



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**FACTORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS Y
ULTRASONOGRÁFICOS PREDICTORES DE
MALIGNIDAD EN NÓDULOS TIROIDEOS,
ELABORACIÓN DE UN MODELO
ESTADÍSTICO MEDIANTE UN ANÁLISIS
LOG-LINEAL**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. CARLOS JESÚS CISNEROS OCAMPO



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO**

México D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

**DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO
DIRECTOR DE TESIS.**

Médico Especialista en Endocrinología.
Médico Adscrito y Coordinador de Enseñanza,
del Servicio de Endocrinología del
Hospital General de México, O.D.

**DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

Médico especialista en Endocrinología
Profesor Titular del Curso de la Especialidad de
Endocrinología
Hospital General de México, O.D.

**DR. CARLOS JESÚS CISNEROS OCAMPO
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGÍA**

DEDICATORIA

*A los pacientes de la Clínica de
Tiroides y a mi segunda casa, el
Hospital General de México por
permitirme llevar a cabo este
proyecto, con el objetivo de seguir
aportando un granito de arena al
inmenso campo de conocimiento
de la Endocrinología*

AGRADECIMIENTOS

“まだまだだね” ” Mada mada dane”

“Aún te falta mucho”. Ryoma Echizen

- ✓ Dedicada a mí esposa Daniela Chávez y a mi hija Andrea, sin las cuales no habría sido posible alcanzar este objetivo.

- ✓ A mi familia, por su cariño y apoyo incondicional.

- ✓ Al Dr. Antonio Segovia Palomo por la confianza que ha tenido en mí, por sus enseñanzas, apoyo, consejos y por mantener vivo el espíritu de superación.

- ✓ Al Dr. Valentín Sánchez por impulsarme a mantener viva la pasión por la Endocrinología.

- ✓ A mis profesores y maestros por sus enseñanzas y consejos (Dr. Sánchez, Dr. García, Dr. Peralta, Dra. Valdes, Dr. Cortinas, Dr. Chavira, Dr. Carrasco, Dra. Malanco).

- ✓ A mis compañeros residentes sin los cuales esta aventura no sería la misma (Josefa, Indira, Felipe, Gerson, Nazhira, Alejandra, César, Julio, Iván y Mario)

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

	Páginas
Resumen	10,11
Introducción	12-14
1. Marco teórico	15
a. Aspectos históricos	15-19
b. Definición	19
c. Epidemiología	20, 21
d. Abordaje diagnóstico	21
e. Historia clínica y exploración física	22-25
i. Niveles ganglionares	24
f. Datos clínicos asociados con malignidad	
g. Diagnóstico diferencial	25
h. Estudios de laboratorio e imagen	26
i. Elastografía	26,27
j. Gamagrama tiroideo	28
k. Tomografía y resonancia magnética	28,29
l. Tomografía por emisión de positrones	29
m. Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)	30
n. Sistema Bethesda	30-36
o. Valoración ultrasonográfica	37-39
p. Carcinoma tiroideo	40-48
q. Guías y evaluación de nódulo tiroideo	49-51
r. Características ultrasonográficos asociados a malignidad	51-54 55-56
s. TIRADS y otras clasificaciones	56-57
t. Estudios y modelos matemáticos asociados a malignidad	58-60
2. Planteamiento del problema	61
3. Justificación	62
4. Objetivo general	63
5. Objetivo específico	63
6. Hipótesis	64
7. Material, métodos y análisis	65,66
8. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	67
9. Operacionalización de variables	68,69
10. Resultados	70-91
11. Discusión	92-96
12. Conclusiones	97,98
13. Bibliografía	99-105

ÍNDICE ABREVIATURAS

AACE: Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists)
ACTH: hormona adrenocorticotrópica o corticotropina
AET: Asociación Europea de Tiroides (*European Thyroid Association*)
AME: Asociación Médica de Endocrinología –Italia- (*Associazione Medici Endocrinologi*)
ATA: Asociación Americana de Tiroides (American Thyroid Association)
BAAF: Biopsia por aspiración con agua fina
BMN: Bocio multinodular
CDT: carcinoma diferenciado de tiroides
CFMT: carcinoma familiar medular de tiroides
CMT: carcinoma medular de tiroides
CPT: carcinoma papilar de tiroides
ETA: enfermedad tiroidea autoinmune
HT: hemitiroidectomía
HD: hemitiroidectomía derecha
HI: hemitiroidectomía izquierda
LR: Likelihood Ratio (LR) o índice de probabilidad
LT4: L-tiroxina
MALT: Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa
MCPT: microcarcinoma papilar de tiroides
NEM: neoplasia endocrina múltiple
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
SMNE: Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
SNC: sistema nervioso central
TAC: tomografía axial computarizada
TEP: Tomografía por emisión de positrones
Tg: tiroglobulina
TSH: Hormona estimulante de tiroides o tirotropina
T3: hormona triyodotironina
T4: hormona tiroxina
TT: tiroidectomía total
TCT: tiroidectomía casi total
USG: Ultrasonograma
VFCPT: variante folicular del carcinoma papilar de tiroides
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo

Índice

ÍNDICE DE FIGURAS

Página

Figura 1. Friso de Gandhara	15
Figura 2. Figura maya	16
Figura 3. Dibujo de Da Vinci	18
Figura 4. Niveles ganglionares	24
Figura 5. Índice de probabilidad de malignidad de nódulo	25
Figura 6. Esquemas de nódulos según ecogenicidad, borde, calcificaciones y composición	42
Figura 7. TIRADS simplificado	57

ÍNDICE DE TABLAS		Página
Tabla 1	Elementos clínicos que orientan a la naturaleza de la lesión	22
Tabla 2	Niveles ganglionares y referencias anatómicas	24
Tabla 3	Datos clínicos e índice de probabilidad de malignidad	25
Tabla 4	Diagnóstico diferencial de nódulos cervicales	26
Tabla 5	Indicaciones de BAAF de tiroides	32
Tabla 6	Sistema Bethesda	37
Tabla 7	Relación Bethesda y manejo	39
Tabla 8	Utilidad e indicaciones del ultrasonido tiroideo	40
Tabla 9	Características ultrasonográficas a evaluar y describir en un nódulo	41
Tabla 10	Características nodulares indicadoras de benignidad y malignidad	45
Tabla 11	Sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo para malignidad de las características ultrasonográficas de un nódulo	45
Tabla 12	Características nodulares asociadas con benignidad	46
Tabla 13	Características ganglionares asociadas a malignidad	47
Tabla 14	Comparativo de características ganglionares benignas vs malignas	47
Tabla 15	Recomendaciones de biopsia de nódulo tiroideo de acuerdo a las diferentes asociaciones	53
Tabla 16	Características ultrasonográficas nodulares según Reding	54
Tabla 17	Sensibilidad y especificidad	55
Tabla 18	Clasificación ultrasonográfica de Bonavita	55
Tabla 19	Clasificación ultrasonográfica TIRADS y riesgo de malignidad	56

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad nodular tiroidea es una de las patologías más frecuentes de la consulta del especialista en endocrinología; con una creciente incidencia a nivel mundial asociada al avance y el aumento en el uso de las diversas herramientas tecnológicas y técnicas de apoyo diagnóstico. El 90-95% de los nódulos tiroideos son benignos y asintomáticos, por lo que las pruebas de tamizaje no están indicadas en la población general, así como no está indicado estudiar histológicamente a todos los pacientes cuando los presentan. El abordaje de dichos nódulos está dirigido a descartar patología oncológica. Hasta ahora diversos estudios han mostrado la asociación entre características clínicas, bioquímicas e imagenológicas y el riesgo de malignidad de la enfermedad nodular tiroidea; por lo cual algunos autores han desarrollado modelos matemáticos o ecuaciones que engloban estas características pretendiendo pronosticar el riesgo de malignidad que presentan los nódulos tiroideos, con resultados variables. **OBJETIVO:** Elaborar un modelo estadístico predictor de malignidad en enfermedad nodular tiroidea, considerando factores clínicos, paraclínicos y bioquímicos relacionados, así como describir los datos epidemiológicos clínicos y demográficos de patología nodular maligna tiroidea durante el periodo 2010-2015 en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Mediante un estudio de naturaleza observacional, retrospectiva, transversal y analítica, se consideraron los datos demográficos, clínicos, bioquímicos e imagenológicos de pacientes a los cuales se les realizó biopsia por aspiración con aguja fina por diagnóstico de enfermedad nodular tiroidea, captados en el periodo de enero del 2010 a junio del 2015 en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México. Mediante un análisis de regresión logística inicial se determinó la correlación entre las características antes mencionadas y el diagnóstico de patología neoplásica maligna evidenciado por histopatología. Una vez determinada la correlación de dichas variables se procedió a la construcción de un modelo estadístico mediante el programa estadístico R, que permitiera fungir como herramienta pronóstica de malignidad en esta patología. De manera simultánea al desarrollo del modelo se obtuvieron los datos clínicos y paraclínicos, que permitieron conocer con mayor precisión la epidemiología así como características demográficas de los pacientes valorados en este servicio. **RESULTADOS:** Se estudiaron 907 pacientes valorados en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México, 836 mujeres (92 %) y 71 hombres (8%), de la muestra total se obtuvieron 96 casos con resultado positivo para malignidad (10.5%), de los cuales 95% fueron mujeres y solo hubo solo 5 varones (5%). En cuanto a lateralidad 160 (17.6%) de los pacientes presentaban BMN, 42 (4.6%) nódulos de localización central, 395 (43.5%) con nódulo del lado derecho y 310 (34.1%)

del lado izquierdo. Se obtuvieron en cuanto a Bethesda 138 (15.2%) muestras inadecuada (1), 511 (56.3%) con grado 2 (benigno), 18 (1%) con atipia de significado incierto, 9, (0.1%) clase 5, 96 (10.5%) clase 6, 114 (12.5%) sin reporte, 21(2.3%) compatibles con tiroiditis. Respecto a TIRADS se obtuvieron 350 (38.5%) en grado 2, 232 (25.5%) grado 3, 207 (22.8%) 4A, 87 (9.5%) 4B, 20 (2.2%) con grado 5. Las variables que correlacionaron con malignidad fueron: TSH de 4.2 a 10 con momios de 2.6 para malignidad, los pacientes que reportan IMC < 20 los momios de presentar cáncer son 3.02 veces más grandes, los nódulos menores a 1 cm reduce los momios de presentar cáncer al 58% comparados con aquellos nódulos mayores a 1 cm. Los pacientes que toman levotiroxina, tienen momios de presentar cáncer del 46.5% con respecto a los que no toman el medicamento, los pacientes con tos, los momios de presentar cáncer son del 1.79 veces más grandes con respecto a los momios de los pacientes que no tienen tos.

CONCLUSIONES: algunas de las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas de nuestra población, mostraron asociación significativa clínicamente hablando, permitiendo la construcción de un modelo matemático predictor, como lo han hecho otros autores. Llama la atención, que el género y la edad, al menos en este análisis no mostraron un impacto relevante en cuanto al diagnóstico final. Es necesario el análisis minucioso de los resultados. La segunda parte del análisis comparando el modelo desarrollado con los modelos de otros autores, así como la estratificación y un análisis pareado podrían proporcionar mayores resultados que permitan la complementación del modelo. Es necesaria la elaboración de investigaciones con un mayor rigor metodológico para poder generar datos más concluyentes. Mediante este estudio se establece el precedente para el registro de datos clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos en nuestra unidad, que permitan su subsecuente análisis y enriquecimiento de los datos. En el ámbito de la patología nodular tiroidea difícilmente se contará hasta nuestros días elementos únicos que se asocien con malignidad, pero la agrupación de diversos criterios clínicos, bioquímicos, ultrasonográficos e incluso moleculares forman y formarán parte de la evaluación necesaria de esta patología en la toma de decisiones previas a un manejo invasivo diagnóstico-terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad nodular tiroidea, modelo estadístico, factores clínicos, bioquímicos, ultrasonográficos, predictores de malignidad.

INTRODUCCIÓN

2.MARCO TEÓRICO

1. Introducción

La enfermedad nodular tiroidea es una de las patologías más frecuentes dentro de la consulta del especialista en endocrinología; con una creciente incidencia a nivel mundial asociada al avance y el aumento en la frecuencia de uso de las diversas herramientas tecnológicas y técnicas de apoyo diagnóstico.

Se sabe que el 90-95% de los nódulos tiroideos son benignos y asintomáticos, por lo que no es recomendable realizar pruebas de tamizaje de estos nódulos en la población general, ni estudiar histológicamente a todos los pacientes cuando los presentan. El estudio de dichos nódulos está dirigido a descartar patología oncológica; lo cual ha generado un gran número de publicaciones en diversas disciplinas médicas con este fin.

Hasta ahora diversos estudios han demostrado la asociación entre características clínicas, bioquímicas e imagenológicas y el riesgo de malignidad de la enfermedad nodular tiroidea; por lo cual algunos autores han desarrollado ecuaciones o modelos matemáticos que engloban estas características pretendiendo pronosticar el riesgo de malignidad que presentan los nódulos tiroideos. Dentro de ellos, se pueden mencionar la ecuación propuesta por Boalert en 2006 y el Score de McGill, desarrollados y explicados dentro del marco teórico [1][2]. A pesar de las recomendaciones de las principales guías (ATA, SMNE, AET) y sociedades científicas, persisten controversias respecto al protocolo de abordaje y toma de decisiones. Entre los parámetros clínicos, bioquímicos e imagenológicos que son reconocidos como factores de riesgo para sospecha de malignidad se encuentran: una edad menor a 20 años y mayores de 70 años, género masculino, nódulos mayores de 4 cm, crecimiento rápido (principalmente durante la terapia con hormonas tiroideas), exposición a radiación. Además se ha asociado una tasa de malignidad más alta en aquellos pacientes con nódulos únicos en comparación con bocios multinodulares [3]. No obstante que, la mayoría de los pacientes con carcinoma tiroideo se encuentran eutiroideos, la presencia de una TSH suprimida (generalmente indicador de hipertiroidismo subclínico o

tirotoxicosis) no descarta la presencia de malignidad [4]. Incluso en el modelo de Boalert se refiere una relación de niveles elevados de TSH como predictor de malignidad.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por ultrasonido, permanece como el estándar de oro en la evaluación del paciente con bocio nodular, de acuerdo a lo publicado por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) en 2009 y otros autores [3]. La BAAF tiene una sensibilidad diagnóstica reportada entre 65 y 98% y 72 y 100% de especificidad. La precisión diagnóstica se reporta de hasta un 80% con la BAAF y la realización de una nueva aspiración puede aumentar dicha precisión [5]. Hasta un 20-30% de las biopsias puede reportarse como un resultado indeterminado o inadecuado [6]. Algunos estudios han mostrado que la biopsia guiada por ultrasonido comparada con la guiada por palpación reduce el número de muestras no diagnósticas y algunos, pero no todos, sugieren que esto aumenta la sensibilidad y especificidad por este método [6]. Dados los conocimientos que se tienen sobre enfermedad nodular tiroidea, se decide realizar el presente trabajo de investigación titulado: "Factores clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos predictores de malignidad en nódulos tiroideos, elaboración de un modelo estadístico mediante un análisis log-lineal". El diseño del estudio planteado es de tipo observacional, transversal, analítico, retrospectivo; pretende conocer cuáles son las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas que más se asocian con malignidad en la enfermedad nodular tiroidea mediante un análisis log lineal y realizar mediante éste la construcción de un modelo matemático con una alta sensibilidad de predicción de patología maligna, recopilando los datos de biopsias de enfermedad nodular tiroidea de la Clínica de Tiroides del Hospital General de México, en el periodo del 1º de enero del 2010 al 1º de julio del 2015. Para efecto del análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Versión 21. Las variables a considerar durante el desarrollo del trabajo incluirán: edad, género, comorbilidades, tabaquismo, exposición a radiación, tratamiento farmacológico concomitante, tiempo de detección del nódulo, tamaño de la lesión, características clínicas, niveles séricos de TSH, T3 libre y T4 libre, puntaje ultrasonográfico de TIRADS y reporte histopatológico, así como estudios de gabinete previos.

1. 1 Aspectos históricos

El conocimiento respecto a la glándula tiroidea se remonta a la edad Antigua, en la era antes de Cristo. Los médicos chinos e hindúes dejaron constancia de ello en escritos que han llegado hasta nuestros días. Las primeras referencias al bocio se atribuyen al emperador chino Shen-Nung (2838-2898 a.C.) quién, en su tratado de las hierbas y de las raíces, menciona el alga marina *Sargassum* como remedio eficaz contra el bocio. Shan Khai Tsing (770-220 a. C.) describe en alguno de sus escritos la presencia de alteraciones morfológicas cervicales y lo relacionaba con la calidad del agua y determinadas condiciones de vida en las zonas montañosas. En aquel entonces llegaron a utilizar tiroides de animales para el tratamiento del bocio [7]

En el siglo III en la India, en el friso de Gandhara se observa una figura de un sujeto portador de bocio perturbando la paz de Budha (ver imagen 1)



FIGURA 1. Friso de Gandhara

Culturas como la egipcia, así como las culturas precolombinas andinas hacen constar el conocimiento de dichas patologías, a través de algunas de sus esculturas, se observan detalles inobjtables de individuos con bocio.

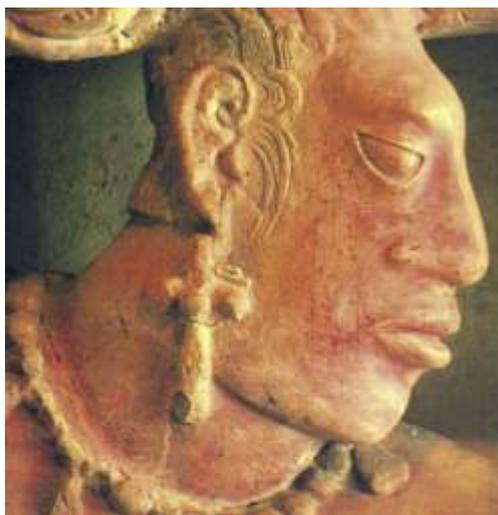


FIGURA 2. Periodo clásico de la cultura Maya pre-Colombina. Museo de Arqueología y Etnología de Guatemala (785 a. C. Trono 1) [8]

En la cultura India en el Atharva-Veda (2000 a.C.), se hace referencia a “*fórmulas mágicas*” contra el bocio. Desde entonces se denomina con el nombre de *galaganda* a los tumores del cuello. En Egipto, en el Papiro de Ebers (1500 a. C.), se conocían los “*tumores del cuello*” y se trataban quirúrgicamente así como se usaban además aplicaciones locales que, entre otras sustancias, contenían sal del Bajo Egipto [8].

En el imperio Grecorromano, diferentes términos se utilizaron para denominar al bocio, Hipócrates (s. IV a. C.) se refiere a él como “*joiron*”, en su tratado “***De aires, aguas y lugares***” también se consideraba al agua como la causa del mismo. Rogerio de Salerno en el siglo XII lo denominó “***botium***”, Ambrosio Paré (1510-1590) lo llamó “***gongrona***”. Plinio, en el siglo I de la era cristiana, hacía mención del bocio en los siguientes términos: “*Guttut homini tantum et suibus intumescit, aquarum quae potantur plerumque vitio*” (La inflamación del cuello se da sólo en los hombres y los cerdos y la motiva el agua que beben). Las 3 principales escuelas de medicina de la Edad Media, (Rogerio de Salerno, de la escuela de Salerno; Gilbertus Anglicus, de la escuela de Montpellier y Bruno de Longoburgo, profesor de Padua) utilizaban el tratamiento quirúrgico. En Alemania, se tenía la superstición de que el bocio era provocado por un trabajo agotador o por frecuentes ataques de tos; que aparecía en la mujer después de un parto difícil o que la luna era la causante del bocio [8][9]

En el siglo X el árabe Albucasis, en un enfoque un poco más avanzado, distinguió los bocios congénitos de los adquiridos y sólo indicaba la cirugía en estos últimos [9][10].

En el Renacimiento, Paracelso (1593-1541) atribuyó el bocio a la falta de minerales en el agua potable. Johannes Jessenius, médico de Praga (1610), comenta que la gente consideraba el bocio como una característica de adorno. Algunos médicos de esa época atribuyeron el cuadro a raquitismo avanzado.

La primera vez que se utilizó el término "*struma*" fue en un texto de Albrecht von Haller (1708-1777): "*Strumis longe plerumque thyreoidam glandulam vitari vulgo notum est*" en donde se considera que el bocio es fundamentalmente una enfermedad de la glándula tiroidea. En 1796, Foderé rechazó la etiología raquítica de la patología (De Quervain y Wegelin, 1936). En la primera mitad del siglo XVIII el bocio endémico se conocía en Inglaterra como el "cuello de Derbyshire".

Es hasta el Renacimiento que la glándula tiroidea fue identificada como tal. Durante el Renacimiento Andrés Vesalio (1514-1564) fue probablemente la primera persona que describió el tiroides "compuesto por dos glándulas situadas a ambos lados de la raíz de la laringe...", él y Da Vinci (1500), la denominaban "glándulas laríngeas" [11] (Figura 2). Eustaquio (1520-1574) descubrió el istmo del tiroides y debemos a Wharton (1614-1673) la determinación del emplazamiento anatómico, el tamaño y el peso de la glándula, justamente fue él, quien comenzó a denominar a la glándula tiroidea con este nombre, tomando la palabra griega "*tireos*", que significa "escudo", dada la semejanza que presentaba con este objeto, aunque apuntes históricos refieren que el término inicial denominaba a la glándula como tiroidea (relacionada con el cartílago tiroideo, el cual tiene forma, efectivamente de escudo). La primera descripción anatómica del tiroides se atribuye a Giulio Caserio de Papua en 1601. [9][12][13]



Figura 3. Primer dibujo de Leonardo Da Vinci de la tiroides

A finales del siglo XVIII, Albrecht von Haller (1708-1778) consideraba al tiroides como una glándula de secreción interna, sin conducto excretor. Robert James Graves (1835) publicó un estudio sobre ciertas afecciones tiroideas de la mujer desconocidas hasta entonces, que cursaban con palpitaciones y, en un caso, con exoftalmia. Aunque se atribuye la primera relación de exoftalmia con el bocio a un médico persa (Sayyid Ismail Al-Jurjani) alrededor del año 1136 de la era cristiana. A finales del siglo XIX (1895) Baumann demostró que el tiroides tenía una gran cantidad de yodo y aisló una sustancia con un 10% de este elemento, a la que denominó "tiroidina". Unos años más tarde, ya en el siglo XX, Oswald aislaría la tiroglobulina y Kendall la tiroxina cristalina [9][14].

En 1883 Theodore Kocher, cirujano que habría de ganar el Premio Nobel años más tarde, advirtió la similitud entre los síntomas de la tiroidectomía completa ("caquexia estrumipriva") con los del cretinismo. Desde entonces se incrementa el interés y la importancia del tiroides [14]. Horsley la conceptualiza como una glándula verdadera que segrega un material albuminoide seroso, regulador de la circulación cerebral, y posiblemente fabrica alguna sustancia que es de importancia primordial para la nutrición del sistema nervioso central. Así, a finales del siglo XIX se acepta que el tiroides segrega una o más sustancias cuya carencia da lugar al cuadro clínico del hipotiroidismo. Hasta mediados del siglo XIX la mortalidad en la cirugía de tiroides era muy elevada (41%), principalmente por causas

hemorrágicas, infecciones y daño sobre la vía aérea y estructuras nerviosas, con lo que muchos médicos contraindicaban esta cirugía en todos los casos. Tras el minucioso estudio de la anatomía y vascularización del tiroides por Kocher, y con la aparición de la anestesia, se diseñaron medidas hemostáticas y nuevos abordajes quirúrgicos, que redujeron la mortalidad al 1% en 1932. Los descubrimientos durante el siglo XX respecto al estudio histopatológico de las afectaciones tiroideas, describiéndose infiltrados linfocitarios en las tiroiditis. En 1912 el japonés Hakaru Hashimoto descubre en la tiroiditis linfocítica crónica la primera enfermedad de origen autoinmune. En 1914, Edward Calvin Kendall cristalizó una sustancia que más tarde se denominaría tiroxina, que contiene yodo. En 1927 se publicó su estructura química. Años más tarde, Gross y Pitt Rivers detectaron la segunda hormona tiroidea, la triyodotironina.

Es hasta la década de 1930 que se generalizó el uso de la biopsia con aguja fina, especialmente para lesiones palpables. En el tiroides, las indicaciones habituales eran para confirmar la tiroiditis de Hashimoto y el estudio de nódulos sospechosos. La técnica era muy similar a la empleada en la actualidad. En la década de 1940, Leblond estudia la técnica de la autorradiografía, comprobando la distribución del yodo en el tiroides a partir de la impresión en papel fotográfico de las radiaciones emitidas por el yodo-131, pudiendo localizar los folículos en los cuales se acumula este elemento [9][15]

1.2 Definición

Se define al nódulo tiroideo como una o más lesiones focales, que sean palpables (aumento de consistencia/volumen), o visibles en estudio de imagen y que difieren de la estructura del parénquima tiroideo. Estos nódulos pueden encontrarse dentro de una glándula tiroidea normal, aunque es más frecuente que se encuentren en el contexto de una glándula tiroidea hiperplásica (bocio nodular). Aproximadamente la mitad de los nódulos tiroideos son únicos y la otra mitad, múltiples [16].

1.3 Epidemiología

La enfermedad nodular tiroidea es una de las patologías más frecuentes dentro de la especialidad de endocrinología; con una creciente incidencia a nivel mundial, dado el avance y el aumento en la frecuencia de uso de las diversas herramientas tecnológicas y técnicas de apoyo diagnóstico.

La prevalencia en sujetos sanos depende del método de estudio utilizado. En 4% a 7% de la población general hay un nódulo palpable, algunos reportes indican una prevalencia del 5% en la mujer y 1% en los hombres en áreas suficientes de yodo [16] [17], pero su detección es menos frecuente por este método cuando mide menos de un centímetro, dado que es el método menos sensible; por otro lado, el ultrasonido puede detectar nódulos en el 19 al 67% en pacientes adultos, y hasta un 70% en mayores de 60 años [17] [18].

Hay pocos reportes epidemiológicos en nuestro país, en 1964 de acuerdo a la publicación de la Sociedad Mexicana de Nutrición y endocrinología, la prevalencia de nódulos tiroideos era del 30 al 60%, a partir de lo cual se decretó la medida de yodación de la sal, por lo que dicha prevalencia ha disminuido en su presentación clínica aparentemente. En un estudio dirigido por Hurtado y colaboradores en 2011 se encontró en una muestra de 2401 sujetos una prevalencia de 1.42%, (1.3% de la muestra correspondía a mujeres y 0.12% hombres). La frecuencia en dicho estudio de identificación de nódulos por ultrasonido fue de 19.6%. Otro estudio del mismo grupo reportó en un grupo de 625 pacientes con nódulo tiroideo; de los cuales 583 fueron mujeres (93.3%), y 42 hombres (6.7%), con una relación de 13.8:1. [19-22]

El 90-95% de los nódulos tiroideos son benignos y asintomáticos, por lo que no es recomendable realizar tamizaje de nódulos tiroideos en la población general, ni estudiar histológicamente a todos los pacientes con nódulos tiroideos. En estudios posmortem de pacientes sin enfermedad tiroidea previa conocida se ha descrito hasta en 49 a 57% de los casos [23].

El principal grupo de edad afectado de acuerdo a algunas series ocurre entre la 4ª y 6ª década; aunque es bien conocido que la prevalencia aumenta con la edad. Más del 50% de hombres y mujeres en la sexta década

de la vida, y más del 65% de los hombres y el 90% de las mujeres en la novena década presentan nódulos tiroideos. [24]

En población pediátrica la enfermedad nodular tiroidea es una entidad relativamente escasa en comparación con los adultos. Su incidencia en la infancia y adolescencia varía entre un 0,05 y un 1,8%, con una prevalencia de la prevalencia es del 0.2 al 1.5%, siendo malignos alrededor del 20%. (5'). Dicha variabilidad se ha relacionado con factores como : a) predominancia en el género femenino (3 a 6:1); b) la edad, con incremento directamente proporcional con la misma, y c) los antecedentes familiares de ciertas patologías tiroideas. No obstante, hay que recordar que el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos es mayor en niños que en adultos. [24-26]

1.4 Abordaje diagnóstico

El principal objetivo del abordaje del nódulo tiroideo es descartar patología oncológica, para tal efecto es necesario hacer uso de las siguientes herramientas diagnósticas:

1. Historia clínica y exploración física
 - a. Destacando antecedentes de importancia (ver tabla 1)
2. Determinación sérica de hormonas tiroideas
3. Estudios de imagen
 - a. Ultrasonido
 - b. Gamagrama tiroideo
 - c. Otras
 - i. Tomografía computarizada
 - ii. Resonancia magnética
 - iii. PET-18FDG
4. Procedimientos de intervención
 - a. Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por USG
 - b. Biopsia por aspiración con aguja fina guiada de forma manual
 - c. Biopsia quirúrgica

1.5 Historia clínica y exploración física

Características clínicas que orientan a malignidad

El abordaje de la patología nodular de tiroides se inicia con la historia clínica, averiguando signos y síntomas como aumento de volumen cervical, dolor, cambio de la voz, estridor, disnea, disfagia y tos.

Dentro de los antecedentes debe consignarse en caso de presentarlo, la historia de exposición a radiaciones, dada la asociación de radiaciones ionizantes con el aumento en la incidencia de nódulos benignos y malignos. Algunas referencias reportan que el 20-50% de los nódulos tiroideos palpables con antecedente de radiación será maligno. Otro dato importante es el antecedente familiar de cáncer tiroideo y otras enfermedades endocrinológicas, como la acromegalia, que se asocia a una elevada incidencia de nódulos tiroideos benignos y de cáncer de tiroides [27,28] (Tabla 1).

Elementos clínicos que orientan a la naturaleza de la lesión	
Origen benigno	Origen maligno
<ul style="list-style-type: none">▪ Historia familiar de nódulo tiroideo benigno o bocio▪ Historia familiar de tiroiditis de Hashimoto o ETA▪ Síntomas de hipo o hipertiroidismo▪ Dolor o hipersensibilidad asociado con el nódulo▪ Nódulo suave, liso y móvil▪ BMN sin un nódulo dominante	<ul style="list-style-type: none">▪ Edad: < 20 o > 60 años▪ Sexo masculino (la proporción de nódulos malignos es el doble en los hombres)▪ Crecimiento rápido▪ Disfagia o disfonía▪ Historia de radiación externa durante la infancia o adolescencia▪ Linfadenopatía cervical▪ Historia previa de cáncer de tiroides▪ Nódulos tiroideos firmes, duros irregulares y fijos.▪ Historia familiar de NEM2, poliposis colónica familiar, enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner o datos clínicos que orienten a estas patologías.

Tabla 1

En cuanto a la exploración física, habrá de determinarse la existencia o no de bocio, si existe uno o varios nódulos, describiendo detalladamente su tamaño, consistencia y adherencia a estructuras vecinas, así como la presencia de crecimientos ganglionares regionales y su ubicación de acuerdo a los diferentes triángulos (cervicales, submandibulares, submentonianas y supraclaviculares) (ver Tabla 2 y Figura 4). El explorador tendrá dificultades para palpar nódulos demasiado pequeños, así como si el cuello del paciente es muy corto o muy ancho, si el nódulo está localizado en regiones posteriores

de la glándula (Ej. La media de diámetro de nódulos detectados por palpación son 3 cm, la palpación falla para detectar el 50% de los nódulos <2cm de diámetro y se falla hasta en el 90% de los nódulos <1cm [28]. La prueba más importante para el diagnóstico de los nódulos tiroideos en la biopsia por aspiración con aguja fina; en realidad pocos signos si se encuentran presentes aumentan la probabilidad de malignidad en nódulos tiroideos (ver tabla 1): la parálisis de cuerdas vocales (LR= 17.9), fijación del nódulo a estructuras profundas y adyacentes (LR=7.8), adenopatías cervicales (LR= 7.2). Estos hallazgos son poco sensibles, solo uno de 3 pacientes con carcinoma tiroideo tiene al menos 1 de esos 3 hallazgos [2] (Ver figura 4 y 5).

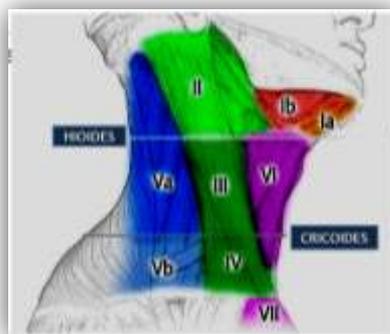


Figura 4. Niveles ganglionares

NIVELES GANGLIONARES Y REFERENCIAS ANATÓMICAS

NIVEL GANGLIONAR	REFERENCIAS ANATÓMICAS
I Submandibulares y submentonianos	Por encima del hueso hioides, por debajo del músculo milohioideo y anteriores al borde posterior de la glándula submandibular
IA Submentonianos	Entre los bordes mediales de los ventres anteriores de los músculos digástricos
IB Submandibulares.	Laterales a los IA y anteriores al borde posterior de la glándula submaxilar
II Yugulares internos superiores	Desde la base del cráneo hasta el borde inferior del hueso hioides. Posteriores al borde posterior de la glándula submaxilar y anteriores al borde posterior del músculo esternocleidomastoideo (MEC)
IIA	Anteriores, mediales, laterales y posteriores a la vena yugular interna. Si es posterior es inseparable de la vena.
IIB	Posteriores a la vena yugular interna con plano de separación grasa de la misma
III Yugulares internos medios	Desde el borde inferior del hueso hioides hasta el borde inferior del cricoides. Anteriores al borde posterior del MEC
IV Yugulares internos inferiores	Desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula. Anteriores a una línea que conecta el borde posterior del MEC y el borde posterolateral del músculo escaleno anterior. Laterales a la carótida
V Triángulo posterior	Posteriores al borde posterior del MEC, desde la base del cráneo hasta el borde inferior del cricoides y posteriores a una línea que conecta el borde posterior del MEC y el borde posterolateral del músculo escaleno anterior, desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula. Son anteriores al borde anterior del músculo trapecio.
VA Triángulo posterior superiores	Desde la base del cráneo hasta el borde inferior del cricoides.
VB Triángulo posterior inferiores	Desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula.
VI Viscerales superiores	Entre las carótidas desde el borde inferior del hioides hasta el borde superior del manubrio esternal.
VII Mediastínicos superiores	Entre las carótidas por debajo del borde superior del manubrio esternal y superiores a la vena innominada. Supraclaviculares Inferiores a las clavículas y laterales a las carótidas a ambos lados del cuello
Retrofaríngeos	A 2 cm de la base del cráneo. Mediales a ambas las carótidas internas.

Tabla 2

DATOS CLÍNICOS E ÍNDICE DE PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD				
Hallazgo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice de probabilidad Likelihood Ratio (LR)	
			Presente	Ausente
Bocio Parálisis de cuerdas vocales	24	99	45.2	0.8
Adenopatía cervical	45	97	15.4	0.6
Fijación a estructuras adyacentes	60	94	10.5	0.4
Bocio nodular (vs difuso)	78	49	1.5	0.4
Lóbulo piramidal presente	3	90	NS	NS
Nódulo tiroideo Parálisis de cuerdas vocales	5-14	99-100	17.9	NS
Fijación a tejidos adyacentes	13-37	95-98	7.8	NS
Adenopatías cervicales	24-31	96-97	7.2	0.8
Diámetro \geq 4cm	66	66	1.9	0.5
Nódulo rígido	3	99	NS	NS

Tabla 3

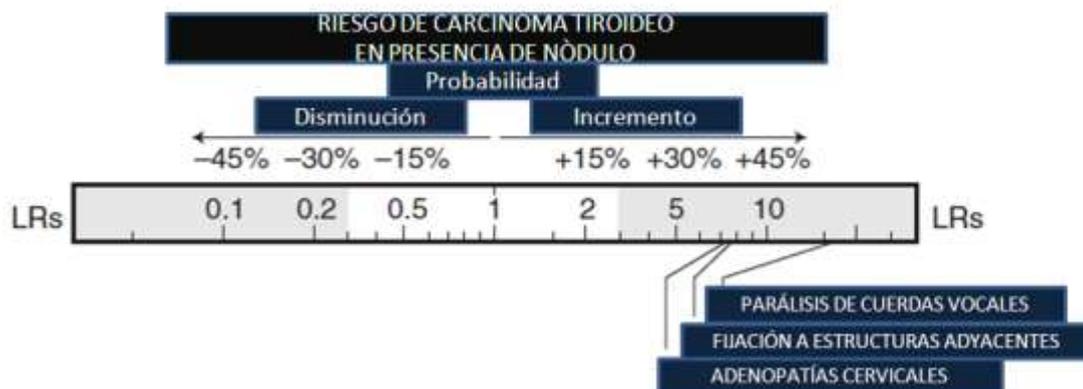


Figura 5

1.6 Diagnóstico diferencial

A pesar de ser el origen tiroideo la primera consideración al encontrar una tumoración en la cara anterior de cuello, es importante descartar patología maligna, teniendo en cuenta que la mayoría de las lesiones serán benignas.

Diagnóstico diferencial de nódulos cervicales		
Nódulos tiroideos de origen benigno	Nódulos tiroideos de origen maligno	De origen extratiroideo
Adenoma autónomo funcionante	Carcinoma papilar	Quiste del conducto tirogloso
BMN	Carcinoma folicular	Higroma quístico
-Tiroiditis localizada (aguda o subaguda)	Carcinoma de células de Hürtle	Quiste paratiroideo
Tiroiditis de Hashimoto	Carcinoma medular	Enfermedad metastásica
Quiste tiroideo (simple o hemorrágico)	Carcinoma anaplásico	Aneurismas
Crecimiento compensatorio después de hemitiroidectomía	Linfomas primario de tiroides	Adenomegalias
- Hemiagenesia tiroidea	Lesiones metastásicas a tiroides	Adenoma paratiroideo

Tabla 4

1.7 Estudios de laboratorio

De acuerdo al caso, se solicitarán estudios que nos permitan determinar el estado funcional tiroideo. La medición sérica de tirotrópina (TSH) es el paso inicial para valorar la función tiroidea. Habitualmente un nivel normal de TSH excluye una anomalía primaria de la función tiroidea, con excepción de algunos casos especiales. La mayoría de los estudios recomiendan en caso de ser anormal, la determinación de T4 Y T3 libres, aunque idealmente el endocrinólogo debe ser capaz de interpretar eficientemente las modificaciones que pudiese haber en los valores totales de ambas hormonas. Dentro de estos parámetros los niveles séricos de TSH se han correlacionado con el riesgo de malignidad en nódulos tiroideos [3]. Aparentemente habría una relativa relación inversa entre hormonas tiroideas y malignidad. Derivado de lo cual se asume actualmente que la administración exógena de hormona tiroidea previenen la malignización en tejido con cierta autonomía (como el seguimiento de carcinoma diferenciado de tiroides).

La medición de anticuerpos tiroideos, como los anticuerpos antiperoxidasa (Anti TPO) y antitiroglobulina (Anti Tg), pueden estar presentes en la mayoría de las patologías correspondientes al espectro de enfermedad tiroidea autoinmune, principalmente en enfermedad de Graves y Hashimoto.

La tiroglobulina, proteína principal del coloide y precursor de las hormonas tiroideas, se eleva en la mayoría de las enfermedades tiroideas; no obstante, no es un estudio que se solicite de manera rutinaria en patología nodular tiroidea, además de contar con una baja sensibilidad y especificidad para diagnóstico de patología maligna.

La calcitonina es uno de los pocos parámetros bioquímicos que pueden orientarnos a patología maligna, ésta es producida por las células C parafoliculares, y en valores mayores a > 100 pg/ml sugieren la presencia de carcinoma medular de tiroides. A este respecto las guías americanas consideran un grado de recomendación I (ni a favor ni en contra) de su determinación rutinaria. Evidentemente esto no aplica para pacientes con historia familiar de neoplasia [1][3][4].

1.8 Estudios de imagen

La Asociación Americana de Tiroides (American Thyroid Association –ATA–), así como la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists –AACE–) consideran necesaria la realización de estudio ultrasonográfico a todo paciente con sospecha de tener un nódulo tiroideo, principalmente si este se asocia a niveles normales o elevados de TSH. En caso de niveles bajos de TSH en el contexto de un nódulo tiroideo el estudio recomendado es un estudio de captación con I^{123} (no disponible en México, por lo que se utiliza I^{131}). Dentro de los estudios de imagen, el ultrasonido es por mucho la técnica que posee un mayor costo-beneficio en el estudio de patología nodular tiroidea, además de poderse realizar mediante éste procedimientos intervencionistas. Su sensibilidad permite detectar nódulos de hasta 3 mm, además de permitirnos distinguir entre nódulos quísticos y sólidos, así como podemos evaluar las características morfológicas que orientan a benignidad o malignidad (VER TABLA 3 Y APARTADO DE ULTRASONIDO EN NÓDULO TIROIDEO) y la posibilidad de evaluar la existencia y aspecto de adenopatías regionales, así como confirmar si las lesiones efectivamente son dependientes de la glándula tiroidea. También es de utilidad en el seguimiento y evaluación de recidivas locales neoplásicas.

1.9 Elastografía

Parámetro obtenido mediante USG Doppler, que nos permite conocer la elasticidad o rigidez tisular mediante la medición del grado de distorsión bajo la aplicación de una fuerza, en este caso, orientado a los nódulos tiroideos. El tejido neoplásico es más rígido que el sano o el afectado por patología benigna. Para este estudio se determina el desplazamiento del tejido antes y después de una compresión ejercida con el transductor, el grado de elasticidad del nódulo es asignado mediante una escala de colores; in embargo, no en todos los nódulos puede realizarse la elastografía, por ejemplo, aquellos nódulos con componente quístico, así como los que tienen macrocalcificaciones, pudieran dar resultados erróneos. Por ello los nódulos idóneos para tal parámetro, son aquellos con componente predominantemente sólido. Este parámetro se sugiere sirva como elemento de toma de decisión en patología tiroidea que citológicamente se reporte como indeterminada, ya que presenta una sensibilidad de 96.8% y especificidad del 91.8% para diagnóstico de patología maligna. A pesar de lo mencionado, su utilización y estandarización no se han generalizado[29].

1.10 Gamagrama tiroideo

El gamagrama tiroideo muestra el grado de captación del isótopo I131 por las células tiroideas, dando idea de su funcionalidad. Como ya se comentó previamente, las guías de la ATA, así como de la SMNE recomiendan su realización en el contexto de patología nodular tiroidea con supresión de TSH. Aún ahora, los nódulos hiperfuncionantes que captan el radiotrazador con mayor intensidad que el parénquima tiroideo son denominados "calientes", mientras que aquellos hipocaptantes son denominados "fríos". Los nódulos con captación similar al resto del parénquima se denominan "templados". Se ha reportado una baja incidencia de malignidad en los primeros (1-10%). En la actualidad podemos decir que esta prueba solo es orientadora, más no es útil para descartar malignidad. Su utilidad pues se restringe para determinar si un

nódulo es autónomo o es parte de un bocio tóxico multinodular, o bien se trata de un nódulo único en una enfermedad de Graves [3][16].

Por otra parte, el gammagrama con Tc99 sestamibi mostró una alta sensibilidad (89%) y baja especificidad (29%) para cáncer de tiroides, un valor predictivo positivo bajo (46%), pero un valor predictivo negativo alto (80%), lo cual constituye el principal interés en esta prueba, pues los nódulos que presenten citología indeterminada y gammagrafía con Tc99 sestamibi negativa, pudiesen no requerir intervención quirúrgica, evitando hasta 38% de intervenciones diagnósticas [30].

Se puede concluir pues, que en ambos casos, el uso del gammagrama tiene utilidad cuando la BAAF muestra citología indeterminada. Por lo que se realizaría la gammagrafía antes de la cirugía, pudiendo eliminar aquellos nódulos con criterio de benignidad (nódulos hipercaptantes o "calientes"). Es importante decir que aquellos nódulos hipocaptantes, no serán en su mayoría malignos, pero no se puede saber con certeza.

1.11 Tomografía y resonancia magnética

El uso de estas herramientas ha aumentado el hallazgo incidental de nódulos tiroideos. No existen criterios definidos que permitan distinguir patología benigna de la maligna. Su utilidad básicamente se restringe para determinar la extensión de grandes bocios, que pudiesen llegar a ser intratorácicos, así como evaluar extensión y el compromiso de estructuras adyacentes, principalmente a nivel de mediastino. En el caso de pacientes que presenten hipertiroidismo, clínico o subclínico, con o sin nódulos, no se debe utilizar contraste yodado hasta normalizar la función tiroidea por el riesgo de provocar una crisis tirotóxica por el aumento de síntesis de hormonas tiroideas conocido como efecto Jod Basedow [31].

1.12 PET con 18-FDG

El uso de tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (PET con 18-FDG) permite evaluar el metabolismo de la glucosa. De acuerdo a las últimas guías americanas existe hasta un 33% de riesgo de malignidad en aquellos nódulos hiperfuncionantes a través de este método (pudiesen ser más agresivos si hay captación localizada). Por ello se considera que este estudio nos permite distinguir entre nódulos benignos y malignos, aunque el aumento fisiológico de la glucosa del tiroides puede llevar a confusión. En nuestro medio sigue siendo una prueba poco costo-efectiva. En el caso de un incidentaloma detectado por PET, la ecografía es la técnica indicada. En aquellos pacientes con neoplasias no tiroideas conocidas, la detección de un incidentaloma hiperfuncionante debe hacernos pensar como primera posibilidad en un tumor tiroideo primario, más que en una lesión metastásica. El uso combinado de estudios de gabinete como PET-TC y PET-RM PET son pruebas no rutinarias que pudiesen ser útiles en el caso de querer conocerse la extensión de patología oncológica [3] [32] [33].

1.13 Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)

A pesar de disponer de múltiples métodos de imagen, la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) permanece como el "estándar de oro" en la evaluación del paciente con enfermedad nodular tiroidea, de acuerdo a lo publicado por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) en 2009 y otros autores (16). La BAAF tiene una sensibilidad diagnóstica reportada entre 65 y 99% y 72 a 100% de especificidad. La precisión diagnóstica se reporta de hasta un 80% con la BAAF y la realización de una nueva aspiración puede aumentar dicha precisión (17). Hasta un 20-30% de las biopsias puede reportarse como un resultado indeterminado o inadecuado. Algunos estudios han mostrado que la biopsia guiada por ultrasonido comparada con la guiada por palpación reduce el número de muestras no diagnósticas y algunos, pero no todos, sugieren que esto aumenta la sensibilidad y especificidad por este método [34].

Diversas publicaciones y sociedades científicas conceptualizan a los nódulos clínicamente significativos que requieren estudio histológico a aquellos mayores de 1 cm, sólidos o con componente mixto (sólido-quístico); sin embargo, algunos grupos clínicos proponen el estudio de nódulos menores de 1 cm, los cuales pueden presentar una frecuencia de microcarcinoma papilar que va desde un 2% hasta un 36% de los casos; sin embargo, no todos los pacientes son sometidos a cirugía y hasta la fecha no se ha establecido un beneficio claro en cuanto a la mortalidad al tratar quirúrgicamente a pacientes con este tipo de lesiones, así como se ha descrito un mayor pronóstico al compararse con aquellos tumores mayores de 1 cm. Algunos autores sugieren que el riesgo de malignidad es independiente del tamaño . [5]. La Sociedad Latinoamericana de Tiroides recomienda que los nódulos menores de un centímetro sean seguidos anualmente con ecografía y sugiere la realización de aspirado con aguja fina en caso de presentar evidencia de crecimiento rápido, invasión extracapsular, ganglios linfáticos cervicales sospechosos, historia familiar de carcinoma medular o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 [5][60].

La realización cada vez más frecuente de la BAAF tiroidea ha reducido el número de intervenciones quirúrgicas, así como un aumento en el número de nódulos malignos tratados de forma temprana. En casos de que el nódulo sea de fácil identificación la punción puede ser guiada por palpación; no obstante, la biopsia guiada por ultrasonido ha repuntado en la actualidad, por presentar menos probabilidad de muestras inadecuadas. La BAAF debe ser considerada ante cualquier nódulo solitario que presente características que nos hagan sospechar de malignidad: firmeza a la palpación, asociación con adenopatías, crecimiento rápido, fijación a tejidos adyacentes, datos obstructivos (tos, disnea, disfagia o disfonía). La biopsia también estará indicada en aquellos nódulos con características ecográficas sospechosas (Tabla 5). Así como aquellos pacientes con historia familiar de cáncer de tiroides, MEN II o historia de exposición a radiación en cabeza y cuello, principalmente por su asociación con o de cáncer es muy elevado.

INDICACIONES DE BIOPSIA POR ASPIRACIÓN DE TIROIDES

Naturaleza de un nódulo tiroideo
Selección de tratamiento de un nódulo tiroideo
Diagnóstico diferencial de bocio
Aspiración y evacuación de nódulos quísticos
Aplicación de alcohol o láser en nódulos seleccionados
Diagnóstico de tiroiditis aguda
Estudio de nódulos cervicales en pacientes posoperados
Obtención de células para estudios inmunohistoquímicos o moleculares

Tabla 5. Adaptado de [35]

1.14 Procedimiento de BAAF

Se describen a continuación 3 modalidades principales en biopsias con aguja. 2 de las técnicas utilizan agujas de 23 a 27 G, por lo que se denominan biopsias con aguja delgada (BAD), dentro de estos 2 procedimientos encontramos: la biopsia por aspiración (BA) y la biopsia por punción sin aspiración (BP).

La 3ª técnica utiliza una aguja de calibre 15 a 19 G, y por ello se denomina biopsia por aspiración con aguja gruesa (BAG), útil en nódulos muy fibrosos, duros o bien con contenido muy viscoso.

En la actualidad esta última ha perdido vigencia, siendo la biopsia con aguja delgada la más practicada debido a su relativa facilidad, baja morbilidad y eficiencia diagnóstica.

En la biopsias por aspiración se requiere la colocación de la aguja en una jeringa para su subsecuente introducción en el nódulo, se aspira con la jeringa una vez se observe líquido en la base de la aguja. Después se suelta el émbolo, se extrae la aguja y se realizan frotis con el material obtenido. En el caso de las biopsias por punción sin aspiración la aguja se toma con los dedos y se realiza la punción del nódulo, introduciendo y extrayendo en repetida ocaione la aguja 2 a 3 mm, girándola para favorecer que el filo desprenda las células obtenidas por capilaridad a la base de la aguja. Una vez extraída se adapta con un jeringa llena de aire y se deposita el contenido en 2 o 3 portaobjetos para su posterior tinción [35].

Pothier y Narula en un meta-análisis realizado en 2006 no encontraron diferencias entre ambos métodos, por lo que se concluyó y se mantiene la recomendación de que el clínico deberá utilizar la técnica con la cual se tenga más experiencia [36].

1.15 Preparación para BAAF

Previo a la realización de la biopsia será importante contar con un estudio ultrasonográfico Doppler que permita conocer las características nodulares, determinar si se trata de una lesión quística, con componente mixto o sólido, así como los aspectos que pudiesen orientar a la naturaleza maligna del nódulo.

La realización del procedimiento, consta en general de lo siguientes pasos:

1. Explicar al paciente en qué consiste la intervención, y firmar el consentimiento informado
2. El paciente se coloca en decúbito supino, con una almohada o sábana bajo los hombros, a fin de que el cuello esté ligeramente hiperextendido.
3. Localizar manualmente la lesión que se va a biopsiar, pudiendo requerir con frecuencia una rotación lateral discreta para relajar la musculatura local y ubicarla con mayor facilidad.
4. Se realiza antisepsia de la piel mediante la aplicación de jabón de clorhexidina o yodopovidona.
5. Puede o no realizarse la aplicación de anestésico local como lidocaína al 2%, dejando a criterio médico y preferencia del paciente la decisión. Argumentándose que el uso de anestésico pudiese modificar la morfología celular, más existe poca evidencia a este respecto. Si se decide por la aplicación de anestésico se pueden utilizar 0.5 mL con una jeringa de insulina para generar menos molestias y menos trauma del tejido.
6. Durante la realización del procedimiento se solicita expresamente al paciente evitar la deglución o movimientos bruscos para evitar lesionarlo. En caso de molestia el paciente puede expresarlo, sin moverse. En caso de realizar el procedimiento guiado mediante ecografía se selecciona un trayecto seguro, evitando los vasos sanguíneos y la vía aérea. Se utiliza un transductor ecográfico lineal de alta frecuencia (7,5 – 15 MHz).
7. Tras ministrada la anestesia se procede a fijar la lesión nodular con la mano no dominante, mientras que con la otra se sujeta e introduce la aguja en la lesión, considerando que la distancia entre la superficie cutánea y el centro de un lóbulo tiroideo es de cerca de 12 mm, lo cual puede variar dependiendo del grosor de los tejidos blandos. El introducir demasiado la aguja puede llevar

a mayores molestias locales y potenciales complicaciones como lesión vascular e incluso traqueal. Considerando que la aguja utilizada mide 3 cm (30 mm), puede considerarse no introducir la aguja más allá de la mitad. Una vez introducida la aguja se realizan movimientos hacia adentro, hacia afuera y de rotación buscando que se desprendan células tiroideas que puedan ser colectadas y analizadas en la base de la aguja. En este punto las punciones pueden realizarse de forma "radiada" a la lesión, aunque algunos autores consideran que el mayor traumatismo puede generar mayor sangrado y por tanto favorecer muestras inadecuadas. La posibilidad de obtener una muestra adecuada y suficiente se incrementa cuando se obtiene de la periferia del nódulo, por lo que se recomienda tomar la muestra de ese sitio. Ocasionalmente puede requerirse realizar 2 o 3 punciones en sitios distintos aplicando entre cada uno de los intentos presión mediante una gasa, torunda o compresa un par de minutos para evitar la formación de un hematoma.

8. Habitualmente una toma adecuada de muestra nos permite apreciar líquido o sangre en la base de la aguja. Si se utiliza el método por aspiración, la aspiración debe ser realizada de forma poco enérgica con el fin de disminuir es necesario cuidar que ésta no sea demasiado enérgica, ya que aspirar demasiado líquido aumenta el riesgo de tener una muestra demasiado diluida con poca densidad de células.

La siguiente parte es la distribución de las células en los portaobjetos. Cada muestra debe repartirse en dos o tres portaobjetos, para asegurar que no queden

9. Al finalizar el procedimiento puede dejarse se puede dejar una banda adhesiva o un fragmento de gasa en el sitio de la punción y el paciente puede retirarse.

10. En caso de que se trate de lesiones quísticas o con componente mixto (quístico y sólido) la punción permite evacuar la porción líquida y obtener una muestra suficiente para estudiar la pared del quiste o la porción sólida de las lesiones mixtas, es en este tipo de lesiones de acuerdo a las últimas guías en donde lo más recomendable es realizar la toma de muestra guiada por ultrasonido. En lesiones completamente quísticas se debe buscar extraer completamente el líquido del nódulo, para posteriormente centrifugarlo y

procesar para el estudio citológico, a pesar de que existe una gran posibilidad de que el material sea acelular.

11. Realización del extendido

a) Se reparte el aspirado en 2 o 3 portaobjetos y se extiende con otro portaobjetos como se hace para realizar un frotis de sangre periférica,

b) Otra alternativa, es colocar la muestra en el frotis, se pone encima otro portaobjetos y se aplica una ligera presión con el dedo índice, deslizando el portaobjetos superior sobre el inferior.

12. El método de tinción dependerá de los recursos y de la experiencia de quien analice la muestra, ya que ésta es la que permite obtener la mayor información posible de la muestra.

Más de 90% de las biopsias proporcionarán un diagnóstico, con falsos positivos o falsos negativos para cáncer que oscilan entre el 2 y el 3%. La BAAF tiene una sensibilidad del 76-98%, especificidad del 71-100% [35].

El ultrasonido además permite estudiar las adenopatías cervicales, y está indicada siempre que estén presentes. La BAAF guiada por ultrasonido se usa en el estudio de recurrencias tumorales, siendo más sensible que la determinación de tiroglobulina, la TEP y la gammagrafía.

La detección de recidivas tumorales en el lecho quirúrgico se ve dificultada por la aparición de tejido cicatricial. Para este fin se utiliza la detección de tiroglobulina sérica, la ecografía y técnicas de medicina nuclear, para identificar áreas de captación de yodo. La ecografía es más sensible que la tiroglobulina sérica en la detección de recidivas.

Al explorar el lecho quirúrgico es fundamental comparar con estudios anteriores. Ante neoplasias diferenciadas, será signo de recidiva el crecimiento de nódulos hipoecogénicos, las microcalcificaciones en estos, el flujo intranodular irregular, el periférico o bien la pérdida de la morfología ovoidea (36).

1.16 Resultados de BAAF

De 5 a 7% de los nódulos tras la biopsia corresponden a una lesión maligna; de 10 a 15% de las biopsias son inadecuadas o insuficientes y de 10 a 15% son indeterminadas. Esta última categoría se refiere a biopsias cuyo resultado es tumor folicular, ya que este procedimiento discierne si corresponde a un adenoma folicular o a un carcinoma folicular.

La presencia de adenomas microfoliculares con atipias nucleares aumenta hasta 10 veces la posibilidad de que la lesión corresponda a una neoplasia maligna, aunque esto todavía es controversial. Las guías clínicas, de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la otra por la Asociación Americana de Tiroides recomiendan que toda biopsia por aspiración de tiroides se haga dirigida por ultrasonido. La complicación más frecuente es el dolor, el cual es en general moderado y limitado. La formación un hematoma es también una complicación, pero con biopsias con aguja delgada estos pocas veces comprometan al paciente o requieren tratamiento quirúrgico, no hay consenso sobre si hay que suspender la toma de antiagregantes o de anticoagulantes previamente, aunque por será importante considerarlo previo a procedimiento y evaluar riesgo-beneficio de dicha suspensión, considerando no haya contraindicaciones para ello. La posibilidad de infecciones o diseminación del tumor tiroideo al trayecto de la punción son casi anecdóticos [3] [35-37].

Entre los factores que propician que la muestra sea inadecuada o no satisfactoria encontramos: la localización profunda o el difícil acceso al nódulo para su punción, su tamaño, demasiado pequeños o demasiado grandes (<1 cm o >4 cm), con lo que se puede obtener el material de la zona no maligna, y que el nódulo tenga una mala definición en la imagen ecográfica. La entidad que más frecuentemente produce falsos positivos (3-6%) es la tiroiditis de Hashimoto, la cual puede confundirse con un linfoma o con un carcinoma papilar. En cuanto a los falsos negativos, el error de interpretación por parte del patólogo, así como la obtención de una muestra insuficiente, son las causas más relacionadas. Para la reducción de estos errores se sugiere en las guías más recientes un seguimiento clínico y ultrasonográfico de los nódulos con una BAAF benigna, a los 6-18 meses, y repetirla solo si se observan signos

sugerentes de malignidad o crecimiento significativo del nódulo (>20% de su diámetro). La ATA considera admisible un rango de 0–5% de casos malignos clasificados como benignos [3].

1.17 Sistema Bethesda

Con el fin de homologar el informe citopatológico en 2007 el National Cancer Institute llevó a cabo una conferencia internacional en la ciudad de Bethesda, resultando en el diseño de un sistema de informes estandarizados al que se llamó Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, o sistema Bethesda, que establece 6 categorías diagnósticas, cada una de las cuales presenta determinado riesgo de malignidad y dirige la toma de decisiones clínicas. Se establecen 6 categorías diagnósticas, con respectivas subcategorías: (Tabla 6)

Sistema Bethesda

I. No diagnóstico o insatisfactorio
a. Fluido quístico
b. Especimen acelular
c. Otros (sangre, artefactos, etc.)
II. Benigno
a. Consistente con nódulo folicular benigno
b. Consistente con tiroiditis linfocitaria en el contexto clínico adecuado
c. Consistente con tiroiditis granulomatosa
d. Otros
III. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado indeterminado
IV. Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular
a. Especifica si existen células de Hurthle
V. Sospechoso de malignidad
a. Sospechoso de carcinoma papilar
b. Sospechoso de carcinoma medular
c. Sospechoso de carcinoma metastásico
d. Sospechoso de linfoma
e. Otros
VI. Maligno
a. Carcinoma papilar de tiroides
b. Carcinoma pobremente diferenciado
c. Carcinoma medular de tiroides
d. Carcinoma indiferenciado (anaplástico)
e. Carcinoma de células escamosas
f. Carcinoma con características mixtas
g. Carcinoma metastásico
h. Linfoma no-Hodgkin
i. Otros

Tabla 6 [38][39]

A pesar de que, como ya se mencionó para poder determinar que una muestra obtenida por PAAF es adecuada y benigna, se requiere que tenga al menos: 6 grupos de células foliculares, conteniendo cada uno un mínimo de 10 células. Algunas excepciones hacen flexible este requisito. Por ejemplo, muestras que contenga abundante coloide serán consideradas adecuadas y benignas, aunque no cuente con el número de células foliculares establecido.

Además, en caso de presencia de atipias celulares no se aplicaría este criterio a la muestra. Los nódulos con BAAF que repetidamente se reportan como no diagnósticas se asocian a bajo riesgo de malignidad según algunos reportes [40]. El nódulo folicular benigno es el patrón benigno más común. Consiste en proporciones variables de coloide y células foliculares benignas dispuestas en macrofoliculos. Potencialmente, todos los nódulos foliculares benignos dan paso a un bocio multinodular o a adenomas foliculares. En esta categoría, el porcentaje de falsos negativos es bajo (0-3%), sin embargo, se recomienda seguimiento ecográfico de todos los nódulos con diagnóstico citológico de benignidad, a intervalos de 6 a 18 meses al menos durante los 35 años posteriores al diagnóstico inicial, y se repetirá la punción si muestran un crecimiento significativo o aparecen características ecográficas de sospecha. En la subcategoría "otras", se incluyen condiciones como el bocio amiloide y enfermedades infecciosas.

La atipia de significación indeterminada o lesión folicular de significación indeterminada: a esta categoría se adscribe el 3-6% de las muestras. El riesgo de malignidad en este grupo es de 5-15%. Las lesiones foliculares pueden presentar características citomorfológicas se aparenten lesiones benignas y malignas, a su vez [39].

El criterio mayor para diagnosticar cáncer papilar de tiroides son: alteraciones en el núcleo celular, sin embargo, pueden estar presentes algunas pero no todas las características, por lo que el diagnóstico puede resultar indeterminado. A pesar de que en muchas ocasiones se ha recomendado repetir la BAAF ante citología indeterminada, algunos autores proponen realizar una hemitiroidectomía inicial, pues el riesgo de malignidad es considerable [41]. En la actualidad el uso de marcadores moleculares en este subgrupo de pacientes con citología indeterminada, pueden resultar de

ayuda para el diagnóstico. Siendo los oncogenes más frecuentemente implicados en el cáncer de tiroides: RAS, RET / PTC y BRAF.

La neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular: Supone el 5-15% del total. El propósito de esta categoría es identificar los nódulos que puedan corresponder a carcinomas foliculares. Dado que la citología no es concluyente para confirmar ni para descartar carcinoma folicular (pues se requiere la exéresis del nódulo para comprobar si hay invasión vascular o capsular), esta categoría sirve como tamizaje. El carcinoma folicular puede distinguirse de los nódulos foliculares benignos, pero no del adenoma folicular. Algo similar ocurre con los tumores de células de Hürthle. La mayoría de estos nódulos serán adenomas foliculares o nódulos adenomatosos de un bocio multinodular. Solo el 15-30% son malignos. El BRAF es uno de los marcadores que podría ayudar para distinguir las lesiones de esta categoría (42).

La citología sospechosa de malignidad corresponde a aquellas muestras que solo cumplen uno o dos criterios de carcinomas, o tienen cambios focales en su arquitectura. El manejo es quirúrgico dado que el 60-75% de los nódulos incluidos en esta categoría resultará maligno.

Respecto a la citología maligna: constituye el 1-10% de los casos. Incluye los distintos tipos de neoplasias malignas, siendo el más frecuente la variedad diferenciada de tipo papilar. Ya que el 97-99% de los nódulos incluidos en esta categoría son malignos igual que en la categoría anterior el manejo será quirúrgico (Ver tabla 7).

Relación entre la categoría diagnóstica de los nódulos tiroideos, riesgo de malignidad y el manejo		
Categoría	Riesgo de malignidad (%)	Manejo
Insuficiente	1-4	Repetir BAAF en 3 meses
Benigno	<1	Seguimiento cada 6-12 meses
Atipia celular de significado incierto	5-10	Repetir BAAF
Tumor folicular	20-30	Cirugía Lobectomía + ismectomía
Tumor con células de Hürthle	20-45	Cirugía Lobectomía + ismectomía
Sospechoso de malignidad	60-75	Cirugía Lobectomía/tiroidectomía
Maligno	98-99	Cirugía Tiroidectomía

Tabla 7. Modificado de [39]

1.18 Evaluación ultrasonográfica del nódulo tiroideo

Desde los años 60, se utiliza el ultrasonido como herramienta fundamental en el análisis de los nódulos tiroideos, es una prueba económica, disponible y no invasiva, con una sensibilidad del 95%, permite detectar lesiones de hasta 3 mm, la utilidad e indicaciones para la realización del ultrasonido se describen en la tabla 8.

UTILIDAD E INDICACIONES DEL ULTRASONIDO TIROIDEO
1. Definir a con detalle la anatomía de la región cervical
2. Ayudar al clínico a refinar la palpación
3. Aclarar hallazgos dudosos a la palpación
4. Comparar el tamaño de nódulos, ganglios, bocio en pacientes bajo tratamiento
5. Detectar lesiones no palpables en paciente sometidos a radioterapia cervical
6. Búsqueda de datos sugestivos de malignidad
7. Identificar el componente solido de un nódulo complejo
8. BAAF de un nódulo tiroideo
9. Evaluación postquirúrgica de lesiones benignas
10. Monitoreo de pacientes con cáncer de tiroides
11. Estudio de pacientes con sospecha de tiroiditis
12. Refinar el manejo de pacientes bajo tratamiento con antitiroideos
13. Aplicación de tratamientos en lesiones tiroideas
14. Monitoreo in-útero de la tiroides fetal
15. Escrutinio del tamaño y localización tiroidea en el recién nacido
16. Escrutinio tiroideo en estudio de investigación epidemiológica

Tabla 8

La descripción de los mismos debe incluir diversas características
(Ver tabla 9)

CARACTERÍSTICAS ULTRASONOGRÁFICAS A EVALUAR Y DESCRIBIR EN UN NÓDULO	
CARACTERÍSTICA A EVALUAR	PATRONES
Composición	Sólido Quístico Mixto
Ecogenicidad	Isoecogénico: ecogenicidad similar al tejido tiroideo circundante Hipoecogénico: ecogenicidad menor al tejido circundante Hiperecogénico: ecogenicidad mayor al tejido circundante
Forma	Redondeada Ovalada Irregular
Borde	Bien definido Mal definido
Calcificaciones	Macrocalcificaciones Microcalcificaciones
Flujo	Intranodular Periférico Mixto

Tabla 9

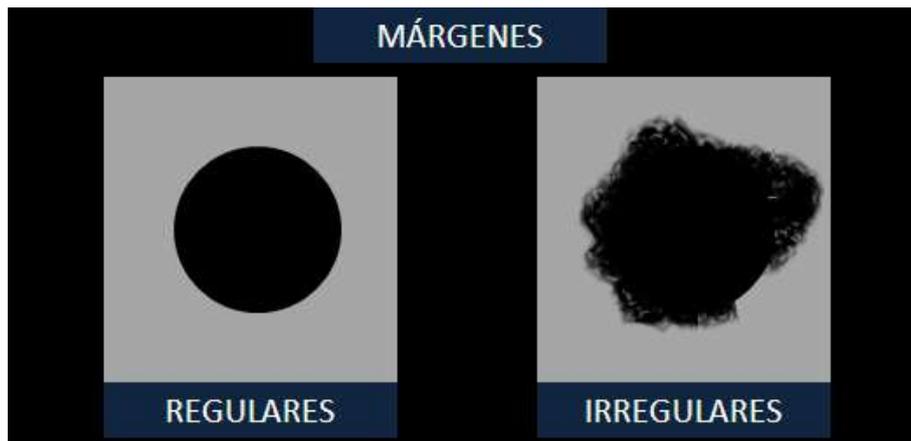


Figura 6. Esquemas de nódulos según su ecogenicidad, borde, calcificaciones y composición.

Se considera que un nódulo presenta aspecto esponjiforme cuando se da la agregación de múltiples componentes microquísticos en más de 50% del volumen del nódulo. La mayoría de los nódulos malignos son sólidos [3]

La ecogenicidad de un nódulo se determina al compararla con la del tiroides sano que lo rodea. Por tanto, hablamos de nódulos hiper, hipo o isoecogénicos. Para determinar la ecogenicidad de un nódulo mixto se tiene en cuenta solo la parte sólida. Se contempla el término “hipoecogenicidad marcada” cuando el nódulo es más hipoecogénico que los músculos cervicales, y es más sospechoso de carcinoma. Algunos nódulos son heterogéneos, con áreas de distinta ecogenicidad.

Forma y tamaño: habitualmente un nódulo presenta forma ovalada. Se considera que la relación entre diámetros anteroposterior y transversal, puede ser orientador de malignidad, cuando el nódulo es “más alto que ancho”, relación >1.5 , es un signo de sospecha. Esto debido aparentemente a la presión ejercida por la sonda en la exploración, lo que traduce de forma indirecta la compresibilidad y rigidez del nódulo como propiedad histológica. Se considera que en general, los nódulos benignos son más elásticos, y se deforman con la presión, de ahí que la elastografía pretenda estandarizar y hacer más objetiva esta característica [43].

Borde: Respecto al borde, cuando más de 50% del borde o contorno de un nódulo no está claramente definido, se considera como mal definido. Las lesiones malignas suelen tener bordes mal definidos o irregulares, mientras que los nódulos benignos suelen tenerlos bien definidos.

Halo: el halo hipoecoico alrededor de un nódulo es producido por una pseudocápsula de tejido conectivo fibroso, un parénquima tiroideo comprimido e infiltrados inflamatorios crónicos. El margen mal definido e irregular sugiere infiltración maligna en el tejido adyacente.

Las **calcificaciones** son frecuentes en los nódulos tiroideos tanto benignos como malignos. Aunque no son específicas de benignidad o malignidad, las microcalcificaciones suelen ser frecuentes en el carcinoma papilar, y representan los cuerpos de psamoma, por lo que su presencia debe alertar a la posibilidad de malignidad. El aspecto ultrasonográfico es el de un punteado hiperecogénico con escasa o nula sombra acústica. Representan la superposición de cuerpos de psamoma. Las microcalcificaciones también

pueden verse en neoplasias malignas de otras estirpes, así como, en lesiones como el adenoma folicular y la tiroiditis de Hashimoto [44].

Las macrocalcificaciones intranodulares, distróficas, suelen representar necrosis, y pudieran encontrarse también en nódulos malignos. Si se presentan en un nódulo solitario, aumenta el grado de sospecha. Pueden coexistir micro y macrocalcificaciones en un carcinoma papilar, y son las más características del carcinoma medular. Las calcificaciones periféricas, en patrón de "cáscara de huevo" y las calcificaciones tiroideas aisladas son habitualmente benignas [45].

Para evaluar el **flujo nodular** se utiliza el ultrasonido Doppler. La correlación de patrones y malignidad aún es controvertida. Algunos estudios han relacionado el flujo central con un mayor riesgo de malignidad, frente a la vascularización de predominio periférico, más relacionado con nódulos benignos, aunque sea un hallazgo poco específico en la actualidad el uso de la resistencia vascular (>0.75), se asocia a malignidad [46]

Los pacientes con múltiples nódulos tiroideos tienen el mismo riesgo de malignidad que aquellos con un nódulo solitario, e incluso que aquellos con bocio difuso [46]. El tamaño del nódulo también es independiente del riesgo de malignidad. Las primeras guías establecían en 10 mm el punto de corte para realizar una BAAF, pero en la actualidad se sabe que no es menos frecuente el cáncer en nódulos de tamaños inferiores, por lo que habría un infradiagnóstico de un número importante de casos. El tamaño mínimo para realizar la biopsia de un nódulo es aún motivo de debate, por lo que las características ultrasonográficas asociadas a malignidad pueden ayudar al clínico a normar la conducta de realizar o no la biopsia, considerando que las características ecográficas de un nódulo son más útiles que su tamaño para predecir malignidad. En el contexto de un BMN no necesariamente la malignidad corresponde al nódulo de mayor tamaño. Para tomar la decisión de qué nódulo biopsiar, se debe analizar las características ecográficas de cada uno de los nódulos y seleccionar los que deben ser puncionados, como se haría con un nódulo único.

Ante un crecimiento rápido de la glándula tiroidea, es imperante descartar se trate de un carcinoma anaplásico, linfoma o patología metastásica.

A pesar de lo anteriormente descrito, el ultrasonido no es capaz de determinar específicamente si un nódulo es benigno o maligno. Por ello diversas publicaciones han tratado de describir la sensibilidad de diversos hallazgos.

Características asociadas con benignidad	Características asociadas con malignidad
Quistes simples: siempre son benignos, aunque son muy infrecuentes en el tiroides. Hiper o isoecogénico Componente quístico significativo Márgenes bien definidos Calcificación periférica "en cáscara de huevo"	Totalmente sólido Hipoecogénico Microcalcificaciones Margen irregular o microlobulado Halo periférico hipoecogénico grueso Vascularización intranodular irregular Diámetro anteroposterior > transverso (nódulo "más alto que ancho") Adenopatías

Tabla 10 [47]

Característica	Sensibilidad %	Especificidad %	LR Positivo %	LR negativo %
Calcificaciones Internas	54	81	3.65	6.78
Hipoecogenicidad	73	56	1.85	4.5
Flujo central	48	53	1.4	1.8
Más alto que ancho	53	79	3.76	6.89
Márgenes infiltrantes	56	93	5.4	11.14
Ausencia de halo	26	89	0.83	0.54
Nódulo sólido	87	56	1.47	4.45
>1 cm	57	4	1.14	1.1
>3 cm	37	59	0.9	0.94
>4 cm	24	77	1.24	1.3

Tabla 11. [48]

La característica aislada que ha mostrado mayor sensibilidad es la composición sólida, pero tiene un bajo valor predictivo positivo (VPP), y el hallazgo con mayor VPP lo constituye el tamaño y las microcalcificaciones, pero la sensibilidad es baja. La combinación de varias características ecográficas sí se asocia a un mayor riesgo; por ejemplo, la coexistencia de hipoecogenicidad en un nódulo, bordes irregulares y microcalcificaciones tiene una fuerte correlación con el carcinoma tiroideo bien diferenciado (CDT).

Respecto a la benignidad, las características que más se han asociado se encuentran: isoecogenicidad, nódulos quísticos, flujo vascular periférico y nódulos espongiiformes. Los nódulos quísticos puros (poco frecuentes <1%) y parcialmente quísticos (20%) tienen baja probabilidad de ser malignos (0,5% a 3%). El componente quístico no es exclusivo de las lesiones benignas. Se reporta que un 5% de los nódulos malignos son parcialmente quísticos, principalmente el cáncer papilar. La característica que mayor sensibilidad presenta para benignidad es la isoecogenicidad en un meta análisis realizado en 2013, mientras que el nódulo del tipo espongiiforme es la característica con mayor especificidad e índice de probabilidad de benignidad (Ver tabla 12).

CARACTERÍSTICAS NODULARES Y RIESGO DE BENIGNIDAD

Característica	Sensibilidad %	Especificidad %	LR Positivo %	LR negativo %
Isoecogenicidad	47	84	2.35	0.69
Aumento de flujo periférico	38	86	2.1	0.73
Espongiiforme	1	99	10.1	0.89
Nódulo quístico	32	98	5.5	0.81

Tabla 12 [48]. LR: likelihood ratio

Algunos autores sugieren que un margen mal definido, configuración excéntrica, hipoecogenicidad y microcalcificaciones dentro de un componente sólido son hallazgos que se asocian a malignidad en nódulos con componente mixto [49].

Adenopatías: en cuanto a las características sugerentes de malignidad en adenopatías cervicales se destacan las enunciadas en la tabla 13 y 14.

Características asociadas a malignidad en adenopatías
Forma redondada
Gran tamaño
Ausencia de hilio ecogénico
Ecogenicidad heterogénea
Componente quístico
Calcificaciones
Cambios quísticos

Tabla 13 [50]

CARACTERÍSTICAS ULTRASONOGRÁFICAS DE GANGLIOS LINFÁTICOS BENIGNOS Y MALIGNOS		
Tamaño	Se mantiene en las evaluaciones seriadas	Incrementa en las evaluaciones seriadas
Forma	Ovoidea/Elíptica (ancho/largo <0.5)	Redondeado (ancho/largo >0.5)
Cápsula	Delgada	Gruesa
Hilio	Presente	ausente
Ecogenicidad	Hipoecoico	Hiperecoico en metástasis de CPT. Otros nódulos linfáticos tienden a ser hipoeoicos
Retículo intranodal	Ausente	Común en nódulos linfomatosos
Calcificación intranodal	Ausente	Calcificaciones puntiformes y localización periférica en metástasis de CPT
Necrosis quística intranodal	Común en nódulos tuberculosos	Común en metástasis de CPT
Edema de tejidos adyacentes	Común en nódulos tuberculosos	Puede estar presente en pacientes con antecedente de radiación
Patrón vascular intranodal	Vascularidad hilar, aparentemente avascular	Vascularidad periférica o mixta
Rigidez	Blando	Duro

Tabla 14 [50]

Los cambios quísticos en adenopatías cervicales pueden ser la manifestación inicial de hasta un 15 % del CPT. Por ello, estas adenopatías deben puncionarse, incluso en ausencia de hallazgos tiroideos sospechosos, para su evaluación histopatológica directa o bien para medición de tiroglobulina. Los nódulos “en cola de cometa”, debidos a coloide concentrado, son altamente sugerentes de patología benigna. Las microcalcificaciones intranodales suelen ser signo de malignidad; sin embargo, si estos presentan forma ovalada, sin sombra acústica y/o con artefacto “en cola de cometa”, constituyen un signo de benignidad, frecuente en nódulos

coloides. Los adenomas foliculares suelen ser homogéneos e hipoecogénicos, bien delimitados y con halo (borde fino e hipoecogénico). El adenoma folicular y el carcinoma folicular solo pueden distinguirse por la invasión capsular y vascular (presente en la última), cuando se obtiene en la BAAF un resultado que reporta lesión folicular, se indica tratamiento quirúrgico.

1.19 Carcinoma tiroideo

A pesar de que existen diversas variantes y subtipos histológicos, la presente revisión se enfoca en los principales tipos de carcinoma de tiroides, entendiéndose: papilar, folicular, anaplásico y medular, con sus respectivas características epidemiológicas y clínicas.

a) Papilar: Es la neoplasia tiroidea maligna más frecuente. Es más frecuente en la 4ª – 6ª década de la vida. Predomina en género femenino. Se disemina por vía linfática predominantemente, siendo menos frecuentes las metástasis hematógenas. Tiene un origen epitelial, a nivel celular hay positividad en inmunohistoquímica para tiroglobulina. La principal característica histopatológica es su núcleo y la presencia de cuerpos de psamoma (calcificaciones concéntricas procedentes de la degeneración celular). Al ser tejido bien diferenciado, las células conservan la capacidad de concentrar yodo, e incluso de sintetizar hormona tiroidea. Es frecuente que se asocien adenopatías cervicales (30%), las cuales constituyen el principal factor predictor de recurrencia tumoral. Suele tener un buen pronóstico, con tasas de supervivencia a los 10 y 30 años del 99% y 95%, respectivamente [51]. Su incidencia está aumentada en los casos de tiroiditis de Hashimoto, probablemente asociado al estímulo de la TSH por el hipotiroidismo, dicha asociación se relaciona con mejor pronóstico. El CPT suele relacionarse con mutaciones como BRAFV600E (en el aminoácido 600 del exón 15 del gen BRAF se produce la sustitución de valina por ácido glutámico), su presencia en la actualidad tiene implicaciones en ciertas decisiones prequirúrgicas, algunos estudios han tratado de asociar indicadores ecográficos que distinguen cánceres papilares con la mutación de aquellos que no la tienen; aquellos que presentan un diámetro AP > transversal y que presentan calcificaciones poseen más frecuentemente la mutación, lo que indica un crecimiento más lento. Presenta variantes histológicas de mayor agresividad, como son el patrón columnar, de células altas y la variante esclerosante difusa [3].

b) Folicular: se presenta con mayor frecuencia entre los 50-60 años, igual que el papilar, es más frecuente en mujeres. Suele asociarse a deficiencia de yodo y coexistir con BMN. Su incidencia ha disminuido, por lo que se estima que su incidencia actual sea < 5% de las neoplasias tiroideas. Suele dar metástasis de predominio hematógenas y tiene un pronóstico peor que el papilar, con una supervivencia a los 10 años del 80%. La variante oncocítica o de células de Hürthle, corresponde a su estirpe más agresiva. Puede confundirse con el carcinoma folicular así como con la variante folicular del carcinoma papilar. Así como puede haber dificultad para distinguir entre una adenoma y carcinoma foliculares. Típicamente los carcinomas tienen invasión vascular o capsular, este hallazgo solo se puede excluir cuando se cuenta con la pieza completa, por lo que la cirugía ante estos hallazgos histológicos está indicada. Se estima que solo el 2% de las citologías compatibles con carcinoma folicular son realmente malignas. En ultrasonido la falta de halo, la hipoecogenicidad y la ausencia de componente quístico sugieren el diagnóstico de malignidad. Las calcificaciones y las adenopatías son poco frecuentes [3].

c) Anaplásico: Es el menos frecuente y el de peor pronóstico de los carcinomas tiroideos. Suele presentarse en individuos de edad avanzada, igual que las 2 variantes anteriores con marcado predominio femenino. Al momento del diagnóstico es frecuente que presenten adenopatías y metástasis a distancia. Su incidencia parece disminuir, asociado al tratamiento temprano de formas diferenciadas, lo que evitaría su desdiferenciada evolución.

d) Medular: Tiene su origen en las células C o parafoliculares, las cuales producen calcitonina. El 75% son formas esporádicas y el resto se asocia a presentaciones familiares, principalmente a la neoplasia endocrina múltiple (MEN), asociado a mutación del protooncogén RET. Suele manifestarse en la 5ª o 6ª décadas de vida, con discreto predominio femenino. Suelen presentar extensión linfática y hematógena temprana, lo que lo hace de mal pronóstico, con adenopatías cervicales y metástasis óseas, pulmonares y hepáticas. La calcitonina sérica sirve como marcador de evolución. En

ultrasonido suele observarse como una gran masa sólida hipoecogénica, irregular, y puede presentar macro y microcalcificaciones.

e) Linfoma tiroideo: Puede ser primario o secundario. El de tipo primario es muy raro y puede asociarse a enfermedad tiroidea autoinmune como la tiroiditis de Hashimoto, la cual aumenta 50 veces el riesgo de linfoma [53] La mayoría de los linfomas primarios de tiroides son de células B, y se consideran MALT. Ultrasonográficamente se presenta como masa sólida de rápido crecimiento, que infiltra gran parte del tejido tiroideo.

1.20 Guías y evaluación del nódulo tiroideo

De acuerdo a las principales guías para el manejo del nódulo tiroideo (American Thyroid Association (ATA), el Consenso de la Society of Radiologists in Ultrasound y la guía común de la American Association of Clinical Endocrinologists, la Associazione Medici Endocrinologi, y la European Thyroid Association) se han desarrollado múltiples estudios para identificar qué características predicen malignidad, encontrando asociación estadísticamente significativa con los hallazgos clásicos descritos en apartados anteriores; no obstante, ninguno de los parámetros es lo suficientemente sensible ni específico para el diagnóstico, y las combinaciones de hallazgos presentan variabilidad interobservador y discordancia entre distintas publicaciones e instituciones.

Asociación Americana de Tiroides

La ATA propone, con un grado de recomendación tipo A, iniciar el estudio de todo nódulo tiroideo con una determinación del nivel sérico de TSH y una valoración ecográfica. La realización de PAAF se indicará en aquellos pacientes con historia de alto riesgo ante nódulos >5 mm con características sospechosas o adenopatías cervicales. Los niveles de evidencia para la necesidad de PAAF son más débiles para otros nódulos. Tienen recomendación tipo B los nódulos ≥ 1 cm con microcalcificaciones, los nódulos sólidos hipoecoicos >1 cm y los mixtos $\geq 1-1,5$ cm con alguna característica

sospechosa. No está indicada en los nódulos totalmente quísticos. Cuando la citología es diagnóstica o sospechosa de carcinoma de tipo papilar o folicular de células de Hürthle, se indica la cirugía .

Ante citología de neoplasia folicular se recomienda la realización de una gammagrafía, sobre todo si el nivel sérico de TSH es normal o bajo. El uso de marcadores moleculares ante citología indeterminada aún es controvertido, aunque la tendencia parece favorecer a su realización. Si se presenta un resultado benigno en la BAAF, se recomienda seguimiento ecográfico a los 6-18 meses. Se considera que un nódulo es estable cuando no ha aumentado su volumen > 50%, o el 20% en al menos dos dimensiones de un nódulo sólido o la parte sólida de un nódulo mixto. Cuando la punción es no diagnóstica o indeterminada, se recomienda repetir la BAAF guiada por ultrasonido [3].

Consenso de la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido (2013)

La Society of Radiologists in Ultrasound de acuerdo al Consenso de la reunión en la Ciudad de Washington emite la recomendación de realizar BAAF a aquellos que cumplan las características de la tabla 15.

Esta guía no recomienda realizar la BAAF a nódulos <1 cm partiendo de la premisa de que el tratamiento quirúrgico del microcarcinoma no impacta a la supervivencia.

Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos

Junto con la Asociación Médica de Endocrinología Italiana (Associazione Medici Endocrinologi), y la Asociación Europea de Tiroides European Thyroid Association (AAE / AME /ETA). Publicaron una guía común en 2010, realizando las recomendaciones de BAAF estipuladas en la tabla 15.

RECOMENDACIONES DE BIOPSIA DE NÓDULO TIROIDEO DE ACUERDO A LAS DIFERENTES ASOCIACIONES [3]

ATA (American Thyroid Association)

Nódulo > 5 mm con historia de alto riesgo
 Adenopatías
 Microcalcificaciones en nódulo > 1 cm
 Nódulo sólido hipoecogénico >1cm
 Nódulo sólido iso o hiperecogénico de $\geq 1-1.5$ cm
 Nódulo mixto ≥ 1 cm con alguna característica ultrasonográfica de sospecha
 Nódulo mixto ≥ 2 cm sin características ecográficas sospechosas.
 Nódulo esponjiforme ≥ 2 cm (en este caso también se acepta el seguimiento ecográfico)

Society of Radiologists in Ultrasound

Nódulo de diámetro ≥ 1.0 cm si tiene microcalcificaciones.
 Nódulo de diámetro ≥ 1.5 cm si tiene macrocalcificaciones o si es total o casi totalmente sólido.
 Nódulo de diámetro ≥ 2.0 cm si es mixto sólido-quístico, quístico con un componente sólido mural o que haya crecido sustancialmente (> 3 mm).
 Presencia de adenopatías.

AACE / AME /ETA

Nódulo sólido hipoecogénico > 1.0 cm.
 Nódulo de cualquier tamaño con hallazgos ecográficos sugestivos de crecimiento extracapsular o adenopatías cervicales.
 Nódulo de cualquier tamaño con historia de irradiación del cuello en la infancia o adolescencia, familiares de primer grado con carcinoma papilar o medular de tiroides o MEN-2, antecedente personal de cirugía tiroidea por cáncer o elevación de niveles de calcitonina.
 Nódulo < 1.0 cm con factores ecográficos de riesgo de malignidad (la coexistencia de 2 o más incrementa el riesgo notablemente).
 Se pueden excluir los nódulos hipercaptantes en gammagrafía.

Tabla 15

1.21 Patrones ecográficos/imagenológicos y riesgo de malignidad

Las características ultrasonográficas detalladas en la tabla 1, han reportado una sensibilidad y especificidad variable.

Otros estudios como el tomográfico han reportado lesiones nodulares hasta en un 16.8% de los pacientes y un 2% en aquellos a los que se les realiza tomografía por emisión de positrones (TEP) con 18-fluorodeoxiglucosa (18FDG) por alguna razón no relacionada con enfermedad tiroidea (5). El riesgo de malignidad en este último caso es del 33% si la captación en la tiroides es focal. (6,7). En la última década se han desarrollado diversas clasificaciones basadas en patrones ultrasonográficos, con el fin de relacionar ciertas características con la posibilidad de malignidad o benignidad. Solo por mencionar algunas: el Estudio de Reding, en el que los patrones 1,2 y 3 representan patrones probablemente malignos y los patrones 4-8, lo sprobablemente benignos, en el caso de estos últimos no se recomienda realizar más estudios y se sugiere solo dar seguimiento

PATRÓN	CARACTERÍSTICA ULTRASONOGRÁFICA (REDING)
USUALMENTE REQUIEREN BAAF (PROBABLEMENTE MALIGNOS)	
1	Nódulo sólido hipoecoico con microcalcificaciones. Típico del carcinoma papilar.
2	Nódulo sólido hipoecoico con macrocalcificaciones. Se ve en los carcinomas medular y papilar.
3	Nódulo ovalado, sólido, homogéneo (hiper, iso, hipoecoico o mixto), con un halo hipoecogénico fino. Neoplasia folicular (benigna o maligna).
USUALMENTE NO REQUIEREN BAAF (PROBABLEMENTE BENIGNOS)	
4	Sombra acústica en los bordes de una lesión sólida. Lesión sospechosa de malignidad
5	Pequeños nódulos quísticos sin o con focos ecogénicos en su interior. Producen imagen en "cola de cometa". Sugiere hiperplasia nodular
6	Nódulo que contiene múltiples espacios quísticos separados por finos septos. "Con forma de panal"o "espongiforme" Sugiere hiperplasia nodular
7	Nódulo grande predominantemente quístico. Sugestivo de hiperplasia. La variante quística del CPT suele tener un componente quístico pequeño
8	Innumerables focos hipoecoicos en ambos lóbulos. Es muy probable se trate de tiroiditis de Hashimoto.

Tabla 16 [55]

Bonavita et al, en 2008 en la revista *la American Journal of Radiology* (AJR), describieron los indicadores ecográficos predictivos de benignidad en nódulos tiroideos, estableciendo sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos/negativos.

Hallazgo en USG	Sensibilidad %	Especificidad	VPP	VPN
Borde bien definido	62.5	61.7	12.4	95
Sin calcificaciones	25	93.3	24.4	93.5
Sin halo	32	75.9	10.5	92.8
Hiperecogénico	100	8.9	8.7	100
No hipoeecogénico	52.5	92.2	36.8	95.7
No isoecogénico	35	78.7	12.5	93.3
No hipervascular	35	90.4	24.1	94.1
Espongiforme	90	57.8	15.7	98.5
Sin anillo vascular	22.5	92.2	20	93.2
Clasificación 1-4	100	65.9	20.3	100

Tabla 17 [56]

PATRÓN	CARACTERÍSTICA ULTRASONOGRÁFICA (BONAVITA)
USUALMENTE NO REQUIEREN BAAF (PROBABLEMENTE BENIGNOS)	
1	Nódulo espongiforme
2	Nódulo quístico
3	Nódulo tipo "jirafa"
4	Nódulo hiperecogénico o "caballero blanco"
USUALMENTE REQUIEREN BAAF (PROBABLEMENTE MALIGNOS)	
5	Nódulo muy vascularizado, "luz roja"
6	Nódulo hipoeecogénico
7	Nódulo isoecogénico sin halo
8	Nódulo isoecogénico con halo
9	Nódulo con anillo hipervascular periférico "anillo de fuego"
10	Patrones mixtos. Otros

Tabla 18 [56]

1.22. Sistema TIRADS

En el 2009 Horvath et al. Diseñaron una adaptación para los hallazgos tiroideos, que llamó TIRADS. El uso sistemático de esta clasificación no está aceptado universalmente, como el BI-RADS, sino que se encuentra en fase de prueba en algunos centros [57]

PATRONES ECOGRÁFICOS, RIESGO DE MALIGNIDAD Y CATEGORÍAS TIRADS				
Patrón ecográfico	Descripción	Riesgo de malignidad	Categoría TIRADS	CONDUCTA
Tiroides normal	Sin alteraciones	0%	1	Ninguna
Coloide tipo 1	Anecoico, con puntos hiperecogénicos, no vascularizado	0%	TIRADS 2: Hallazgo benigno	Ninguna
Coloide tipo 2	No encapsulado, mixto, con puntos hiperecogénicos, vascularizado, espongiforme			
Coloide tipo 3	No encapsulado, mixto con porción sólida, isoecogénico, con puntos hiperecogénicos, vascularizado			
Pseudonódulo (En la tiroiditis de Hashimoto)	Hiper, iso o hipoecoico, parcialmente encapsulado con vascularización periférica	<5%	TIRADS 3: Probablemente benigno	Control periódico
Neoplásico simple	Hiper, iso o hipoecogénico, sólido o mixto con una fina cápsula	5-10%	TIRADS 4A: Indeterminado	Biopsia
De Quervain	Hipoecogénico con bordes mal definidos, sin calcificaciones			
Sospechoso	Hiper, iso o hipoecogénico, hipervascularizado, con una cápsula gruesa con micro o macrocalcificaciones			
Patrón maligno A	Hipoecogénico, no encapsulado, con forma y bordes irregulares, vasos penetrantes, con o sin calcificaciones	10-80%	TIRADS 4B: Sospechoso	
Patrón maligno B	Iso o hipoecoico, no encapsulado, hipervascularizado, con múltiples microcalcificaciones periféricas	>80%	TIRADS 5: Probablemente maligno	Biopsia
Patrón maligno C Cáncer confirmado por biopsia	No encapsulado, isoecoico, mixto, hipervascularizado, con o sin calcificaciones, sin puntos hiperecogénicos	100%	TIRADS 6: Maligno	Biopsia/cirugía

Tabla 19

TIRADS SIMPLIFICADO



Figura 7. TIRADS SIMPLIFICADO [58]

1.23 Estudios relacionados con modelos predictores de malignidad

Diversos investigadores han tratado de establecer factores de riesgo para el desarrollo del nódulo tiroideo, Knudsen y colaboradores en un estudio de cohortes de 4.649 daneses y encontraron como más importantes: el sexo femenino, la edad avanzada y el tabaquismo; 94% de los casos ocurrieron en mujeres; la mayor incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida. En el caso de los bocios nodulares, la mayoría son asintomáticos, pero pueden tener alteraciones de la función tiroidea (menos del 1% de hipertiroidismo en los adenomas tóxicos y el bocio multinodular tóxico) o síntomas locales compresivos en los casos de bocio de gran tamaño (uninodulares o multinodulares) o en los cánceres invasivos. (8) La distribución por sexos es de 5-6:1, con una proporción similar en estudios mexicanos y europeos. Aparecen nuevos nódulos a ritmo de 0.1% al año, aumentando a 20 veces más la frecuencia en aquellos casos con antecedente de radiación de la cabeza, cuello o tórax. (9,10)

Boalert y colaboradores plantearon un modelo en 2006 en donde se encuentra una adecuada correlación mediante el uso de estos parámetros clínicos y bioquímicos, sin una validación externa subsecuente registrada en la bibliografía consultada. En este estudio, los autores plantearon la hipótesis de que parámetros clínicos o bioquímicos podrían predecir el riesgo de malignidad en pacientes que presentaran bocio y que esto les permitiera identificar a aquellos con mayor riesgo. Utilizando una cohorte de 1500 pacientes captados en el periodo de 1984 y 2002 de un hospital de Birmingham, utilizando dichos parámetros para elaborar una fórmula que predice el riesgo de malignidad en sujetos a los que se les realizó BAAF, el estudio incluyó 1304 mujeres y 196 hombres, con una media de edad de 47.8 años, los cuales presentaban bocio y se les realizó BAAF. El bocio fue clasificado como difuso en 183 pacientes, multinodular en 456 y como nódulo solitario en 861 casos. La concentración de TSH al momento fue realizada en una muestra de 1183 pacientes, mediante un ensayo posterior a 1988. El diagnóstico citológico o histológico fue realizado después de la cirugía (n=553) o en un mínimo de 2 años de seguimiento (media de 9.5 años, rango de 2-18

años). La sensibilidad y especificidad general en este estudio para la BAAF como predictor de malignidad fue del 88-84% respectivamente; de forma paralela el riesgo de malignidad fue asociado a elevaciones de TSH >0.9 mU/L, comparado con aquellos con valores menores. Un análisis de regresión logística binaria mostró un aumento del odds ratio (OR) con valores de TSH entre 1.0y 1.7 mU/L, comparados con TSH < 0.4 mU/L (OR: 2.72, IC 1.02,7.27, P= 0.046), con un aumento del mismo con valores de TSH entre 1.8-5.5 mU/L (OR 3.88, IC 1.48-10.19, P= 0.006), y con TSH >5.5mU/L (or 11.18, ic 3.23-8.63, P=0.001), todos ellos comparados con TSH <0.04 mU/L.

El otro factor que correlacionó con malignidad fue el del género masculino, con un OR de 1.8, IC 1.04-3.1, P=0.04, y aquellos que presentaban un nódulo solitario (OR 2.53, IC 1.5-4.28, P=0.001). En cuanto a la edad, se encontró que por cada año menor a 30 años, se confería un OR de 1.09, con un IC de 1.03-1.15, P= 0.004. Basados en esos resultados, se generó un modelo estadístico o *fórmula* que consideraba el género, la edad, el tipo de bocio y los niveles de TSH. El tipo de bocio fue codificado como tipo 1 o tipo 2 dependiendo si se trataba del tipo difuso/multinodular o bien si era un nódulo único respectivamente. El género se categorizó como 1 para el género masculino y 2 para el femenino.

$$\text{RIESGO} = -1.266 + 1.029 (\text{tipo}) - 0.662 (\text{género}) - 0.085 (\text{edad en años}) \\ + 0.00089 (\text{edad}^2) + 0.247 (\text{concentración de TSH mU/L})$$

Dicho modelo correlacionó por primera vez estos factores con el riesgo de malignidad, sin especificarse una sensibilidad y especificidad en dicha publicación.

Otro modelo es el puntaje obtenido mediante el Test de McGill o MTNS por sus siglas en inglés (McGill Thyroid Nodule Score), que considera 22 variables; esta herramienta fue desarrollada por un equipo multidisciplinario de endocrinólogos, cirujanos de tiroides y patólogos, utilizando la evidencia de factores de riesgo para desarrollo de cáncer tiroideo. Un estudio retrospectivo de Sands y colaboradores, utilizó esta herramienta en 1047 pacientes evidenció un puntaje de 1 a 3 representó una incidencia de 27% de patología maligna, un puntaje de 4 a 7 presentaba una incidencia de 32%, 8 puntos

tenían una incidencia de 39%, de 9 a 11 de 63%, de 12 a 13 de 88% y 14 a 18 de 93%, de los 130 pacientes que tuvieron carcinoma, todos ellos tuvieron un puntaje de 19 o más. Concluyéndose en este estudio que un puntaje mayor de 8 correlacionaba con un 86% de riesgo (417 de 487 pacientes), mientras que aquellos que tenían puntaje de 8 correlacionaban con malignidad un 32% (115 de 357), tomando este valor como punto de corte.

Otros modelos más recientes plantean la elaboración de nomogramas en condiciones más particulares como en lesiones diagnosticadas como atipia de significancia indeterminada o lesiones foliculares de significancia incierta en la aspiración guiada por ultrasonido. En este estudio de Yoon y colaboradores incluyeron 392 pacientes (media de edad 49 +/- 12 años), los cuales tenían diagnóstico de atipia o lesiones foliculares de significancia indeterminada. Una regresión logística permitió la construcción de nomograma basado en características ultrasonográficas, permitiendo ayudar en selección de pacientes con alto riesgo de malignidad (19).

Durante el desarrollo del trabajo se plantea conocer las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas que más se asocian con malignidad en la enfermedad nodular tiroidea en un análisis log lineal y si éste puede permitir la construcción de un modelo estadístico con una alta sensibilidad de predicción, para tal efecto se utilizará el programa estadístico R.

La construcción de nomogramas es otra de las herramientas de las cuales se ha echado mano para la predicción de malignidad nodular, principalmente en aquellos nódulos, con resultados iniciales de significado incierto. Yoon et al en junio del 2014 realizan un nomograma derivado del análisis de 393 nódulos tiroideos que histopatológicamente fueron reportadas como atipia o lesiones foliculares de significado indeterminado, considerando como principales variables relacionadas: la edad, tamaño, ecogenicidad, márgenes, calcificaciones y borde [59].

2. Planteamiento del problema

La enfermedad nodular tiroidea es una de las patologías endocrinológicas más frecuentes; con una creciente incidencia a nivel mundial, dado el avance y el aumento en la frecuencia de uso de las diversas herramientas tecnológicas y técnicas de apoyo diagnóstico.

Hasta ahora diversos estudios han demostrado la asociación entre diferentes características clínicas, bioquímicas e imagenológicas y el riesgo de malignidad de la enfermedad nodular tiroidea; actualmente, se cuenta con algunas ecuaciones o modelos estadísticos que consideran estas características con el objetivo de poder predecir el riesgo de malignidad que presentan estas lesiones.

Dados los conocimientos actuales tenidos respecto a la enfermedad nodular tiroidea, se decide realizar el presente trabajo de investigación, en donde se plantean las siguiente interrogantes ¿cuáles son las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas que más se asocian con malignidad en la enfermedad nodular tiroidea en un análisis log lineal?, ¿puede este análisis permitir la construcción de un modelo matemático con una alta sensibilidad de predicción?

3. Justificación

Tras diversas aproximaciones sobre el tema y conociendo las posibles líneas de estudio que se podían iniciar, consideramos importante tener una herramienta que funcione como un elemento de predicción diagnóstica, a la par de analizar las características de los pacientes con enfermedad nodular tiroidea de la Clínica de Tiroides de la unidad de Endocrinología del Hospital General de México.

En caso de encontrarse correlación de algunas características clínicas, bioquímicas e imagenológicas con el diagnóstico de malignidad mediante un análisis log lineal, éste nos permitirá la construcción de un modelo matemático aplicable a nuestra población. Subsecuentemente podrían realizarse comparaciones con otros modelos estadísticos de otros grupos de investigación en el área.

4. Objetivo general

- Elaborar un modelo estadístico predictor de malignidad en enfermedad nodular tiroidea, utilizando factores clínicos, paraclínicos y bioquímicos relacionados

5. Objetivo específico

- Evaluar los factores clínicos y bioquímicos asociados con malignidad en patología nodular tiroidea
- Describir los datos epidemiológicos clínicos y demográficos de patología nodular maligna tiroidea durante el periodo 2010-2015 en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México
- Validar modelos estadísticos previos en pacientes con patología maligna tiroidea

6. Hipótesis

Si los factores clínicos y bioquímicos permiten establecer una relación con malignidad en enfermedad nodular tiroidea, entonces podremos establecer un modelo estadístico predictor mediante un análisis log lineal con una sensibilidad y precisión diagnóstica similar al obtenido por biopsia por aspiración con aguja fina (sensibilidad 65%, especificidad 72%)

7. Metodología y plan de análisis

Se recabaron datos de hojas de captura de los pacientes a los cuales se les realizó biopsia por aspiración con aguja fina por diagnóstico de enfermedad tiroidea, captados en el periodo de enero del 2010 a enero del 2015 en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México. En la primera etapa se obtuvieron las características demográficas, clínicas, bioquímicas e imagenológicas; posteriormente se realizó un análisis mediante regresión logística, buscando encontrar las características que más correlacionaron con el diagnóstico de patología neoplásica maligna evidenciado por histopatología. Una vez determinada la correlación de dichas variables se procedió al análisis y elaboración de un modelo estadístico mediante el programa estadístico R, que permitiera fungir como herramienta pronóstica de malignidad en patología nodular tiroidea. De forma simultánea al desarrollo del modelo se pudieron conocer los datos demográficos clínicos y paraclínicos que permitieron conocer con mayor precisión la epidemiología y características demográficas de los pacientes valorados en este servicio. En una tercera fase, no incluida en el presente trabajo se comparará el modelo con modelos previos.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

- ✓ Observacional
- ✓ Transversal
- ✓ Analítico
- ✓ Retrospectivo

TAMAÑO DE MUESTRA

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio el tamaño muestral quedó limitado a los pacientes comprendidos en el periodo de los últimos 5 años, por disponibilidad de expedientes de acuerdo a lo estipulado por la Norma Oficial Mexicana del expediente clínico. Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la fórmula de Freeman [$n = 10 * (k + 1)$] o lo que es lo mismo, en términos

generales, el tamaño de muestra requirió fuera diez veces el número de variables independientes a estimar más uno. Si nos basáramos en los estudios clásicos mencionados se han asociado 5 variables en el modelo de Bodelert, por lo que se considerarían 60 pacientes, en el caso de utilizar el modelo de McGill que considera 22 variables, se obtendría un tamaño muestral de 230. En nuestro caso las variables a considerar fueron 40, por lo que se requería al menos un total de 400 pacientes. La muestra total considerada fue de 97 pacientes. Las variables principales consideradas: edad, género, comorbilidades, tratamientos farmacológicos, tabaquismo, exposición a radiación, tiempo de evolución de patología nodular, características clínicas (tamaño, sintomatología obstructiva, lateralidad, adenopatía coexistente), perfil tiroideo (TSH, T3 libre, T4 libre), características ultrasonográficas (TIRADS), características histopatológicas (Bethesda), manejo final.

8. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Pacientes de la Clínica de Tiroides del Hospital General de México a los cuales se les haya realizado una biopsia por aspiración con aguja fina en el periodo 2010-2015 y de los cuales se disponga de todos los datos en su hoja de captura y expediente.

Criterios de exclusión

- Aquellos pacientes a los cuales no se les haya completado protocolo de estudio diagnóstico durante su valoración.

Criterios de eliminación

- Pacientes de los cuales no se disponga resultado histopatológico por cualquier circunstancia.

9. Definición operacional de variables

VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	Edad en años
GÉNERO	Condición orgánica, masculina o femenina de las personas.	Nominal dicotómica	Masculino Femenino
LATERALIDAD (UBICACIÓN DE LA LESIÓN)	Sitio principal de localización de la lesión nodular	Cualitativa nominal	Izquierda Derecha Bocio multinodular (BMN)
IMC	Peso/talla ²	Cuantitativa continua	18-25
ÍNDICE TABÁQUICO	Consumo de cigarrillos al día x el número de años/20	Cuantitativa continua	Valor numérico (SIN UNIDADES)
ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA NEOPLÁSICA	Historia familiar de condición neoplásica	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA TIROIDEA FAMILIAR	Antecedente diagnóstico de padecimiento tiroideo	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
EXPOSICIÓN A RADIACIÓN	Historia de exposición radiación	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
USO DE FÁRMACOS	Tratamiento farmacológico previo a detección de patología nodular	Cualitativa nominal politómica	Especificación de fármaco y dosis
COMORBILIDADES	Antecedente diagnóstico de patología previa no tiroidea	Cualitativa nominal politómica	Especificación de patología (s) previas
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL NÓDULO (MESES)	Tiempo transcurrido desde la primera ocasión en que se detecta lesión nodular	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses
DATOS CLÍNICOS/OBSTRUCTIVOS DISFAGIA CRECIMIENTO RÁPIDO DOLOR DISFONÍA DISNEA	Datos clínicos presentes durante evolución clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
TAMAÑO DEL NÓDULO	Dimensiones del nódulo mediante ultrasonografía/clínicamente	Cuantitativa continua	Tamaño del nódulo en cm
ADENOMEGALIAS	Presencia de nódulos linfáticos o no	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
MOVILIDAD	Determinación de si la lesión nodular se encuentra adherida a planos profundos o tiene libre movilidad	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
PATOLOGÍA ÚNICA/MÚLTIPLE	Determinación si la lesión es única o si existen otras lesiones	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

VARIABLES BIOQUÍMICAS/IMAGENOLÓGICAS/HISTOPATOLÓGICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
TSH (mUI/L)	Niveles séricos de TSH	Cuantitativo continuo	Valor numérico
T3 LIBRE (pg/mL)	Niveles séricos de triyodotironina	Cuantitativo continuo	Valor numérico
T4 LIBRE (ng/dL)	Niveles séricos de tiroxina	Cuantitativo continuo	Valor numérico
GAMMAGRAMA	Resultados obtenidos en estudio gamagráfico	Cualitativo nominal politómico	Reporte radiológico
TIRADS	Resultados obtenidos en estudio ultrasonográfico Doppler	Cuantitativo discreto	Puntuación de acuerdo a parámetros TIRADS
BETHESDA	Resultados de análisis histopatológico de acuerdo a clasificación Bethesda	Cualitativo ordinal	Categorización de acuerdo a clasificación Bethesda

RESULTADOS

10. Resultados

El análisis de los diferentes datos aportó los siguientes resultados

De una muestra total de 907 (n=907), con patología nodular tiroidea, las características demográficas fueron las siguientes:

836(92 %) casos correspondieron al género femenino, 71 (8%) al género masculino del total de la muestra (ver gráfica 1)

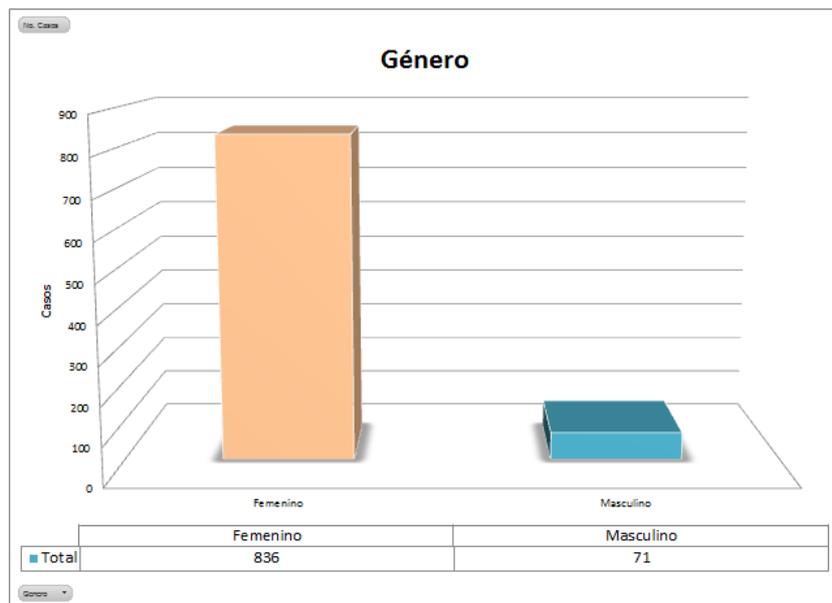


Gráfico 1

De los 907 pacientes, 96 presentaron histología definitiva de cáncer (10.5%), de los cuales 91 (95%) eran mujeres y 5 (5%) hombres (ver gráfico 2)

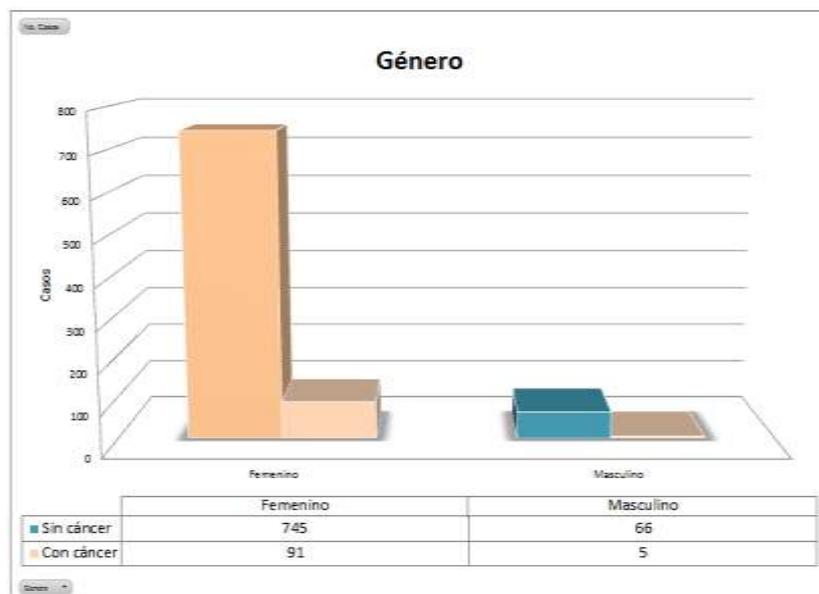


Gráfico 2

En cuanto a la lateralidad 307 (33.8%) de los pacientes presentaban la lesión nodular del lado derecho, 394 (43.4%) del lado izquierdo, 159 (17.5%) central, 43 (4.7%) se presentaron como un bocio multinodular y solo 4 (0.44%) de los pacientes no fueron reportados (no se encontró resultado en el sistema de imagen) (Gráfico 3)

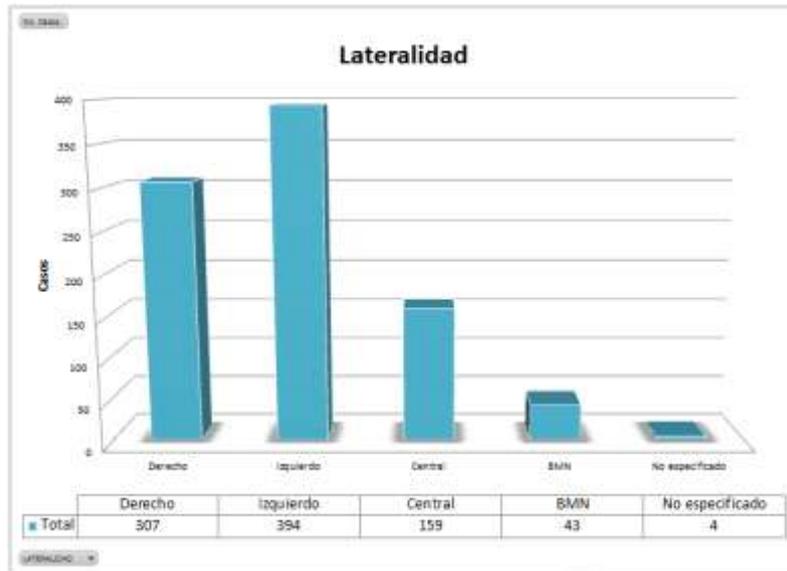


Gráfico 3

Respecto a los pacientes con resultado de malignidad no hubo predominio de lateralidad significativo, 37 (38.5%) pacientes reportaron lesión del lado derecho, 41 (42.7%) del lado izquierdo, 15 (15.6%) a nivel central y 3 (3.1%) en el contexto de bocio multinodular (Gráfico 4)

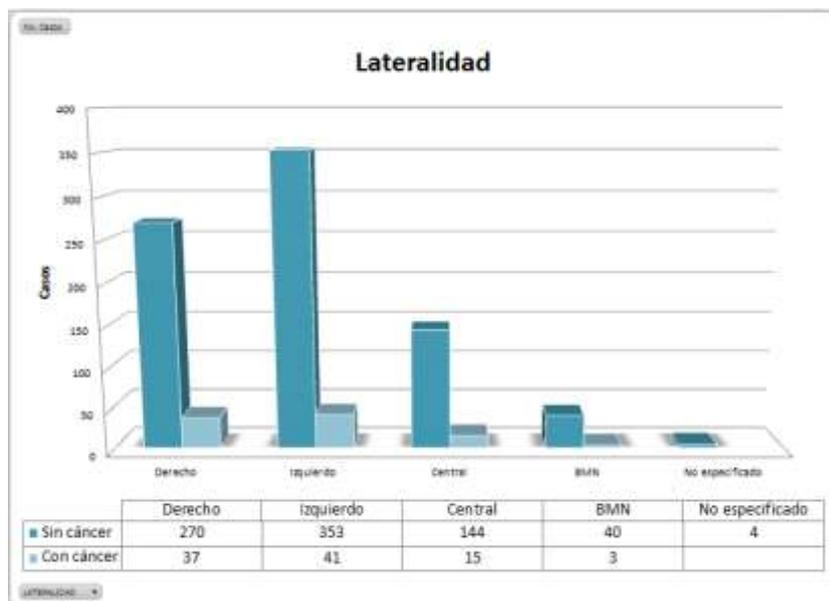


Gráfico 4

Respecto a la distribución por edades general hubo una mayor concentración de pacientes en la década 4ª a 6ª, el reporte inicial arrojó la distribución mostrada en el gráfico 5; no obstante los pacientes menores a 18 años fueron 16, con rango entre 15-17 años, siendo los reportes menores de estas edades errores en la codificación, los cuales serán revalorados en un segundo análisis, 49 (5.4%) pacientes presentaban edades menores a 20 años, 109 (12%) entre los 21-30 años, 182 (20%) entre los 31-40 años, 236 (26%) entre los 41-50 años, 205 (22.6%) entre los 51-60 años, 82 (9%) entre los 61-70 años, 37 (4%) entre los 71-80 años y 5 (0.55%) pacientes tenían una edad mayor a 80 años (Gráfico 5)

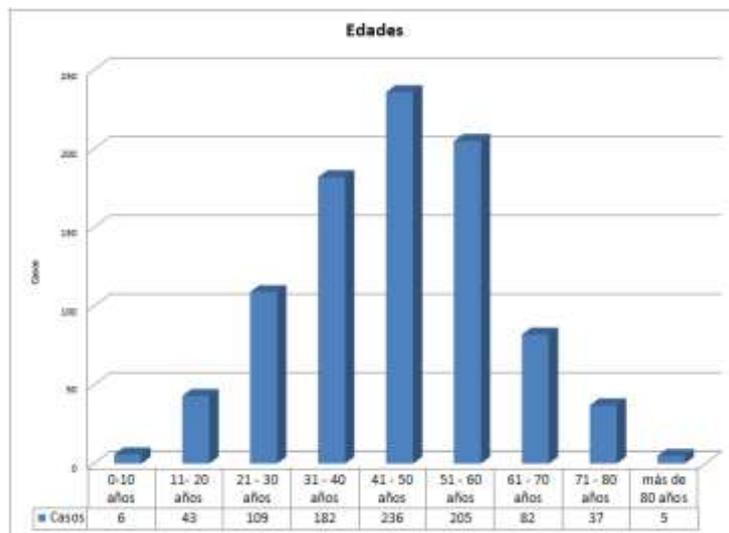
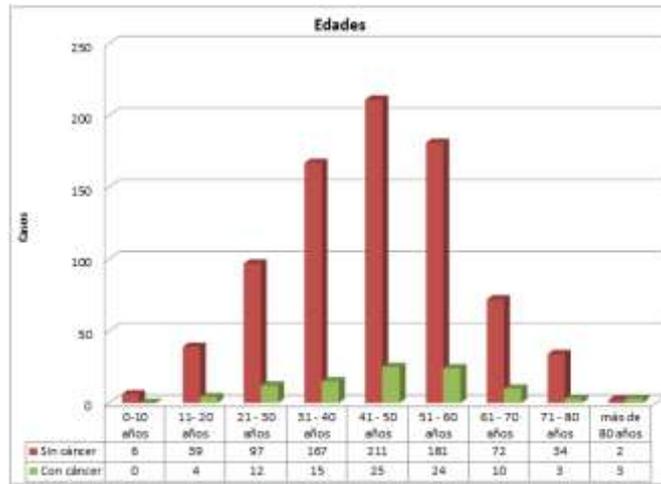


Gráfico 5

De los pacientes con cáncer la mayoría de los casos se ubicó entre la 4ª y 7ª década de la vida, 4 (4.1%) pacientes en rango de 11-20 años, 12 (12.5%) pacientes tenían entre 21-30 años, 15 (15.6%) entre 31-40 años, 25 (26%) entre 41-50 años, 24 (25%) entre 51-60 años, 10 (10.4%) entre 61-70 años, 3 (3.1%) entre 71-80 años y 3 (3.1%) mayores a 80 años (Gráfico 6). De los 96 pacientes con diagnóstico de cáncer el promedio de edad



En cuanto a la edad promedio de los pacientes con cáncer fue de 46.6 años. En el grupo sin cáncer el promedio de edad fue de 31.05 años. En el grupo de 45 o más años el promedio fue de 56.34 años.

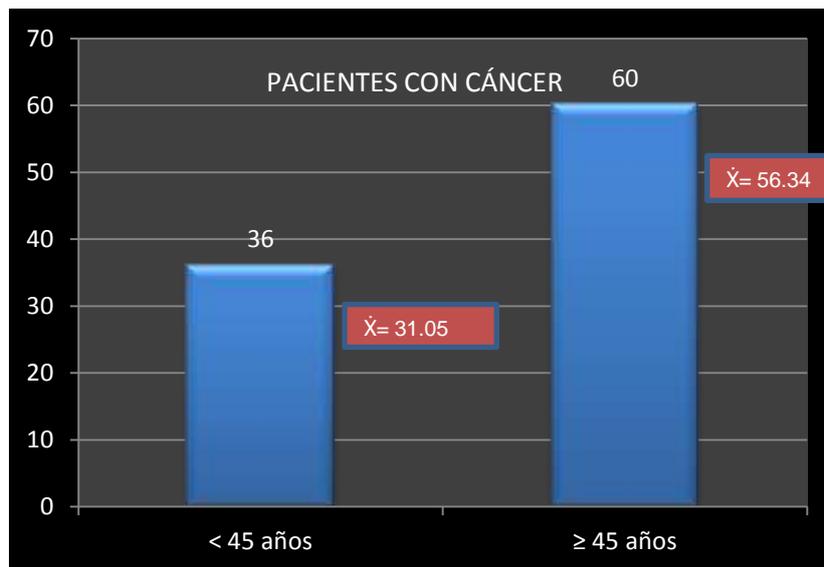


Gráfico 6

Respecto a los antecedentes de algún familiar, solo el 1.87% de la población lo presentó, sin diferencia significativa entre ambos grupos (2% en pacientes sin cáncer, 1% en el grupo de pacientes con cáncer) (Gráfico 7)

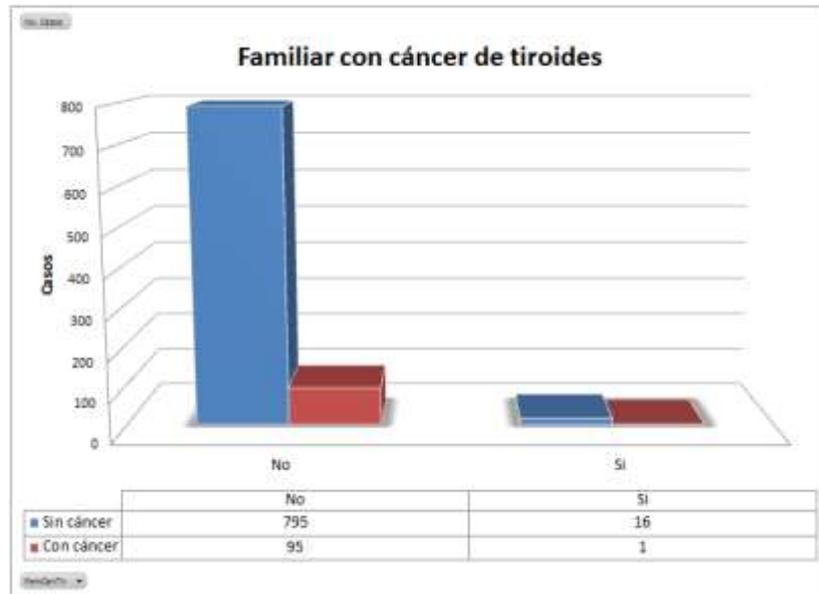


Gráfico 7

El peso promedio de los pacientes sin cáncer fue de 65.38 kg, el de los pacientes con cáncer de 66.97 kg, la talla para los primeros fue de 1.55 m y 1.56 para los segundos, en cuanto al IMC promedio para los pacientes sin cáncer fue de 27.06 y para los pacientes con patología maligna de 27.89 kg/m² (Gráfico)

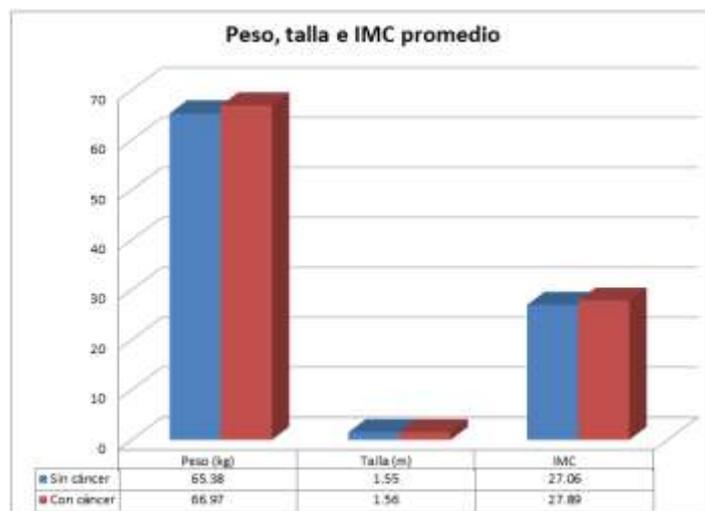


Gráfico 8

De los 811 pacientes sin diagnóstico de malignidad el 26% tenía antecedente familiar de cáncer de otro tipo distinto al tiroideo, mientras que el 25% de los pacientes positivos para malignidad presentaba el antecedente de alguna neoplasia distinta a tiroides.

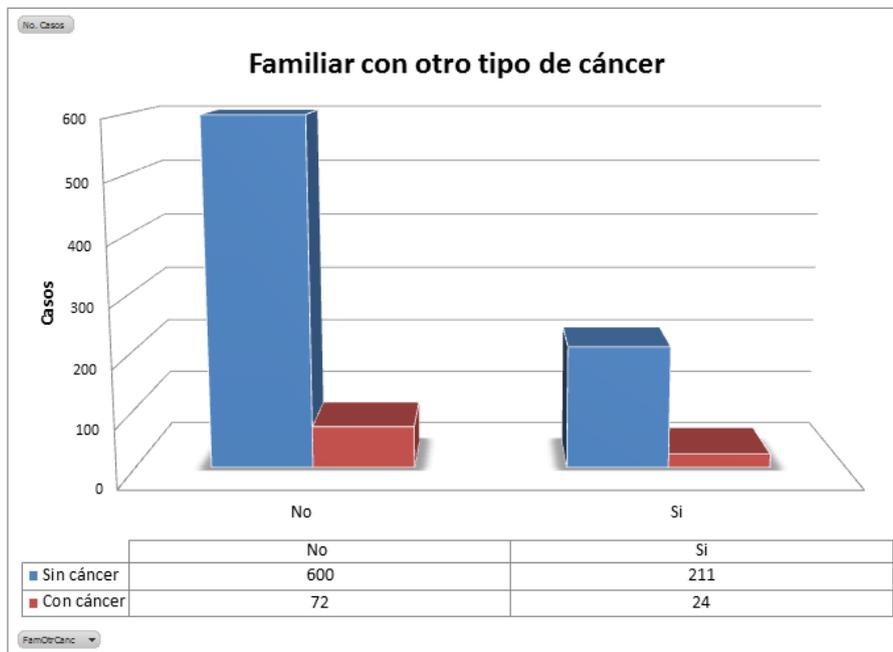


Gráfico 9

13% de los pacientes sin cáncer tenían el antecedente familiar de enfermedad tiroidea, 9% del grupo con cáncer tiroideo presentaba antecedente de enfermedad tiroidea en familiares.

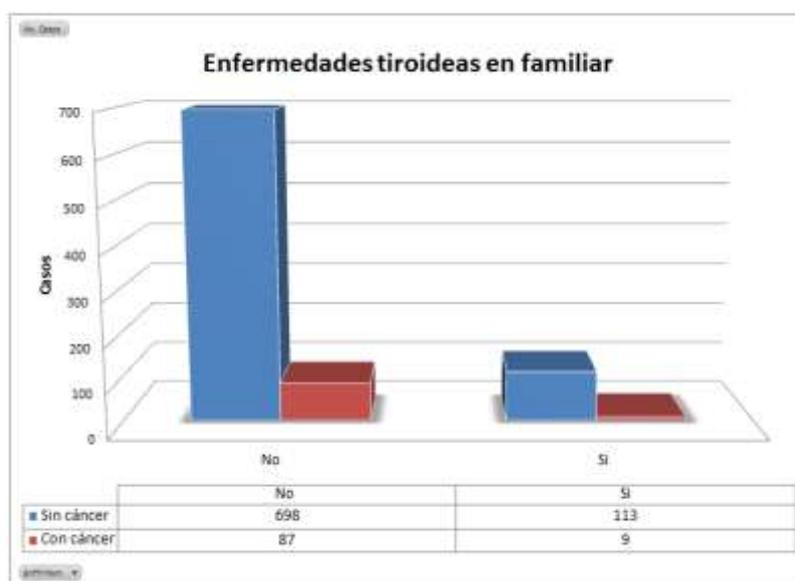


Gráfico 10

La enfermedad tiroidea en algún familiar más frecuente fue el bocio multinodular, seguido del hipo e hipertiroidismo tanto en el grupo con cáncer como en el grupo sin patología maligna (gráfico 11)

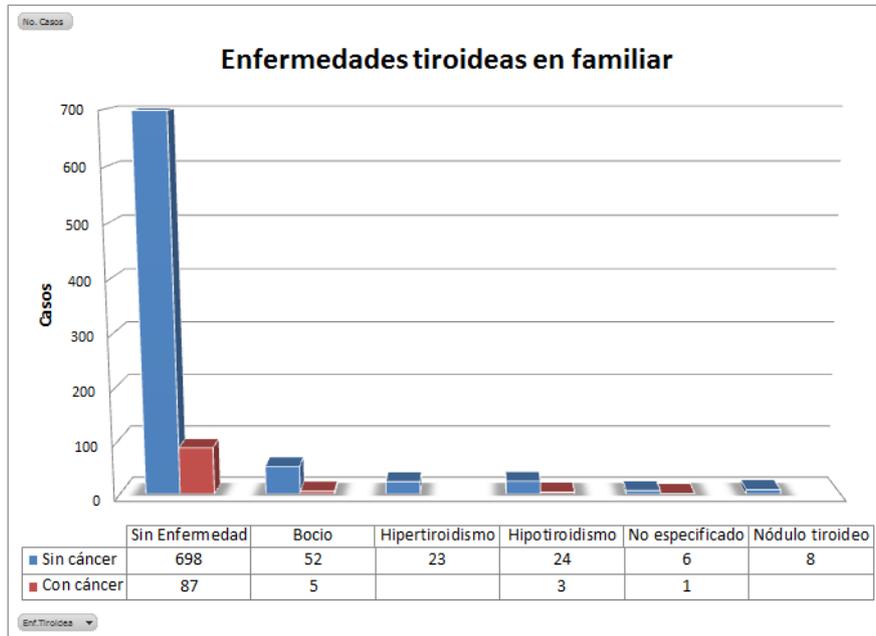


Gráfico 11

El 14% (119 pacientes), sin patología maligna tenía el antecedente de tabaquismo, mientras que en el grupo con cáncer 19.7% (19) tenía este antecedente (gráfico 12)

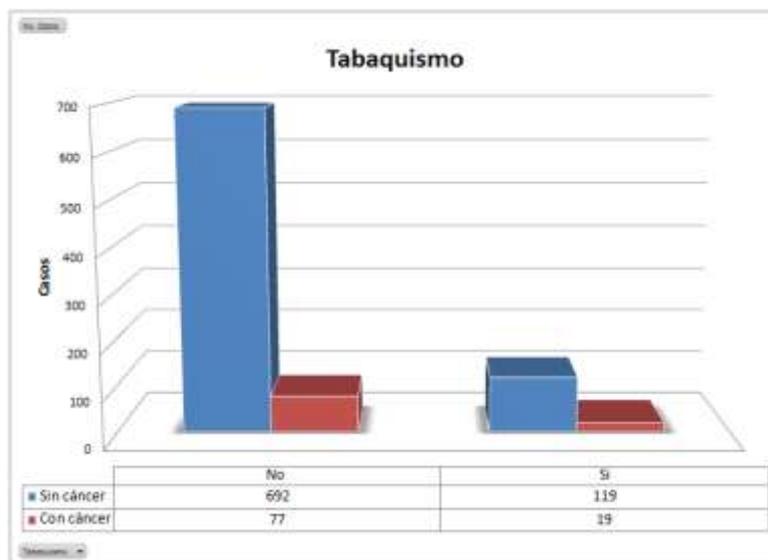


Gráfico 12

Respecto a la exposición a radiación durante la infancia o adolescencia solo 14 pacientes (1.7%) del grupo sin cáncer lo presentó, no hubo historia de radiación reportada en pacientes con neoplasia maligna (Gráfico 13).

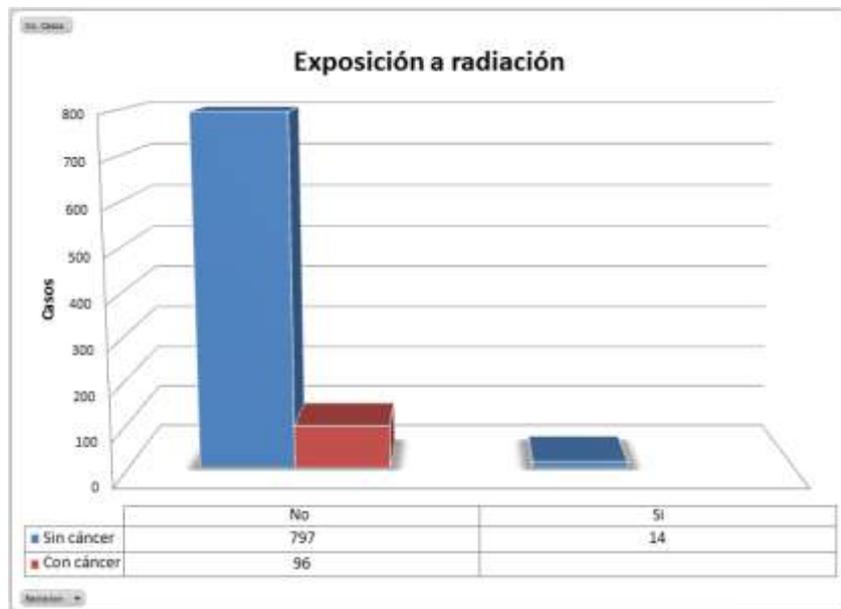


Gráfico 13

152 (18.7%) pacientes del grupo sin cáncer utilizaban levotiroxina, mientras que 9 (9.3%) de los pacientes con neoplasia maligna tenía este antecedente (Gráfico 14).

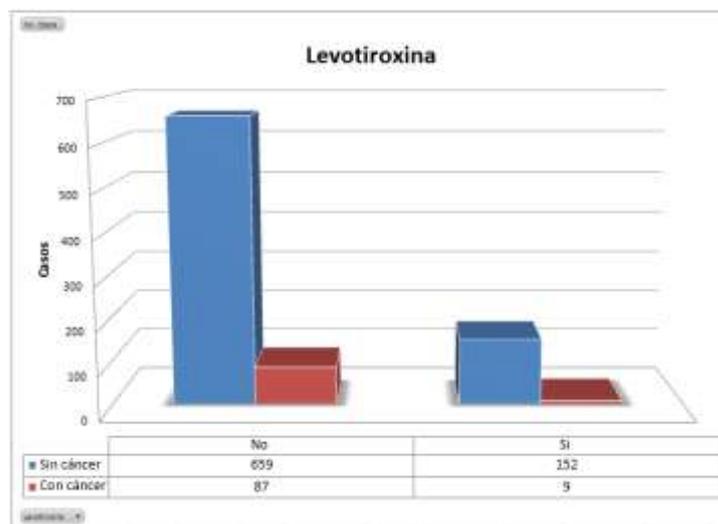


Gráfico 14

La dosis de levotiroxina más frecuente fue de 100 mcg en el grupo sin cáncer, mientras que 75 mcg fue en el grupo sin cáncer, sin que este dato sea relevante estadísticamente (gráfico 15).

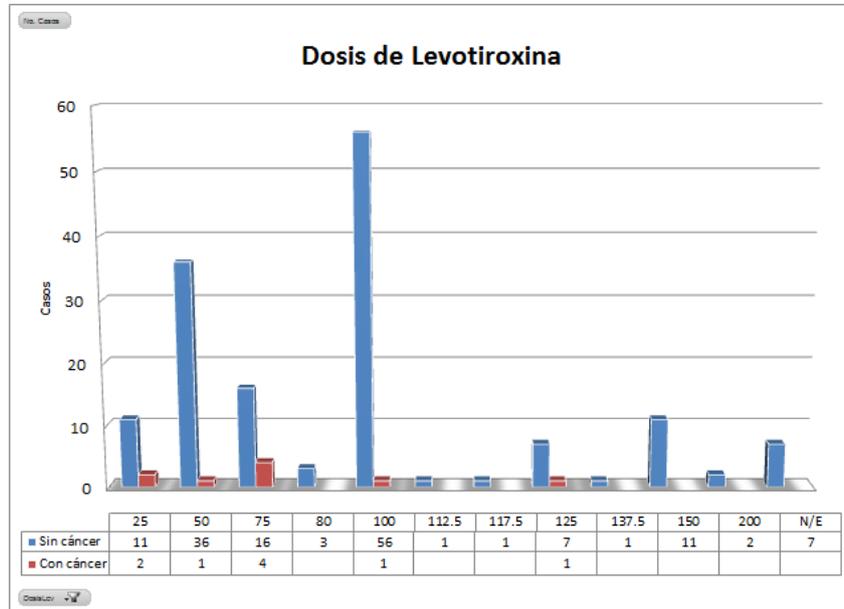


Gráfico 15

La mayoría de los casos que usaban levotiroxina tenían 12 o más meses utilizándola, no obstante ese dato es poco relevante para fines del estudio (gráfico 16).

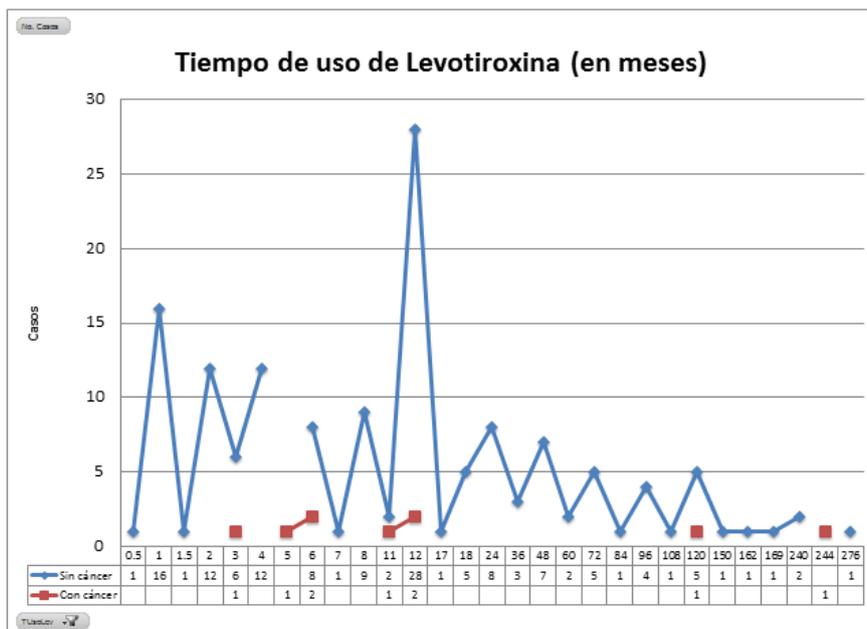


Gráfico 16

El tiempo de identificación del nódulo tuvo una mayor dispersión entre los participantes, aunque la mayoría de los pacientes tenían >11 meses de detección de la lesión (Gráfico 17)

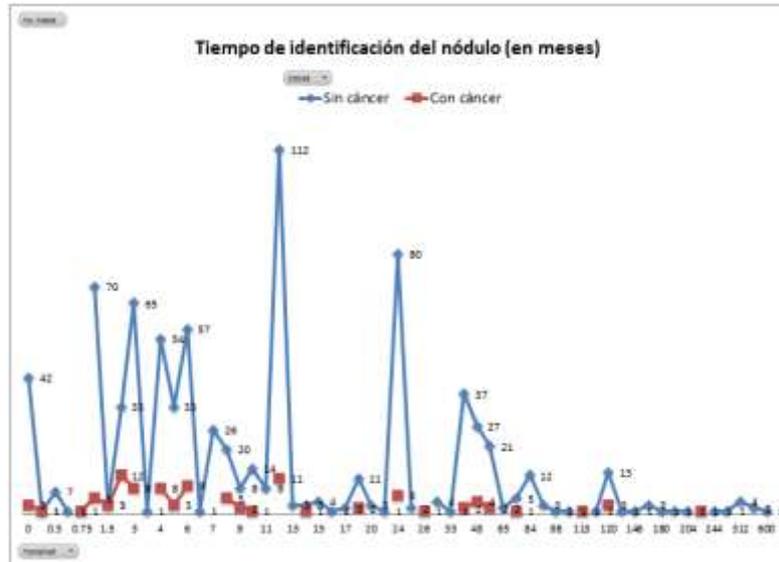


Gráfico 17

200 (24.6%) pacientes de los pacientes sin cáncer refirieron crecimiento “rápido” durante su evaluación, mientras que 28 (29.1%9 de los pacientes con lesiones malignas referían este dato clínico, sin diferencia significativa entre ambos grupos (Gráfico 18)

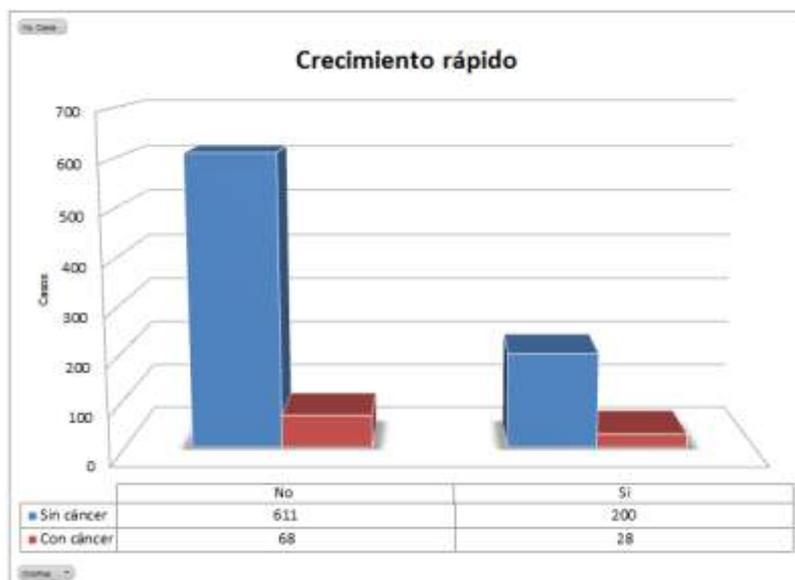


Gráfico 18

159 (19%) pacientes del grupo sin cáncer refería dolor en el nódulo, mientras que 29 (30%) de los pacientes con lesiones malignas refirieron dolor nodular (gráfico 19)

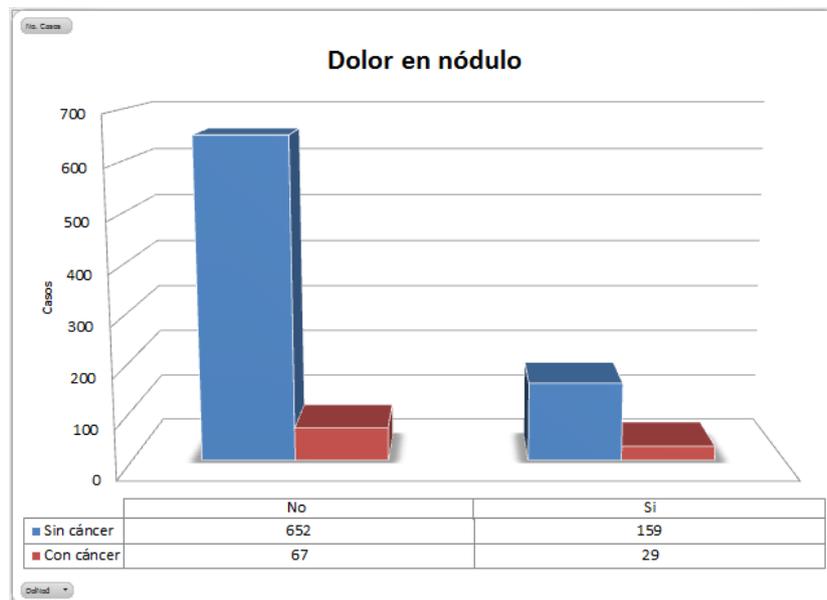


Gráfico 19

132 (16,2%) pacientes del grupo sin cáncer refería disnea asociada, mientras que 21 (21,8%) de los pacientes con lesiones malignas refirieron disnea (gráfico 20)

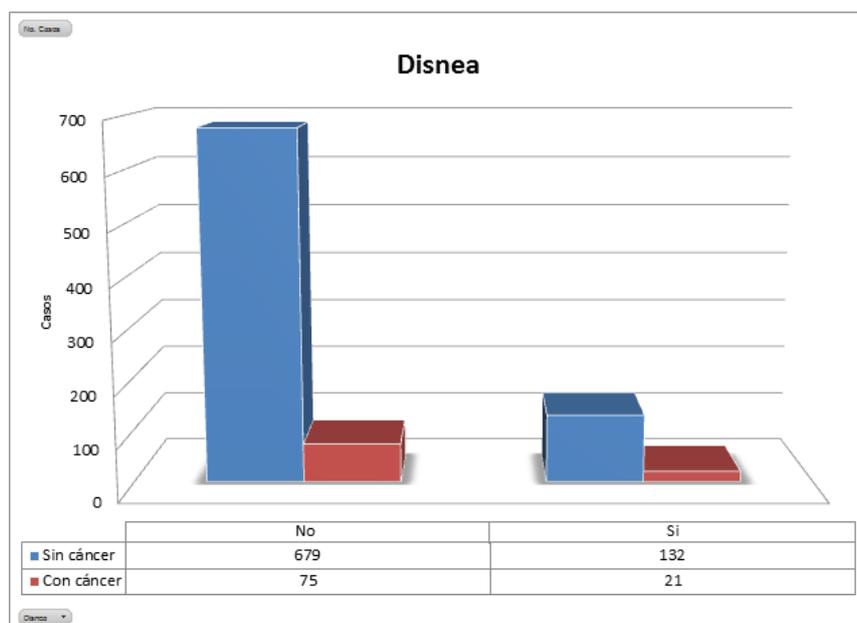


Gráfico 20

187 (23%) pacientes del grupo sin cáncer refería disfagia, mientras que 28 (29%) de los pacientes con lesiones malignas refirieron disfagia (gráfico 21)

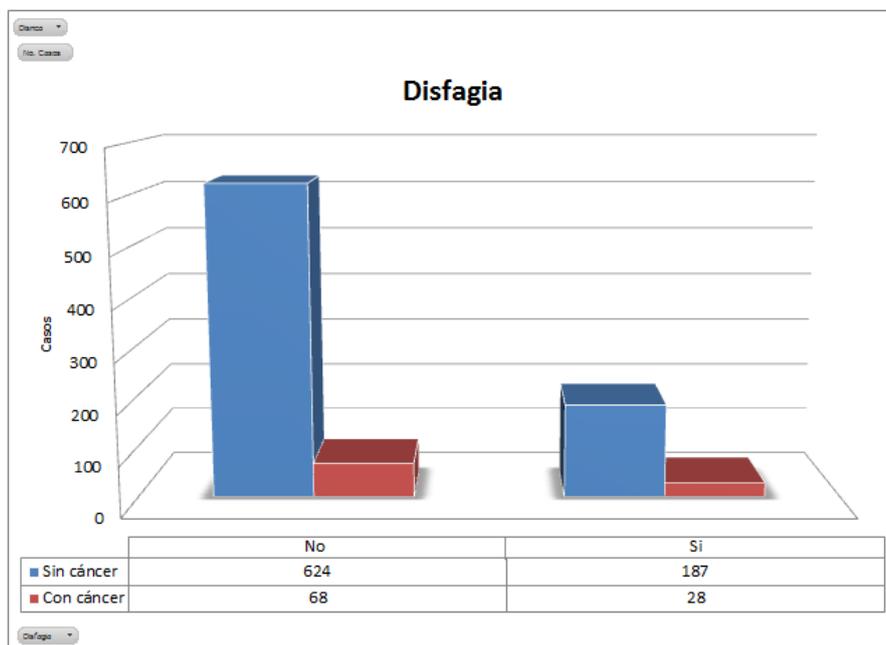


Gráfico 21

119 (14.6%) pacientes del grupo sin cáncer refería disfonía, mientras que 14 (15%) de los pacientes con lesiones malignas refirieron disfonía (gráfico 22).

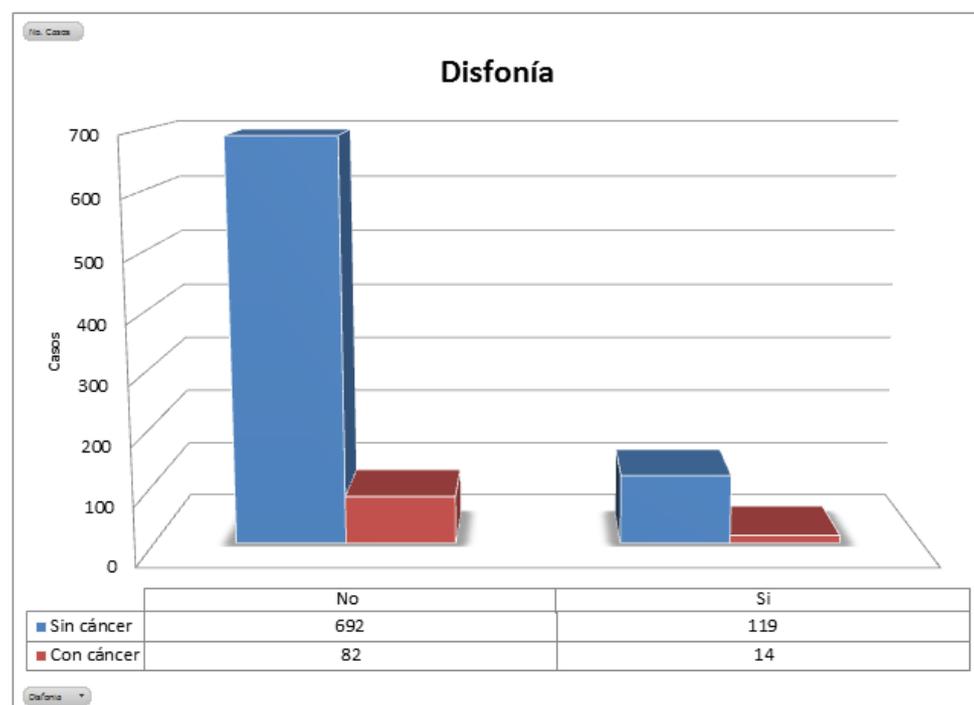


Gráfico 22

119 (14.6%) pacientes del grupo sin cáncer refería tos, mientras que 22 (23%) de los pacientes con lesiones malignas refirieron tos (gráfico 23)

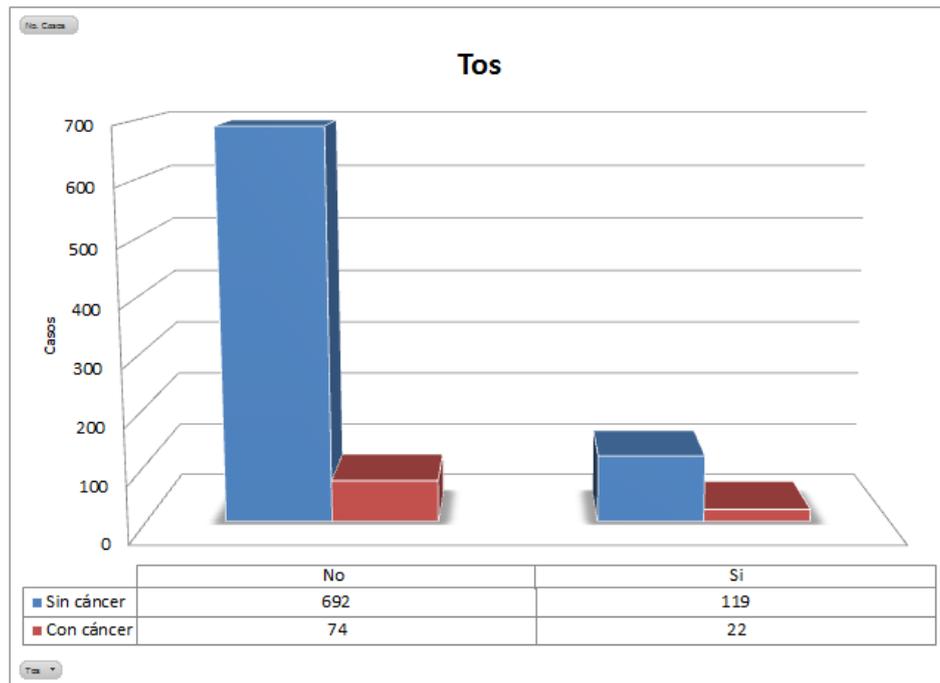


Gráfico 23

545 (67%) de los pacientes sin cáncer presentaban nódulos mayores de 1 cm, mientras que 73 (76%) de los pacientes con cáncer tenían tumores mayores a estas dimensiones (gráfico 24).

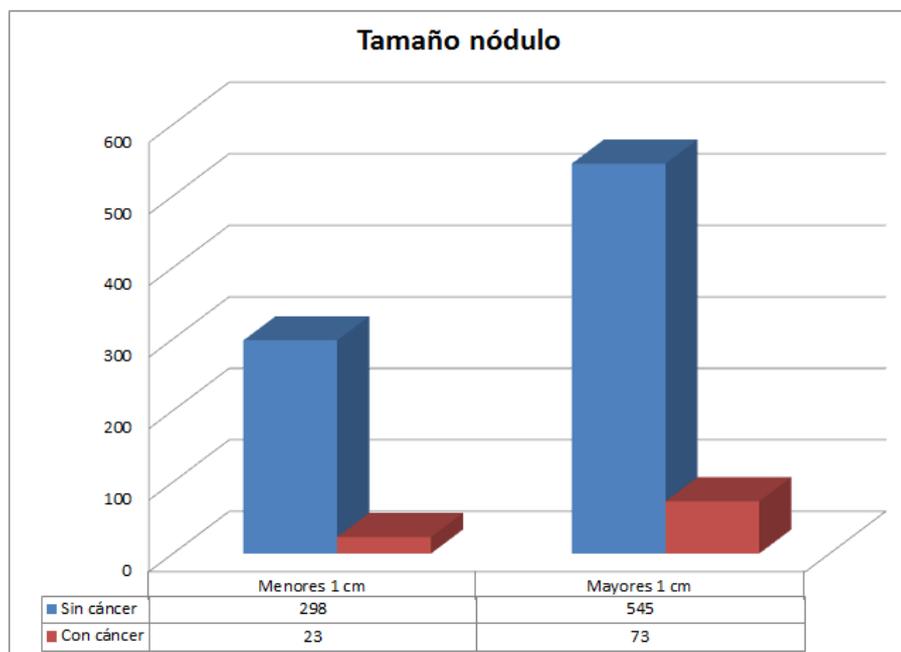


Gráfico 24

84 (10%) de los pacientes sin cáncer presentaba adenomegalias, mientras que 11 (12%) de los paciente del grupo con cáncer las presentaron (Gráfico 25)

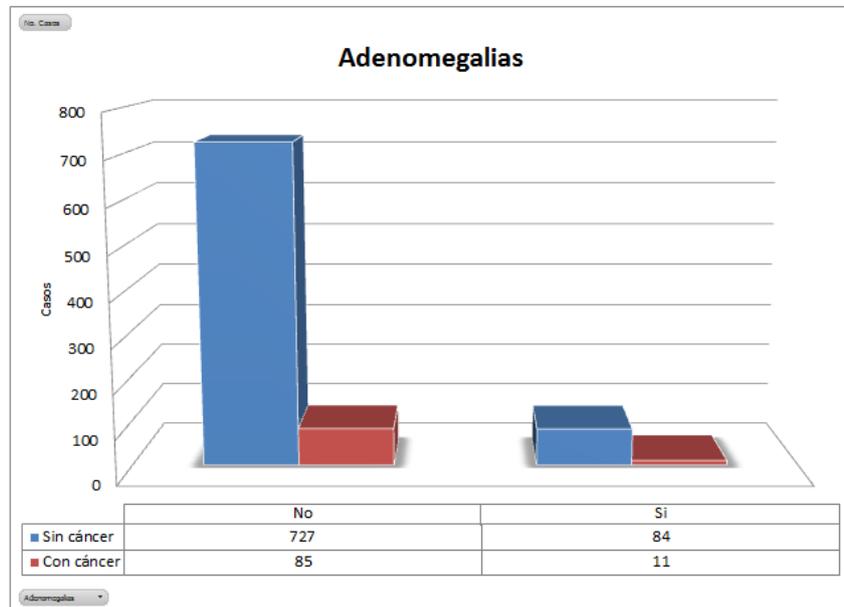


Gráfico 25

174 (21%) de los pacientes sin cáncer presentaban nódulos fijos a estructuras adyacente, mientras que 21 (22%) lo refirieron en el grupo con cáncer (gráfico 26)

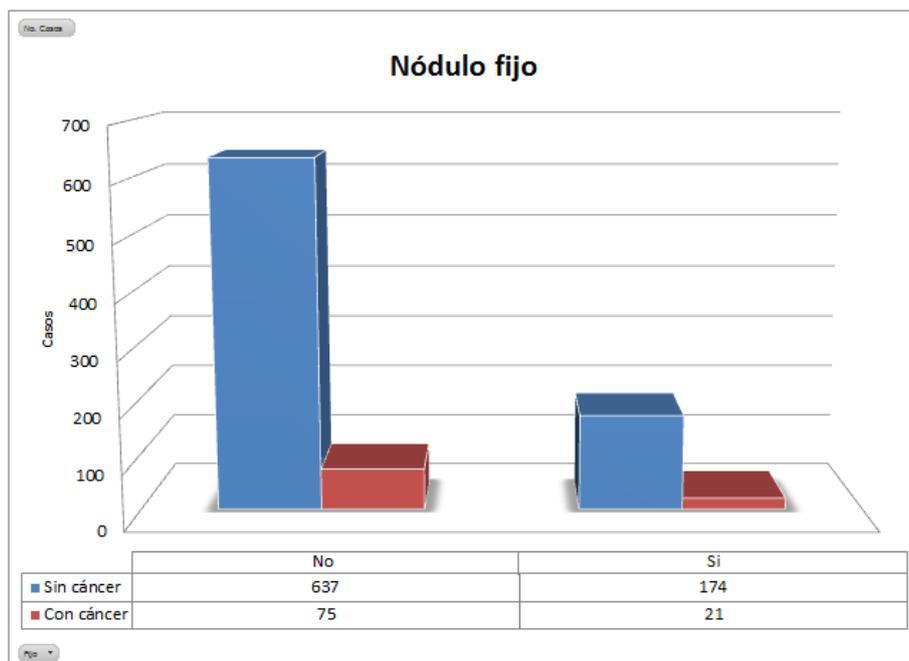


Gráfico 26

La gran mayoría de los pacientes sin cáncer 759 (93%) presentaba múltiples nódulos, mientras que 95 (98%) de los pacientes con cáncer se presentaba en el contexto de bocio multinodular (Gráfico 27)

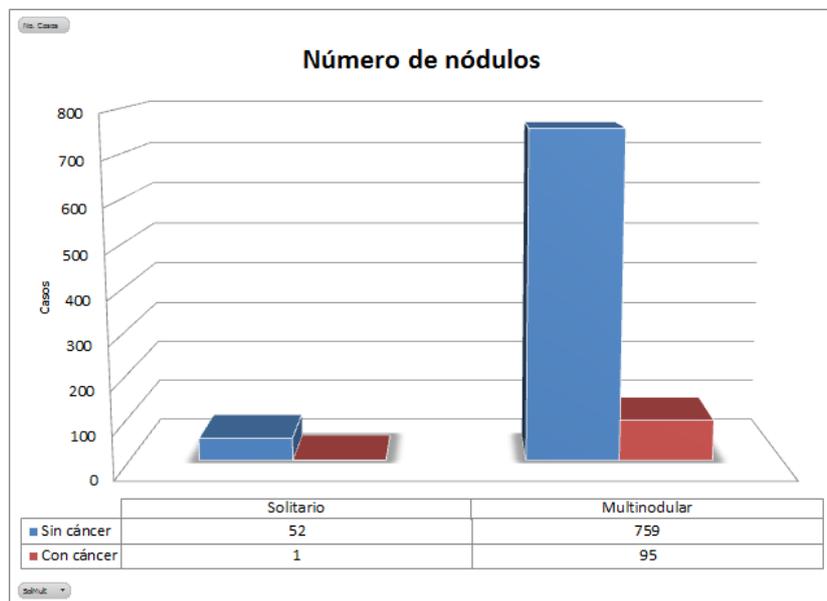


Gráfico 27

La gran mayoría de los pacientes sin cáncer 493 (60%) se encontraba bioquímicamente eutiroides, 70 (8.11%) se encontraba con niveles bajos de TSH, 89 (10%) presentaban niveles elevados de TSH, el 2% (16 pacientes), presentaban valores de TSH > 10 mUI. De los pacientes con cáncer 67 (69) se encontraba bioquímicamente eutiroides, 8 (8.3%) se encontraba con niveles bajos de TSH, 1 (12,5%) presentaban niveles elevados de TSH, el 1% (1 paciente), presentaba valores de TSH > 10 mUI (gráfico 28).

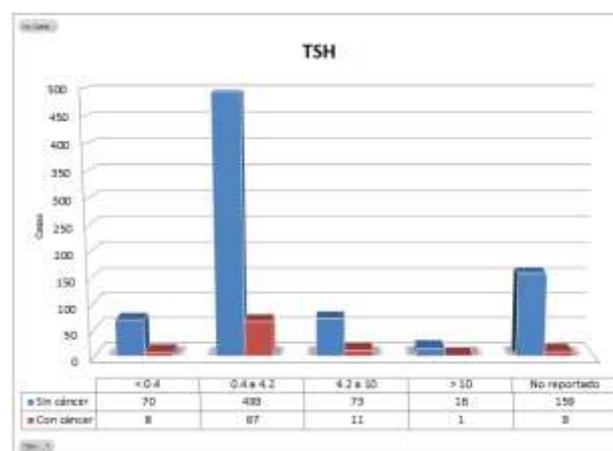


Gráfico 28

309 (38%) pacientes sin cáncer presentaron niveles normales de T3L, 167 (20%) presentaron niveles bajos y 71 (8.7%) pacientes niveles altos, con un total de 264 (32.5%) pacientes sin reporte de valores (gráfico 29). 47 (48.9%) de los pacientes con cáncer presentaron niveles normales de T3L, 22 (22.9%) presentaron niveles bajos y 71 (73.9%) pacientes niveles altos, con un total de 21 (21.8%) pacientes sin reporte de valores (gráfico 29).

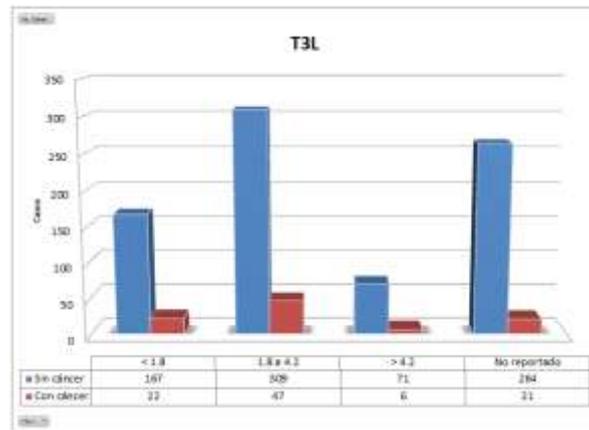


Gráfico 29

453 (55.8%) pacientes sin cáncer presentaron niveles normales de T4L, 46 (5.6%) presentaron niveles bajos y 95 (11.7%) pacientes niveles altos, con un total de 264 (26.7%) pacientes sin reporte de valores. De los pacientes con cáncer 60 (62.5%) presentaron valores normales de T4L, 5 (5.2%) presentaron valores bajos de T4L y 17 (17.7%) presentaron niveles altos de T4L, 14 (14.5%) no registraron valores en su expediente (gráfico 29).

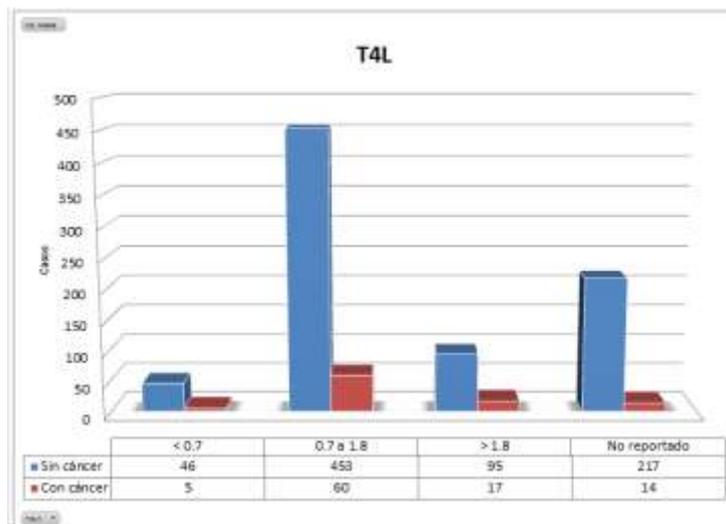


Gráfico 30

RESULTADOS DE BETHESDA Y TIRADS

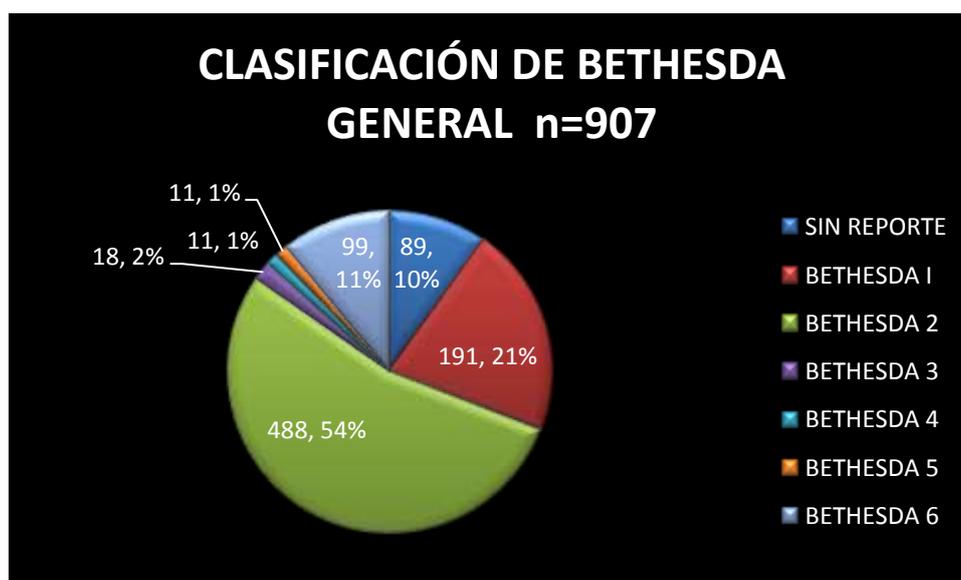


Gráfico 31

Respecto a nuestros resultados se obtuvieron en cuanto a Bethesda

1. Inadecuada o muestra no diagnóstica: 191 (21%)

2. Benigna: 488 (54 %)

3. Atipia de significado incierto: 18 (2%)

4. Neoplasia folicular sospechosa de neoplasia: 11 (1%)

5. Neoplasia sospechosa de malignidad: 11 (1%)

6. Maligna: 99 (11%)

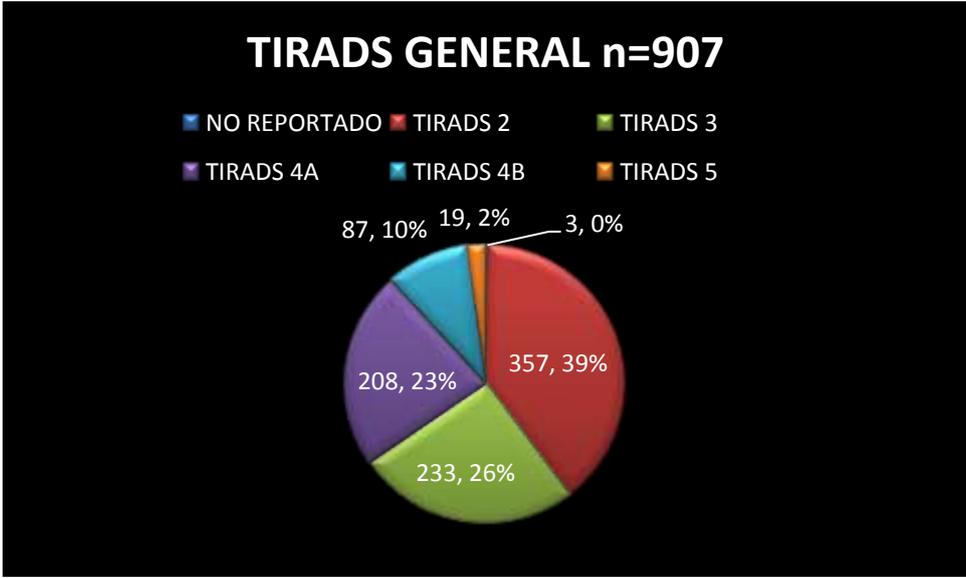


Gráfico 32

Analizando los resultados ultrasonográfico y la clasificación de TIRADS se obtuvieron 357 casos (39%) correspondientes a características benignas, 233 (26%) correspondieron a TIRADS 3, 280 (23%) correspondientes a TIRADS 4ª, 87 (10%) correspondieron a TIRADS 4B y 19 (2%) a TIRADS 5. De los pacientes con diagnóstico de cáncer por registro histopatológico se destacan 80 pacientes con TIRADS 2 y 17 con TIRADS 3.



Gráfico 33

Análisis de correlación y modelo matemático

Interpretación de resultados.

Se corrieron modelos individuales de regresión logística para 31 variables presumiblemente explicativas con respecto a la probabilidad de desarrollar cáncer. A continuación se detallan los p-values de cada variable así como el número de individuos de los que se tiene registro.

Variable	P-value	N
Lat1	0.341	907
Lat2	0.86	907
Lat3	0.604	907
Genero	0.317	907
Edad	0.15	905
FamCanTir	0.532	907
FamOtrCanc	0.83	907
EnfTirFam	0.219	907
Enf.Tiroidea	0.169	907
EnfTirCod1	0.646	907
EnfTirCod2	0.977	907
EnfTirCod3	0.928	907
EnfTirCod4	0.75	907
EnfTirCod5	0.979	907
Tabaquismo	0.189	907
Radiacion	0.982	907
Levotiroxina	0.0266	907
DosisLev	0.0235	900
TUsoLev	0.741	907
TiempoNod	0.456	907
CreRap	0.337	907
DolNod	0.0165	907
Disnea	0.168	907
Disfagia	0.185	907
Disfon.a	0.981	907
Tos	0.0369	907
Peso	0.29	773
Talla	0.592	736
IMC	0.157	733
TamNod	0.368	907
Adenomegalgias	0.739	907
Fijo	0.925	907
SolMult	0.651	907

TSH.r2	0.661	739
TSH.r3	0.576	739
TSH.r4	0.582	739
T4L.r2	0.687	676
T4L.r3	0.355	676
T3L.r2	0.602	622
T3L.r3	0.357	622
Bethesda1	1	907
Bethesda2	1	907
Bethesda3	1	907
Bethesda4	1	907
Bethesda5	1	907
Bethesda6	0.997	907

Dado el análisis previo, se consideró la posibilidad de realizar un análisis para evaluar la razón de momios de acuerdo a las variables y sus respectivas estratificaciones, encontrándose lo siguiente:

El modelo más completo, asumiendo un error del 5.9% (en lugar del 5% por convención):

Metodología:

Se utilizó el modelo de regresión logística para la generación de cocientes de momios que permitieran la comparación entre variables que pudieran ayudar a medir el riesgo de padecer cáncer sobre una muestra de 907 pacientes. Dentro de las variables significativas considerando un nivel del 5% se encontraron TSH cuantificado de 4.2 a 10, IMC menor a 20, tamaño de nódulo mayor a 1 cm, pacientes que han tomado Levotiroxina y pacientes que presentaron tos. La variable respuesta se consideró como dicotómica (padece o no cáncer), TSH como categórica (menor a 0.4, de 0.4 a 4.2, de 4.2 a 10, siendo esta categoría la significativa, y mayor a 10), IMC como categórica (menor a 20 que resultó significativa a un nivel del 5%, de 20 a 25, de 25 a 30, de 30 a 35, de 35 a 40 y mayor a 40) y tamaño de nódulo, Levotiroxina y tos como dicotómicas.

La siguiente tabla muestra los cocientes de momios para las variables antes mencionadas:

Variable	Cociente de Momios	Intervalo de confianza	P-value
TSH entre 4.2 y 10	2.60015667	(1.001188, 6.75277)	0.0497
Nódulo menor a 1cm	0.58172773	(0.3504122, 0.9657456)	0.0362
IMC menor a 20	3.02671992	(1.061646, 8.629091)	0.0383
Uso de Levotiroxina	0.46478125	(0.2234421, 0.9667869)	0.0403
Tos	1.79785035	(1.055794, 3.061444)	0.0308

Interpretando los resultados:

- ✓ Perteneciendo al grupo de TSH.Cat (de 4.2 a 10) los momios (o posibilidades) de presentar cáncer son 2.6 veces más grandes de los pacientes que no registran estos niveles.
- ✓ Para los pacientes que reportan IMC menor a 20 los momios de presentar cáncer son 3.02 veces más grandes de los pacientes que no se encuentran en este rango de IMC.
- ✓ Para los pacientes con tamaño de nódulo menor a 1 cm, los momios de presentar cáncer son el 58% de los momios a aquellos con nódulos mayores a 1 cm. O dicho de otro modo, los nódulos menores a 1 cm reduce los momios de presentar cáncer al 58% de aquellos con nódulos mayores a 1 cm.
- ✓ Para los pacientes que toman Levotiroxina, los momios de presentar cáncer son del 46.5% con respecto a los que no toman el medicamento
- ✓ Para los pacientes con tos, los momios de presentar cáncer son del 1.79 veces más grandes con respecto a los momios de los pacientes que no tienen tos.

Si se tuviera que exponer una ecuación de riesgo sería la siguiente:

O bien:

Con

Así pues, consideremos los siguientes casos como ejemplo y el riesgo asociado a cada uno:

Paciente	TSH	TamNod	IMC	Levotiroxina	Tos	Riesgo de diagnóstico de malignidad (%)
1	4.9	0.5	19	No	Si	32.61
2	8.1	5	17.8	No	Si	45.41
3	3.7	0.9	24	Si	No	1.5

Cabe señalar que se encontraron variables que al unirse al modelo múltiple perdían significancia. Sin embargo, a manera ilustrativa, se detalla el modelo que solo consideraría como variable si el nódulo es singular o múltiple con un nivel de significancia del 6.6%;

Variable	Cociente de Momios	Intervalo de confianza	P-value
Nódulo singular	0.1536437	(0.1803406, 7.539799)	0.0651

Interpretando el cociente anterior, lo que nos dice es que se reducen los momios en un 15% cuando se tiene un nódulo singular frente a un múltiple.

DISCUSIÓN

11. Discusión

La patología nodular tiroidea es una de las entidades de mayor frecuencia en la consulta diaria de Endocrinología. Su importancia radica en la alta frecuencia de cáncer tiroideo, el cual es el tumor endocrino más frecuente representando más del 90% de los cánceres endocrinos descritos en la literatura (Mc Conahey WV, 1986). A pesar de que se puede diagnosticar a muy diferentes edades, lo habitual es que su diagnóstico se realice a partir de los 30 años (Kebebew, 2000), lo cual concuerda con los datos obtenidos de los pacientes de este estudio, cuyas edades estaban comprendidas entre 18-80 años (edad media 46,95 años). En cuanto al género de los pacientes, en nuestra serie se obtuvieron 836 mujeres (92 %) y 71 hombres (8%) de la muestra total; respecto al grupo positivo para malignidad se obtuvieron 96 casos con resultado positivo para malignidad (10.5%), de los cuales 95% fueron mujeres y solo hubo solo 5 varones (5%), lo cual concuerda con la mayoría de estudios, en los cuales hay un predominio marcado en el género femenino, así como se confirma similar a las diferentes series el riesgo de malignidad es bajo, en la literatura se reporta de un 5-11% de malignidad en patología nodular tiroidea, en este caso fue de 10.5%, aunque en realidad, los rangos de malignidad son muy variables según las series, oscilando entre el 0-1,5 y el 30% (4)(62). La relación mujer: hombre fue de 19:1. Respecto a nuestra distribución por edad, concuerda con la ocurrencia entre la 4ª y 6ª década de la vida. En cuanto a los análisis de antecedentes se destaca que la historia de tabaquismo, cáncer tiroideo, cáncer de cualquier otro tipo y exposición a radiación no presentaron diferencia entre ambos grupos y no hubo correlación con resultado histopatológico de malignidad, lo cual no era esperado dada la clara asociación que han mostrado las diferentes guías y estudios con respecto a estos factores de riesgo y su asociación con malignidad (4-6)

Respecto a los resultados de TSH, la cual ha sido una de las variables que más relación presentan con el desarrollo de malignidad, tal como lo indican Boalert y las distintas guías, en esta serie no se encontró una relación incluso en la estratificación mediante 4 grupos, lo que nos hace suponer un comportamiento distinto o metodologías distintas de análisis (4-6); no obstante, no todo está perdido, dado que será interesante el análisis de subgrupos. Así como el análisis mediante el agrupamiento de variables. Inicialmente la

variable dolor había encontrado correlación, al igual que la variable tos; sin embargo al analizarse en un modelo conjunto, esta correlación pierde significancia, lo que impide la agrupación de variables TSH-dolor, TSH-Tos o el conjunto de las 3. Respecto al resto de resultados bioquímicos podemos concluir que es imperante sistematizar la recolección y registro de datos de nuestros pacientes con patología nodular para poder realizar un análisis más detallado. Respecto a las características ultrasonográficas e histopatológicas en nuestros resultados se obtuvieron en cuanto a Bethesda 138 (15.2%) muestras inadecuada (1), 511 (56.3%) con grado 2 (benigno), 18 (1%) con atipia de significado incierto. 9, (0.1%) clase 5. 96 (10.5%) clase 6, 114 (12.5%) sin reporte, 21(2.3%) compatibles con tiroiditis. De lo cual se destaca que hay un número importante de pacientes, a los cuales se les realizó procedimiento quirúrgico, por lo que el análisis posoperatorio sería importante para encontrar una mayor correlación. Respecto al análisis ultrasonográfico se destaca el elevado número de pacientes con puntaje de 4A y 4B, lo que puede hablar de la falta de sistematización en la evaluación del mismo; por ello se llevará a cabo un segundo análisis que permita ver la variabilidad interobservador.

Al análisis de los resultados de correlación en una evaluación inicial las variables que más se asociaron en orden decreciente fueron: uso de levotiroxina, dolor en el nódulo y tos, pero al análisis conjunto cada una de ellas perdía su significancia, lo que impidió la elaboración de un modelo matemático, en contraposición con lo obtenido por Boalert y el grupo coreano en la construcción de su nomograma (4-6) (61)

Área de oportunidad de análisis subsecuente

Los resultados obtenidos en la punción por PAAF ofrece diagnósticos según la clasificación de Bethesda, en nuestro caso a pesar de que en 96 de los casos fue positivo, sería conveniente el evaluar aquellos casos con resultados inciertos o indeterminados, así como evaluar a aquellos con resultados de patología benigna, que fueron enviados a cirugía para su correlación y concordancia histopatológica lo que correspondió a 196 pacientes con resultados en su mayoría de bocio coloide, pero que clínicamente presentaban datos obstructivos. Del total de la muestra 294 pacientes enviados a cirugía (26 pacientes no presentaron reporte citológico,

45 fueron muestras inadecuadas o insatisfactoria, 5 con reporte de tiroiditis linfocítica, 122 con bocio coloide o patología benigna).

Algunos autores reportan que con un citopatólogo experimentado, la exactitud de un diagnóstico citológico con BAAF se aproxima un 95% (Leight GG, 1997). Lo cual podría ser un elemento más para evaluar en futuros estudios en nuestra institución. En estudios ya de hace algunas décadas se trató de evaluar la probabilidad de una lesión maligna por la combinación de parámetros clínicos con un resultado indeterminado de BAAF (Russell MA, 1975) y más recientemente los comentados en el marco teórico. Es posible que podamos concluir que si bien estos estudios podrían ayudarnos, no en todos se demuestra una capacidad de predicción del potencial maligno empleando datos como el tamaño de la lesión y la edad de los pacientes; así con tumores mayores de 4cm y los pacientes mayores de 50 años de edad pueden predecir una más alta probabilidad de neoformación maligna, tal como se ha reportado. Sería interesante además el correlacionar el pronóstico de los pacientes una vez identificados los que fueron enviados a cirugía, lo que daría más elementos de análisis en nuestra unidad.

Dadas las limitaciones que se tuvieron para encontrar correlación y construcción de un modelo matemático, se procedió a una segunda fase, en la cual se realizó análisis de conglomerados, para detectar si algunas combinaciones entre variables podrían ser significativas o explicar la variable resultado que en este caso es la de tener una histopatología positiva para malignidad; a pesar de esto no se obtuvieron resultados satisfactorios.

En un análisis subsecuente para evaluar razones de momios para cada una de las variables, se obtuvo: que el grupo de pacientes con TSH fuera de rangos normales presentaba una razón de momios o posibilidad de desarrollar cáncer 2.04 veces que los pacientes que se encontraban en niveles normales (en este análisis el riesgo fue aplicable a valores por debajo y mayores a límite superior). Lo cual en cierto modo es más entendible para casos con elevación de TSH, que para aquellos con niveles bajos. Concordando en parte con lo reportado por Boalert. Para los pacientes que reportan IMC con bajo peso, la razón de es presentar cáncer son 3.02 veces más grande que los pacientes que no se encuentran en este rango de IMC. En cuanto al tamaño de los

nódulos, aquellos < 1 cm reduce los momios de presentar cáncer al 58% de aquellos con nódulos mayores a 1 cm.

- ✚ Para los pacientes que toman levotiroxina, los momios de presentar cáncer son del 46.5% con respecto a los que no toman el medicamento
- ✚ Para los pacientes con tos, los momios de presentar cáncer son del 1.79 veces más grandes con respecto a los momios de los pacientes que no tienen tos.

Finalmente mediante el análisis de regresión lineal se pudo construir un modelo estadístico que orienta a la probabilidad de malignidad considerando la variables de: niveles de TSH,

Como parte de las oportunidades de aprovechamiento de los datos obtenidos, se podría realizar una validación de los modelos obtenidos por los autores ya mencionados, dado que, como ellos mismos lo mencionan será importante la validación externa de sus resultados.

CONCLUSIONES

12. CONCLUSIONES

Las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas de nuestra población, no mostraron asociación significativa clínicamente hablando, aunque la variable de uso de levotiroxina y dolor fueron estadísticamente significativas en su correlación para malignidad, esto no permite la construcción de un modelo matemático predictor, como lo han hecho otros autores. Llama la atención, que el género, la TSH y la edad, al menos en este análisis no mostraron un impacto relevante en cuanto al diagnóstico final. Es necesario el análisis minucioso de los resultados. La segunda parte del análisis comparando los modelos de otros autores, así como la estratificación y un análisis pareado podrían proporcionar mayores resultados que permitan la construcción del modelo.

Respecto a los datos demográficos y epidemiológicos, nuestros datos no difieren mucho de lo reportado en la literatura, principalmente en cuanto a distribución de género, edad y resultados histopatológicos; no obstante llama la atención la poca correlación que guardaron variable como edad, género y niveles de TSH con patología maligna.

Es necesaria la elaboración de investigaciones con un mayor rigor metodológico para poder generar datos más concluyentes. Mediante este estudio se establece el precedente para el registro de datos clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos en nuestra unidad, que permitan su subsecuente análisis y enriquecimiento de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boelaert. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *K.Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1065-72. 30
2. McGee S, Steven R. Evidence-based physical diagnosis. 3rd Edition. Elsevier Saunders. 2012 Pp. 1-876
3. Cooper D, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. Vol. 19, Number 11, 2009.
4. Boelaert *et al*. Serum TSH and Prediction of Thyroid Malignancy *J Clin Endocrinol Metab*, November 2006, 91(11):4295–4301
5. Sands N, Karls S, Amir A, et al. McGill Thyroid Nodule Score (MTNS): "Rating the Risk," a Novel Predictive Scheme for Cancer Risk Determination. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, Vol 40, No S1 (February), 2011: pp S1–S13
6. Yoon J, Lee H, et al. A nomogram for predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as atypia of undetermined significance/follicular lesions of undetermined significance on fine needle aspiration. *Surgery*. Vol 155, No. 6. 1006-1013
7. Langer P. Historia del bocio. Serie monográfica de la OMS nº 44. Ginebra 1961: p-9
8. Toni R, et al. *Endocrinology and Art. J. Endocrinol. Invest.* 30: 169-170, 2007.
9. Millón-Ramírez MC. Prevalencia de bocio endémico y otros trastornos relacionados con la deficiencia de yodo en la dieta, en la comarca de la axarquía (Málaga). Tesis doctoral. Año 2000.
10. Foote M.N. (1954). *J Clin Endocr* 14: 1385. En: P. Langer. Historia del bocio. Serie de Monografías de la OMS nº 44, 1961
11. Führer D, Bockisch A, Kurt Werner S. Euthyroid goiter with and without nodules-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(29-30):506-16.

Bibliografía

12. Mettler C. (1947). History of Medicine, Toronto. En P. Langer. Historia del bocio endémico. Serie de Monografías de la OMS, nº 44, 1961
13. Quiroga V. Origen del nombre de la glándula tiroides o tiroidea. Artículo de revisión. Revista de Endocrinología y Nutrición. Vol. 21, No. 4. Octubre-Diciembre 2013. Pp. 154-158
14. Becker WF. Presidential address: Pioneers in thyroid surgery. Ann Surg. 1977;185(5):493-504.
15. Martínez Rodríguez, R. Fundamentos teóricos y prácticos de la Histoquímica. 1ª ed. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2008
16. Rivera R, Hernández S, Ochoa C, et al. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. 2009. Disponible en <http://www.endocrinologia.org.mx>
17. Maia FFR, Matos PS, Silva BP, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, et al. Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. Head Neck Oncol. 2011 Jan;3(6):17.
18. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). diciembre de 1977;7(6):481-93.
19. Stacpoole-Lasso H. El Bocio Endémico en México. Consejo de Salubridad. México D.F. 1994. pp 120-40.
20. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest. agosto de 2009;39(8):699-706.
21. Hurtado L, et al. Prevalencia de nódulo tiroideo en el Valle de México. Cir Cir 2011;79:114-117
22. Villegas A, Hurtado L, Zaldívar F, et al. Epidemiología nódulo tiroideo. Cirujano General 2001; 23 (4): 283-289
23. Pinchera A. Thyroid Incidentalomas. Horm Res 2007;68 (S5): 199-201.
24. Hidalgo García A. Identificación de los factores epigenéticos en el cáncer papilar de tiroides y su correlación clínica [tesis doctoral]. Inédita. Universidad Complutense de Madrid; 2010.

25. Garagorri J. Actitud ante los nódulos tiroideos. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl 4): 62-67
26. Conolly A, Mc Kenzie K. Pediatric neck masses: a diagnostic dilemma. *J Laryngol Otol*; 111:1541-545, 1997
27. Levine RA. History of thyroid ultrasound. En: *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy*. 3ª ed. New York: Springer; 2008. p. 1-8.
28. Witterick IJ, Abel SM, Hartwick W, et al. Incidence and types of non-palpable thyroid nodules in thyroids removed for palpable disease. *J Otolaryngol*. 1993;22(4):294-300.
29. Hegedüs L. Can elastography stretch our understanding of thyroid histomorphology? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5213-5.
30. Beristain Hernández JL et al. Determinación de la certeza diagnóstica de la gammagrafía tiroidea con tecnecio 99 sestamibi en pacientes con nódulo tiroideo y resultado histopatológico definitivo. *Endocrinol. Nutr*. 2010; 57: 460-6.
31. Ahmed S, Horton KM, Jeffrey RB Jr, Sheth S, Fishman EK. Incidental thyroid nodules on chest CT: Review of the literature and management suggestions. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(5):1066-71.
32. Kwak J et al. Thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET: sonographic correlation. *AJR*. López 2008; 191:598-603. 61 Chaudhary V, Bano S. Imaging of the thyroid: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):371-6
33. Kang KW, Kim S-K, Kang H-S, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis. Evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Sep;88(9):4100-4.
34. Park JH, Kim HK, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY et al. Second opinion in thyroid fine-needle aspiration biopsy by the Bethesda system. *Endocr J*. 2012;59(3):205-12.
35. Pérez P, Orfíz M, Reza A. Pruebas diagnósticas en endocrinología. Ed. Alfil. 2010 Ed. Capítulo 13

Bibliografía

36. Pothier DD, Narula AA: Should we apply suction during fine needle cytology of thyroid lesions? A systematic review and meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:643–645.
37. Tauro LF, Lobo GJ, Fernandes H, George C, Aithala PS, Shenoy D et al. A Comparative Study on Fine Needle Aspiration Cytology versus Fine Needle Capillary Cytology in Thyroid Nodules. *Oman Med J*. 2012
38. Grob F, Carrillo D, Martínez A, et al. Concordancia de la citología por punción con aguja fina para la detección de cáncer de tiroides en pediatría. *Rev Med Chile* 2014; 142: 330-335
39. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov;132(5):658–65.
40. Al Maqbali T, Tedla M, Weickert MO, Mehanna H. Malignancy Risk Analysis in Patients with Inadequate Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) of the Thyroid. *PLoS One*. 2012;7(11)
41. Chiu CG, Yao R, Chan SK, Strugnell SS, Bugis S, Irvine R et al. Hemithyroidectomy is the preferred initial operative approach for an indeterminate fine needle aspiration biopsy diagnosis. *Can J Surg*. 2012;55(3):191-8
42. Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF, Mueller PR et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(4):1175-9
43. Yoon SJ, Yoon DY, Chang SK, Seo YL, Yun EJ, Choi CS et al. "Taller-than-wide sign" of thyroid malignancy: comparison between ultrasound and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(5):420-4.
44. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2007;27(3):847-60.
45. Kim BK, Choi YS, Kwon HJ, Lee JS, Heo JJ, Han YJ et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J*. 2012 Oct 6

Bibliografía

46. Algin O, Algin E, Gokalp G, Ocakoğlu G, Erdoğan C, Saraydaroglu O et al. Role of duplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules. *Korean J Radiol.* 2010;11(6):594-602.
47. Lee YH, Kim DW, In HS, Park JS, Kim SH, Eom JW et al. Differentiation between benign and malignant solid thyroid nodules using an US classification system. *Korean J Radiol.* 2011;12(5):559-67
48. Brito J, Gionfriddo M, Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. Pp. 1-12
49. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer.* 2009;117(3):195-202.
50. Ying M, Bhatia K, Lee Y. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscales, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging (2013) 13(4), 658-669.*
51. Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K et al. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocr J.* 2012
52. Brandi M, Gagel R, Angeli A, et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86 (12): 5658-5671.
53. Yeshvanth SK, Lakshminarayana KP, Upadhyaya VS, Shetty JK. Primary thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration cytology. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(1):159-61
54. AIUM Practice Guideline for the Performance of a Thyroid and Parathyroid Ultrasound Examination 2013. Obtenido de <http://www.aium.org/resources/guidelines/thyroid.pdf>

55. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005;21(3):157-65
56. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR.* 2009; 193:207-213
57. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 90(5):1748- 1751.
58. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;260(3):892-9.
59. Yoon J, Lee H, Kim E, et al. A nomogram for predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as atipia of undetermined significance/follicular lesions of undetermined significance on fine needle aspiration. *Surgery.* Vol. 155, No. 6. 1006-1013
60. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ 1998 Ultrasound- guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 8:283– 289
61. *Werner and Ingbar's The thyroid: A fundamental and clinical text.* Lippincott, Williams and Wilkins, 2013
62. Peralta Pérez R, Cassola Santana JR, Fleites González G, Gutiérrez Calderín J, Guerra Mesa JL, Collado Otero JC Cirugía de los bocios nodulares. Nuestra Experiencia. *Cir Esp* 1999; 65: 224-227.