

Disminución de fibrosis en cuello después de tiroidectomía total. Reporte de un caso tratado con pirfenidona

Reduction in neck fibrosis after total thyroidectomy. Case report treated with pirfenidone

ARMANDO ENRÍQUEZ-PUGA^{1,2*} Y LUIS E. VEGA-CARRILLO³

¹Servicios de Salud, Hospital Central Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera; ²Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Chihuahua; ³Práctica Privada, Clínica Íntegra, Endocrinología. Chihuahua, Chih., México

RESUMEN

Antecedentes: La fibrosis es una complicación que genera afectación funcional, estética y psicológica. En el presente caso se demuestra que la pirfenidona es efectiva como manejo de la fibrosis tisular. **Objetivo:** Presentar el caso de una paciente de 55 años de edad con fibrosis cervical después de tiroidectomía total y disección cervical, secundario a nódulo Bethesda IV. **Resultados:** Después de nueve meses de tratamiento con pirfenidona se objetivó mejora total de movilidad y calidad de vida. **Conclusión:** El tratamiento con pirfenidona es efectivo para disminuir la fibrosis cervical y es seguro para su uso médico en pacientes que lo requieran.

Palabras clave: Fibrosis. Tiroidectomía. Disección cervical. Pirfenidona.

ABSTRACT

Background: Fibrosis is a complication that generates functional, aesthetic and psychological impairment. In our case, it is demonstrated that pirfenidone is effective in managing tissue fibrosis. **Objective:** To present the case of a 55-year-old female patient with cervical fibrosis after total thyroidectomy and cervical dissection, secondary to Bethesda IV nodule. **Results:** After nine months of treatment with pirfenidone, a total improvement in mobility and quality of life was observed. **Conclusion:** Treatment with pirfenidone is effective in reducing cervical fibrosis and is safe for medical use in patients who require it.

Keywords: Fibrosis. Thyroidectomy. Cervical dissection. Pirfenidone.

*Correspondencia:
Armando Enríquez-Puga
E-mail: armandopugamed@gmail.com

Fecha de recepción: 13-02-2024
Fecha de aceptación: 16-05-2024
DOI: 10.24875/RME.24000008

Disponible en internet: 21-08-2024
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11:85-89

2462-4144 / © 2024 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La tiroidectomía total es un procedimiento indicado en múltiples patologías de tiroides, dentro de las cuales se conoce el nódulo tiroideo, específicamente cuando después de la toma de biopsia con aguja fina se catalogan como sospechosos de malignidad. Esto basado en la clasificación de Bethesda, a partir de la cual se determina el porcentaje de riesgo de malignidad, siendo indicación quirúrgica de hemitiroidectomía a partir de Bethesda III y en caso de una clasificación de mayor grado, tiroidectomía total¹.

El procedimiento de tiroidectomía convencional incluye una incisión de 3-6 cm en la base del cuello. Actualmente existen técnicas mínimamente invasivas para disminuir la cicatriz postoperatoria, aunque se realizan con relativa poca frecuencia. Debido a la necesidad de resección extensa ganglionar en el cáncer tiroideo invasivo, la manipulación tisular es menester y la estética queda en segundo plano cuando se trata de realizar el mejor procedimiento con el fin de disminuir la recurrencia y aumentar la sobrevida de los pacientes. Dentro de las complicaciones de una tiroidectomía se encuentra la fibrosis posquirúrgica, que puede llegar a ser incapacitante incluso para la realización de las actividades de la vida diaria². En general los pacientes que no se someten a disección cervical tienen una opinión satisfactoria y refieren no tener dificultades con la realización de sus actividades, la única complicación en este sentido es cosmética y mejora durante el tiempo, mas no suele volver a una apariencia ni una funcionalidad a la que se tenía, por lo cual los pacientes tienen serias limitaciones en sus actividades diarias³. Como es entendible, los pacientes expresan menos preocupación por la función y la estética del cuello dependiendo del diagnóstico basal, en caso de cáncer tiroideo disminuye considerablemente, en comparación con pacientes con trastornos benignos en los que se decide realizar tal procedimiento; aun así, la mayoría de los pacientes con cáncer tiroideo expresaron satisfacción a seis meses de la cirugía, incluso consideraron un orgullo portar dicha cicatriz⁴. Este claramente no es el caso de los pacientes que desarrollan fibrosis cervical.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROSIS

La fibrosis constituye un proceso de reparación tisular en donde el principal problema es la formación y el depósito de tejido conectivo fibroso, lo que origina distorsión arquitectónica. Su mecanismo fundamental es idéntico al de la cicatrización normal, sin embargo tras el término de esta, los mecanismos se exacerban debido a la lesión tisular. Las células de matriz extracelular proliferan y permanecen activas, lo que da como resultado la remodelación exagerada⁵.

Es de suma importancia la participación de macrófagos, citocinas y quimiocinas, las cuales estimulan a las células mesenquimales, lo que culmina en depósito fibroblástico, colágeno, elastina, proteoglicanos y glucoproteínas básicas estructurales. Existen también mecanismos de regresión y resolución de la fibrosis, lo cual implica iniciar las vías regenerativas, volver a los miofibroblastos senescentes, activación de metaloproteinasas de matriz que digieren el colágeno y proteínas de la matriz extracelular. El método de referencia para determinar el grado de fibrosis es la histología, existen otros métodos indirectos como la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética⁵.

En cuanto a la fibrosis cervical después de la tiroidectomía, el diagnóstico es clínico debido a la anomalía percibida visualmente, con limitación en el movimiento, así como la funcionalidad. Actualmente no existen escalas ni mediciones estandarizadas para clasificarla.

Los pacientes a los cuales es necesario realizar una disección cervical extensa debido a la extensión de células malignas de cáncer tiroideo, sea cual sea su estirpe, pueden padecer secuelas por la manipulación tisular quirúrgica. Luego del estado inflamatorio ocurre la fibrosis, la cual clínicamente se manifiesta con dificultad en la movilización cervical, tensión desde el tejido muscular hasta la región dérmica, lo cual afecta funcional, estética y psicológicamente a los pacientes, dificultando sus actividades diarias y generando un impacto significativo en sus relaciones interpersonales.

TRATAMIENTO

La pirfenidona es un fármaco derivado sintético de la piridona. Modula los factores de crecimiento fibrogénicos, logrando así una baja proliferación de fibroblastos, diferenciación de miofibroblastos, síntesis de colágeno, fibronectina, así como el depósito de matriz extracelular; todo ello también se atribuye a la supresión de factor de crecimiento transformante beta-1 (TFG- β 1). Posee propiedades antiinflamatorias, disminuyendo la producción de citocinas. Una de sus ventajas es no necesitar de un receptor para efectuar su acción, esto debido a su naturaleza hidrofóbica, pues es capaz de difundirse sin restricciones por las membranas celulares⁶.

Recientemente se ha demostrado su efectividad en la fibrosis miocárdica, específicamente por reducir el TFG- β y la citocinas interleucina (IL) 4 e IL-13, así como en la fibrosis renal, específicamente en la glomeruloesclerosis focal, en donde se vio un retraso en la disminución de la tasa de filtrado glomerular. El futuro apunta al uso de pirfenidona como un fármaco con eficacia suficiente para indicarse^{7,8}. Se considera que podría tener otros usos actualmente, pero hacen falta más estudios en diversas enfermedades para demostrarlo⁹.

Como se comentó anteriormente, los beneficios en otras patologías son considerables; sin embargo, en el caso de la fibrosis después de un evento quirúrgico como la tiroidectomía con disección cervical, no existe evidencia de su uso hasta el momento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de mujer de 55 años que padece diabetes tipo 2 desde hace nueve años con un adecuado control glucémico, cuenta también con antecedente de hipertensión arterial esencial de 10 años de diagnóstico. En el último año con niveles normales de tensión arterial con terapia dual (antagonistas de receptores de angiotensina II y tiazida). En cuanto a los antecedentes quirúrgicos, refirió únicamente amigdalectomía durante la infancia, sin complicaciones.

Acude a consulta por primera vez con tomografía axial computarizada de cuello, la cual se realiza por iniciativa propia debido a notar un aumento de volumen en la región cervical anterior, esto durante los últimos tres meses. En esta tomografía se observa lo siguiente: tumoración dependiente del istmo y del lóbulo tiroideo izquierdo con extensión intratorácica, en sentido longitudinal, transversal con pérdida del plano pretraqueal y del esófago.

El ultrasonido tiroideo del 2 de noviembre 2021, con un lóbulo tiroideo izquierdo DE 5.5 x 1.9 cm con presencia de nódulo de 10.8 x 7.2 mm irregular y de bordes no definidos; dicho nódulo con extensión a istmo clasificado por su aspecto como *Thyroid Imaging-Reporting and Data System* (TI-RADS) IV, lóbulo tiroideo derecho DE 3.5 x 1.5 cm con presencia de múltiples nódulos, el mayor de ellos de 11 x 7.1 mm, clasificado como TI-RADS 3. Ante los hallazgos se decide realizar biopsia por aspiración con aguja fina, la cual luego de su análisis es clasificada como Bethesda IV, enviándose originalmente a hemitiroidectomía; sin embargo, por decisión de la paciente ante el nódulo contralateral se decide tiroidectomía total.

El reporte histopatológico de la muestra quirúrgica da como resultado hiperplasia nodular difusa asociada a calcificaciones distróficas y zonas de fibrosis, así como una glándula paratiroides resecaada junto con la glándula tiroides. Se inicia manejo con levotiroxina 125 mcg cada 24 horas, de acuerdo con dosis de 1.6 mcg/kg de peso.

El día 27 de abril 2022 se presenta en consulta nuevamente. En ese momento la paciente refería limitación a la realización de la flexoextensión, inclinación y rotación del cuello. Luego de su cirugía, acude a revisión de control, refiriendo dificultad a la extensión cervical. Durante la exploración física se corrobora la imposibilidad severa para los movimientos pasivos del cuello, evidenciando la región mandibular a escasos centímetros de la región esternal. Se realizan medidas de ángulos de movimiento del cuello obteniendo las siguientes: extensión de 10°, rotación 35° y flexión lateral 20°, lo cual genera dificultad en sus actividades de la vida diaria e igualmente dolor en forma constante y problemas con la deglución del bolo alimenticio, dada la contractura muscular sostenida. Se mide la distancia de la sínfisis mandibular hacia la escotadura supraesternal, resultando en 5 cm.



Figura 1. Evolución a lo largo del seguimiento. **A y B:** medición luego de tres meses de uso del fármaco. **C:** medición seis meses después. **D:** nueve meses de uso del tratamiento.

Ante esto se decide iniciar farmacoterapia vía oral con pirfenidona a dosis de 600 mg cada 24 horas sin suspender, e igualmente relajante muscular, analgesia.

La paciente se cita en forma constante para la revisión de sus patologías de base, control de la dosis de hormona tiroidea e igualmente la evolución de la fibrosis. Se inicia manejo con rehabilitación.

El día 23 de mayo del mismo año se realiza nueva medición, la cual es de 11.5 cm en cóncavo, el día 6 de septiembre del mismo año con una medición en 16.5 cm, con mediciones de ángulos de movimiento como se describen: extensión 50°, rotación 62°, flexión lateral 46°. El día 24 de enero del 2023 con mediciones iguales a las previas se decide suspensión del fármaco, obteniendo una mejoría clínica para su calidad de vida y recuperando la funcionalidad en su totalidad (Fig. 1).

DISCUSIÓN

La evidencia en cuanto al uso de la pirfenidona y sus efectos benéficos es basta en la patología de fibrosis pulmonar. Existen otras enfermedades en las cuales hay evidencia clara de mejoría, aunque hacen falta más estudios para determinar su uso y recomendarlo como tratamiento antifibrótico en otras patologías. La fibrosis cervical posquirúrgica constituye un trastorno de relevancia funcional, estética y psicológica para pacientes que la presentan; sin embargo, es un evento

que no siempre es posible evitar, incluso si es realizado por un cirujano con alto volumen de procedimientos de este tipo. La fibrosis en general se caracteriza por presentar células inflamatorias que estimulan el crecimiento tisular descontrolado, por tanto se pretende utilizar un fármaco que debido a su mecanismo de acción pueda frenar este crecimiento y así normalizar la cicatrización para evitar el depósito excesivo de diversas proteínas, las cuales generan disfunción mecánica del tejido. La pirfenidona, debido a su mecanismo de acción, regula el crecimiento celular y evita que la inflamación crónica genere complicaciones tisulares. Se ha demostrado tal aseveración en diversos tejidos tales como el músculo cardíaco, el epitelio renal y, no menos importante, el epitelio pulmonar, en el cual han sido ampliamente estudiados sus efectos. Es así como la hipótesis de utilidad a nivel de músculo, tendones y tejido dérmico cervical cobra relevancia, ya que el mecanismo de crecimiento es el mismo sea cual sea el estímulo nocivo continuo celular, lo cual siempre nos lleva a inflamación y consecuente fibrosis.

CONCLUSIÓN

Este reporte de caso permite observar la mejoría clínica y recuperación de la funcionalidad en una paciente cuyas características clínicas demostraban afectación directa en la calidad de vida. Es importante considerar a la pirfenidona como un fármaco que permite evitar

la fibrosis crónica e irreversible como complicación de una cirugía de alto daño tisular como lo es la tiroidectomía total con disección cervical. Si bien este caso representa un manejo exitoso de la pirfenidona, es de relevancia realizar aclaraciones, se indicó también un manejo con terapia de rehabilitación física en combinación con la pirfenidona, la cual no se realizó de manera adecuada, acudiendo únicamente a dos sesiones en total durante su tratamiento farmacológico. Es importante también aclarar que su manejo fue otorgado después de contar con la fibrosis y por ende la discapacidad. No existe de momento evidencia de la duración del tratamiento, en quién iniciarlo y la posología adecuada. En el caso previamente expuesto, la dosis de pirfenidona fue de 600 mg cada 24 horas vía oral, cumpliendo en total 10 meses de tratamiento.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
2. Kurumety SK, Helenowski IB, Goswami S, Peipert BJ, Yount SE, Sturgeon C, et al. Post-thyroidectomy neck appearance and impact on quality of life in thyroid cancer survivors. *Surgery*. 2019;165(6):1217-21.
3. Pradeep PV. Scar satisfaction assessment after conventional thyroidectomy: follow-up results. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(1):39-42.
4. Bach K, Prince S, Pitt SC, Robbins S, Connor NP, Macdonald C, et al. Time heals most wounds - Perceptions of thyroidectomy scars in patients with thyroid cancer. *J Surg Res*. 2022;270:437-43.
5. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med*. 2019;65:2-15.
6. Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62(4):413-22.
7. Aimo A, Spitaleri G, Panichella G, Lupón J, Emdin M, Bayes-Genis A, et al. Pirfenidone as a novel cardiac protective treatment. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):525-32.
8. Bai X, Nie P, Lou Y, Zhu Y, Jiang S, Li B, et al. Pirfenidone is a renal protective drug: Mechanisms, signalling pathways, and preclinical evidence. *Eur J Pharmacol*. 2021;15:911:174503.
9. Lehmann M, Kolb M. Another piece in the pirfenidone puzzle. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300240.