

Tratamiento ablativo no operatorio para el nódulo y el cáncer recurrente tiroideo

Martín Hernández, T.; Torres Cuadro, A.

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen Macarena Sevilla

Introducción

Aunque la prevalencia de nódulos tiroideos detectados por ecografía oscila entre el 50-70% en población no seleccionada, éstos rara vez se acompañan de síntomas, bien compresivos, estéticos ó de hiperfunción tiroidea y, sólo el 5-10% resulta canceroso. Actualmente, la cirugía es el tratamiento de elección por su mayor potencial curativo inicial y a largo plazo; no obstante, hay que considerar la probabilidad, aunque escasa en manos expertas, de morbilidad operatoria como hipoparatiroidismo, lesiones del nervio recurrente, compromiso estético por cicatriz, y de la probable necesidad de tratamiento médico sustitutivo de por vida. Cuando la cirugía esté contraindicada o el paciente no la desea se han desarrollado, en la última década, tanto para los nódulos tiroideos benignos como para el cáncer recurrente locorregional de tiroides, nuevos tratamientos alternativos, conocidos globalmente como técnicas mínimamente invasivas no quirúrgicas como son la ablación por inducción de necrosis coagulativa por etanol (EA) o la ablación térmica, mediante radiofrecuencia (RFA), láser percutáneo (PLA), ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) y ablación por microondas, con resultados cuando menos muy interesantes con el objetivo de destruir la lesión sin necesidad de extirpar el órgano, preservando así pues su anatomía y funcionalidad normal (1) empezando a estar recomendados, los tres primeros, en guías clínicas (2,3).

En general el resultado terapéutico es la reducción en el volumen nodular y, por ende, de los síntomas locales como la compresión o los estéticos. La ablación se lleva a cabo de forma ambulatoria, generalmente en el Hospital de Día o de Día quirúrgico. Los tiempos de tratamiento son cortos, entre 30-40 minutos, y se precisa normalmente anestesia local con o sin sedación leve (el mismo tipo de procedimiento que se utiliza cuando se realiza un examen endoscópico) con una rápida

recuperación posterior que permite su alta. El resto del tiempo está relacionada con la preparación del paciente y su control posterior a la terapia.

Las evaluaciones pre-procedimiento incluyen, en todas ellas, confirmar benignidad o recurrencia/persistencia de un cáncer tiroideo mediante dos citologías dirigidas por ecografía o por tiroglobulina en líquido de lavado de aguja o por ausencia de criterios ecográficos de malignidad. También medidas, volumen y vascularización del nódulo.

Es precisa la suspensión previa de antiagregantes o anticoagulantes. Obligatorio el consentimiento informado. Deben realizarse hemograma y tiempos de coagulación, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos. En ocasiones calcitonina, tiroglobulina (TGB) y anticuerpo anti-tiroglobulina si el nódulo es canceroso, gammagrafía si hipertiroidismo y TAC o RNM si sospecha de crecimiento intratorácico.

Estas técnicas tienen la ventaja de la inmediatez y la eficacia en los nódulos individuales y sobre todo cuando ya han alcanzado un cierto volumen. En estos casos, induce una reducción de tamaño en tiempos cortos y sin tener que realizar una terapia médica prolongada durante muchos años. En comparación con la cirugía no provocan hipotiroidismo, tampoco la presencia de cicatrices o cualquier otro daño cosmético; son mínimamente dolorosas y no requieren hospitalización, evitan riesgos innecesarios relacionados con la anestesia general y no afectan a otras medidas terapéuticas. Por contra, estas técnicas tienen sus limitaciones que incluyen la falta de histología definitiva y la posibilidad de ablación incompleta que obliga al seguimiento de los pacientes (4,5).

Ablación por etanol

Desde sus inicios en la década de 1990 (6) la ablación de los nódulos tiroideos mediante inyección percutánea de etanol, guiada por ecografía despertó muchas expectativas por su facilidad de uso, seguridad y bajo coste aunque solo ha demostrado ser un tratamiento de primera línea en nódulos quísticos y lesiones paratiroides. Los mecanismos de la ablación tras el tratamiento con etanol incluyen necrosis coagulativa con

Correspondencia: Tomás Martín Hernández. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen Macarena Sevilla. Av. del Doctor Fedriani, 3. 41007 Sevilla. casablanca37@terra.com

Tabla 1
Ablación por etanol en nódulos tiroideos benignos sólidos

Autor	Tipo	N.º pacientes	N.º sesiones	Reducción de vol. > 50% (%)
Martino 1992	Caliente	37	1-3	100
Mazzeo 1993	Caliente	32	3-10	100
Papini 1993	Tóxico	20	3-8	100
Goletti 1994	Frio	20	1-3	100
Bennedbak 1995	Frio	13	1	43
Lippi 1996	Caliente	429	2-12	74,6
Zingrillo 1998	Frio	41	2-8	92,7
Tarantino 2000	Caliente	12	4-11	100
Kim 2003	Sólido	22	1-3	35
Guglielmi 2004	Caliente	112	2-7	64,2

trombosis de pequeños vasos asociada a infartos hemorrágicos que desembocan en fibrogranulación con contracción progresiva del tejido (7).

Está indicado en la patología nodular benigna tiroidea tanto normofuncionante como hiperfuncionante, especialmente en los nódulos quísticos, con un porcentaje de éxito que oscila según las series entre el 95-75%, siendo limitado su uso en los sólidos por su variabilidad en la eficacia dependiendo del tamaño del nódulo, el volumen de etanol inyectado, la presencia de hiperfunción y la hipervascularización (8,9). En la tabla 1 se resumen los trabajos más representativos (9). También parece efectivo en la ablación de nódulos remanentes tras RFA (10).

En el cáncer recurrente de tiroides tanto en la recurrencia en lecho o en ganglios, como tratamiento paliativo, con tasas de respuesta del 70,8% al 98% con recurrencia del 3,2 a 33%, con disminución de niveles de tiroglobulina en plasma (5,11-13). En la tabla 2 se muestran los trabajos principales. En nuestra Unidad se realiza con resultados similares a los de la literatura (respuesta en 18/22 adenopatías cervicales de cáncer de tiroides en 13 pacientes estudiados) Previo al procedimiento puede suministrarse al paciente corticoides IM (metilprednisolona 0,3-0,5 mg/kg. im. 60 minutos antes) y/o anestesia local pericapsular o perinodular, no suele ser necesaria la sedación con imidazolam.

Con el paciente en decúbito supino e hiperextensión cervical, desinfección del área y anestesia local subcutánea en tejido blando cervical (diluida puede usarse más profunda para separar estructuras para prevenir complicaciones). A continuación guiándose con un transductor de frecuencia alta (8-15 MHz) se introduce una aguja conectada a una jeringa vacía de 10 ml con aguja 21-23 G en los nódulos con un mayor componente quístico y 23-25G con jeringas de 1-2 ml con etanol al 95-99% en los sólidos. En todo momento debe visualizarse la aguja.

Los nódulos quísticos deben vaciarse todo lo posible y luego infundir etanol al 95-99% en la cavidad del quiste tiroideo (50% del volumen aspirado, nunca más de 10 ml), extra-yéndonse, a veces, a los 5 minutos (14).

En los nódulos sólidos, y la parte sólida de los nódulos quísticos, se inyecta repetidamente (3-10 veces) con 0,05 hasta 0,1 ml de etanol en la porción más profunda de uno de los polos. El etanol hace hiperecoico el tejido durante 1 minuto (nos permite valorar la cantidad de etanol a inyectar delimitando muy bien el área de tejido tratado) tras el cual se recoloca la aguja y se repite el procedimiento.

Para la ablación suelen ser necesarias 2 sesiones de enolización, dependiendo del número y tamaño de los nódulos; la sesión dura entre 20-30 minutos, se realiza de forma ambulatoria, el paciente tiene mínimas molestias y puede reanudar su vida normal en una hora. Con personal con experiencia para evitar fuga de etanol inyectado que produce necrosis de tejidos blandos, suele estar exenta de complicaciones que son leves y transitorias. El dolor local cede con analgesia, siendo rara la ronquera y aislados los casos descritos de tirotoxicosis transitoria, disestesia facial ipsilateral y disfonía transitoria (15).

Radiofrecuencia

La ablación térmica percutánea por radiofrecuencia es una opción de tratamiento seguro y eficaz de la patología nodular tiroidea benigna o maligna, que induce la necrosis y la involución de los nódulos tiroideos tanto en nódulos fríos como calientes, que conduce a una reducción del volumen con mejoría de los síntomas clínicos a corto y largo plazo (1 y 6 meses, respectivamente) siendo numerosos los estudios desde el 2006.

La ablación por radiofrecuencia puede ser utilizada para

Tabla 2
Ablación por etanol y cáncer recurrente de tiroides.

	Nº Pac	Nº MGC	Nº Sesiones	Respuesta	Seguimiento (meses)	Complicaciones
Lewis BD 2002	14	29	2 (1-4)	86%	18	No
Kim BM 2008	27	47	2,1 (1-6)	93,6 %	28,2 (14-38)	No
Lin CY 2007	16	24		100%		1 Ronquera
Monchik JM 2006	6	8	1 en 5	100 %	18,7 (3-32)	1 Ronquera
Heilo A 2011	63	109	2,04 (1-5)	93%	38 (3-72)	No
Hay ID 2013	25	37	2	95%	64	No
Total	151	254	2	86-100%		

el control locorregional de cáncer o mejoría de los síntomas relacionados con el cáncer en pacientes con cáncer de tiroides recurrentes que tienen un alto riesgo quirúrgico y se niegan la cirugía repetida aunque hay que valorar bien su uso en embarazadas o cardiopatas (16,17).

Sus principios básicos consisten, mediante la aplicación percutánea de un electrodo en el nódulo, en la ablación hipérmica por corriente eléctrica alterna de alta frecuencia oscilante, entre 200 y 1200 kHz, que pasa al tejido circundante e induce la rápida vibración de iones que lo rodean y calor de fricción (efecto Joule) con necrosis coagulativa y daño irreversible cerca del electrodo a una temperatura entre 50°C y 100°C. Una temperatura superior a 100°C conduciría a la vaporización y carbonización con aumento de la impedancia del tejido que interrumpe la transferencia de la corriente eléctrica y la energía de calor. Además del calor por fricción la conducción de calor provoca necrosis tardía en las zonas más distantes. Todo esto origina una circunferencia o semicircunferencia predecible de necrosis según el tamaño y características de la punta activa del electrodo (18)

Está indicada en pacientes con nódulos tiroideos benignos con síntomas compresivos, estéticos o por hipertiroidismo. No está indicada en el tratamiento primario del cáncer aunque sí en el paliativo de la persistencia/recurrencia cervical o linfática (19)

Durante el procedimiento, el paciente se coloca en decúbito supino con el cuello extendido. Anestesia local subcutánea, en tejido blando cervical y en cápsula tiroidea con lidocaina o xilocaina. Se puede administrar una sedación suave con fentanilo o imidazolam. Para prevenir una infección o absceso, el sitio de punción debe ser esterilizado antes de la RFA y realizar antibioterapia profiláctica.

Se adhieren almohadillas adhesivas a ambos muslos que se conectan al generador de radiofrecuencia. Se usa un electrodo de 15 cm de largo y calibre 14-18 G con 1 cm de punta activa. Modificaciones recientes, que ofrecen un mejor control, lo han hecho más corto (7 cm de longitud del eje) y más pequeño (calibre 18-19) y con punta activa de 0,5-1,5 cm. El electrodo se refrigera internamente por agua para evitar la carbonización-vaporización al mantener la temperatura por debajo de 90°C.

El electrodo se inserta por vía transistmica bajo guía ecográfica siendo necesaria la visualización ecográfica del mismo, y en especial de la punta, en todo momento para minimizar el riesgo de lesión de las estructuras cercanas. Para la ablación, en la actualidad, se usa la técnica del moving-shot o de «disparo en movimiento» en la que el nódulo tiroideo se divide en varias unidades pequeñas de ablación conceptuales recolocando el electrodo tras la ablación de cada una. En cada zona, se empieza con 30-50 W con incrementos de 10 W (máximo 120W) cada 5-10 segundos hasta que aparece una zona hiperrecogénica, tras la cual se corta la potencia y se desplaza el electrodo. La ablación comienza primero a partir de la capa más profunda y el electrodo se retira lentamente a la superficie hasta cubrir todo un plano, para desplazarnos de nuevo a la zona más profunda del siguiente plano y repetir la técnica hasta cubrir todo el área nodular.

La ablación debe llegar hasta zonas marginales. Hay que ser especialmente cuidadoso e infratratar la zona de tráquea,

esófago y nervio laríngeo recurrente («triángulo de peligro»), puede utilizarse un electrodo de punta modificada que generen una ablación de 180°. Mientras se realiza debe controlarse TA, pulso y la voz (conversaciones regulares, si cambios en voz suspender RFA) (20)

La observación posterior del paciente tras RFA debe valorarse si dolor intenso, edema, quemaduras en la piel, vómitos, disnea o cambios en la voz. Durante los períodos de seguimiento, los analgésicos y esteroides pueden utilizarse para aliviar los síntomas. El seguimiento a los 1-2, 6 y 12 meses, luego cada 6-12 meses según evolución mediante ECO Doppler-color que nos permite detectar los nódulos infratratados y la recidiva tumoral, estando indicado la RFA adicional.

La eficacia se evalúa por la puntuación de síntomas, puntuación de estética y tasa de éxito terapéutico (porcentaje de reducción de volumen > 50 %) La ECO Doppler color permite evaluar la presencia de vascularización dentro del nódulo tratado. En cáncer de tiroides recurrente puede ser evaluada, también, por la reducción de volumen y las concentraciones de tiroglobulina en suero. En caso de nódulo caliente se usa gammagrafía y hormonas tiroideas. En la mayoría de las ocasiones sólo se ha precisado de una sesión de RFA, aunque pueden requerirse varias para lograr la ablación completa.

Para los nódulos fríos la eficacia en reducción de volumen a los 1 y 6 meses es de 33-58% y de 51-92%, respectivamente que se acompañaron, en la mayoría de los pacientes (64%), con mejoría de síntomas compresivos o estéticos. A largo plazo la RFA ha mostrado una de reducción del tamaño nodular del $79,4 \pm 2,5$ % a los 2 años y del $93,5 \pm 11,7$ % después de un seguimiento medio de 49 meses. Recrecimiento de más de 50 % ha sido muy poco frecuentes (5,6%).

La eficacia depende de la proporción de componente quístico del nódulo. Si el componente quístico del nódulo es > 90% la ablación por etanol es igual de eficaz y más barata. Si el componente sólido es >50% la RFA tiene menos tasa de fracaso que el etanol (21) Además de la presencia de bajo contenido quístico, baja vascularización y el estado no tóxico son buenos predictores de la reducción de volumen. En la tabla 3 los principales resultados en ablación por radiofrecuencia en nódulos tiroideos benignos (4). En nódulos benignos hiperfuncionantes, la radiofrecuencia además de reducir el volumen mejora el estado funcional disminuyendo o anulando la necesidad de tratamiento médico.

Frente a los nódulos fríos, la ablación de los nódulos tiroideos hiperfuncionantes logra una menor reducción de volumen (60 % frente a 76 % en 12 meses) y requiere más número de sesiones (2,2 frente a 1,4). Además, es importante ser más cauteloso durante la ablación porque la ablación incompleta conduce a la regeneración del nódulo y la recaída de hipertiroidismo que obliga a sesiones suplementarias de RFA (4). Respecto al cáncer recurrente la reducción de volumen medio de 56-93% con 42-58 % de los nódulos que desaparecen completamente. Disminución de TGB en la mayoría. En la Tabla 4 los resultados de RFA en cáncer recurrente de tiroides.

Las complicaciones incluyen dolor, hemorragia, cambios en la voz, hematomas, quemaduras en la piel, hipotiroidismo, hipertiroidismo, infección y ruptura nódulo y se recuperan bien con tratamiento adecuado. En un estudio multicéntrico

Tabla 3
Ablación por radiofrecuencia en nódulos tiroideos benignos

	<i>Nº nódulo/ paciente</i>	<i>Componente sólido</i>	<i>Seguimiento (meses)</i>	<i>Nº sesiones (media)</i>	<i>Volumen inicial (ml)</i>	<i>Reducción de vol. 1.º mes (%)</i>	<i>Reducción de vol. final (%)</i>
Sung 2011	21/21	<10%	1-6	1-3 (1,67)	10		92
Lee 2010	27/27	10-50%	6-38	1-4 (1,6)	14		97
Jang 2012	20/20	<50%	6-43	1-2 (1,1)	11,3		92
Baek 2010	15/15	>50%	6-8	1	7,5	49	80
Ha 2013	14/11	>50%	7-92		9,7		87,2
Huh 2012	15/15	>50%	6	1	13,3	40	70,2
	15/15			2	13	42,7	78,3
Kim 2006	35/30	0-100%	1-18	1	6,3	47	64
Jeong 2008	302/236	0-100%	1-41	1-6 (1,4)	6,1	58	84
Lim 2013	126/111	0-100%	36-81	1-7 (2,2)	9,8		93,4

de Corea con 1459 pacientes sólo aparecieron complicaciones en 48 pacientes (3,3 %), importantes sólo en 20 (1,4%). Como secuelas hipotiroidismo en un paciente y la formación de abscesos y rotura del tumor en otro.

Durante la ablación, la mayoría de los pacientes se quejan de diversos grados de dolor en el cuello con/sin irradiación a cabeza, oídos, hombros, pecho, espalda o dientes. Es la complicación más frecuente. Éste dolor disminuye rápidamente al disminuir o apagar el generador. Puede precisarse, analgesia durante 2-3 días.

Los hematomas se detectan por ecografía cervical y suelen desaparecer en 2 semanas. Si es muy grande o el dolor por hemorragia es muy grave la compresión manual puede ser útil y permite continuar con la RFA. Un gran hematoma la retrasa durante 1-2 semanas.

Aunque infrecuente (1%) la ronquera o cambio de voz por lesión en el nervio laríngeo o vago recurrente es una de las principales complicaciones. En la mayoría de los casos, se detecta durante o inmediatamente después de la ablación, suelen ser transitorios (autolimitados en tres meses). Su mejor prevención es la aproximación transistmica con la técnica de tiro en movimiento y el subtratamiento del triángulo peligroso. La porción cervical del nervio vago se encuentra dentro de la vaina de la carótida, por lo general entre la arteria carótida común y la vena yugular interna, sin embargo, un gran nódulo puede alterar la ubicación del nervio vago. Se recomienda comprobar la localización del nervio vago antes de la RFA. La hidrosección es un método para evitar la lesión térmica del nervio y consiste en la inyección de un bolo de dextrosa al 5% en solución de agua entre la masa y la ubicación esperada del nervio, que servirá como una barrera de protección térmica a la energía de radiofrecuencia.

Puede haber una tirotoxicosis asintomática y transitoria que suele normalizarse en un mes; el hipotiroidismo probablemente no esté relacionado con RFA.

La ruptura del nódulo tiroideo, que suele acontecer al mes, se sospecha por dolor y rápido crecimiento cervical en el lugar de tratamiento. Por ecografía, tras la disminución de tamaño del nódulo tratado, aparece una ruptura de la cápsula tiroi-

dea anterior y la formación de un nuevo nódulo en la parte anterior del cuello. La mejoría espontánea sin tratamiento es posible, pero se requiere cirugía cuando se forma un absceso siendo necesario el uso de antibióticos para prevenirlos.

Quemaduras de la piel, habitualmente de primer grado en la zona de la punción; se recuperan en 7 días y se previenen con la aplicación de una bolsa de hielo tras el procedimiento.

El riesgo de quemaduras en el sitio de unión de la almohadilla es bajo. Náuseas y reacción vasovagal puede ser causada por la tensión severa, dolor o hipersensibilidad a la lidocaína.

Las tos inducida por la propagación térmica a la tráquea cesa al detener la ablación (22).

Laserterapia

La ablación con láser de los nódulos tiroideos es un procedimiento mínimamente invasivo indicado para el tratamiento de lesiones tiroideas benignas tales como nódulos fríos o nódulos individuales dentro de un bocio multinodular.

La emisión de fotones de luz laser a través de delgadas fibras ópticas (300-400µm) introducidas en el tejido tiroideo generan un incremento focal de temperatura muy elevado capaz de inducir necrosis coagulativa (incluso carbonización tisular) en pocos segundos con mínimo daño del tejido circundante (23). El resultado terapéutico es la reducción en el volumen del nódulo, y como resultado de los síntomas locales, tales como la compresión, y la reducción o la pérdida de visibilidad de bocio nodular sin necesidad de retirar el órgano, preservando así su anatomía y función normal.

La ablación con láser se realiza generalmente en pacientes conscientes o discretamente sedados (imidazolam) después de realizar anestesia local en el sitio de entrada y alrededor de la cápsula tiroidea (24) y, bajo control ecográfico, las fibras ópticas (hasta 3 dependiendo del tamaño nodular) conectadas al sistema láser van vehiculadas por una aguja de punción lumbar (18-22G) emitiendo de forma continua diferentes longitudes de onda (laser diodo 800-980 nm) o única (Neodimium:Yttrium Aluminium Garnet – Nd:YAG; 1064 nm) operando en el rango de 2 a 40W (25), bien de forma

Tabla 4
Resultados de RFA en cáncer recurrente de tiroides

	Nº Pac	Nº MGC	Nº Sesiones	Respuesta	Seguimiento (meses)	Complicaciones.
Solbiati L 1998	2	2	1	100	12	No
Dupuy D 2001	8	8	1	100 %	10,3	1 Quemadura 1 Ronquera
Monchik JM 2006	16	24	1	87,5%	40,7 (10-68)	1 Quemadura 1 Ronquera
Park KW 2011	11	16	1	86,6%	6 (1-14)	1 Ronquera
Hwan Baek 2011	10	12	1,2±0,4	92%	23 (16-31)	1 Quemadura 1 Ronquera
Total	47	62	1	86-100%		

Tabla 5
Ablación por láser en nódulo tiroideo

Autor	Nº pacientes	Características Nódulo (%)	Volumen Nódulo (ml)	Reducción	Láser	Nº sesiones	Seguimiento (meses)
Valcavi 2010	122	sólido	23,1	48	Nd:YAG	1	36
Dossing 2011	78	sólido	8,2	51	820 diode	1	67
Amabile 2011	78	sólido	55,3	81	980 diode	3,2 ciclos	12
Gambelunghe 2013	20	sólido	15	57	Nd:YAG	1	36
Gambelunghe 2013	50	sólido	21	65	Nd:YAG	1	6
Dossing 2013	22	quíst-sól	11,8	73	820 diode	1	6

estática sobre la lesión (zona de necrosis coagulativa de unos 20 mm.) o retirando por etapas la punta activa (*pull back technique*) El tiempo total de tratamiento es de aproximadamente 30 minutos, pero la aplicación de la energía láser es de aproximadamente 10-12 min. El resto del tiempo está relacionada con la preparación del paciente y su control posterior a la terapia (26,27)

Tras los estudios iniciales (23,28) han demostrado su eficacia y viabilidad en las lesiones tiroideas. Muestras citológicas e histológicas, obtenidos después de su aplicación muestran necrosis, cambios degenerativos y la reacción inflamatoria en las lesiones tratadas sin signos de daño extratiroideo o fibrosis (29)

Dos estudios aleatorizados han mostrado datos de superioridad sobre la terapia supresora con levotiroxina oral en la reducción del volumen de nódulos tiroideos fríos (30,31) informándose de una reducción media del 45% a los 6 y 12 meses de una única sesión de laserterapia, mientras que no se observaron cambios ni en la terapia con levotiroxina o los grupos de control. Estos resultados se han confirmado posteriormente (32-34)

En cuanto al tratamiento de los nódulos autónomos tóxicos los estudios en pequeña serie han reportado normalización de la función y la destrucción de la zona anteriormente hiperfuncionante confirmándose mediante gammagrafía (35,36) aunque los estudios posteriores y a mas largo plazo han mostrado una efectividad menos y nueva recidiva a pasar de

sesiones repetidas sobre todo en los nódulos mayores de 2 cm (37,38)

En un estudio reciente, se aleatorizó el tratamiento de nódulos predominantemente quísticos mediante drenaje y aspiración o ablación con laserterapia evaluándose los resultados a los 6 meses del procedimiento; se observó una remisión del componente quístico en el 18% y 68% de los casos, respectivamente, sin cambios en la función tiroidea.

En general la técnica es bien tolerada y con pocos efectos secundarios pero lesiones traqueales, parálisis cordal, quemaduras cutáneas y hematomas subcapsulares se han descrito en alrededor del 1-1,5% de los procedimientos (39). Dolor local, mareos y febrícula ligera que ceden con analgésicos menores son algo más frecuentes (40). En la tabla 5 se muestran los principales trabajos en ablación con láser (41)

HIFU

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) es una nueva técnica basada en la liberación de calor en los tejidos cuando son atravesados por un haz de ultrasonidos con alta intensidad focal (42). Los HIFU interactúan con los tejidos de 2 formas: térmica (calentamiento) y no térmica (cavitación). Los efectos térmicos son el resultado de la absorción de la energía acústica en el tejido debido a la generación de fricción en el tejido viscoso, mientras que la cavitación es un proceso mecánico que se produce a altas intensidades acústicas cuando el agua tisular

se vaporiza rápidamente formando microburbujas que se expanden rápidamente, colapsándose después y liberando ondas de choque y chorros de líquido a alta velocidad y a presiones altísimas, por encima de 30 kbar, y temperaturas por encima de 20.000 °K.

Como resultado de estos 2 mecanismos se produce una elevación de la temperatura del punto seleccionado de más de 55 °C, que si se mantiene más de un segundo conseguirá una necrosis coagulativa y la inmediata muerte celular. Los ultrasonidos son emitidos por varios transductores. Los haces confluyen en un punto, de manera que al entrar en fase producen la liberación de energía, produciendo necrosis en una área de 2 a 3 mm. Histológicamente se produce exactamente la misma lesión que con radiofrecuencia, es decir, necrosis coagulativa.

Su aplicabilidad clínica se ensayo inicialmente en animales de experimentación en la primera mitad de la década de 1950 (43) y, actualmente se está utilizando para el tratamiento de los fibromas uterinos, cáncer de próstata y los tumores del hígado, riñón, mama, abdomen y el páncreas reduciendo los costes quirúrgicos, de hospitalización y representando una alternativa valiosa para los pacientes en quienes esta contraindicada la cirugía (44,45)

Normalmente, el sistema de HIFU va montado sobre un brazo robótico y mediante navegación asistida es capaz de generar un haz de alta energía que focalizado en un punto determinado (nódulo tiroideo) hace que la temperatura se eleve rápidamente por encima de 80°C en un área milimétrica provocando una necrosis celular focal sin dañar el tejido circundante. Las ondas de ultrasonido son solamente dañinas en el punto en que se cruzan, lo que les permite pasar a través de los tejidos circundantes sin causar daño alguno.

Cada sesión tiene una duración entre 60-180 minutos y se realiza de forma ambulatoria, el paciente tiene mínimas molestias y puede reanudar su vida normal en una horas. Habitualmente solo precisa de la administración de un anestésico local que se administra antes del tratamiento. El número de sesiones de tratamiento requerido depende del número y tamaño de los nódulos. La extensión de la lesión térmica se puede modular cambiando la intensidad, la frecuencia o el tiempo de exposición a los ultrasonidos.

El grupo de Esnault O et al. es el único que ha presentado el primer estudio en tiroides humanas (46) realizado en 25 pacientes con nódulo tiroideo único ≥ 8 mm. sin sospecha de malignidad tratados inicialmente mediante HIFU (35 a 94 Julios/pulso) y posteriormente intervenidos para valorar el alcance de las lesiones. Tres pacientes (12%) abandonaron el estudio por molestias locales y ampollas cutáneas. De los 22 restantes en 16 de ellos se consiguió destrucción nodular entre el 2-80%, siendo los pacientes tratados con mas alta intensidad en los que se logró mayor extensión lesional (58-80%) sin afectar a los tejidos circundantes.

Microondas

La transmisión de microondas (915 MHz o 2,45 GHz) a través de un tejido induce una rápida agitación molecular y aumento de la energía cinética local, ocasionado un rápido aumento de la temperatura local. Se ha aplicado esta técnica en diversos tipos

de tumores (hígado, riñón y pulmón) con resultados variables (47-49)

La energía de microondas se irradia desde la parte activa de una antena que se introduce mediante una aguja de 16 gauges bajo anestesia general. La duración de la sesión, entre 5 y 16 minutos. Los primeros resultados publicados en 11 pacientes no fueron muy alentadores (< 50% de reducción nodular) y con frecuentes efectos secundarios como 9% parálisis cordal ipsilateral, 40% hemorragia subcapsular, 30% febrícula transitoria, 70% molestias en la zona de ablación y, en el caso más grave, se produjo una necrosis focal traqueal (50) aunque recientemente Yue W, et al. publicaron su serie de 22 pacientes en los que se logro una reducción de tamaño nodular > 50% en el 82,3% de los pacientes y su desaparición a los 6 meses del tratamiento en el 30,7% de los pacientes sin efectos secundarios significativos (51). No obstante la necesidad de un ingreso hospitalario y el alto coste de los aparatos hace de ellos un procedimiento notablemente más costoso por lo que su uso no se ha extendido.

Comparación de los tratamientos ablativos

La ablación con etanol es el procedimiento más barato y más seguro. Es de elección en el tratamiento de nódulos de predominio quístico (> 90% de componente quístico) al ser tan eficaz como la RFA. Peor resultado en el nódulo sólido en especial los de gran tamaño (4). Su seguridad en el uso hace que siempre sea una alternativa cuando existe compromiso anatómico importante, pues es más fácil controlar el área que recibirá tratamiento que con los otros métodos. En contra que precisa un mayor número de sesiones, especialmente en los sólidos de gran tamaño (52). Parece prudente circunscribir el uso de etanol a los nódulos sólidos menores de 2 cm o en zonas muy comprometidas anatómicamente, dejando RFA o ablación con laser para el resto (5). La RFA es una buena alternativa a los nódulos tiroideos refractarios a etanol.

PLA podría lograr una zona de ablación mayor, pero aun no ha demostrado una superioridad sobre la RFA. También se cuestiona la durabilidad, aunque es difícil comparar las series ya que las de laser suelen incluir nódulos de gran tamaño y las de radiofrecuencia nódulos quísticos. Se precisan más estudios de todas las modalidades (4)

Resumen y conclusiones

Los métodos no invasivos y percutáneos como la ablación por láser y la RFA son buenas alternativas al tratamiento del nódulo tiroideo sólido benigno, especialmente en pacientes en los que está contraindicada o que rechazan la cirugía, y los que tienen problemas estéticos. Pueden inducir una rápida y clínicamente significativa reducción de tamaño a largo plazo de los nódulos tiroideos benignos con un riesgo mínimo de causar disfunción hormonal significativa. Concretamente, los nódulos de mediano o gran tamaño situados en el centro del lóbulo tiroideo son los mas adecuados y seguros para la realización de estas técnicas, mientras que los que se localizan en la región ístmica, polos superiores, paratraqueales y retroyugulares son difíciles y peligrosos de tratar de estas forma. También hay que

señalar que para los nódulos tiroideos tóxicos estos procedimientos no son coste-efectivos comparados con la administración de yodo radioactivo. Existe una experiencia muy limitada en su uso como tratamiento de microcarcinomas tiroideos y adenopatías metastásicas. La ablación con etanol, segura y con escasos costes, solo parece indicada en nódulos quísticos recidivantes y adenopatías metastásicas persistentes o recurrentes tras fracaso de linfadenectomía. Todos ellos aportan nuevas e interesantes perspectivas en la búsqueda de una alternativa ideal para la cirugía y un mayor grado de individualización de los tratamientos, aunque todavía se necesitan más estudios y experiencia para determinar su eficacia en el tratamiento de la patología tiroidea.

Bibliografía

- Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, Baek JH, Papini E. Non-surgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct; 98(10):3949-57.
- H.Gharib, E. Papini, R. Paschke, Duick DS, Valvavi R, Hegedüs L et al., "American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice*, vol. 16, supplement 1, 2010 pp. 1-43, 2010.
- Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147-159
- Kai-Pun Wong and Brian Hung-Hin Lang. Use of Radiofrequency Ablation in Benign Thyroid Nodules: A Literature Review and Updates. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2013, Article ID 428363, 7 pages
- Shin JE, Baek JH, Lee JH. Radiofrequency and ethanol ablation for the treatment of recurrent thyroid cancers: current status and challenges. *Curr Opin Oncol.* 2013 Jan;25(1):14-9
- Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. *Radiology* 1990;175:827-9.
- Crescenzi A, Papini E, Pacella CM, Rinaldi R, Panunzi C, Petrucci L et al. Morphological changes in a hyperfunctioning thyroid adenoma after percutaneous ethanol injection: histological, enzymatic and sub-microscopical alterations. *J Endocrinol Invest* 1996;19:371-76
- Tarantino L, Giampiero F, Sordelli I, Sperlongano P, Parmeggiani D, Ripa C et al. Percutaneous Ethanol Injection of Hyperfunctioning Thyroid Nodules: Long-Term Follow-Up in 125 Patients. *AJR* 2008; 190:800-808
- Kim DW, Rho MH, Park HJ, Kwag HJ. Ultrasonography-guided ethanol ablation of predominantly solid thyroid nodules: a preliminary study for factors that predict the outcome. *Br J Radiol.* 2012 Jul;85(1015):930-6.
- D.W. Kim. Sonography-Guided Ethanol Ablation of a Remnant Solid Component after Radio-Frequency Ablation of Benign Solid Thyroid Nodules: A Preliminary Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33:1139-43
- Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and ¹³¹I therapy. *Surgery.* 2013 Dec;154(6):1448-54;
- Ian D. Hay and J. William Charboneau. The Coming of Age of Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Ablation of Selected Neck Nodal Metastases in Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2011, 96(9):2717-2
- Heila A, Sigstad E, Fagerlid KH, Håskjold OI, Grøholt KK, Berner A et al. Efficacy of Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection Treatment in Patients with a Limited Number of Metastatic Cervical Lymph Nodes from Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2011;2750-2755
- Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004; 10:269-275.
- Bennedback FN, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* 1999;9(3):225-33.
- Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid.* 2009;19(3):219-225
- Hwan Baek J. Locoregional Control of Metastatic Well-Differentiated Thyroid Cancer by Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation. *AJR* 2011; 197:W331-W336
- Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *European Journal of Ultrasound.* 2001;13(2):129-147.
- Dong Gyu Na, Jeong Hyun Lee, So Lyung Jung, Ji-hoon Kim, Jin Yong Sung, Jung Hee Shin et al. Radiofrequency Ablation of Benign Thyroid Nodules and Recurrent Thyroid Cancers: Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.* 2012 Mar-Apr; 13(2): 117-125.
- Ha EJ, Baek JH, Lee JH. The efficacy and complications of radiofrequency ablation of thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18:310-314.
- Sung JY, Kim YS, Choi H, Lee JH, Baek JH. Optimum first-line treatment technique for benign cystic thyroid nodules: ethanol ablation or radiofrequency ablation? *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:W210-W214.
- Baek JH, Lee JH, Sung JY, Bae JI, Kim KT, Sim J, et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology.* 2012;262:335-342.
- Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation-a feasibility study. *Radiology* 2000; 217:673-677
- Dossing H, Bennedbaek FN, Karstrup S & Hegedus L. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation - initial experience. *Radiology* 2002; 225:53-57
- Stafford RJ, Fuentes D, Elliott AA, Weinberg JS, Ahrar K. Laser-induced thermal therapy for tumor ablation. *Crit Rev Biomed Eng.* 2010;38:79-100
- Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G & Pacella CM. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract* 2004;10:276-283.
- Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D & Pacella CM. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid* 2010; 20:1253-1261
- Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, Pio Assanti A, Ciccarelli A, Lombardi G et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid* 2003; 13: 941-947
- Cakir B, Topaloglu O, Gul K, Agac T, Aydin C et al. Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and anti-thyroglobulin

- levels, and cytopathology of nodule in 1 yr follow-up. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:876-884
30. Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomised study. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:341-345.
 31. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid.* 2007;17:229-235
 32. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella CM. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid.* 2010;20:1253-1261.
 33. Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:123-128.
 34. Gambelunghé G, Fede R, Bini V, Monacelli M, Avenia N, D'Ajello M et al. Ultrasound-guided interstitial laser ablation for thyroid nodules is effective only at high total amounts of energy: results from a three-year pilot study. *Surg Innov.* 2013; 20:345-50
 35. Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, Assanti P, Ciccarella A, Lombardi G et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid.* 2003;13:941-947.
 36. Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation of an autonomous thyroid nodule: the introduction of a novel alternative. *Thyroid.* 2003;13:885-888
 37. Døssing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Grupe P, Hegedüs L. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:95-100.
 38. Valcavi R, Bertani A, Pesenti M, *Al Jandali, Frasoldati, Formisano*, et al. Laser and radiofrequency ablation procedures. In: Baskin HJ, Duick DS, Levine RA, eds. *Thyroid ultrasound and ultrasound guided FNA biopsy.* 2nd ed. New York, NY: Springer; 2008:191-218
 39. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D & Pacella CM. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid* 2010; 20:1253-1261.
 40. Rago T, Papini E, Vitti P, De Feo P, Gambelunghé G, Valcavi R et al. A Multicenter Randomized Prospective Trial of Laser Ablation Versus Follow-up for The Treatment of Cold Thyroid Nodules - Twelve-Month Results. . In 36th Annual Meeting of the European Thyroid Association (ETA): Abstract No. A-485-0124-00180;8th-12th September, Pisa. , p 2012.
 41. Papini E, Pacella C, Hegedus L. Thyroid ultrasound and ultrasound-assisted procedures. From the shadows into an array of applications. *Eur J Endocrinol EJE-13-0917*, doi: 10.1530/EJE-13-0917 First published online 23 January 2014
 42. Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: Surgery of the future? *Br J Radiol* 2003;76:590-9
 - 43.- Fry WJ, Mosberg WH Jr, Barnard JW, Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg* 1954;11:471-8
 44. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92:51-60.
 45. Rouviere O, Souchon R, Salomir R, Gelet A, Chapelon JY, Lyonnet D. Transrectal high-intensity focused ultrasound ablation of prostate cancer: effective treatment requiring accurate imaging. *Eur J Radiol* 2007;63:317-27
 46. Esnault O, Franc B, Ménégau F, Rouxel A, De Kerviler E, Bourrier P et al. High-intensity focused ultrasound ablation of thyroid nodules: first human feasibility study. *Thyroid.* 2011; 21(9):965-73
 47. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: Treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. *Radiology* 2009;251:933-40.
 48. Liang P, Wang Y, Zhang D, Yu X, Gao Y, Ni X. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation for small renal cancer: Initial experience. *J Urol* 2008;180:844-8.
 49. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, Dipetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: Effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology* 2008;247:871-9
 50. Feng B, Liang P, Cheng Z, Yu X, Yu J, Han Z et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: experimental and clinical studies. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:1031-1037
 51. Yue W, Wang S, Wang B, Xu Q, Yu S, Yonglin Z, et al. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: Safety and imaging follow-up in 222 patients. *Eur J Radiol* 2013;82:e11-6
 52. Hay ID, Charboneau JW. The Coming of Age of Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Ablation of Selected Neck Nodal Metastases in Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2011, 96(9):2717-2720