1989; 99: 1233-7.
332. TRIGLIA JM, GUYS JM, ZANARET M et al. Le cancer de la thyroïde chez l'enfant. *Ann. Oto-Laryng.* (París) 1989; 106 (3): 182-6.
333. TURPIN G, HESHMATI HM. L'échographie thyroïdienne a-t-elle modifié la stratégie thérapeutique en pathologie thyroïdienne? *J. Radiol.* 1990; 71: 69-70.
334. VAN HEE R, YSEBAERT D, ROEYEN A et al. The unexpected thyroid cancer: surgical attitude. *Acta Chir. Belg.* 1995; 95: 67-71.
335. VANNELLI GB, BARNI T, MODIGLIANI U et al. Insulin-Like Growth Factor-I Receptors in Nonfunctioning Thyroid Nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71 (5): 1175-82.
336. VARA-THORBECK R, TOVAR JL, ROSSEL J et al. Complications in bland struma surgery. A retrospective study based on 2.035 personal cases. *Zentrabl. Chir.* 1989; 114: 571-6.
337. VERELST J, BONNYNS M, GLINOER D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol. Copenh.* 1990; 122 (4): 417-21.

338. VIGNEAU D, DAHAN M. Indications et résultats de la chirurgie thyroïdienne. A propos de 1000 cas. *Rev. de Laryngol.* 1987; 3: 215-19.
339. VISSET J, LUMINGU K, LE BODIC MF et al. La thyroïdectomie totale pour prévenir les récives dans les goîtres thyroïdiens bénins. *Chirurgie* 1991; 117: 37-42.
340. WADE JSH. Vulnerability of the recurrent laryngeal nerves at thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 1955; 43: 164-80.
341. WAHL RA, GORETZKI P, MEYBIER H et al. Coexistence of hyperthyroidism and thyroid cancer. *World J. Surg.* 1982; 6 (4): 385-90.
342. WANG KW, SUM CF, TAN KT et al. A study of Non-Toxic Goitre. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 1990; 19 (4): 439-42.
343. WAX MK, VALIULIS AP, HURST MK. Drains in thyroid and parathyroid surgery. Are they necessary?. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1995; 121 (9): 981-3.
344. WEBER MJ, BERNHARD K. Prognosis of paresis of recurrent nerve after thyroid surgery. *Helv. Chir. Acta.* 1982; 48: 639-42.
345. WEBER P, KRAUSE U, GAFFGA G et al. Unaltered pulsatile and circadian TSH release in euthyroid patients with endemic goitre. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1991; 124: 386-90.
346. WEEKE J, HAMSEN AP. Serum TSH and serum T3 levels during normal menstrual cycles and during cycles on oral contraceptives. *Acta Endocrinol.* 1975; 79: 431-8.
347. WEITENSFELDER W, LEXER G, AIGNER H et al. Temporary and permanent recurrent laryngeal nerve paralysis following thyroid surgery. Modifying factors: the educational status of the surgeon. *Zentrabl. Chir.* 1989; 114: 583-9.
348. WESCHE MF, TIEL v BUUL MM, SMITS NJ et al. Reduction in goiter size by ¹³¹I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter. *Eur. J. Endocrinol.* 1995; 132 (1): 86-7.
349. WESTERMARK K, PEERSON CPA, JOHANSSON H et al. Nodular goiter. Effects of surgery and thyroxine medication. *World J. Surg.* 1986; 10: 481-7.

350. WESTERMARK K, WESTERMARK B, KARLSSON FA et al. Location of epidermal growth factor receptors on porcine thyroid follicle cells and receptor regulation by thyrotropin. *Endocrinology*. 1986; 118: 1040-6.
351. WETZIG NR, GIDDINGS AE. Solitary thyroid nodule: audit shows improved care requires cytological diagnosis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1989; 71 (5): 316-9.
352. WIENER JD, De VRIES AA. On the natural history of Plummer's disease. *Clin. Nucl. Med.* 1979; 4 (5): 181-90.
353. WILSON M, DAVIS TM, BADE PG et al. Tracheo-oesophageal compression due to rapid thyroid enlargement after radioiodine treatment. *Med. J. Aust.* 1995; 162 (9): 485-6.
354. WILLIAMS ED, DONIACH I, BJARNASON O et al. Thyroid cancer in an iodine-rich area: a histopathological study. *Cancer*. 1977; 39: 215-22.
355. WINGERT DJ, FRIERSEN SR, ILIOPOULOS JI et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia. Incidence and risk factors. *Am. J. Surg.* 1986; 152: 606-10.
356. YAMASHITA H, NOGUCHI S, MURAKAMI N et al. Ultrastructural localization of endogenous peroxidase activity in benign thyroid diseases. *Acta Pathol Jpn.* 1987; 37 (5): 755-62.
357. YOUNG RL, HARVEY W, MAZZAFERRI E et al. Thyroid-stimulating hormone levels in idiopathic euthyroid goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1975; 41: 21-6.
358. ZAICHICK VY, TSYB AF, VTYURIN BM. Trace elements and thyroid cancer. *Analyst*. 1995; 120 (3): 817-21.