

TRABAJOS ESPECIALES

TERAPÉUTICA EN BOCIO MULTINODULAR (BMN).

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
*Yorgi Rincón, Julio Pacheco, Maracelly Mederico, Roald Gómez-Pérez, Grupo de Trabajo
Unidad de Endocrinología (ENDO-MER).*

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 18-25

RESUMEN

La enfermedad tiroidea nodular benigna constituye un desorden tiroideo heterogéneo, el cual tiene una alta prevalencia en áreas con déficit de yodo. En países con estas características, la prevalencia de esta entidad alcanza el 30% de la población entre los 18 y 65 años, siendo más frecuente en el sexo femenino. Las características clínicas en un paciente con bocio multinodular (BMN) dependen del aumento del tamaño de la tiroides y la presencia de tirotoxicosis en el caso de BMN tóxico (BMNT). La evaluación clínica del tamaño, morfología y función de la glándula tiroides tiene baja sensibilidad, por lo que esto debe ser complementado con los parámetros de laboratorio como perfil tiroideo, estudio ecográfico que aporta información sobre tamaño, número de nódulos, características ecográficas de los mismos, así como, la posibilidad de realizar punción aspiración de los nódulos tiroideos sospechosos de malignidad. En ausencia de hallazgos clínicos, ecográficos y citológicos de malignidad, la selección de la mejor opción terapéutica dependerá de diversos factores incluyendo tamaño y localización del bocio, la presencia y severidad de síntomas compresivos y la función tiroidea; por tanto el tratamiento del BMN sigue siendo controvertido en la actualidad. En pacientes asintomáticos, con bocio de pequeño tamaño y citología negativa se recomienda observación y seguimiento. Así mismo, existen otras alternativas de tratamiento tales como el yodo radiactivo y la resección quirúrgica de la glándula con distintas modalidades. En la presente revisión se hace un resumen de las generalidades sobre BMN, su abordaje diagnóstico así como las distintas opciones terapéuticas.

Palabras clave: Bocio. Nódulos tiroideos. Diagnóstico. Terapia con radioyodo.

ABSTRACT

Benign nodular thyroid disease constitutes a heterogeneous thyroid disorder, which is highly prevalent in iodine-deficient areas. In countries with these characteristics, the prevalence of this entity is 30% of the population between 18 and 65, being more common in females. Clinical features in a patient with multinodular goiter (MNG) can be attributed to thyroid enlargement and the presence of thyrotoxicosis in the case of toxic MNG (TMNG). Clinical evaluation of the size, morphology and function of the thyroid gland has a low sensitivity, so this should be supplemented with laboratory parameters such as thyroid profile, ultrasound examination that provides information on size, number of nodules, and other characteristics to decide the possibility of aspiration of thyroid nodules suspicious of malignancy. In the absence of clinical, ultrasound and cytological malignancy, selecting the best treatment option depends on several factors including size and location of the goiter, the presence and severity of compressive symptoms and thyroid function; therefore MNG treatment remains controversial today. In asymptomatic patients with a small goiter and negative cytology, a follow-up observation is recommended. Likewise, there are other treatment options such as radioactive iodine and surgical resection of the gland, with different modalities. The present review summarize the generalities on MNG, its diagnostic approach and the various treatment options.

Key words: Goiter. Thyroid nodules. Diagnosis. Radioactive iodine therapy.

El término bocio se refiere a un crecimiento anormal de la glándula tiroides que ocurre en 2 diferentes variantes: hipertrofia difusa y lesiones nodulares (multinodular o nódulo solitario)¹, siendo esta última, más frecuente en pacientes de mayor edad. El bocio multinodular (BMN) es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, donde el déficit de yodo

Artículo recibido en: Octubre 2012 . Aceptado para publicación en: Diciembre 2012

Dirigir correspondencia a: Yorgi Rincón; Email: yorgi2000@hotmail.com

es la condición más importante². Baltisberger y cols. observaron que la corrección de la deficiencia de yodo puede disminuir la prevalencia de bocio multinodular no tóxico (BMNT) hasta en un 73%³. Otros factores involucrados en el desarrollo de esta patología incluyen el sexo femenino, la exposición a radiaciones y el hábito tabáquico, el cual debido al aumento de los niveles de tiocianato compete con la captación y organificación del yoduro a nivel de la tiroides⁴.

En áreas con suficiencia de yodo, se estima que 4 a 8% de la población general presentan nódulos palpables al examen físico, esta prevalencia aumenta cuando se emplea la ecografía del cuello como método diagnóstico (10-31%) y aún más elevada cuando se evalúan series de autopsias (50%)⁵. A diferencia de los nódulos solitarios, el BMN representa un grupo mixto de entidades nodulares, coexistiendo nódulos con diferentes grados de funcionabilidad. El balance de esto, determina el estatus clínico de un paciente en particular⁴.

Manifestaciones clínicas e historia natural

La presentación clínica del BMN depende de la localización, tamaño y función de la tiroides⁶. La tasa de crecimiento anual del bocio es de 0 a 20% y la incidencia de hipertiroidismo a los 5 años en estos pacientes es de alrededor de 10%^{2,7}; esta hiperfunción tiroidea se desarrolla de forma insidiosa y usualmente está precedida por un bocio eufuncionante de larga evolución. Se han descrito áreas autónomas en hasta un 40% de los bocios eutiroideos en zonas con déficit de Yodo⁴. Así mismo, se ha observado relación entre el tamaño de los nódulos y el desarrollo de hipertiroidismo, 20% más de riesgo de tener tirotoxicosis si los nódulos son mayores de 3 cm en contraposición con un 2-5% de riesgo si son menores de 2,5 cm⁸. Otras manifestaciones clínicas se relacionan con la compresión local (disfagia, tos o disnea) y deformidades cosméticas⁹.

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de una lesión tiroidea durante el examen clínico o ultrasonido trae consigo

una serie de preguntas en cuanto al manejo individual, más aún, cuando es detectada durante procedimientos imagenológicos por otras razones médicas (incidentalomas)¹⁰.

Las pautas de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Asociación Europea de Tiroides (ETA) así como la del consenso venezolano de cáncer de tiroides muestran restricciones en la elección de las pruebas de laboratorio. La mayoría de los expertos, solicitan inicialmente niveles séricos de TSH como prueba inicial y sólo asociado a T₄L cuando existe fuerte sospecha de disfunción tiroidea^{11,12}; otros incluyen T₃L cuando se trata de un cuadro de hipertiroidismo leve en el que se encuentra un valor de TSH bajo con niveles de T₄L normal, pudiendo esto representar, un estado temprano de hipertiroidismo a T₃¹³. Los anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y anti-TG) son solicitados de forma rutinaria, ya que 10% de la población tiene resultados positivos, pudiendo coexistir la presencia de enfermedad autoinmune y BMN⁹. Los niveles de Tiroglobulina aunque se correlacionan con el tamaño del bocio, tienen poco o ningún valor diagnóstico por lo que no se evalúa de forma rutinaria. La calcitonina sérica sólo debe ser solicitada cuando exista historia familiar de cáncer medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o feocromocitoma¹⁴.

La evaluación de la glándula tiroides puede hacerse usando distintas técnicas imagenológicas. Estas incluyen la radiografía simple de cuello, la gammagrafía, el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear. Cada una de estas técnicas tienen sus ventajas y limitaciones y generalmente no hay indicaciones clínicas absolutas para realizar cualquiera de estos estudios en la mayoría de los pacientes¹⁵.

Actualmente, el ultrasonido de alta resolución es el método de elección para la evaluación de volumen y lesiones tiroideas. Los principales criterios a tomar en cuenta son: tamaño, patrón ecográfico, microcalcificaciones, delimitación y diferenciación sólido/quístico¹. Por otra parte, el ultrasonido doppler color evalúa la vascularidad de las lesiones nodulares, de gran ayuda para evaluar riesgo de malignidad, así, cuando el flujo es mayor en el interior del nódulo con respecto

al tejido tiroideo periférico es sugestivo de malignidad¹⁶. En nuestro Servicio se usa el sistema Thyroid Imaging and Data System (TIRADS), introducido en el 2009, el cual categoriza el riesgo de malignidad según las características ecográficas de los nódulos, estableciendo los grupos susceptibles que deben ser estudiados por citología, esto incluye: TIRADS 1: glándula tiroides normal, TIRADS 2: condición benigna (0% malignidad), TIRADS 3: nódulos probablemente benignos (<5% malignidad), TIRADS 4: nódulos sospechosos (4a: 5-10% malignidad y 4b: 10-80%), TIRADS 5: nódulos probablemente malignos (malignidad > 80%) y TIRADS 6: nódulos con biopsia previa maligna. Los nódulos clasificados como TIRADS 4, 5 y 6 deben ser evaluados con citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF)¹⁷.

Si bien la imagen ecográfica del BMN ayuda a distinguir entre lesiones benignas y malignas, estas características tienen un valor predictivo inconstante. La gran utilidad de la ecografía se basa en la posibilidad de toma de muestra para citopatología a través de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de aquellas lesiones sospechosas por ultrasonido⁶.

La tomografía computarizada o la resonancia magnética están asociadas a elevado costo y tiempo más largo de investigación, además, el uso rutinario de tomografía parece ser obsoleto debido a la alta exposición de radiaciones. Sin embargo, pudiera tener utilidad en el estudio de bocios subesternales¹⁸.

Gammagrafía tiroidea

En el presente tiene poca aplicación. Se recomienda su uso para determinar autonomía tiroidea focal, ante la sospecha de bocio intratorácico, así como para evaluar la captación del tejido tiroideo ante posibilidad de terapia metabólica con radioyodo^{9,19}.

Citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF)

La punción de la glándula tiroides es el estándar de oro para el diagnóstico de las lesiones tiroideas

pues permite hacer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas; también pudiera realizarse a través de este método, una intervención terapéutica en caso del drenaje de quistes tiroideos⁶. Las muestras citológicas son típicamente clasificadas en negativas (benignas), sospechosa de neoplasia folicular, positiva (sospecha de malignidad para cáncer papilar de tiroides) o indeterminada. Dado que, aún en centros experimentados, el porcentaje de citologías indeterminadas constituye un 15-20%, de los cuales 5-9% corresponderá a cáncer de tiroides luego de la intervención quirúrgica, se recomienda la toma de muestra guiada por ecografía. En el caso de BMN se debe realizar punción de uno o más nódulos, seleccionando aquellos dominantes o con características ecográficas sospechosas¹⁶.

En vista de que se describe un 5% de falsos negativos en resultados de PAAF, se recomienda seguimiento con US en 6-18 meses posterior a la PAAF inicial y posteriormente cada 3-5 años para evaluar crecimiento nodular. La ATA sugiere repetir la citología cuando el nódulo tiroideo sospechoso tiene un crecimiento de al menos 50% de su volumen con respecto a la primera ecografía, mientras que la Asociación Latinoamericana de Tiroides (LATS) la sugiere si el crecimiento es superior al 20%^{14,20}.

Tratamiento del bocio multinodular no tóxico (BMNNT)

En ausencia de hallazgos clínicos, ecográficos y citológicos de malignidad, la selección de la opción terapéutica dependerá de diversos factores, que incluyen: el tamaño, la localización del bocio, la presencia y severidad de síntomas compresivos. En caso de pacientes asintomáticos, con bocios pequeños y PAAF negativa se recomienda observación y seguimiento cada 12-18 meses^{6,14,21}.

Terapia supresiva con Levotiroxina

Esta terapia es ampliamente usada a nivel mundial. Su efecto beneficioso ha sido demostrado en bocio difuso en muchos estudios controlados, con una reducción de 20-40% en 3-6 meses de

terapia, aunque después del retiro del tratamiento se ha observado que la glándula retorna al tamaño inicial^{22,23}. En bocio multinodular, el tratamiento es controvertido y si bien se ha visto una reducción de hasta un 50% a los 12 meses de tratamiento, sólo se ha observado en una minoría de pacientes (10-20%)²⁴. Igualmente se ha demostrado un nuevo crecimiento después de 1 año de finalizado el tratamiento, por lo que algunos autores apoyan la idea de dar tratamiento continuo por muchos años para beneficio del paciente². Papini y cols.²⁵ llevaron a cabo un estudio a largo plazo donde evaluaron 83 pacientes con bocio nodular por un lapso de 5 años, los cuales fueron divididos en 2 grupos donde uno de ellos recibió terapia supresiva con Levotiroxina; los resultados mostraron que el tratamiento indujo reducción en sólo un subgrupo de nódulos tiroideos, pero fue efectivo en prevenir la aparición de nuevas lesiones y en el incremento del volumen tanto de los nódulos como de la glándula.

Adicionalmente, la terapia con levotiroxina produce efectos colaterales en el sistema cardiovascular y óseo, por lo que la ATA, la ETA y la LATS no recomiendan esta terapia de rutina^{2,14,26}, y debería estar reservada a pacientes jóvenes (menores de 60 años) con nódulos pequeños y a mujeres premenopáusicas^{25,27}. En nuestra Unidad se limita la terapia supresiva a pacientes con bocio difuso o bocio nodular con anticuerpos positivos, grado I-II, a una dosis de 2 ug/kg/día por 6 meses, con evaluación posterior (clínica y ecográficamente); si la respuesta es positiva se mantiene la terapia por un lapso promedio de 1 año, alcanzando como meta terapéutica un valor de TSH < 0,4 mUI/L con T4L normal.

Terapia metabólica con radioyodo convencional

La terapia con radioyodo para BMNNT representa un tratamiento efectivo en la mayoría de los pacientes afectados^{6,14} siendo esta terapia ampliamente aceptada por la ATA, la LATS y la ETA. Durante las últimas 2 décadas ha sido aceptado como un tratamiento seguro y efectivo^{6,21}. Esta terapia es de utilidad en casos de bocio recidivante observándose una reducción considerable de volumen. Distintos estudios han demostrado, que en casos de bocio de moderado

y gran tamaño (alrededor de 100 ml), la reducción del volumen es de aproximadamente 35-40% en el primer año¹ y de hasta 50-60% después de los 3-5 años en bocios pequeños².

Teóricamente, la eficacia de la terapia con radioyodo depende principalmente de la dosis de radioactividad absorbida por la tiroides. Un requisito previo para llevarse a cabo este tratamiento es la presencia de tejido tiroideo ávido de yodo documentado en un gammagrama tiroideo. Los medicamentos que contienen yodo o la ingesta de yodo en la dieta deben ser suspendidos al menos 2 semanas previas¹. La respuesta individual, en la reducción del bocio y el desarrollo de hipotiroidismo es muy difícil de predecir. La dosis de ¹³¹I utilizada en muchos centros es de 3,7 MBq/g de tejido tiroideo^{9,21}.

Los efectos adversos convencionales de la terapia con ¹³¹I están bien documentados. A corto plazo la mayoría de estos son leves y transitorios e incluyen: tiroiditis actínica (3%), tirotoxicosis transitoria (5%) y en un 15-25% incremento del tamaño de la glándula. Los efectos adversos tardíos incluyen el desarrollo de hipotiroidismo, alcanzando un 22 a 58% a los 5-8 años postratamiento. El riesgo de malignidad extratiroidea a largo plazo es desconocido, reportándose casos aislados de cáncer de tiroides, colon, estómago, riñón y mama^{2,28,29}.

El reciente advenimiento de la TSH recombinante (rTSH), a dosis de 0,1mg ó menos, ha proporcionado nuevas expectativas en la terapia con ¹³¹I en el BMNNT, en la base teórica de que estimula la captación del radioyodo y por lo tanto disminuye la dosis requerida para un tratamiento óptimo y por tanto los efectos adversos de la terapia radioactiva^{1,6}.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía se reserva para pacientes con bocio de gran tamaño (> 80 gr o grado III), con síntomas compresivos así como con citología sospechosa de malignidad. Según la ATA y LATS, la recomendación en cuanto a la técnica quirúrgica es la tiroidectomía casi total o total sobre todo para aquellos pacientes con sospecha de malignidad^{6,14},

sin embargo, la extensión de la resección quirúrgica en bocios benignos aún sigue siendo controvertido. En un estudio de seguimiento a 5 años con 600 pacientes portadores de BMNNT y quienes fueron sometidos a tiroidectomía total, a tiroidectomía tipo Dunhill (tejido tiroideo residual < a 10 gr) y a tiroidectomía parcial, demostró una tasa de recurrencia de bocio de 0,52%, 4,71% y 11,58% respectivamente, por lo que esto sigue apoyando la tiroidectomía total como procedimiento quirúrgico de elección³⁰.

Tratamiento del bocio multinodular tóxico

Según la ATA y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) se debe realizar, en primer lugar, control de los síntomas de hiperfunción tiroidea, sobre todo en pacientes mayores de 60 años o en quienes coexista alguna enfermedad cardiovascular. Esto se consigue con el uso de betabloqueantes tales como propranolol a dosis de 10 a 40 mg vía oral (VO) 3v/día, atenolol a dosis de 50 a 100 mg VO 2v/día o metoprolol a dosis de 25 a 50mg VO 4v/día; en caso de estar contraindicado el uso de estos medicamentos se recomiendan fármacos calcioantagonistas como verapamilo a dosis de 40 a 240 mg al día divididas en 3 ó 4 tomas o diltiazem a dosis de 60 mg 3v/día. Posterior a ello debe decidirse cuál será el tratamiento definitivo que en este caso está dirigido a la resolución del hipertiroidismo más que a la reducción del volumen de la glándula tiroides, pudiendo elegirse la terapia metabólica con ¹³¹I (primera elección) o la tiroidectomía total, sin embargo, esto dependerá de las indicaciones y contraindicaciones así como de la decisión del paciente. En el caso de la terapia metabólica se reporta una tasa de falla (hipertiroidismo persistente o recurrente) de hasta 20% en comparación con la cirugía que es menos del 1%, pero con menos riesgo de desarrollar complicaciones como hipoparatiroidismo e hipotiroidismo permanente (3 Vs 100%)¹³. En un estudio llevado a cabo en el 2005 en el Instituto Autónomo Universitario de Los Andes entre la Unidad de Endocrinología y la Unidad de Medicina Nuclear se demostró que el 19% de aquellos pacientes tratados con altas dosis de ¹³¹I (>10mCi) presentaron cuadro

de hipotiroidismo, siendo esto considerado como criterio de curación³¹.

Entre los factores que favorecen el uso de Iodo radioactivo se encuentra: edad avanzada, enfermedad cardiovascular limitante, bocio pequeño, cirugía previa de cuello y radiocaptación mayor del 20%. Para la Tiroidectomía: Presencia de cáncer de tiroides, bocio mayor de 80 grs, síntomas compresivos, hiperparatiroidismo asociado, pobre captación de yodo y deseo de resolución rápida de los síntomas³².

El tratamiento médico con antitiroideos de síntesis a bajas dosis como el metimazol (10 mg/día) o propiltiuracilo (100 mg/día) queda limitado a pacientes ancianos con elevado riesgo quirúrgico o que residan en hogares de cuidado donde no se puedan seguir las normativas de seguridad para administrar yodo radioactivo¹³.

Tratamiento con radioyodo

La ATA, la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM)^{13,32} así como nuestro grupo de trabajo sugieren:

1. Uso de betabloqueantes pre-tratamiento (en caso de signos asociados a hiperfunción de la glándula tiroides tales como taquicardia y tremor distal).
2. El uso de antitiroideos como el metimazol está cuestionado pues pudiera interferir con la terapia radioactiva. Debe ser considerado solo en pacientes a riesgo para complicaciones debido al empeoramiento del hipertiroidismo, tales como ancianos y aquellos con enfermedad cardiovascular subyacente. En caso de elegirse este tratamiento debe ser suspendido de 3 a 7 días previo al yodo radioactivo.
3. Está contraindicado el uso de rTSH ya que puede exacerbar el cuadro de hipertiroidismo.
4. La complicación más temida es la tiroiditis post-radiación, lo cual pudiera ser controlado con el uso de esteroides sistémicos.
5. El seguimiento se realiza con la evaluación del

perfil tiroideo (TSH y T4L) cada 1-2 meses hasta que la función de la tiroides sea estable, posteriormente serán solicitados anualmente.

6. En caso de hipertiroidismo recurrente (posterior a 6 meses), se considera una segunda dosis de yodo radioactivo, sin embargo, si se presenta sintomatología grave de hipertiroidismo se prefiere la resolución quirúrgica. En caso de síntomas leves también se propone el uso de anti-tiroideos como el metimazol para control de los síntomas y así esperar el efecto definitivo a largo plazo del yodo radioactivo³³.

7. El hipotiroidismo residual será tratado con dosis sustitutivas de Levotiroxina (1,7 µg/kg/día).

Tratamiento quirúrgico

La ATA y la AACE sugieren¹³:

1. Lograr un estado eutiroideo previo a la cirugía, esto se consigue con el uso de drogas anti-tiroideas, bien sea solas o en combinación con betabloqueantes. Las drogas anti-tiroideas se suspenden el día de la cirugía y los betabloqueantes luego de la cirugía en forma paulatina.

2. Administrar solución de Lugol para reducir la vascularidad del tejido tiroideo y el sangrado transoperatorio a dosis de 3 a 5 gotas VO cada 8 horas por un lapso máximo de 15 días³⁴.

3. La técnica quirúrgica de elección es la tiroidectomía casi total pues ésta representa menor riesgo de hipoparatiroidismo así como de lesión del nervio laríngeo recurrente, que la tiroidectomía total³⁵.

4. El seguimiento postquirúrgico inmediato se basa en la vigilancia de los niveles de calcio sérico, lo cual debe hacerse en las siguientes 6-12 horas posterior a la cirugía. En caso de hipocalcemia transitoria debe implementarse tratamiento con gluconato de calcio vía intravenosa y posteriormente carbonato de calcio por vía oral (dosis: 1500-2000 mg/día) sólo o en combinación con calcitriol (dosis: 0,5-1 µg/día) por 1-2 semanas.

5. Debe iniciarse el reemplazo con levotiroxina a dosis de 1,7 µg/Kg/día. En caso de tratarse de un paciente anciano la dosis será de 25 µg/día con incrementos de 12,5 a 25 µg cada 2-4/sem³⁶.

6. El perfil tiroideo debe ser evaluado cada 1-2 meses hasta estabilizarse la función tiroidea y posteriormente en forma anual.

7. En caso de hipertiroidismo recurrente se sugiere terapia con radioyodo, pues una segunda intervención aumenta el riesgo de complicaciones en 3 a 10 veces.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Yajaira Zerpa, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Andrés Bermúdez, Jesús Osuna, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Mayela Guillén, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Marjorie Villalobos, María Alejandra Vergel, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Miguel Sánchez, Marcos Lima, Jueida Azkoul, Magda Luna, Victor Gil, José Zerpa, Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Yorly Guerrero, Gerardo Mora, Yubriangel Reyes, Marisol Meza, Gabriela Arata-Bellabarba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luster M, Verburg FA, Scheidhauer K. Diagnostic imaging work up in multinodular goiter. *Minerva Endocrinol* 2010; 3535:153-9.
2. Sporen F et al. Time to reconsider nonsurgical therapy of benign non-toxic multinodular goiter: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol* 2009;160:517-528.
3. Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goiter in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995;132:546-549
4. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocrine Reviews* 2005;26:504-524.
5. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary

- and multiple thyroid nodules on sonography: *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
6. Bahn R, Cartro R. Approach to the Patient with Nontoxic Multinodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1202-1212.
 7. Wiener JD. Long-term follow-up in untreated Plummer's disease (autonomous goiter). *Clin Nucl Med* 1987;12:198-203.
 8. Hamburger J. Evolution of Toxicity in Solitary Nontoxic Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1089-1093.
 9. Medeiros-neto G. Multinodular Goiter [monografía en línea]. [Sao Paulo, Brasil: 2010]. www.thyroidmanager.org.
 10. Pinchera A. Thyroid incidentalomas. *Horm Res* 2007;68:199-201.
 11. Bonnema S, Bennedbaek F, Ladenson P, Hegedüs L. Management of the Nontoxic Multinodular Goiter: A North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:112-117.
 12. García J, Pérez A, Mata J, Lugo J, García F, Altimari R, Perfetti C. Reunión de Consenso en Cáncer diferenciado del Tiroides. *Rev Venez Oncol* 2005;17:229-240.
 13. Bahn R, Burch H, Cooper D, Garber J, Greenlee C, Klein I, Laurberg P. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:1-54.
 14. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53:1167-75.
 15. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339-60.
 16. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
 17. Horvath E, Majlis S, Rossi r, Franco C, Niedmann J, Castro A, dominguez M. An Ultrasonogram Reportinf System for Thyroid nodules stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Cli Endocrinol Metab* 2009;90:1748-1751.
 18. Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 2001;30:401-414.
 19. Khalid A, Hollenbeak C, Quraishi S, Fan C, Stack Brendan. The Cost-effectiveness of Iodine 131 Scintigraphy, Ultrasonography, and Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Initial Diagnosis of Solitary Thyroid Nodules. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:244-250.
 20. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
 21. Weetman A. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol* 2007;66:757-754.
 22. Güllü S, Gürses A, Baskal N, Uysal A, Kamel N, Erdogan G. Suppressive Therapy with Levothyroxine for Euthyroid Diffuse and Nodular Goiter. *Endocr J* 1999;46:221-226.
 23. Wesche M, Tiel-Van M, Lips P, Smith N, Wiersinga W. A Randomized Trial Comparing Levothyroxine with Radioactive Iodine in the Treatment of Sporadic Nontoxic Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:998-1005.
 24. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997;7:691-697.
 25. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella CM. Long-Term Changes in Nodular Goiter: A 5-Year Prospective Randomized Trail of Levothyroxine Suppressive Therapy for Benign Cold Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:780-783.
 26. Hegedüs L, Bonnema S, Bennedbaek F. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews* 2003;24:102-132.
 27. Cesareo R, Iozzino M, Isgro MA, Annunziata F, Di Stasio E. Short term effects of levothyroxine treatment in thyroid multinodular disease. *Endocr J.* 2010;10:1-7.
 28. Ross D. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011;364:542-50.
 29. Jayne F, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle

- P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111-15.
30. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska A. Five-year Follow-up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy versus Dunhill Operation versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Nontoxic Goiter. *World J Surg* 2010;34:1203-1213.
31. Sánchez M, Zerpa Y, Paoli M, Salinas J, Arata G. Evaluación del tratamiento con radioyodo en el hipertiroidismo. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2005;3:25-31.
32. Stokkel M, Handkiewicz D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2218-2228.
33. Alexander E, Larsen R. High Dose 131I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1073-1077.
34. Langley R, Burch H. Tratamiento perioperatorio de los pacientes con tirotoxicosis. *Clínicas de Endocrinología y Metabolismo de Norteamérica*. Madrid: McGraw-Hill; 2003. p. 509-524.
35. Zeki A, Mustafa C, Alper G, Suat U, Bulent U, Guldeniz K. Near-Total Thyroidectomy Could Be the Best Treatment for Thyroid Disease in Endemic Regions. *Arch Surg* 2004;139:444-447.
36. Rehman S, Cope D, Senseney A, Brzezinski W. Thyroid Disorders in Elderly Patients. *South Med J* 2005;98:543-549.