

# ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Agradecimientos.....	11
<b>1. Introducción</b> .....	<b>13</b>
<b>1.0. Presentación</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1. El nódulo tiroideo</b> .....	<b>15</b>
1.1.1. Epidemiología .....	15
1.1.2. Clasificación .....	16
1.1.3. El nódulo hiperplásico .....	17
1.1.4. Neoplasias .....	18
<b>1. 2. El estudio del nódulo tiroideo</b> .....	<b>21</b>
1. 2. 1. Notas históricas .....	21
1. 2. 2. Abordaje actual .....	27
1. 2. 3. Historia clínica y exploración física .....	27
1. 2. 4. Determinación sérica de hormonas .....	29
1. 2. 5. Pruebas de imagen .....	30
1. 2. 6. Procedimientos intervencionistas .....	34
1. 2. 7. Punción con aguja fina guiada por ecografía .....	36
1. 2. 8. El informe citopatológico: El sistema Bethesda .....	43
<b>1. 3. Ecografía del nódulo tiroideo</b> .....	<b>50</b>
1. 3. 1. Semiología ecográfica del nódulo tiroideo .....	50
1. 3. 2. Correlación histológica con la imagen ecográfica .....	56
1. 3. 3. Aspecto ecográfico de los nódulos tiroideos más comunes .....	60

<b>1. 4. Guías para el manejo del nódulo tiroideo</b>	72
1. 4. 1. Recomendaciones de la <i>American Thyroid Association (ATA)</i>	73
1. 4. 2. Consenso de la <i>Society of Radiologists in Ultrasound</i>	76
1. 4. 3. Criterios de la <i>American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, y European Thyroid Association (ACE / AME / ETA)</i>	77
1. 4. 4. Otros estudios	78
<b>1. 5. Patrones ecográficos y riesgo de malignidad</b>	79
1. 5. 1. Estudio de Reading	80
1. 5. 2. Estudio de Bonavita	85
1. 5. 3. Estudio de Horvath	89
1. 5. 4. Sistema TIRADS (E, Horvath et al)	93
<b>2. Justificación e hipótesis de trabajo</b>	98
<b>3. Objetivos</b>	104
3. 1. General	104
3. 2. Específicos	105
<b>4. Material y métodos</b>	105
4. 1. Material	105
4. 1. 1. Equipos	105
4. 1. 2. Muestra	108
4. 1. 2. 1. Pacientes	109

4. 1. 2. 2. Muestra 1: Hospital Universitario Príncipe de Asturias, de Alcalá de Henares .....	109
4. 1. 2. 2. 1. Criterios de inclusión .....	109
4. 1. 2. 2. 2. Criterios de exclusión .....	110
4. 1. 2. 3. Muestra 2: Hospital Clínico San Carlos, de Madrid .....	111
4. 1. 2. 3. 1. Muestreo .....	111
4. 1. 3. Sistemas de información .....	111
4. 1. 4. Herramientas estadísticas .....	113
4. 2. Metodología .....	114
4. 2. 1. La clasificación dicotómica: “componente quístico + borde bien definido”: SÍ / NO .....	114
4. 2. 2. Ecografías y punciones .....	120
4. 2. 2. 1. En el hospital Príncipe de Asturias .....	120
4. 2. 2. 2. En el hospital Clínico San Carlos .....	120
4. 2. 3. Clasificación de los nódulos .....	122
4. 2. 3. 1. Según la clasificación dicotómica .....	122
4. 2. 3. 2. Según la clasificación de Horvath .....	122
4. 2. 4. Correlación con la anatomía patológica .....	123
4. 2. 5. Base de datos .....	123
4. 3. Análisis estadístico .....	124
<b>5. Resultados .....</b>	<b>126</b>
5. 1. Características demográficas de la muestra ...	126
5. 2. Distribución citológica de la muestra .....	129
5. 2. 1. Distribución citológica total .....	129
5. 2. 2. Distribución citológica de los carcinomas .....	130

<b>5. 3. Hallazgos ecográficos</b> .....	131
5. 3. 1. Clasificación dicotómica de la muestra	131
5. 3. 2. Clasificación por patrones de Horvath de la muestra .....	131
5. 3. 3. Correlación entre los hallazgos ecográficos y los diagnósticos citológicos .....	133
<b>5. 4. Evaluación de la prueba diagnóstica</b> .....	134
5.4.1. Parámetros estadísticos .....	134
5.4.2. Exactitud diagnóstica de la prueba .....	137
5.4.3. Concordancia intraobservador .....	138
5. 4. 3. 1. Concordancia intraobservador en la clasificación de Horvath . .....	138
5. 4. 3. 2. Concordancia intraobservador en la clasificación dicotómica .....	139
<b>6. Discusión</b> .....	141
6. 1. Necesidad de un sistema de cribado .....	141
6. 2. Ventajas de una clasificación dicotómica ..	142
6. 3. Interpretación de los resultados .....	144
6. 4. Metaanálisis .....	146
6. 4. 1. Búsqueda bibliográfica .....	147
6. 4. 2. Índices de validez .....	147
6. 4. 2. 1. Sensibilidad .....	148
6. 4. 2. 2. Especificidad .....	149
6. 4. 2. 3. Cociente de probabilidad (CP) positivo	149
6. 4. 2. 4. Cociente de probabilidad (CP) negativo	150

6. 4. 3. Análisis de la heterogeneidad de los resultados .....	150
6. 4. 3. 1. Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird´s .....	151
6. 4. 3. 2. Gráfico de l'Abbé .....	152
6. 4. 3. 3. Gráfico de Galbraith .....	154
6. 4. 4. Combinación de resultados .....	156
6. 4. 4. 1. Modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios .....	156
6. 4. 4. 2. Representación gráfica. Forest plot .....	157
6. 4. 5. Curvas ROC .....	160
6. 5. Consideraciones finales .....	162
6. 6. Una posibilidad para el futuro .....	163
6. 7. Limitaciones .....	164
<b>7. Conclusiones .....</b>	<b>165</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>167</b>
<b>9. Anexos .....</b>	<b>188</b>
9. 1. Anexo I. Tablas de contingencia y parámetros estadísticos en ambas submuestras .....	188
9. 2. Anexo II. Tablas con los resultados de los otros estudios .....	190

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1. 1.</b> <i>Cabeza de hombre con bocio</i> (Leonardo Da Vinci) .....	22
<b>Figura 1. 2.</b> Autorradiografía de un tiroides con bocio simple .....	26
<b>Figura 1. 3.</b> Abordaje con aguja paralela al transductor .....	38
<b>Figura 1. 4.</b> Abordaje con aguja perpendicular al transductor .....	38
<b>Figura 1. 5.</b> Esquema de los tipos de nódulos según su composición interna .....	51
<b>Figura 1. 6.</b> Esquema de los tipos de nódulos según su ecogenicidad .....	52
<b>Figura 1. 7.</b> El mismo nódulo visualizado por TC y ecografía .....	53
<b>Figura 1. 8.</b> Carcinoma papilar con bordes mal definidos .....	54
<b>Figura 1. 9.</b> Nódulo sólido con microcalcificaciones .....	55
<b>Figura 1. 10.</b> Nódulo hipocogénico con calcificaciones y nódulo hiperecogénico de bordes definidos .....	58
<b>Figura 1. 11.</b> Nódulo quístico con artefacto en “cola de cometa” .....	61
<b>Figura 1. 12.</b> Aspecto clásico del carcinoma papilar .....	64
<b>Figura 1. 13.</b> Nódulo hiperplásico, carcinoma folicular y carcinoma papilar .....	70
<b>Figura 1. 14.</b> Algoritmo a seguir ante un nódulo tiroideo .....	75
<b>Figura 1. 15.</b> Carcinoma papilar .....	81
<b>Figura 1. 16.</b> Carcinoma medular .....	81
<b>Figura 1. 17.</b> Neoplasia folicular .....	82
<b>Figura 1. 18.</b> Carcinoma papilar clásico .....	82
<b>Figura 1. 19.</b> Nódulos quísticos con focos hiperecogénicos .....	83
<b>Figura 1. 20.</b> Nódulo con múltiples espacios quísticos .....	83
<b>Figura 1. 21.</b> Nódulo mixto con predominio quístico .....	84
<b>Figura 1. 22.</b> Bocio con numerosos nódulos hipocogénicos .....	84
<b>Figura 1. 23.</b> Patrón coloideo tipo 3: falso negativo .....	91
<b>Figura 1. 24.</b> Hiperplasia nodular .....	92
<b>Figura 1. 25.</b> Patrones ecográficos de Horvath .....	94
<b>Figura 2. 1.</b> Distintos nombres para los mismos aspectos ecográficos .....	103

<b>Figura 4. 1.</b> Ecógrafo Siemens Acuson Antares .....	107
<b>Figura 4. 2.</b> Transductor lineal Siemens, modelo VF 10-5 .....	108
<b>Figura 4. 3.</b> Representación esquemática de nódulos en que no se indicaría PAAF ....	116
<b>Figura 4. 4.</b> Nódulo quístico en el istmo tiroideo .....	116
<b>Figura 4. 5.</b> Nódulo mixto de bordes bien delimitados .....	117
<b>Figura 4. 6.</b> Nódulo mixto de bordes bien delimitados .....	117
<b>Figura 4. 7.</b> Nódulo esponjiforme .....	118
<b>Figura 4. 8.</b> Representación de los nódulos en los que no se podría evitar la PAAF .....	118
<b>Figura 4. 9.</b> Nódulo mixto con contorno mal definido .....	119
<b>Figura 4. 10.</b> Nódulo hipocogénico de bordes bien definidos .....	119
<b>Figura 4. 11.</b> Nódulo isoecogénico .....	119
<b>Figura 4. 12.</b> Nódulo hiperecogénico de bordes bien definidos .....	120
<b>Figura 5. 1.</b> Distribución de los nódulos benignos y malignos según el sexo .....	127
<b>Figura 5. 2.</b> Distribución etaria de los pacientes con nódulos malignos .....	127
<b>Figura 5. 3.</b> Distribución de los nódulos malignos por intervalos de edad .....	128
<b>Figura 5. 4.</b> Distribución de la muestra según su diagnóstico citológico .....	129
<b>Figura 5. 5.</b> Distribución de carcinomas en la muestra .....	130
<b>Figura 5. 6.</b> Distribución de la muestra según la clasificación dicotómica .....	131
<b>Figura 5. 7.</b> Distribución de la muestra según los patrones de Horvath .....	132
<b>Figura 5. 8.</b> Curva ROC .....	129
<b>Figura 5. 9.</b> Concordancia intraobservador en la clasificación de Horvath .....	138
<b>Figura 5. 10.</b> Concordancia intraobservador en la clasificación dicotómica .....	140
<b>Figura 6. 1.</b> Único caso falso positivo para benignidad en la muestra .....	144
<b>Figura 6. 2.</b> Gráfico de l'Abbé .....	153
<b>Figura 6. 3.</b> Gráfico de Galbraith .....	155
<b>Figura 6. 4.</b> Representación de la odds ratio diagnóstica de cada estudio .....	157
<b>Figura 6. 5.</b> Gráfico forest plot .....	158
<b>Figura 6. 6.</b> Metaanálisis acumulado (efectos aleatorios) .....	159
<b>Figura 6. 7.</b> Curvas ROC de los 5 estudios que participan en el metaanálisis .....	160
<b>Figura 6. 8.</b> Curva ROC combinada .....	162

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1. 1.</b> Nódulos benignos y malignos .....	16
<b>Tabla 1. 2.</b> Factores de riesgo para cáncer de tiroides .....	28
<b>Tabla 1. 3.</b> Sistema Bethesda .....	45
<b>Tabla 1. 4.</b> Resultados del estudio de Kim .....	78
<b>Tabla 1. 5.</b> Cuadro-resumen de los patrones de Reading .....	85
<b>Tabla 1. 6.</b> Valores obtenidos en el estudio de Bonavita .....	86
<b>Tabla 1. 7.</b> Patrones que no requieren PAA .....	87
<b>Tabla 1. 8.</b> Otros patrones de la clasificación de Bonavita .....	88
<b>Tabla 1. 9.</b> Patrones de Horvath .....	90
<b>Tabla 1. 10.</b> Clasificación BI-RADS en ecografía .....	93
<b>Tabla 1. 11.</b> El sistema TIRADS .....	95
<b>Tabla 1. 12.</b> Patrones ecográficos, riesgo de malignidad y categorías TIRADS .....	96
<b>Tabla 2. 1.</b> Patrones benignos de la clasificación de Reading .....	100
<b>Tabla 2. 2.</b> Patrones benignos de la clasificación de Bonavita .....	101
<b>Tabla 2. 3.</b> Patrones benignos de la clasificación de Horvath .....	102
<b>Tabla 4. 1.</b> Casos incluidos y casos excluidos .....	110
<b>Tabla 5. 1.</b> Distribución citológica total .....	129
<b>Tabla 5. 2.</b> Distribución de la muestra según los patrones de Horvath .....	132
<b>Tabla 5. 3.</b> Esquema de la tabla tetracórica empleada en el estudio .....	135
<b>Tabla 5. 4.</b> Tabla de contingencia con los datos de la muestra .....	135
<b>Tabla 5. 5.</b> Valores obtenidos con la aplicación Epidat .....	136
<b>Tabla 6. 1.</b> Sensibilidad de los estudios .....	148
<b>Tabla 6. 2.</b> Especificidad de los estudios .....	149
<b>Tabla 6. 3.</b> Cociente de probabilidad positivo .....	149



<b>Tabla 6. 4.</b> Cociente de probabilidad negativo .....	150
<b>Tabla 9. 1.</b> Serie de casos del Hospital Príncipe de Asturias .....	188
<b>Tabla 9. 2.</b> Serie de casos del Hospital Clínico San Carlos .....	189
<b>Tabla 9. 3.</b> Resultados de Horvath .....	190
<b>Tabla 9. 4.</b> Resultados de Bonavita .....	190
<b>Tabla 9. 5.</b> Resultados de Y. H. Lee .....	191
<b>Tabla 9. 6.</b> Resultados de Virmani y Hammond .....	191



# Agradecimientos

A mi familia, que ha estado siempre conmigo a las duras y a las maduras.



A la Dra. M<sup>a</sup> Pilar Martínez Onsurbe, por seleccionar y facilitarme todos los informes citológicos del Hospital Príncipe de Asturias.

A la Sección de Neurorradiología del Hospital Clínico San Carlos, por su colaboración en la recopilación de casos.

Al Dr. Juan de Dios García Díaz, por su asesoramiento estadístico.

A Mariagos Sarmentero Ortiz, por su valoración independiente y sus indicaciones.

Y, por supuesto, a la Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Ramírez Escobar, directora de esta tesis, que ha sido la artífice de que se haya podido dar forma académica al estudio, cuando yo no sabía por dónde empezar.



# 1. Introducción

## 1.0. Presentación

El estudio del nódulo tiroideo está orientado principalmente a descartar cáncer. La prevalencia de nódulos tiroideos es muy elevada en la población general y, sin embargo, solo un pequeño porcentaje de estas lesiones son malignas. Este hecho hace imperativo seleccionar qué nódulos deberán ser estudiados mediante punción diagnóstica y a cuáles se les podrá prescribir un seguimiento rutinario.

En los últimos años se ha despertado mucho interés por esta cuestión, apareciendo abundantes publicaciones en las revistas de diversas disciplinas médicas, cuyas consultas se ven desbordadas por esta patología.

Hasta la fecha se han diseñado numerosos sistemas para distinguir los nódulos tiroideos benignos de los malignos mediante estudios de imagen, sin que ninguno de ellos disfrute de las suficientes sensibilidad y especificidad y, a pesar de la existencia de detalladas recomendaciones de las principales sociedades científicas, persisten controversias y no se ha establecido un protocolo común de actuación<sup>1</sup>.

La ecografía se ha proclamado líder indiscutible entre todas las herramientas que contribuyen al estudio del nódulo tiroideo, tanto para establecer una sospecha diagnóstica como para guiar las punciones. Se han definido los hallazgos ecográficos que hacen más probable que un nódulo sea benigno y aquellos que van a favor de que sea maligno, a fin de determinar cuándo llevar a cabo una punción. Sin embargo, las características ecográficas

---

<sup>1</sup> Hambly NM, Gonen M, Gerst SR, Li D, Jia X, Mironov S et al. Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standards. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):655-60.

de un nódulo están sujetas a sensibilidad y especificidad variables, y las directrices de las guías de práctica clínica no ofrecen consenso en algunos aspectos. Además, para su uso se requieren entrenamiento y experiencia, y en la práctica real son pocos los radiólogos que emplean estas guías.

En este trabajo se propone un nuevo sistema de clasificación basado en hallazgos ecográficos, que pretende, por su sencillez, poder ser empleado por radiólogos con distinto grado de experiencia en patología tiroidea, sin menoscabo de la seguridad diagnóstica.

Además, se lleva a cabo el primer meta-análisis de los sistemas de clasificación de nódulos tiroideos basados en patrones, en el que participan el método aquí propuesto y los estudios publicados en la literatura internacional.

## 1.1. El nódulo tiroideo

Se define como nódulo tiroideo cualquier crecimiento tumoral en la glándula tiroides.

En términos de estudios por imagen, es aquella formación radiológicamente distinta del parénquima circundante<sup>2</sup>.

### 1.1.1. Epidemiología

Se trata de una entidad muy prevalente; según la serie estudiada, se considera que el 2-6% de la población general tiene nódulos tiroideos palpables, en el 19-35% se puede visualizar algún nódulo por ecografía, y están presentes hasta en el 67% de las autopsias<sup>3</sup>.

De forma mayoritaria aparecen entre los 30 y los 50 años, y 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, tienen nódulos tiroideos.

Aproximadamente el 5-10% de todos los nódulos tiroideos en adultos son malignos<sup>4,5</sup>, con independencia de su tamaño. En niños la prevalencia es del 0.2 al 1.5%, siendo malignos alrededor del 20%.

Las carencias de yodo en la dieta se asocian a buena parte de los nódulos tiroideos, por su implicación en el desarrollo del bocio nodular y de algunas neoplasias<sup>6</sup>.

---

<sup>2</sup> Hegde AN, Gopinathan A, Abu Bakar R, Ooi CC, Koh YY, Lo RH. A method in the madness in ultrasound evaluation of thyroid nodules. *Singapore Med J.* 2012;53(11):766-73.

<sup>3</sup> Ahmed S, Johnson PT, Horton KM, Lai H, Zaheer A, Tsai S et al. Prevalence of unsuspected thyroid nodules in adults on contrast enhanced 16- and 64-MDCT of the chest. *World J Radiol.* 2012;4(7):311-7.

<sup>4</sup> Mistry SG, Mani N, Murthy P. Investigating the value of fine needle aspiration cytology in thyroid cancer. *J Cytol.* 2011;28(4):185-90.

<sup>5</sup> Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24(1):102-32.

Aproximadamente la mitad de los nódulos tiroideos son únicos y la otra mitad, múltiples<sup>7</sup>.

### 1.1.2. Clasificación

Los nódulos tiroideos se clasifican en benignos y malignos (tabla 1. 1):

<b>Benignos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nódulo coloide</li><li>• Adenoma tiroideo<ul style="list-style-type: none"><li>○ Folicular</li><li>○ Células de Hürthle</li></ul></li><li>• Quiste tiroideo</li><li>• Tiroiditis:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Aguda</li><li>○ Subaguda</li><li>○ De Hashimoto</li></ul></li><li>• Otras: Absceso, hematoma, TBC*.</li></ul>
<b>Malignos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neoplasias primarias<ul style="list-style-type: none"><li>○ Papilar</li><li>○ Folicular</li><li>○ Células de Hürthle</li><li>○ Medular</li><li>○ Anaplásico</li><li>○ Linfoma</li><li>○ Teratoma</li></ul></li><li>• Metástasis</li></ul>

<sup>6</sup> Rasmussen LB, Ovesen L, Bürlow I, Jorgensen T, Knudsen N, Laurberg P et al. Relations between various measures of iodine intake and thyroid volume, thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1069-76.

<sup>7</sup> 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.

\* La tuberculosis tiroidea es extremadamente rara, incluso en países en los que la tuberculosis es muy prevalente<sup>8</sup>: Majid U, Islam N. Thyroid tuberculosis: a case series and a review of the literature. *J Thyroid Res.* 2011;2011:359864.



### 1.1.3. El nódulo hiperplásico

El nódulo más frecuente en la población corresponde a hiperplasia nodular, también llamada hiperplasia adenomatoidea o nódulo coloide.

El término "bocio" hace referencia al aumento de tamaño de la glándula tiroidea por encima del límite superior del esperado para la edad y el sexo del sujeto (18 ml para la mujer y 25 ml para el hombre), independientemente de su causa<sup>9</sup>. Sin embargo, esta designación suele referirse al bocio simple, un aumento de tamaño difuso o nodular de la glándula sin origen inflamatorio ni neoplásico, que no concurre con hipertiroidismo.

El bocio puede deberse a defectos de biosíntesis, déficit de yodo, enfermedad autoinmunitaria y enfermedades nodulares. El déficit dietético de yodo es la causa más común de alteraciones tiroideas<sup>10</sup>.

Distinguimos entre bocio difuso no tóxico (también llamado simple o coloide, por la presencia de folículos uniformes llenos de coloide), bocio multinodular no tóxico, bocio multinodular tóxico, nódulo solitario hiperfuncionante y neoplasias. Las dos primeras entidades son más frecuentes ante déficit de yodo.

La historia natural del bocio simple parte de una hiperplasia difusa del tiroides. Al cabo del tiempo, el exceso de coloide almacenado deviene en bocio difuso coloide. Las subsiguientes fibrosis, hemorragias, degeneración quística y calcificación dan paso a la fase de bocio nodular<sup>11</sup>.

---

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2):561-6.

<sup>11</sup> Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005;21(3):157-65.

Los nódulos hiperplásicos no requieren tratamiento a menos que produzcan síntomas compresivos<sup>12</sup>.

El bocio multinodular no tóxico afecta al 1-12% de la población. La prevalencia aumenta con la edad, con predominio en el sexo femenino<sup>13</sup>. Por definición, se trata de pacientes eutiroideos, y la TSH no suele estar elevada. No predispone a neoplasias. La patogenia del bocio multinodular tóxico es similar a la del no tóxico, con la diferencia de la autonomía funcional en el primero. Suele presentarse en pacientes ancianos, con síntomas de hipertiroidismo. El nódulo solitario hiperfuncionante o adenoma tóxico tiene un funcionamiento autónomo. Suele deberse a mutaciones en el gen que codifica la TSH-R.

Por tanto, los nódulos pueden ser solitarios o múltiples, funcionantes o no funcionantes<sup>14</sup>.

#### **1.1.4. Neoplasias**

El cáncer de tiroides representa el 1% de toda la patología neoplásica maligna en la población, y supone el 0,5%<sup>15</sup> de todas las muertes por cáncer. En España la mortalidad por cáncer de tiroides es más elevada en Galicia, los Pirineos y las Islas Canarias, distribución superponible a las áreas donde es más deficitario el yodo y existe bocio endémico<sup>16</sup>.

En las últimas décadas se ha observado un llamativo incremento de la incidencia del cáncer de tiroides a expensas del carcinoma papilar, atribuible,

---

<sup>12</sup> Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia (“leave me alone” lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol.* 2009; 50:383–388.

<sup>13</sup> Tofé Povedano S, Argüelles Jiménez I, García Fernández H, Quevedo Juanals J, Díaz Medina S, Serra Soler G et al. Routine performance of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration biopsy in the setting of a high-resolution endocrinology practice. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(2):43-8.

<sup>14</sup> Horvath E, Majlis S, Franco C, Soto E, Niedmann J. ¿Existen nódulos coloideos tiroideos que no requieren punción diagnóstica? *Rev Chil Radiol.* 2008; 14(1):5-10.

<sup>15</sup> Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head Neck Oncol.* 2010; 2:11.

<sup>16</sup> Lope V, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Ramis R, Gómez-Barroso D et al. Municipal mortality due to thyroid cancer in Spain. *BMC Public Health.* 2006; 6:302.

sobre todo, a los avances diagnósticos<sup>17</sup>, aunque no se puede descartar que se sumen factores ambientales o genéticos aún desconocidos<sup>18</sup>. Con la eclosión de nuevos y mejores métodos diagnósticos se están descubriendo muchos cánceres silentes, como es el caso de los microcarcinomas. No obstante, a pesar de este notable aumento en la incidencia, la mortalidad específica no ha cambiado<sup>19</sup>.

En líneas generales, el cáncer de tiroides se considera de buen pronóstico por tratarse mayoritariamente de subtipos bien diferenciados (el 95% son de tipo papilar o folicular<sup>20</sup>). La supervivencia media a los 10 años en los carcinomas bien diferenciados es elevada (alrededor del 90%, según las series)<sup>21,22</sup>. Sin embargo, se ha observado un número no despreciable de recidivas a muy largo plazo, incrementando la mortalidad en 10-20% a los 30-40 años siguientes al diagnóstico<sup>23</sup>.

En tiroides con más de un nódulo, la probabilidad de malignidad es independiente del número de nódulos. De haber una neoplasia en un tiroides multinodular, no será necesariamente el nódulo de mayor tamaño o nódulo dominante<sup>24</sup>. No se debe despreciar el potencial maligno de los nódulos no dominantes. Se ha determinado un ratio de malignidad de 2,5 entre el nódulo dominante y uno no dominante dentro de un bocio multinodular<sup>25</sup>.

---

<sup>17</sup> Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Institute of Pathology, Locarno, Switzerland. Acta Cytol.* 2012;56(4):333-9.

<sup>18</sup> Mazzaferri EL. Managing thyroid microcarcinomas. *Yonsei Med J.* 2012;53(1):1-14.

<sup>19</sup> Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-7.

<sup>20</sup> Son EJ, Nosé V. Familial follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:61.

<sup>21</sup> Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg.* 1992;164(6):658-61.

<sup>22</sup> Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3668-76.

<sup>23</sup> Baskin HJ, Duick DS. The endocrinologists' view of ultrasound guidelines for fine needle aspiration. *Thyroid.* 2006;16(3):207-8.

<sup>24</sup> Frates et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(9):3411-3417.

<sup>25</sup> Paksoy N, Yazal K, Çorak S. Malignancy rate in nondominant nodules in patients with multinodular goiter: Experience with 1,606 cases evaluated by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology. *Cytojournal.* 2011; 8: 19.

## Clasificación:

~ No medulares (95%)

- Papilar (80-90%)
- Follicular (5-10%)
- Anaplásico (1%)
- Otros (linfomas, sarcomas, metástasis) (1-2%)

~ Medular (5%)

El 95% de los tumores no medulares son esporádicos. El resto pertenece al carcinoma familiar tiroideo no medular (CFTNM), el cual se transmite mediante herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, sin poder excluir la influencia de factores ambientales. Suele formar parte de otros síndromes neoplásicos hereditarios. En su mayoría son de tipo papilar, y debutan a edades más precoces<sup>26</sup>.

Con frecuencia se hace una clasificación más pronóstica que histológica, que distingue el cáncer de tiroides bien diferenciado del resto. Tres entidades constituyen el cáncer tiroideo bien diferenciado: carcinomas papilar, foliular y de células de Hürthle<sup>27</sup>.

---

<sup>26</sup> Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2011;21(4):367-71.

<sup>27</sup> Slough CM, Randolph GW. Workup of well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control*. 2006;13(2):99-105.

## 1. 2. El estudio del nódulo tiroideo

### 1. 2. 1. Notas históricas

Hasta el siglo XIX no se concedió importancia a la glándula tiroidea, pero el bocio se conoce desde la antigüedad. Muchas veces se confundía con otras causas de ensanchamiento cervical, que en esa época se llamaba de forma genérica "broncocele". También desde tiempos remotos se tuvo en cuenta la distribución geográfica del bocio, atribuyendo su origen a las propiedades del agua de cada región.

De forma empírica, se conocían remedios para el bocio, como la administración de algas, que muchos siglos más tarde se demostrarían ricas en yodo. En su libro *Pen Tsao Tsing*, un tratado sobre hierbas y raíces, el emperador chino Shen-Nung (2898-2638 aC), menciona a las algas *Sargassum* como un remedio eficaz contra el bocio<sup>28</sup>.

En la antigua Roma, autores como Vitruvio y Juvenal advierten la presencia de "gargantas hinchadas" en la región de los Alpes, relacionándolo con el agua que ingerían estas personas. No obstante, no se hace ninguna mención a que coexistiera con deficiencias psíquicas.

Durante la Edad Media también se describe a personas con bocio en los Pirineos y los Alpes, pero, de nuevo, la literatura de esta época no refleja anomalías mentales<sup>29</sup>.

El primer reconocimiento de la asociación entre el bocio y la deficiencia intelectual típica del cretinismo, que ahora sabemos corresponde a hipotiroidismo, puede ser una ilustración en el libro "Reuner Musterbuch", escrito en 1215 en una abadía cisterciense cerca de Graz. Representa a una persona con marcado déficit intelectual y un bocio monstruoso. Durante la

---

<sup>28</sup> Buzzi AE. La glándula tiroidea. Diagnóstico Médico (Buenos Aires). 2012; 18: 72-87.

<sup>29</sup> Merke F. The history of endemic goitre and cretinism in the thirteenth to fifteenth centuries. Proc R Soc Med. 1960;53:995-1002.

Edad Media y el Renacimiento aparecen numerosas referencias artísticas al bocio, con figuras de cuello ensanchado, que unas veces resultan grotescos monstruos, y otras, bellas figuras femeninas maternales.



**Figura 1. 1.** *Cabeza de hombre con bocio* (Leonardo Da Vinci).

Paracelso es el primero en describir la combinación de bocio y deficiencia intelectual en 1527, con su aseveración "los strumeous rara vez inteligente". Félix Platter dio la primera descripción más detallada de cretinismo en 1602: "Es habitual que muchos niños sufran de locura innata. Además, la cabeza es a veces deforme: la lengua es enorme e hinchada, son mudos, sufren a menudo bocio. Así que presentan un espectáculo desagradable, se sientan en las calles y miran hacia el sol, y se ponen palitos entre los dedos, girando su cuerpo de diferentes maneras, con sus bocas abiertas que provocan a los transeúntes risa y asombro".

La palabra "cretino" aparece por primera vez publicada en La Enciclopedia de Diderot, en 1754. Su origen es incierto; podría proceder de "cristiano", en alusión al aspecto manso de estos pacientes.

Hasta mediados del siglo XIX la Medicina apenas concede importancia a la función de la glándula tiroidea, creyéndola prescindible y poco relevante. La asociación causal del cretinismo con las alteraciones tiroideas se sospechaba, al observarse la frecuente coincidencia entre los característicos rasgos faciales del cretinismo, profundo retraso psicomotor y abultamiento de la región cervical anterior, pero al ser una asociación inconstante se podía considerar un hallazgo fortuito, como refleja un diccionario de Medicina y Cirugía escrito en 1820: "Por lo común acompaña a esta enfermedad el broncocele, aunque con frecuencia se observa el cretinismo sin afección alguna de la glándula tiroides, y esta glándula se encuentra otras veces aumentada considerablemente sin ninguna alteración en las facultades intelectuales".

Tampoco se había establecido un nexo etiopatogénico entre este cuadro y la alteración glandular: "Apenas podemos dudar que el cretinismo sea originado de la mala cualidad del aire y los alimentos, del abandono de la educación moral y de otros males compañeros de la pobreza y de la necesidad". Este aserto se basa en la distribución geográfica de los pacientes. Observaban una mayor incidencia de cretinismo en zonas montañosas. Se había postulado la hipótesis de que se debiese a la ingesta de agua de nieve, pero la constatación de que en los países nórdicos la incidencia era menor, la desechó<sup>30</sup>.

En 1811 se descubre el yodo. Poco después, Coindet relaciona el éxito del tratamiento empírico del bocio con algas con su contenido en yodo, sin tener ninguna idea sobre el mecanismo<sup>31</sup>. Antes de que existiera tratamiento, el curso habitual del bocio era fatal en unos 10 años, con progresivo deterioro neurológico e intelectual.

Boussingault, ingeniero de minas francés, viajó extensamente por América del Sur y se dio cuenta de la elevada incidencia de bocio en las grandes altitudes montañosas. Inicialmente lo atribuyó a la baja concentración de

---

<sup>30</sup> Hurtado de Mendoza M, Ballano A, Martínez Caballero C. Diccionario de medicina y cirugía o Biblioteca manual médico-quirúrgica. 1ª ed. Madrid: Francisco Martínez Dávila, editor; 1820.

<sup>31</sup> Towery BT. The physiology of iodine. Bull World Health Organ. 1953;9(2):175-82.

oxígeno en el agua que bebían, pero constató que el yodo era un tratamiento infalible, por lo que promovió el consumo de alimentos yodados.

El químico francés Adolphe Chatin fue el primero en proponer que el bocio puede ser causado por la deficiencia de yodo, destacando la baja concentración del mismo en el agua potable como su causa principal<sup>32</sup>.

En 1825 se publica la primera descripción clínica completa del hipertiroidismo, referida en los escritos de Caleb Hillier Parry. En 1835 Robert James Graves describió la enfermedad que habría de llevar su nombre.

El alemán Karl Adolph von Basedow realizó en 1840 la descripción más completa hasta entonces de la enfermedad. Incluía los cambios oculares, la intolerancia al calor, la hiperhidrosis, el hambre, la diarrea, la amenorrea, y el mixedema pretibial<sup>33</sup>.

En 1850 Thomas Blizard Curling estudió el caso de dos pacientes recluidas en un hospital para retrasados mentales. Presentaban los rasgos típicos de cretinismo. Ambas murieron, y en la autopsia no se encontró ni rastro del tiroides. Hasta ese momento solo se conocía la asociación de cretinismo con el bocio, por lo que este descubrimiento, que fue denominado "cretinismo espontáneo", se atribuyó a un hallazgo accidental y cayó en el olvido durante veinte años, hasta que Fagge concluye que "el cretinismo esporádico, en lugar de estar asociado (como el cretinismo endémico) con bocio, parece estar acompañado de una atrofia o ausencia del cuerpo tiroides"<sup>34</sup>.

No fue hasta 1883 cuando Theodore Kocher, cirujano que habría de ganar el Premio Nobel años más tarde, advirtió la similitud entre los síntomas

---

<sup>32</sup> Zimmermann MB. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. *J Nutr.* 2008;138(11):2060-3.

<sup>33</sup> Buzzi AE. La glándula tiroides. *Diagnóstico Médico (Buenos Aires).* 2012; 18: 72-87.

<sup>34</sup> Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 809341.



de la tiroidectomía completa (“caquexia estrumipriva”) con los del cretinismo<sup>35</sup>. Es a partir de este descubrimiento cuando el tiroides deja de ser una glándula de función desconocida y considerada poco importante para individuos adultos.

Horsley realiza una aproximación a las funciones tiroideas, deduciendo que se trata de una glándula verdadera que segrega un material albuminoide seroso, el cual actúa como un regulador de la circulación cerebral, y posiblemente fabrica alguna sustancia que es de importancia primordial para la nutrición del sistema nervioso central. También la comparó con el bazo, como un órgano hematopoyético. Así, hacia el final 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<sup>36, 37</sup>

Con la llegada del siglo XX, los descubrimientos van encaminados al estudio histopatológico de las afectaciones tiroideas, describiéndose infiltrados linfocitarios en las tiroiditis. En 1912 el japonés Haku 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

---

<sup>35</sup> Martínez Mier G, Toledo-Pereyra LH. Emil Theodore Kocher. Cirujano, maestro y Nobel. *Cir Ciruj*. 1999; 67: 226-232.

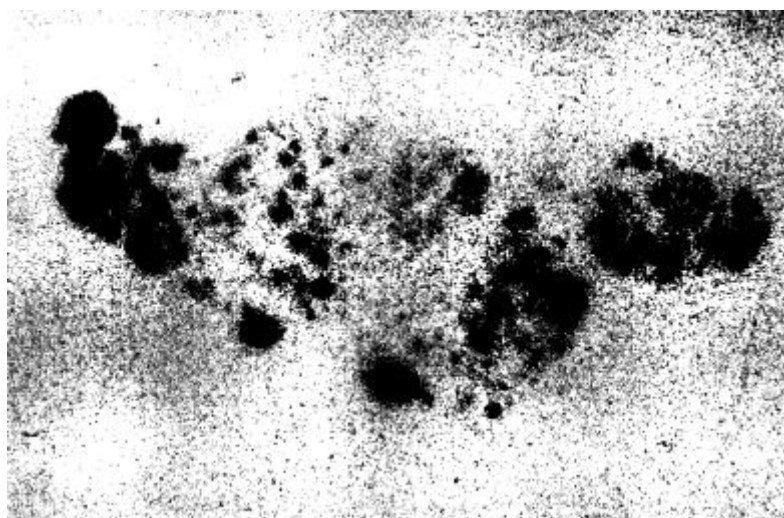
<sup>36</sup> Hegner CF. A History of Thyroid Surgery. *Ann Surg*. 1932;95(4):481-92.

<sup>37</sup> Becker WF. Presidential address: Pioneers in thyroid surgery. *Ann Surg*. 1977;185(5):493-504.

química. Años más tarde, Gross y Pitt Rivers detectaron la segunda hormona tiroidea, la triyodotironina<sup>38</sup>.

En la década de 1930 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<sup>39</sup>.

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<sup>40</sup>.



**Figura 1. 2.** Autorradiografía de un tiroides con bocio simple<sup>41</sup>.

---

<sup>38</sup> Harington CR, Barger G. Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem J.* 1927;21(1):169-83.

<sup>39</sup> McLoughlin MJ, Ho CS, Tao LC. Percutaneous needle aspiration biopsy. *Can Med Assoc J.* 1978;119(11):1324-8.

<sup>40</sup> Martínez Rodríguez, R. Fundamentos teóricos y prácticos de la Histoquímica. 1ª ed. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2008.

<sup>41</sup> Taylor S. An autoradiographic study of simple goitre. *Bull World Health Organ.* 1953;9(2):197-210.

## 1. 2. 2. Abordaje actual

El principal objetivo del análisis del nódulo tiroideo es descartar malignidad, y las estrategias diagnósticas se encaminan, inicialmente, a descartar esta posibilidad<sup>42</sup>. Para ello, disponemos de las siguientes herramientas diagnósticas:

- Historia clínica y exploración física
- Determinación sérica de hormonas
- Pruebas de imagen
  - Ecografía
  - Gammagrafía
  - Otras
    - TC y RM
    - PET con 18-fluorodeoxiglucosa
- Procedimientos intervencionistas
  - PAAF guiada por ecografía
  - Biopsia con aguja gruesa
  - Biopsia quirúrgica

## 1. 2. 3. Historia clínica y exploración física

El estudio del nódulo tiroideo comienza con la **historia clínica**, centrada en signos y síntomas como tumoración cervical, dolor, cambios en la voz, estridor, disnea, disfagia y tos. También se ha de consignar la historia de exposición a radiaciones. La exposición del tiroides a radiaciones ionizantes aumenta la incidencia de nódulos benignos y malignos. El 20-50% de los nódulos palpables en tiroides irradiados será maligno<sup>43</sup>.

---

<sup>42</sup> Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. Madrid: 15ª ed. McGraw-Hill; 2002.

<sup>43</sup> Yeung M, Serpell J. Management of the solitary thyroid nodule. The Oncologist 2008; 13: 105-112.

Otro dato imprescindible 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<sup>44</sup>.

A continuación, es preceptivo realizar la **exploración física**, centrada en determinar si existe bocio, nódulos, y en este caso, si se trata de un nódulo único o múltiple, su tamaño, consistencia y adherencia a estructuras vecinas, así como la presencia de adenopatías regionales (cervicales, submandibulares, submentonianas y supraclaviculares).

Se debe evaluar si concurren factores de riesgo para cáncer de tiroides. La existencia de estos factores es infrecuente, pero cuando coexisten dos o más, el riesgo de cáncer es casi 100%<sup>45</sup>. Tabla 1. 2:

Alto riesgo	Riesgo moderado
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Historia familiar de carcinoma medular de tiroides o de MEN</li> <li>➤ Rápido crecimiento del nódulo</li> <li>➤ Nódulo duro o firme</li> <li>➤ Fijo a estructuras adyacentes</li> <li>➤ Parálisis de cuerdas vocales</li> <li>➤ Adenopatías regionales</li> <li>➤ Metástasis a distancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad &lt;20 ó &gt;70 años</li> <li>➤ Sexo masculino</li> <li>➤ Irradiación de cabeza y cuello en infancia o adolescencia</li> <li>➤ Nódulo &gt;4 cm</li> <li>➤ Síntomas de compresión (disfagia, disfonía, ronquera, disnea)</li> </ul>

Existen síndromes familiares que se asocian al cáncer de tiroides, como el síndrome de Gardner, el síndrome de Cowden y complejo de Carney<sup>46</sup>.

<sup>44</sup>Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R et al. Thyroid nodules in acromegaly. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012;56(5):300-4.

<sup>45</sup> Cortázar García J, Quirós López R, Acebal Blanco MM. Papel del radiólogo en el manejo del nódulo tiroideo. Radiología. 2008; 50: 471-81.

<sup>46</sup>Son EJ, Nosé V. Familial follicular cell-derived thyroid carcinoma. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:61.

## 1. 2. 4. Determinación sérica de hormonas

Según el caso, se puede proceder al estudio **bioquímico** del tiroides. Este pretende determinar su estado funcional.

La determinación sérica de **TSH** (tirotropina u hormona estimulante del tiroides) es el paso inicial para valorar la función tiroidea. Con raras excepciones, un nivel normal de TSH excluye una anomalía primaria de la función tiroidea. Si su nivel es anormal, se determinan las fracciones de hormona tiroidea libre, la levotiroxina (**T4**) y la triyodotironina (**T3**).

Aunque los mecanismos patogénicos no están totalmente establecidos, el nivel sérico de TSH se correlaciona con el riesgo de malignidad tiroidea<sup>47</sup>. Así, en pacientes con un nivel de TSH elevado, hay una mayor incidencia de neoplasias, y viceversa, de tal modo que la autonomía funcional del tiroides y la administración exógena de hormona tiroidea previenen la malignización<sup>48</sup>.

Se puede determinar la presencia de **anticuerpos tiroideos**, como los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, presentes en la mayoría de pacientes con enfermedades de Graves y Hashimoto.

La **tiroglobulina** es el componente principal del coloide y constituye el precursor de las hormonas T3 y T4. Su nivel sérico se eleva en la mayoría de las enfermedades tiroideas, pero no es un examen rutinario en el estudio de los nódulos.

El único parámetro analítico que puede orientar a malignidad es la **calcitonina**, segregada por las células parafoliculares, cuya elevación haría sospechar carcinoma medular de tiroides. No obstante, su determinación no es rutinaria, sino que se reserva a pacientes con historia familiar de neoplasia

---

<sup>47</sup> Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4295–4301.

<sup>48</sup> Boelaert. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *K.Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1065-72.

endocrina múltiple tipo II (MEN II) o con punción del nódulo sugestiva de cáncer medular.

## **1. 2. 5. Pruebas de imagen**

### **Ecografía**

Tanto la *American Thyroid Association* (ATA) como la *American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione Medici Endocrinologi* (AACE/AME) consideran que a todo paciente con sospecha de tener un nódulo tiroideo se le debe realizar un estudio ecográfico<sup>49</sup>.

La ecografía, precisa, barata e inocua, es con mucho la técnica de imagen de elección en el estudio inicial del nódulo tiroideo. Además, sirve de gran ayuda en combinación con procedimientos intervencionistas. Entre sus ventajas destaca su sensibilidad (permite detectar nódulos de hasta 3 mm), su especificidad (distingue entre nódulos quísticos y sólidos, así como ciertas características morfológicas que orientan a benignidad o malignidad, como se verá más adelante) y la posibilidad de evaluar la presencia y aspecto de adenopatías regionales, así como confirmar que la lesión depende realmente del tiroides. También es de gran utilidad en el posterior control de recidivas locales neoplásicas<sup>50</sup>.

### **Elastografía**

Se trata de una nueva herramienta que incluyen algunos ecógrafos, basada en la distinta elasticidad que muestran los tejidos de un órgano según la patología que los afecte. Un tejido tumoral es más rígido que uno sano o afectado por patología benigna.

La elastografía proporciona una estimación de la rigidez del tejido mediante la medición del grado de distorsión bajo la aplicación de una fuerza

---

<sup>49</sup> Yeung M, Serpell J. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist* 2008; 13: 105-112.

<sup>50</sup> Lew JI, Solorzano CC. Use of ultrasound in the management of thyroid cancer. *Oncologist*. 2010;15(3):253-8.

externa. Para el estudio elastográfico de un nódulo tiroideo, se determina el desplazamiento del tejido antes y después de una compresión ejercida con el transductor. Mediante un software incorporado, se representa en la pantalla del ecógrafo el grado de elasticidad del nódulo asignándole una escala de colores<sup>51</sup>.

No todos los nódulos se pueden estudiar mediante elastografía. Los nódulos quísticos, así como los que tienen calcificaciones groseras, proporcionarán información errónea. Los nódulos óptimos son aquellos con predominio sólido. Esta técnica parece encontrar su mayor utilidad en los nódulos con citología indeterminada, en los cuales, un patrón elastográfico poco sospechoso podría descartar la cirugía<sup>52</sup>.

En la actualidad, su rendimiento diagnóstico no es el ideal, ya que se trata de una técnica aún en estudio<sup>53, 54</sup>.

## **Gammagrafía**

Permite conocer la función tiroidea, al mostrar el grado de captación del isótopo <sup>131</sup>I por parte de las células tiroideas. En el pasado fue útil para estratificar el riesgo de malignidad de un nódulo atendiendo a la captación de isótopos.

Se llama nódulo "caliente" a aquel que es hiperfuncionante y capta el radiotrazador con más intensidad que el parénquima tiroideo normal, y "frío" a aquel que es hipocaptante. Los nódulos normofuncionantes se denominan "templados".

---

<sup>51</sup> Hegedüs L. Can elastography stretch our understanding of thyroid histomorphology? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5213-5.

<sup>52</sup> Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5274-80.

<sup>53</sup> Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):2917-22.

<sup>54</sup> Slapa RZ, Piwowonski A, Jakubowski WS, Bierca J, Szopinski KT, Slowinska-Srzednicka J et al. Shear wave elastography may add a new dimension to ultrasound evaluation of thyroid nodules: case series with comparative evaluation. *J Thyroid Res.* 2012;2012:657147.

Se observó una baja incidencia de malignidad en los nódulos calientes (<1%). Los nódulos malignos son en su gran mayoría fríos, pues las células tumorales no pueden captar el yodo como lo hacen las células sanas. El problema es que hay muchos nódulos benignos que también son fríos en la gammagrafía, como los quistes, los nódulos coloideos y gran parte de los adenomas, y además estos nódulos benignos representan un porcentaje mayoritario de los nódulos fríos (>90% frente a 1-10% de nódulos fríos que corresponden a cáncer). Por lo tanto, la gammagrafía no es una prueba útil para descartar malignidad<sup>55</sup>.

Actualmente se usa para investigar un nódulo tiroideo cuando el nivel de TSH sérico está suprimido. Permite determinar si se trata de un nódulo tóxico autónomo o es parte de un bocio tóxico multinodular, o un nódulo único en una enfermedad de Graves<sup>56</sup>. En el estudio inicial del nódulo tiroideo se ha relegado a los casos de nódulos hiperfuncionantes en un paciente con tirotoxicosis, para obviar la punción<sup>57</sup>.

En un estudio publicado en 2010 por Beristain y colaboradores<sup>58</sup>, se evalúa la certeza diagnóstica de otro radiotrazador, el **Tc99 sestamibi**, para detectar nódulos tiroideos malignos. Esta molécula se ha utilizado habitualmente para estudios de perfusión y viabilidad miocárdicas. Como ocurre con la gammagrafía con <sup>131</sup>I, esta prueba tiene interés cuando el resultado de la punción es indeterminado, pues el siguiente paso para el diagnóstico sería la cirugía.

La gammagrafía con Tc99 sestamibi para cáncer de tiroides mostró alta sensibilidad (89%), baja especificidad (29%), un valor predictivo positivo

---

<sup>55</sup> Cortázar García J, Quirós López R, Acebal Blanco MM. Papel del radiólogo en el manejo del nódulo tiroideo. Radiología. 2008; 50: 471-81.

<sup>56</sup> Yeung M, Serpell J. Management of the solitary thyroid nodule. The Oncologist 2008; 13: 105-112.

<sup>57</sup> Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43(2):229-38.

<sup>58</sup> 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.



relativamente bajo (46%), pero un valor predictivo negativo alto (80%), lo cual constituye el principal interés de esta prueba, pues los nódulos que presenten citología indeterminada y gammagrafía con Tc99 sestamibi negativa, se evitarán la cirugía. En estos pacientes con citología indeterminada el empleo de esta prueba evitaría más del 38% de intervenciones diagnósticas.

La conclusión para ambos radiotrazadores es similar: la gammagrafía en el estudio del cáncer de tiroides tiene utilidad cuando la PAAF muestra citología indeterminada. En este caso, como el siguiente escalón diagnóstico sería directamente la cirugía, se realiza antes la gammagrafía, pudiendo eliminar algunos de esos nódulos, aquellos que tienen criterio de benignidad (nódulos hipercaptantes o "calientes"). Dentro de los hipercaptantes, la mayoría no serán malignos, pero no se puede saber con certeza.

## **TC y RM**

Los nódulos tiroideos son un hallazgo incidental muy frecuente en estos estudios. No hay unos criterios bien definidos que permitan distinguir benignidad de malignidad con estas pruebas, y en muchos casos se indica su evaluación ecográfica<sup>59</sup>.

En el estudio del tiroides, la TC y la RM son de utilidad para determinar la extensión de un bocio intratorácico, así como para evaluar el compromiso de estructuras mediastínicas, pero no permiten descartar malignidad.

Ante hipertiroidismo, clínico o subclínico, con o sin nódulos, no se debe administrar contraste yodado intravenoso hasta que la función tiroidea esté normalizada, pues se puede desencadenar una crisis tirotóxica (efecto Jod-Basedow).

---

<sup>59</sup> 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.

## **PET con 18-fluorodeoxiglucosa**

Evalúa el metabolismo de la glucosa. Sí permite distinguir entre nódulos benignos y malignos, aunque el aumento fisiológico de la glucosa del tiroides puede llevar a confusión. Es una prueba cara y poco accesible.

Se ha investigado la probabilidad de malignidad de los incidentalomas tiroideos, encontrados en los estudios PET con <sup>18</sup>F-FDG de pacientes sin patología tiroidea conocida, a los que se les realizó esta prueba por otro motivo. Tras la detección de nódulos hipercaptantes, estos se evaluaban con ecografía de alta resolución. A pesar de que el tejido tiroideo normal puede captar el trazador con variable intensidad, las captaciones focales son significativas, sugiriendo malignidad. Esta probabilidad se ve modificada por su aspecto ecográfico. La ecografía es la técnica indicada tras la aparición de un incidentaloma tiroideo en el PET<sup>60</sup>.

En pacientes con neoplasias no tiroideas conocidas, la aparición de un incidentaloma hipercaptante sugiere, como primera posibilidad, un tumor tiroideo primario, no metástasis.

Las técnicas que emplean radionúclidos son de utilidad en la detección de metástasis. La localización anatómica mejora cuando estas imágenes se fusionan con las obtenidas por TC o RM (PET-TC y PET-RM)<sup>61</sup>.

Ni la TC, ni la RM ni la PET son pruebas rutinarias en la evaluación de la patología tiroidea.

## **1. 2. 6. Procedimientos intervencionistas**

### **Citología**

---

<sup>60</sup> Kwak J et al. Thyroid incidentalomas identified by <sup>18</sup>F-FDG PET: sonographic correlation. *AJR*. López 2008; 191:598–603.

<sup>61</sup> Chaudhary V, Bano S. Imaging of the thyroid: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):371-6.

El estudio citológico de la muestra obtenida mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se considera el procedimiento de elección en el diagnóstico preoperatorio del nódulo tiroideo, ya que se trata de una técnica sencilla, rentable y específica con escasas complicaciones<sup>62</sup>.

La literatura refleja que esta prueba posee elevadas sensibilidad (65-99%) y especificidad (72-100%), las cuales se ven influidas por la experiencia de quien realiza la punción y quien examina la muestra<sup>63</sup>.

La generalización de la PAAF tiroidea ha supuesto una importante disminución en el número de intervenciones quirúrgicas, así como un incremento en el número de nódulos malignos tratados<sup>64</sup>.

Se puede realizar por palpación en los casos en los que el nódulo sea detectable al tacto, pero cada vez está más extendida la punción bajo control ecográfico.

La PAAF debe ser considerada ante cualquier nódulo solitario firme a la palpación, o asociado a adenopatías, crecimiento rápido, adhesión a tejidos adyacentes o aparición de ronquera. También estará indicada en aquellos nódulos con características ecográficas sospechosas. Podría obviarse la PAAF preoperatoria e intervenir directamente cuando se trata de un nódulo solitario en pacientes con antecedentes de alto riesgo, como historia familiar de cáncer de tiroides, MEN II o radioterapia de cabeza / cuello, pues el riesgo de cáncer es muy elevado<sup>65</sup>.

---

<sup>62</sup> Gupta M, Gupta S, Gupta VB. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology in the diagnosis of solitary thyroid nodule. *J Thyroid Res.* 2010 Apr 18;2010:379051.

<sup>63</sup> 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.

<sup>64</sup> Bonzanini M, Amadori P, Morelli L, Fasanella S, Pertile R, Mattiuzzi A et al. Subclassification of the "grey zone" of thyroid cytology; a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation. *J Thyroid Res.* 2011;2011:251680.

<sup>65</sup> Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg.* 2006;40:223-38.

## **Biopsia con aguja gruesa (BAG)**

Se emplean agujas de 16-20 G. Se obtienen varios cilindros, que se fijan en formalina para después ser incluidos en parafina y cortados con el microtomo. Se tiñen con hematoxilina-eosina<sup>66</sup>.

Proporciona una muestra de tejido mayor que la aguja fina, conservando la arquitectura tisular, lo que permite un mejor estudio histológico. Otra ventaja es que permite un estudio inmunohistoquímico<sup>67</sup>.

No se incluye entre las pruebas rutinarias. El número de complicaciones es mayor con esta técnica, principalmente se trata de complicaciones hemorrágicas. Algunos autores la indican en caso de PAAF no diagnósticas repetidas, incluso se ha postulado como siguiente paso a una PAAF no diagnóstica o con atipia de significado incierto. No es válida para diferenciar entre adenoma / carcinoma folicular<sup>68</sup>.

## **Biopsia quirúrgica**

Se emplea cuando la punción ha indicado malignidad, o en los casos en los que ni la ecografía ni la punción permiten excluir carcinoma (como en los tumores foliculares, en los que es necesario valorar toda la pieza para determinar si hay invasión capsular o vascular en algún punto). Su diagnóstico se considera definitivo.

### **1. 2. 7. Punción con aguja fina guiada por ecografía**

La PAAF es la prueba principal en el estudio del nódulo tiroideo, pues provee de información sobre su composición celular. Guiado por ecografía, este procedimiento se facilita, al poder tener un control de la aguja en tiempo real.

---

<sup>66</sup> López JI, Fernández de Larrinoa A, Zabala R, Del Cura JL. El diagnóstico histológico de la patología tiroidea en biopsias guiadas por control ecográfico. Rev Esp Patol 2009; 42 (2): 97-106.

<sup>67</sup> Screatton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. Radiology. 2003 Mar;226(3):827-32.

<sup>68</sup> Na DG, Kim JH, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H et al. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2012;22(5):468-75.

Además, permite realizar punción a nódulos no palpables, disminuye el número de falsos negativos y de extensiones no diagnósticas<sup>69</sup>.

### **Técnica**<sup>70,71</sup>:

La prueba comienza explicando al paciente en qué consiste la intervención, ante la cual, suele presentarse incertidumbre y ansiedad. Es necesario obtener el consentimiento informado.

El paciente se coloca en decúbito supino, con una almohada bajo los hombros, a fin de que el cuello esté ligeramente hiperextendido.

Mediante ecografía se selecciona un trayecto seguro, evitando los vasos sanguíneos y la vía aérea. Se emplea una sonda ecográfica lineal de alta frecuencia (7,5 – 15 MHz).

El uso de anestésico local no es necesario, si bien algunos autores recomiendan administrar lidocaína cuando sean previsibles numerosas punciones repetidas.

Se puede usar agujas de distintos calibres, de 21 a 27 G. Esta aguja se introduce en el nódulo bajo control ecográfico. Se pide al paciente que no hable ni trague durante la punción.

El transductor se coloca justo sobre la lesión, y la punta de la aguja debe visualizarse durante todo el procedimiento. La aguja puede introducirse de dos formas respecto al transductor: paralela o perpendicular al mismo. Una vez dentro, se mueve despacio y se aspira material de varias zonas del nódulo con la jeringa.

---

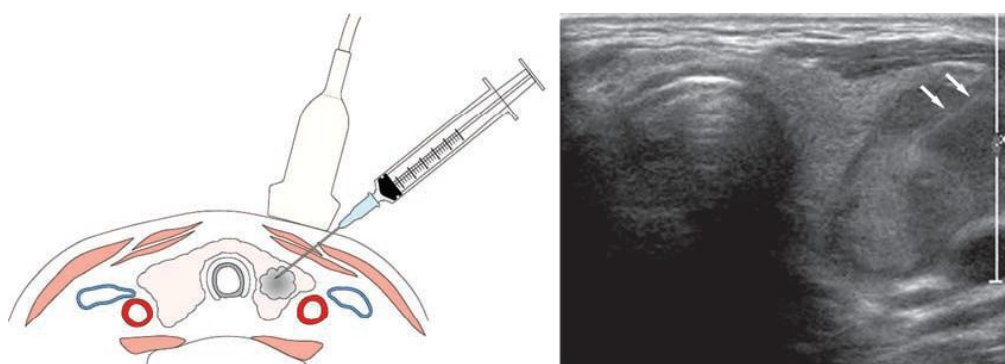
<sup>69</sup> Linares Y. Citopatología del cáncer de tiroides. Rev Venez Endocrinol Metabol. 2010; 8(2):71.

<sup>70</sup> Cortázar García J, Quirós López R, Acebal Blanco MM. Papel del radiólogo en el manejo del nódulo tiroideo. Radiología. 2008; 50: 471-81.

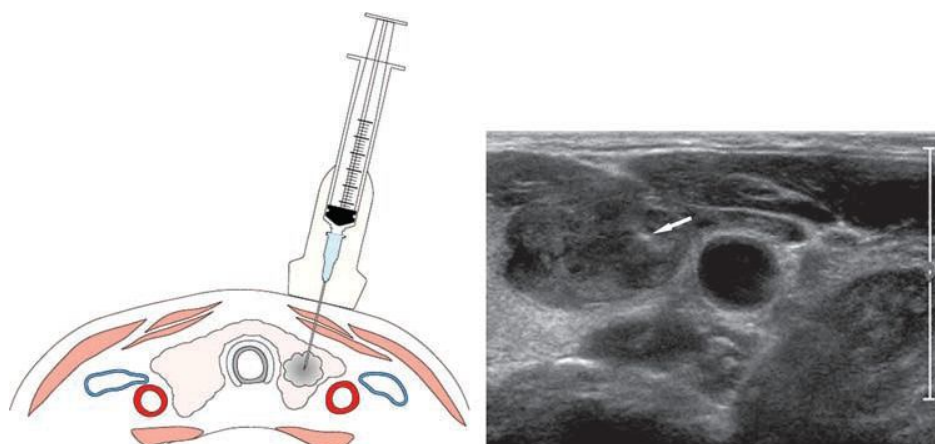
<sup>71</sup> Sengupta A, Pal R, Kar S, Zaman FA, Sengupta S, Pal S. Fine needle aspiration cytology as the primary diagnostic tool in thyroid enlargement. J Nat Sci Biol Med. 2011;2(1):113-8.

Se vierte el contenido en un cristal de citología, se extiende, se tiñe y se fija en seco, con laca o alcohol. La tinción de Papanicolau es la más empleada.

Tras la intervención, se indica al paciente que realice compresión local durante al menos media hora, y se le advierte que debe acudir a Urgencias si experimentara hinchazón en el cuello (por la remota posibilidad de hematoma cervical).



**Figura 1. 3.** Abordaje con aguja paralela al transductor. Es la preferida por la mayoría, pues, con esta disposición, los ecos generados por la aguja la hacen visible en toda su longitud<sup>72</sup>.



**Figura 1. 4.** Abordaje con aguja perpendicular al transductor. Tiene la ventaja de que el trayecto de la aguja es más corto, y de que hay menos riesgo de lesionar la carótida. El inconveniente es que resulta más difícil visualizar la aguja.

<sup>72</sup> Kim MJ, Kim EK, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *RadioGraphics* 2008;28:1869-1889.

Una alternativa a la PAAF es la punción con aguja fina sin aspiración, que se realiza con el mismo tipo de aguja pero sin succionar con una jeringa, obteniendo la muestra por capilaridad.

Esta técnica es especialmente útil en lesiones muy vascularizadas, por el riesgo de aspirar abundante material hemático que inutilice la muestra. No se han hallado diferencias significativas entre ambas en cuanto al diagnóstico<sup>73</sup>. Algunos autores proponen un abordaje inicial sin aspiración y, si la muestra no resulta adecuada, se procede a aspirar<sup>74</sup>.

Para distintos nódulos de un mismo paciente han de usarse distintas agujas y jeringas para cada uno.

Se pueden remitir las muestras fijadas al servicio de Anatomía Patológica o, preferiblemente, el patólogo realiza la punción asistido por el ecografista, y determina a continuación si hay suficiente muestra, para evitar tener que citar al paciente otro día.

### **Complicaciones:**

La PAAF es una técnica muy segura, con escasas y leves complicaciones (hematomas cutáneos o intranodulares, dolor irradiado al oído). Muy infrecuente es la aparición de un hematoma cervical, complicación menos banal.

No se solicita un estudio de coagulación de forma rutinaria. No hay consenso sobre si hay que suspender la toma de antiagregantes o de anticoagulantes previamente.

---

<sup>73</sup> 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;27(2):151-6.

<sup>74</sup> Ramachandra L, Kudva R, Rao BH, Agrawal S. A Comparative Study of Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) and Fine Needle Non-aspiration Cytology (FNNAC) Technique in Lesions of Thyroid Gland. *Indian J Surg.* 2011;73(4):287-90.

## **Precisión diagnóstica<sup>75</sup>:**

Según las series, la PAAF tiene una sensibilidad del 76-98%, especificidad del 71-100%, el 0-5% de falsos negativos y 0-5,7% de falsos positivos.

También permite estudiar las adenopatías cervicales, y está indicada siempre que están presentes, con independencia de los hallazgos tiroideos.

La PAAF guiada por ecografía se usa en el estudio de recurrencias tumorales, siendo más sensible que la determinación de tiroglobulina, la PET 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 y el flujo intranodular irregular<sup>76</sup>.

## **Microcarcinoma de tiroides:**

La OMS lo define como aquel de tamaño inferior a 1 cm. Actualmente se añade la premisa de que su descubrimiento sea incidental<sup>77</sup>.

Corresponde mayoritariamente a carcinoma de tipo papilar, y puede ser único o múltiple. En muy pocos casos afecta a la supervivencia del individuo

---

<sup>75</sup> Kim MJ et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *RadioGraphics* 2008; 28:1869–1889.

<sup>76</sup> Kamaya A, Gross M, Akatsu H, Jeffrey R. Recurrence in the Thyroidectomy Bed: Sonographic Findings. *AJR* 2011; 196:66–70.

<sup>77</sup> Mazzaferri EL. Managing thyroid microcarcinomas. *Yonsei Med J.* 2012;53(1):1-14.



(mortalidad: 0,4 - 1 %), y es poco frecuente la recidiva local<sup>78</sup>. A lo largo del tiempo, la mayoría se mantiene estable, e incluso algunos regresan de forma espontánea<sup>79</sup>. Sin embargo, algunos metastatizan por vía linfática y hematogena, con lo que su reducido tamaño no es una garantía<sup>80</sup>.

Constituye un hallazgo muy común en las necropsias, sin relación con la causa de la muerte y sin que hayan causado ningún síntoma durante la vida del sujeto.

Los nódulos de tamaño inferior a 1 centímetro tienen la misma probabilidad de ser malignos que los de tamaño mayor. No obstante, es dudoso que se deban puncionar por varias razones: la punción es difícil, existiendo mayor tasa de falsos negativos; al tratarse en su mayoría de tumores de crecimiento lento, es probable que cuando son tan pequeños la cirugía no mejore el pronóstico; y, por último, hay que sopesar los riesgos de la cirugía frente al beneficio de la extirpación del tumor.

El aumento de intervenciones quirúrgicas ante tumores de tamaño tan pequeño no ha demostrado una disminución de la mortalidad específica por esta enfermedad<sup>81</sup>.

## **Limitaciones de la PAAF<sup>82</sup>:**

### **1. Muestra insuficiente para el diagnóstico:**

---

<sup>78</sup> Bernet V. Approach to the patient with incidental papillary microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3586-92.

<sup>79</sup> Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003;13(4):381-7.

<sup>80</sup> Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1):21-8.

<sup>81</sup> Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-7.

<sup>82</sup> Cortázar García J, Quirós López R, Acebal Blanco MM. Papel del radiólogo en el manejo del nódulo tiroideo. *Radiología.* 2008; 50: 471-81.

Para que una muestra sea válida debe contener al menos 6 grupos de células, con un mínimo de 10 ó 15 células por grupo, en dos cristales obtenidos de dos punciones del mismo nódulo.

Factores que propician que la muestra no sea satisfactoria son el difícil acceso al nódulo para su punción, su tamaño demasiado pequeño (<1 cm) o demasiado grande (>4 cm), con lo que se puede obtener el material de la zona no maligna, y que el nódulo esté mal definido en la imagen ecográfica.

## **2. Falsos positivos y falsos negativos:**

### **Falsos positivos:**

El 3-6% de los resultados positivos para cáncer no son malignos. La entidad que más frecuentemente produce este error es la tiroiditis de Hashimoto, que se puede confundir con un linfoma o con un carcinoma papilar.

### **Falsos negativos:**

Según la serie, este error oscila entre el 1 y el 11%. Además del error de interpretación por parte del patólogo, la causa puede ser la obtención de una muestra insuficiente, donde no se incluye tejido maligno.

Para minimizar este error, en general se acepta realizar un seguimiento clínico y ecográfico de los nódulos con una PAAF benigna, a los 6-18 meses, y repetirla solo si se observan signos ecográficos sospechosos o crecimiento significativo del nódulo (>20% de su diámetro).

\* La American Thyroid Association (ATA) considera admisible un rango de 0–5% de casos malignos clasificados como benignos<sup>83</sup>.

---

<sup>83</sup>Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.

### 1. 2. 8. El informe citopatológico: El sistema Bethesda<sup>84, 85, 86</sup>.

Para comunicar los resultados de las citologías al resto del equipo médico es de vital importancia que el informe sea concreto y la información resulte útil para tomar decisiones en el manejo clínico.

A fin de homologar los tipos de informes, en 2007 el National Cancer Institute llevó a cabo una conferencia internacional en la ciudad de Bethesda, donde se diseñó un sistema para crear 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 implica un determinado riesgo de malignidad y comporta un determinado manejo clínico.

El sistema Bethesda establece 6 categorías diagnósticas, con subcategorías:

## SISTEMA BETHESDA

### I. No diagnóstica o insatisfactoria

- Solo líquido quístico
- Muestra virtualmente acelular
- Otras (artefactadas)

### II. Benigna

- Consistente con nódulo folicular benigno (incluye nódulo adenomatoso, nódulo coloide, etc)
- Consistente con tiroiditis linfocitaria en el contexto clínico apropiado
- Consistente con tiroiditis granulomatosa (subaguda)
- Otras

---

<sup>84</sup> Cibas E, Syed A. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:658-665.

<sup>85</sup> Novelli JL, Brunás O, González García M, Sánchez A, Echeury M. Neoplasias de células de Hürthle: diagnóstico. *Glánd Tir Paratir* 2005; (14): 8-15.

<sup>86</sup> Schinstine M. A brief description of the Bethesda System for reporting thyroid fine needle aspirates. *Hawaii Med J.* 2010;69(7):176-8.

**III. Atipia de significación indeterminada o lesión folicular de significación indeterminada**

**IV. Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular**

Especificar si es de tipo células de Hürthle

**V. Sospechosa de malignidad**

- Sospechoso de carcinoma papilar
- Sospechoso de carcinoma medular
- Sospechoso de carcinoma metastásico
- Sospechoso de linfoma
- Otras

**VI. Maligna**

- Carcinoma papilar de tiroides
- Carcinoma poco diferenciado
- Carcinoma medular de tiroides
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma con características mixtas (especificar)
- Carcinoma metastático
- Linfoma no-Hodgkin
- Otras

**Sistema Bethesda: riesgo de malignidad y recomendación clínica  
(tabla 1. 3):**

<b>Categoría</b>	<b>Riesgo de malignidad (%)</b>	<b>Manejo</b>
<b>No diagnóstica o insatisfactoria</b>	1-4	Repetir PAAF
<b>Benigna</b>	0-3	Seguimiento
<b>Atipia o lesión folicular indeterminada</b>	5-15	Repetir PAAF
<b>Neoplasia folicular</b>	15-30	Cirugía
<b>Sospechosa</b>	60-75	Cirugía
<b>Maligna</b>	97-99	Cirugía

**Posibles resultados de la citología: Categorías:**

Hay 6 posibilidades:

**1. No diagnóstica o insatisfactoria:**

Ocurre en el 2-20% de punciones, aunque se puede disminuir significativamente este porcentaje al repetir la punción. No obstante, algunos quedarán, a pesar de reiteradas punciones, en esta categoría de casos inciertos, por lo que habrá que recurrir a otro método diagnóstico.

Esta categoría se aplica a muestras artefactadas (contaminación con sangre abundante, con gel ecográfico, artefacto por secado al aire, extensiones demasiado gruesas, etc), así como por contener un número inadecuado de células foliculares.

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.

Hay algunas excepciones que hacen flexible este requisito. Por ejemplo, cualquier muestra que contenga abundante coloide será considerada adecuada y benigna, aunque no cuente con el número de células foliculares establecido. Asimismo, ante la importante presencia de atipias celulares nunca se adscribirá la muestra a esta categoría, con independencia del número de células.

Un estudio reciente afirma que cuando en un nódulo se obtienen PAAF repetidamente no diagnósticas se asocia a bajo riesgo de malignidad<sup>87</sup>.

## **2. Citología benigna:**

Representa el 60-70% de las muestras. Incluye los nódulos coloides y adenomatosos, tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis granulomatosa subaguda.

El nódulo folicular benigno es el diagnóstico de 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 3-5 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.

---

<sup>87</sup> 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):e49078.

### **3. 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%.

Es importante tener en cuenta que solo las atipias de *significación indeterminada* han de englobarse en esta categoría.

El problema de las lesiones foliculares es el solapamiento de las características citomorfológicas benignas y malignas, y, a su vez, el solapamiento con lesiones malignas de estirpe papilar. El criterio mayor para diagnosticar cáncer papilar de tiroides son las alteraciones en el núcleo celular, sin embargo, pueden estar presentes algunas pero no todas las características, por lo que el diagnóstico puede resultar indeterminado. Además, en este grupo hay mucha variabilidad interobservador.

Aunque en muchas ocasiones se ha recomendado repetir la PAAF ante citología indeterminada, algunos autores proponen realizar una hemitiroidectomía inicial, pues el riesgo de malignidad es considerable<sup>88, 89</sup>.

El uso de técnicas de inmunocitoquímica aporta una información añadida al estudio morfológico de las muestras obtenidas por PAAF.

Las últimas directrices de la A.T.A.(American Thyroid Association) indican el uso de marcadores moleculares en este subgrupo de pacientes con citología indeterminada, como ayuda para el diagnóstico. Es posible identificar

---

<sup>88</sup> 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.

<sup>89</sup> VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fina be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol.* 2011;135(5):770-5.

los oncogenes más frecuentemente implicados en el cáncer de tiroides, como el RAS, RET / PTC y BRAF<sup>90</sup>.

#### **4. 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 es precisa la exéresis del nódulo para comprobar si hay invasión vascular o capsular), esta categoría sirve como despistaje.

El carcinoma folicular tiene características citológicas que permiten distinguirlos de los nódulos foliculares benignos, pero no del adenoma folicular. Lo mismo ocurre con los tumores benignos y malignos de células de Hürthle.

La mayoría de nódulos de esta categoría serán adenomas foliculares o nódulos adenomatosos de un bocio multinodular. El 15-30% son malignos.

En la actualidad se están desarrollando prometedores estudios con marcadores tumorales, como el BRAF, para distinguir las lesiones de esta categoría<sup>91</sup>.

Estudios recientes han detectado que existe una buena correlación interobservador en general en el sistema Bethesda, pero las categorías III y IV son las que ofrecen más variabilidad. Para minimizarla, apuntan posibles

---

<sup>90</sup> Rossi ED, Zannoni GF, Moncelsi S, Stigliano E, Santeusano G, Lombardi CP et al. Application of liquid-based cytology to fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:57.

<sup>91</sup> Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta Cytol*. 2011;55 (1):4-12.



soluciones, como el empleo de pruebas auxiliares en estas categorías<sup>92</sup> o la realización de una nueva PAAF<sup>93</sup>

## **5. Citología sospechosa de malignidad:**

Son aquellos que solo cumplen uno o dos criterios de carcinomas, o son cambios focales en su arquitectura.

Es frecuente en esta categoría la variante folicular del carcinoma papilar, que puede ser difícil de diferenciar del nódulo folicular benigno. El manejo es quirúrgico.

El 60-75% de los nódulos incluidos en esta categoría resultará maligno. Sin embargo, recientemente se ha documentado que este porcentaje es mucho menor si las características ecográficas sugerían benignidad: la ecografía y la biopsia por PAAF son complementarias<sup>94</sup>.

## **6. Citología maligna:**

Constituye el 1-10% de los casos. Incluye distintos tipos de neoplasias malignas, siendo el más abundante el carcinoma papilar.

Son malignos el 97-99% de los nódulos incluidos en esta categoría, por lo que se indica la intervención quirúrgica.

---

<sup>92</sup> Kocjan G, Chandra A, Cross PA, Giles T, Johnson SJ, Stephenson TJ et al. The interobserver reproducibility of thyroid fine-needle aspiration using the UK Royal College of Pathologists' classification system. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(6):852-9.

<sup>93</sup> 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.

<sup>94</sup> Kim MJ et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *RadioGraphics* 2008; 28:1869–1889.

## 1. 3. Ecografía del nódulo tiroideo

Desde finales de la década de 1960 la ecografía forma parte de la práctica clínica cotidiana en el estudio del tiroides. Se trata de una prueba barata, disponible y no invasiva. El empleo de transductores ecográficos de alta resolución ha llevado a la ecografía a constituir el método de elección en la valoración por imagen del nódulo tiroideo; con una sensibilidad del 95% detecta lesiones de hasta 1-2 mm<sup>95</sup>.

### 1. 3. 1. Semiología ecográfica del nódulo tiroideo

Para describir un nódulo tiroideo mediante examen ecográfico hay que atender a varios aspectos del mismo<sup>96</sup>:

#### **Composición:**

- Sólido
- Quístico
- Mixto

#### **Ecogenicidad:**

- Isoecogénico: ecogenicidad similar a la del tejido tiroideo circundante.
- Hipoecogénico: ecogenicidad menor que el tejido circundante.
- Hiperecogénico: ecogenicidad mayor que el tejido circundante.

#### **Forma:**

- Redondeado
- Ovalado
- Irregular

#### **Borde:**

- Bien definido
- Mal definido

#### **Calcificaciones:**

---

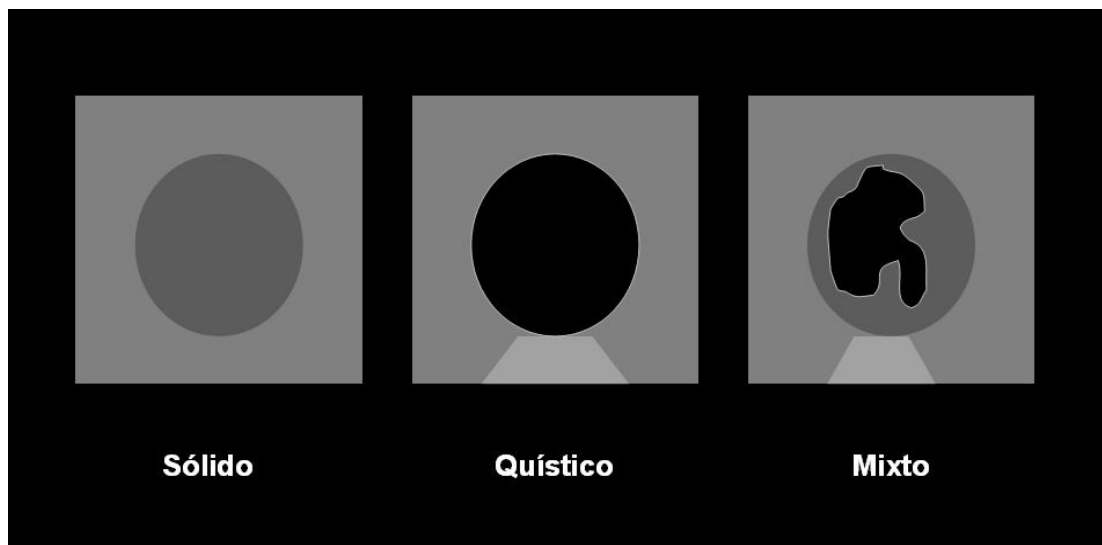
<sup>95</sup> Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):1202-12.

<sup>96</sup> Choi YJ, Kim SM, Choi SI. Diagnostic accuracy of ultrasound features in thyroid microcarcinomas. Endocr J. 2008;55(5):931-8.

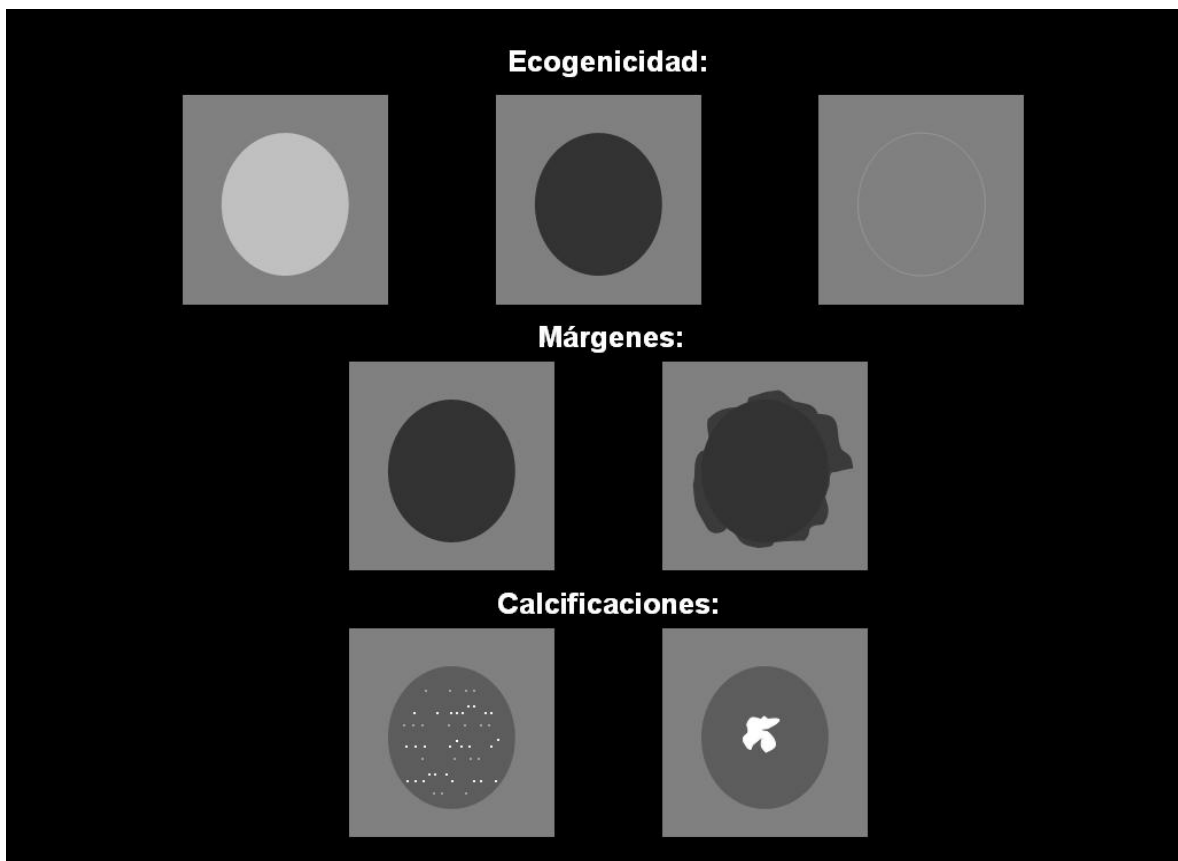
- Macrocalcificaciones
- Microcalcificaciones

**Flujo intranodular:**

- Ausente
- Periférico
- Central
- Mixto



**Figura 1. 5.** Esquema de los tipos de nódulos según su composición interna.



**Figura 1. 6.** Esquema de los tipos de nódulos según su ecogenicidad respecto al parénquima tiroideo (hiper, hipo e isoecogénico), forma y márgenes (redondeado o irregular; bordes bien o mal definidos) y calcificaciones (microcalcificaciones y calcificación grosera).

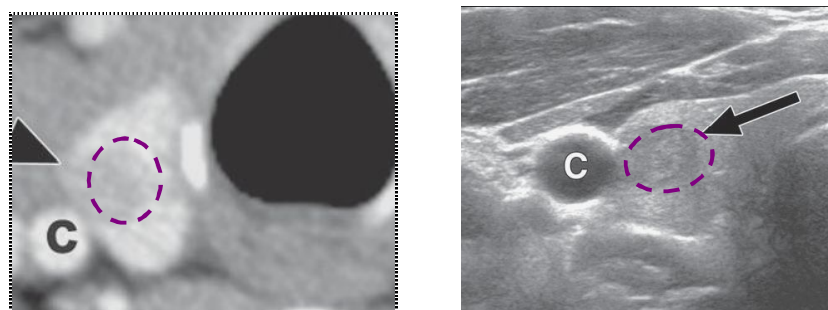
Se puede establecer una clasificación descriptiva de los nódulos atendiendo a su **composición** interna predominante. Así, un nódulo puede ser sólido, quístico o mixto, con componentes sólido y quístico en distintas proporciones. Se habla de aspecto esponjiforme cuando se da la agregación de múltiples componentes microquísticos en más de 50% del volumen del nódulo<sup>97</sup>. La mayoría de los nódulos malignos son sólidos<sup>98</sup>.

<sup>97</sup> Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.

<sup>98</sup> 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.

La **ecogenicidad** de un nódulo se determina por comparación 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 sospechoso de carcinoma. Algunos nódulos son heterogéneos, con áreas de distinta ecogenicidad.

La **forma** más habitual que adopta un nódulo es ovalada. En este caso, se debe tener en cuenta el ratio entre diámetros anteroposterior y transversal, dado que cuando es superior a uno (llamado nódulo "más alto que ancho"), es un signo de sospecha. Parece que esta característica se debe a la presión ejercida por la sonda en la exploración, lo que traduce de forma indirecta la compresibilidad del nódulo como propiedad histológica<sup>99</sup>. En general, los nódulos benignos son más elásticos, y se deforman con la presión. En este principio se basa, como vimos, la elastografía.



**Figura 1. 7.** El mismo nódulo visualizado por TC (sin presión externa) y con ecografía. El diámetro AP se modifica al aplicar presión<sup>100</sup>.

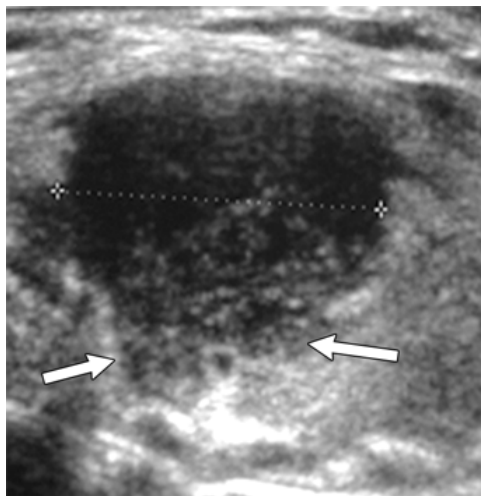
Cuando más de 50% del **borde** o contorno de un nódulo no está claramente definido, se considera como mal definido. Las lesiones malignas

<sup>99</sup> 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.

<sup>100</sup> 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.

tienden a tener márgenes mal definidos o irregulares, mientras que los nódulos benignos tienden a tenerlos bien definidos<sup>101</sup>.

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



**Figura 1. 8.** Carcinoma papilar con bordes mal definidos<sup>102</sup>.

Las **calcificaciones** son frecuentes en los nódulos tiroideos tanto benignos como malignos. No son específicas de una u otra histología, sin embargo, las microcalcificaciones son un signo de sospecha, dado que son muy frecuentes en el carcinoma papilar, y representan los cuerpos de psamoma. Su aspecto ecográfico es el de un punteado hiperecogénico con escasa o nula sombra acústica. Representan la superposición de cuerpos de psamoma. También se pueden ver en neoplasias malignas de otras estirpes, y en lesiones benignas como el adenoma folicular y la tiroiditis de Hashimoto<sup>103</sup>.

---

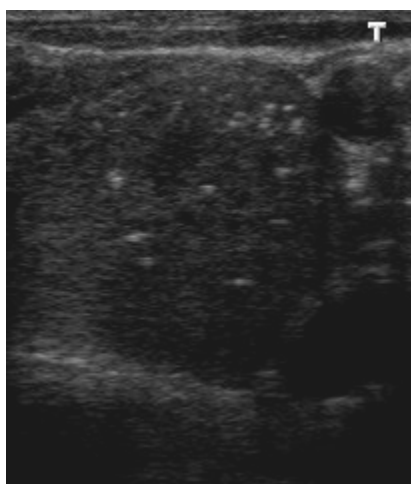
<sup>101</sup> Popli MB, Rastogi A, Bhalla P, Solanki Y. Utility of gray-scale ultrasound to differentiate benign from malignant thyroid nodules. *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(1):63-8.

<sup>102</sup> Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2007;27(3):847-60.

<sup>103</sup> Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2007;27(3):847-60.

Las calcificaciones toscas intranodulares, distróficas, representan necrosis, y pueden aparecer también en nódulos malignos<sup>104</sup>. Cuando se dan en un nódulo solitario, aumenta el grado de sospecha. Pueden coexistir con las microcalcificaciones de un carcinoma papilar, y son las más características del carcinoma medular.

Las calcificaciones periféricas, en "cáscara de huevo" y las calcificaciones tiroideas aisladas son típicamente benignas.



**Figura 1. 9.** Nódulo sólido con microcalcificaciones. Corresponde a un carcinoma papilar.

Para el estudio del **flujo** nodular se emplea la ecografía Doppler. La correlación del patrón de flujo con el grado de sospecha es ampliamente discutida. 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. No obstante, se trata de un hallazgo poco específico<sup>105</sup>.

---

<sup>104</sup> 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.

<sup>105</sup> 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.

En cuanto al **número**, 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.

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 PAAF, pero se ha demostrado que no es menos frecuente el cáncer en nódulos de tamaños inferiores, por lo que se infradiagnosticaría un número importante de casos. El tamaño mínimo para biopsiar un nódulo está en debate<sup>106</sup>.

Las características ecográficas de un nódulo son más útiles que su tamaño para predecir malignidad. De haber una neoplasia en un tiroides multinodular, este no será necesariamente el nódulo de mayor tamaño<sup>107, 108</sup>, lo cual no es tenido en cuenta por muchos médicos prescriptores de punciones, que solicitan al radiólogo "realizar punción del nódulo dominante". Ante un tiroides multinodular, si solo se estudia el nódulo más grande, muchas neoplasias quedarán sin diagnosticar. Se debe analizar las características ecográficas de cada uno de los nódulos y seleccionar los que deben ser puncionados atendiendo a estas, como se haría con un nódulo único.

También deben estudiarse los crecimientos difusos rápidos del tiroides, a fin de descartar carcinoma anaplásico, metástasis o linfoma.

### **1. 3. 2. Correlación histológica con la imagen ecográfica**

La ecografía no es capaz de determinar con seguridad si un nódulo es benigno o maligno. Existe una considerable superposición de hallazgos que ocasiona resultados discordantes en los distintos estudios publicados, así como

---

<sup>106</sup> Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist*. 2008;13(2):105-12.

<sup>107</sup> Frates et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(9):3411-3417.

<sup>108</sup> Kim DW, Park AW, Lee EJ, Choo HJ, Kim SH, Lee SH, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules smaller than 5 mm in the maximum diameter: assessment of efficacy and pathological findings. *Korean J Radiol*. 2009;10(5):435-40.



una falta de consenso universal en las guías de actuación principales<sup>109</sup>. No obstante, algunas características generales inclinan la balanza hacia una u otra sospecha.

#### Hallazgos ecográficos a favor de benignidad<sup>110</sup>:

- 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”.

#### Hallazgos ecográficos a favor de malignidad<sup>111, 112, 113</sup>:

- Totalmente sólido.
- Hipoecogénico.
- Microcalcificaciones.
- Margen irregular o microlobulado.
- Halo periférico hipoecogénico grueso.
- Vascularización intranodular irregular
- Diámetro anteroposterior > transversal (nódulo “más alto que ancho”).
- Adenopatías.

---

<sup>109</sup> 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.

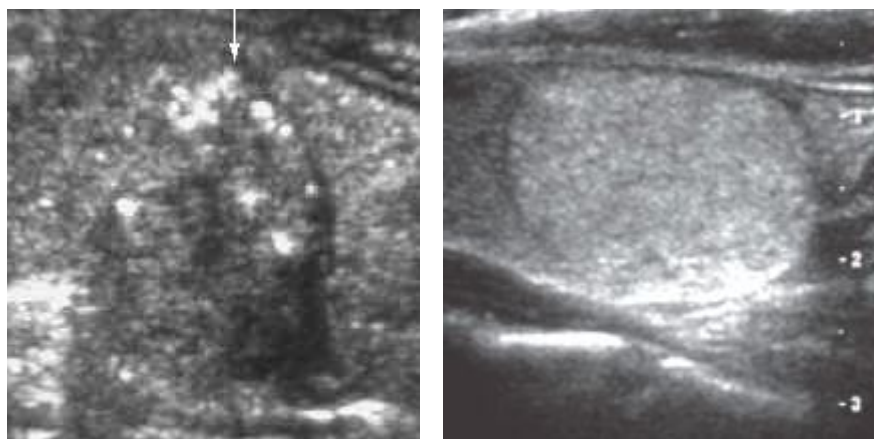
<sup>110</sup> Middleton W, Kurtz A, Hertzberg B. Cuello y tórax. En: Mosby. Ecografía. 2ª edición. Nueva York; 2004. p.244-277.

<sup>111</sup> Hambly N, Gonen M, Gerst SR, Li D, Jia X, Mironov S et al. Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standards. *AJR.* 2011; 196:655–660.

<sup>112</sup> 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.

<sup>113</sup> 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.

Numerosos estudios han tratado de definir las características ecográficas predictoras de malignidad, sin encontrar ninguna que posea tanto alta sensibilidad como alto valor predictivo positivo. Además, existe una marcada variabilidad interestudio en los parámetros estadísticos de cada hallazgo ecográfico. La característica aislada que ha mostrado mayor sensibilidad es la composición sólida, pero tiene bajo valor predictivo positivo, y el hallazgo con mayor valor predictivo positivo lo constituyen las microcalcificaciones, pero la sensibilidad es baja<sup>114</sup>. Sin embargo, la combinación de varias características ecográficas sí se asocia a un mayor riesgo: la concurrencia en un mismo nódulo de hipocogenicidad, bordes irregulares y microcalcificaciones posee una fuerte correlación con el carcinoma tiroideo bien diferenciado<sup>115</sup>.



**Figura 1. 10.** Nódulo hipocogénico con calcificaciones (izq.) y nódulo hiperecogénico de bordes definidos (dcha.)<sup>116</sup>.

Los nódulos quísticos puros (muy pocos comunes, menos de 1%), y los nódulos parcialmente quísticos (20%) tienen baja probabilidad de ser malignos (0,5% a 3%)<sup>117</sup>.

---

<sup>114</sup> Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q.* 2006;22(4):231-8.

<sup>115</sup> Lew JI, Solorzano CC. Use of ultrasound in the management of thyroid cancer. *Oncologist.* 2010;15(3):253-8.

<sup>116</sup> Horvath E, Majlis S, Franco C, Soto E, Niedmann J. ¿Existen nódulos coloides tiroideos que no requieren punción diagnóstica? *Rev Chil Radiol.* 2008; 14(1):5-10.

Aunque es mucho más frecuente, no solo las lesiones benignas presentan componente quístico. Se estima que alrededor de un 5% de los nódulos malignos son parcialmente quísticos, sobre todo el tipo papilar. Muy recientemente, algunos investigadores han sugerido que las características malignas de los nódulos tiroideos parcialmente quísticos podrían ser diferentes de las de los nódulos sólidos. Aunque está poco estudiado, parece que un margen mal definido, configuración excéntrica, hipoecogenicidad y microcalcificaciones dentro de componente sólido son los hallazgos que se asocian a malignidad en los nódulos parcialmente quísticos<sup>118, 119</sup>.

### **Características sospechosas de malignidad en adenopatías cervicales<sup>120,121</sup>:**

- Forma redondeada
- Gran tamaño
- Ausencia de hilio ecogénico
- Ecogenicidad heterogénea
- Componente quístico
- Calcificaciones

En el carcinoma papilar no es raro que las adenopatías contengan microcalcificaciones, similares a los del tumor primario, y necrosis quística. Los cambios quísticos en adenopatías cervicales pueden ser la manifestación inicial

---

<sup>117</sup> Pedroza Ballesteros A. Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura. Rev Colomb Cir 2008;23(2):100-111.

<sup>118</sup> 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.

<sup>119</sup> Park JM, Choi Y, Kwag HJ. Partially cystic thyroid nodules: ultrasound findings of malignancy. Korean J Radiol. 2012;13(5):530-5.

<sup>120</sup> Miseikyte-Kaubriene E, Trakymas M, Ulys A. Cystic lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Medicina (Kaunas). 2008;44(6):455-9.

<sup>121</sup> Cortázar García J, Quirós López R, Acebal Blanco MM. Papel del radiólogo en el manejo del nódulo tiroideo. Radiología. 2008; 50: 471-81.

de hasta un 15 % de carcinomas papilares de tiroides. Estas adenopatías deben puncionarse siempre, incluso en ausencia de hallazgos tiroideos sospechosos.

### **1. 3. 3. Aspecto ecográfico de los nódulos tiroideos más comunes**

#### **Hiperplasia nodular:**

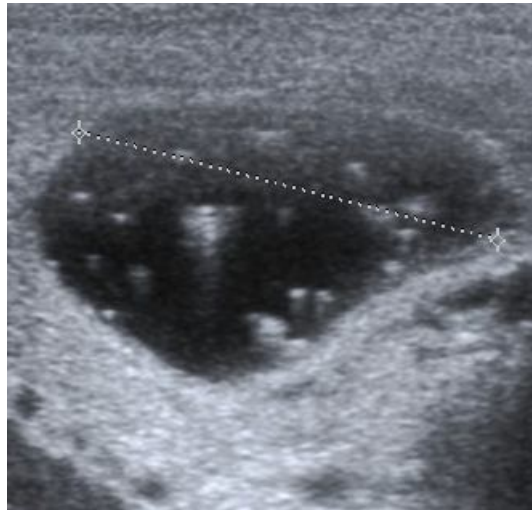
Representa la mayor parte de nódulos tiroideos. La mayoría son isoecogénicos respecto al parénquima sano que los rodea, debido a que sus células son idénticas a las de este. También pueden ser hipo o hiperecogénicos. Con mucha frecuencia tienen componente quístico, anecoico, que puede tener septos internos y nodos murales. Puede haber focos hiperecogénicos con artefacto “en cola de cometa”, debidos a coloide concentrado.

Al microscopio, los nódulos coloideos hiperplásicos pueden aparecer encapsulados o no, formados por macrófagos repletos de coloide, revestidos de epitelio plano. Los nódulos coloideos tienen en común la presencia de coloide, un concentrado de tiroglobulina PAS positivo.

La presencia de múltiples pequeños focos hiperecogénicos en un nódulo constituye un hallazgo común. La distinción entre ellos puede ser sutil. Cuando se trata de un fino punteado podría corresponder a microcalcificaciones, lo cual es un signo de sospecha. En cambio, cuando estos focos son más alargados, sin sombra acústica y en algunos casos con artefacto “en cola de cometa”, constituyen un signo de benignidad, muy frecuente en nódulos coloides. El artefacto es producido por reverberación. Se ha atribuido a material coloideo. Entre ambos aspectos clásicos existen otros focos hiperecogénicos más inespecíficos<sup>122</sup>.

---

<sup>122</sup> Beland MD, Kwon L, Delellis RA, Cronan JJ, Grant EG. Nonshadowing echogenic foci in thyroid nodules: are certain appearances enough to avoid thyroid biopsy? J Ultrasound Med. 2011;30(6):753-60.



**Figura 1. 11.** Nódulo quístico conteniendo focos hiperecogénicos con artefacto en “cola de cometa”. Se explican por los detritus de cristales contenidos en los macrofolículos, repletos de coloide. Corresponde a un nódulo coloideo hiperplásico.

Los nódulos coloideos de predominio quístico más grandes pueden tener un aspecto abigarrado, con tabiques y paredes gruesas, mamelonadas, con vascularización aumentada, que no significan malignidad, sino que se trata de tejido de granulación, inflamatorio.

### **Adenoma folicular:**

La distinción histológica entre el adenoma folicular y la hiperplasia folicular es a veces muy difícil. El adenoma folicular es una proliferación celular benigna encapsulada. A diferencia de las células del nódulo hiperplásico, las del adenoma son diferentes a las células tiroideas sanas. En el adenoma es más rara la degeneración quística, tan habitual en la hiperplasia<sup>123</sup>. A su vez, también hay un solapamiento en los hallazgos ecográficos entre ambas entidades, aunque es más frecuente que los nódulos hiperplásicos sean isoecogénicos y con importante componente quístico<sup>124</sup>.

---

<sup>123</sup> Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(7):984-8.

<sup>124</sup> Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? Acta Radiol. 2009;50(4):383-8.

El aspecto clásico del adenoma folicular es el de un nódulo sólido, homogéneo e hipoecogénico, bien delimitado y rodeado por un halo. El halo es un fino borde hipoecogénico que delimita el nódulo, se cree que representa la cápsula. El adenoma folicular y el carcinoma folicular solo pueden distinguirse en base a la invasión capsular y vascular, cosa que ni la ecografía ni la aspiración con aguja fina permiten, por lo que cuando la PAAF indica que se trata de una lesión folicular, se indica cirugía.

### **Carcinoma papilar:**

Es la neoplasia tiroidea más frecuente. Debuta con mayor frecuencia en mujeres de 30-50 años. Su principal vía de diseminación es linfática, aunque también puede producir metástasis hematógenas.

Es de origen epitelial, y en los estudios inmunohistoquímicos sus células se muestran positivas para tiroglobulina y factor tiroideo de transcripción.

Los cambios en el núcleo constituyen su principal característica citológica, así como la presencia de cuerpos de psamoma, estructuras con calcificaciones concéntricas procedentes de la degeneración celular<sup>125</sup>. Al tratarse de una neoplasia bien diferenciada, no es raro que las células conserven la capacidad de concentrar yodo, e incluso de sintetizar hormona tiroidea.

Son muy frecuentes las adenopatías cervicales asociadas al carcinoma papilar (30%), y constituyen el principal factor predictor de recurrencia tumoral<sup>126</sup>.

Tiene una evolución bastante favorable, con tasas de supervivencia a los 10 y 30 años del 99% y 95%, respectivamente<sup>127</sup>.

---

<sup>125</sup> Galano Stivens E, Cruz Elegia M. Neoplasmas de tiroides. Medisan. 2003;7(4):61-68.

<sup>126</sup> 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.

La incidencia de cáncer papilar está aumentada en los casos de tiroiditis de Hashimoto, probablemente por el estímulo sostenido de la TSH ante el hipotiroidismo<sup>128</sup>. Esta coexistencia mejora el pronóstico de la neoplasia<sup>129</sup>.

En niños y adolescentes el cáncer de tiroides es poco frecuente. Tiene una presentación más agresiva que en el adulto, y se suele diagnosticar en fases más avanzadas, incluso hay mayor tasa de recidiva, sin embargo, paradójicamente el pronóstico es mejor<sup>130</sup>. En este sector etario la neoplasia tiroidea más frecuente es el carcinoma papilar<sup>131</sup>.

Su aspecto característico es totalmente sólido y marcadamente hipoecogénico (77-89%). Los bordes suelen ser irregulares<sup>132</sup>, por infiltración del tejido adyacente (60-79%). Puede haber o no calcificaciones. Son frecuentes las microcalcificaciones por depósito de calcio en los cuerpos de psamoma. La marcada hipoecogenicidad característica del carcinoma papilar se debe a la fibrosis<sup>133</sup>.

Existe una variante quística del carcinoma papilar que es poco frecuente (6%)<sup>134</sup>. Cuando existe componente quístico en las neoplasias

---

<sup>127</sup> Hall FM. Are radiologists becoming the victims of their own success in identifying and biopsying poorly understood pre-malignant and in-situ lesions? *Radiology*. 2010;254 : 655–659.

<sup>128</sup> Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):429-37.

<sup>129</sup> Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):883-9.

<sup>130</sup> Dzepina D. Surgical and pathological characteristics of papillary thyroid cancer in children and adolescents. *Int J Pediatr*. 2012;2012:125389.

<sup>131</sup> Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer*. 2002;95(4):724-9.

<sup>132</sup> Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941-6.

<sup>133</sup> Jung SL, Jung CK, Kim SH, Kang BJ, Ahn KJ, Kim BS et al. Histopathologic findings related to the indeterminate or inadequate results of fine-needle aspiration biopsy and correlation with ultrasonographic findings in papillary thyroid carcinomas. *Korean J Radiol*. 2010;11(2):141-8.

<sup>134</sup> Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2003;22(10):1083-90.

malignas, este suele ser menos cuantioso que en los nódulos hiperplásicos. Además, suelen estar presentes otros signos de sospecha, como microcalcificaciones.

El carcinoma papilar de tiroides con frecuencia se asocia a alteraciones genéticas, siendo la más común la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> (en el aminoácido 600 del exón 15 del gen *BRAF* se produce la sustitución de valina por ácido glutámico). La presencia de esta mutación tiene implicaciones en ciertas decisiones preoperatorias, por lo que se han buscado indicadores ecográficos que distingan estos cánceres papilares con la mutación de aquellos que no la tienen, concluyendo que tienden a presentar un diámetro AP > transversal y que presentan calcificaciones con menor frecuencia que aquellos que no poseen la mutación, lo que indica un crecimiento más lento<sup>135</sup>.



**Figura 1. 12.** Aspecto clásico del carcinoma papilar: sólido, marcadamente hipoecogénico, con bordes mal definidos y, en este caso, con calcificaciones<sup>136</sup>.

---

<sup>135</sup> Hwang J et al. Papillary thyroid carcinoma with *BRAF*V600E mutation: sonographic prediction. *AJR* 2010; 194:425–430.

<sup>136</sup> Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology*. 2010;255(1):260-9.



### **Carcinoma folicular:**

La edad de presentación típica es 50-60 años, más frecuente en mujeres. Se asocia a déficit en la ingesta de yodo, y suele coexistir con bocio multinodular.

Su incidencia es mucho menor de lo que se estimó en un principio, debido a que se etiquetaron erróneamente como carcinomas foliculares muchos casos de carcinoma papilar en su variante folicular<sup>137</sup>. Es probable que su incidencia real sea menor del 5% de las neoplasias tiroideas, lejos de las cifras que se establecieron años atrás<sup>138</sup>. También puede haber contribuido a este descenso la profilaxis con yodo en la alimentación<sup>139</sup>.

Son más frecuentes las metástasis hematógenas que en el papilar, y tiene un pronóstico peor, con una supervivencia a los 10 años del 80%. Existe una variante oncocítica o de células de Hürthle, más agresiva.

La PAAF encuentra en esta entidad su mayor reto diagnóstico, por la inespecificidad de sus resultados.

Es una neoplasia epitelial con diferenciación folicular de sus células. Para un correcto diagnóstico hay que atender a la ausencia de hallazgos nucleares que sugieran características papilares, pues, sin un detallado estudio citológico, existe la posibilidad de confundir el carcinoma folicular con la variante folicular del carcinoma papilar.

El otro foco de confusión es la distinción entre adenoma y carcinoma foliculares. La característica que define a esta entidad como carcinoma es la

---

<sup>137</sup> 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.

<sup>138</sup> DeMay RM. Follicular lesions of the thyroid: W(h)ither follicular carcinoma? *Am J Clin Pathol*. 2000;114:681-686.

<sup>139</sup> Carpi A, Rossi G, Romani R, Di Coscio G, Nicolini A, Simoncini T et al. Are risk factors common to thyroid cancer and nodule? A forty years observational time-trend study. *PLoS One*. 2012;7(10):e47758.

invasión vascular o capsular. Este hallazgo solo se puede excluir cuando se dispone de la pieza completa, no ante una muestra citológica<sup>140</sup>.

Se ha estimado que solo el 2% de las citologías compatibles con carcinoma folicular son realmente malignas, una cifra similar al riesgo de malignidad de una PAAF con diagnóstico citológico de nódulo coloide.

Debido a que no existen criterios citológicos precisos para distinguir el adenoma folicular del carcinoma folicular y algunos nódulos de un bocio, la designación de *neoplasia folicular* se utiliza para indicar un grupo de proliferaciones caracterizadas por un patrón de crecimiento folicular con celularidad y cantidades de coloide variables.

En general, existe una relación inversa entre la cantidad de coloide y la probabilidad de que corresponda a una neoplasia folicular, y hay una relación directa entre la celularidad y la probabilidad de una neoplasia folicular. Este enfoque es muy útil en la separación de los nódulos coloides y neoplasias foliculares, aunque existe una considerable superposición<sup>141</sup>.

En el estudio ecográfico resulta indistinguible del adenoma folicular, aunque la falta de halo, la hipoecogenicidad y la ausencia de componente quístico favorecen el diagnóstico de malignidad<sup>142</sup>. Son excepcionales las calcificaciones y las adenopatías.

### **Tumores de células de Hürthle (tumores oncocíticos)**

Las células de Hürthle son células foliculares modificadas que originan lesiones más agresivas que las foliculares puras<sup>143</sup>. El adenoma y el

---

<sup>140</sup>Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. Mod Pathol. 2011;24 Suppl 2:S10-8.

<sup>141</sup>Layfield LJ, Wax T, Jones C. Cytologic distinction of goiterous nodules from morphologically normal thyroid: analyses of cytomorphologic features. Cancer. 2003 Aug 25; 99(4):217-22.

<sup>142</sup>Sillery J, Reading C, Charboneau JW, Henrichsen T, Hay I, Mandrekar J. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. Am. J. Roentgenol. 2010; 194: 44 - 54.

<sup>143</sup>Novelli JL, Brunás O, González García M, Sánchez A, Echeury M. Neoplasias de células de Hürthle: diagnóstico. Glánd Tir Paratir 2005; (14): 8-15.

carcinoma de células de Hürthle son las variantes oncocíticas respectivas del adenoma y el carcinoma foliculares.

Este grupo de lesiones (carcinoma oncocítico, adenoma oncocítico y nódulo adenomatoideo oncocítico como parte de un bocio multinodular) comparte características citológicas que hacen que la PAAF no pueda distinguirlos con total seguridad, lo que hace necesario el estudio histológico<sup>144</sup>.

El aspecto ecográfico del carcinoma oncocítico es similar al del carcinoma folicular, si bien, tiende a ser más heterogéneo y de mayor tamaño.

### **Carcinoma anaplásico:**

Es el menos común y el de peor pronóstico de todos los tumores tiroideos. Se presenta a edades más avanzadas, con un marcado predominio femenino.

En el momento del diagnóstico es frecuente que existan adenopatías y metástasis a distancia<sup>145</sup>.

Su incidencia parece estar disminuyendo, lo que podría atribuirse a su origen en neoplasias previamente bien diferenciadas, las cuales se están tratando de forma más precoz cada vez, lo que impediría su progresión a la forma anaplásica<sup>146</sup>.

### **Carcinoma medular:**

Procede de las células parafoliculares o células C productoras de calcitonina. El 75% son casos esporádicos y el resto, familiares, y se engloban

---

<sup>144</sup> Yang GC, Schreiner AM, Sun W. Can abundant colloid exclude oncocytic (Hürthle cell) carcinoma in thyroid fine needle aspiration? Cytohistological correlation of 127 oncocytic (Hürthle cell) lesions. *Cytopathology*. 2012 Jun 6.

<sup>145</sup> Oh EM, Lee KE, Kwon H, Kim EY, Bae DS, Youn YK. Analysis of patients with anaplastic thyroid cancer expected to have curative surgery. *J Korean Surg Soc*. 2012;83(3):123-9.

<sup>146</sup> Kapp DS, LiVolsi VA, Sanders MM. Anaplastic carcinoma following well-differentiated thyroid cancer: etiological considerations. *Yale J Biol Med*. 1982;55(5-6):521-8.

dentro del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN), asociado a la mutación del protooncogén RET<sup>147</sup>.

La forma de presentación habitual es como una masa cervical palpable. Tiende a manifestarse en la 5ª o 6ª décadas de vida, con ligera preponderancia femenina.

Su pronóstico es peor que los anteriores carcinomas, pues tienden a una extensión linfática y hematógena precoz, con adenopatías cervicales y metástasis en huesos, pulmones e hígado<sup>148</sup>. El nivel sérico de calcitonina sirve como marcador evolutivo<sup>149</sup>.

Su presentación ecográfica típica es una gran masa sólida hipoecogénica, irregular, y son frecuentes las calcificaciones (macro y microcalcificaciones)<sup>150</sup>. No es raro que exista invasión de estructuras adyacentes y metástasis a distancia<sup>151</sup>.

Los hallazgos ecográficos pueden superponerse a los encontrados en el carcinoma papilar<sup>152</sup>.

### **Linfoma tiroideo:**

Puede ser primario o secundario. El linfoma tiroideo primario es muy infrecuente, y se asocia a enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto (la tiroiditis de Hashimoto aumenta 50 veces el riesgo de linfoma

---

<sup>147</sup> Costante G, Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist*. 2011;16(1):49-52.

<sup>148</sup> Ma SH, Liu QJ, Zhang YC, Yang R. Alternative surgical strategies in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma: Long-term follow-up. *Oncol Lett*. 2011;2(5):975-980.

<sup>149</sup> Treglia G, Rufini V, Salvatori M, Giordano A, Giovanella L. PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *Int J Mol Imaging*. 2012;2012:324686.

<sup>150</sup> Cai S, Liu H, Li WB, Ouyang YS, Zhang B, Li P et al. Ultrasonographic features of medullary thyroid carcinoma and their diagnostic values. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(21):3074-8.

<sup>151</sup> Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M et al. Optimal surgical procedure for locally curative surgery in patients with anaplastic thyroid carcinoma: importance of preoperative ultrasonography. *Endocr J*. 2010;57(9):763-9.

<sup>152</sup> Lee S, Shin JH, Han BK, Ko EY. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1090-4.

tiroideo<sup>153</sup>. En muchas ocasiones la PAAF no permite distinguir una entidad de la otra). La mayoría de los linfomas primarios de tiroides son de células B, y se consideran MALT.

Su manifestación ecográfica habitual es una masa sólida de crecimiento rápido, que infiltra gran parte del tejido tiroideo.

### **Tiroiditis linfocitaria crónica:**

Es la tiroiditis más frecuente. Recibe la denominación de tiroiditis de Hashimoto cuando asocia bocio. Es una enfermedad autoinmune que debuta principalmente en mujeres de mediana edad.

Puede ser difusa o focal, en cuyo caso se manifiesta de forma nodular, entrando a formar parte del diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo.

La tiroiditis de Hashimoto produce un aumento del tamaño difuso del tiroides, con una hipoecogenicidad heterogénea, de aspecto micronodular<sup>154</sup>, <sup>155</sup>. Este hallazgo se da también en otros tipos de tiroiditis. Traduce la infiltración linfocitaria y la fibrosis, anunciando insuficiencia glandular. Las tiroiditis también pueden manifestarse de forma focal, como nódulos. Estos son, de forma característica, hiperecogénicos y mal definidos, aunque pueden mostrar calcificaciones y componente quístico<sup>156</sup>. Aunque con mucha menos frecuencia, el aspecto ecográfico del tiroides puede ser normal.

Hay un aumento de la incidencia de neoplasias malignas que asientan en estos tiroides, en concreto, carcinoma papilar y linfoma primario.

---

<sup>153</sup> 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.

<sup>154</sup> Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T et al. Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):208-15.

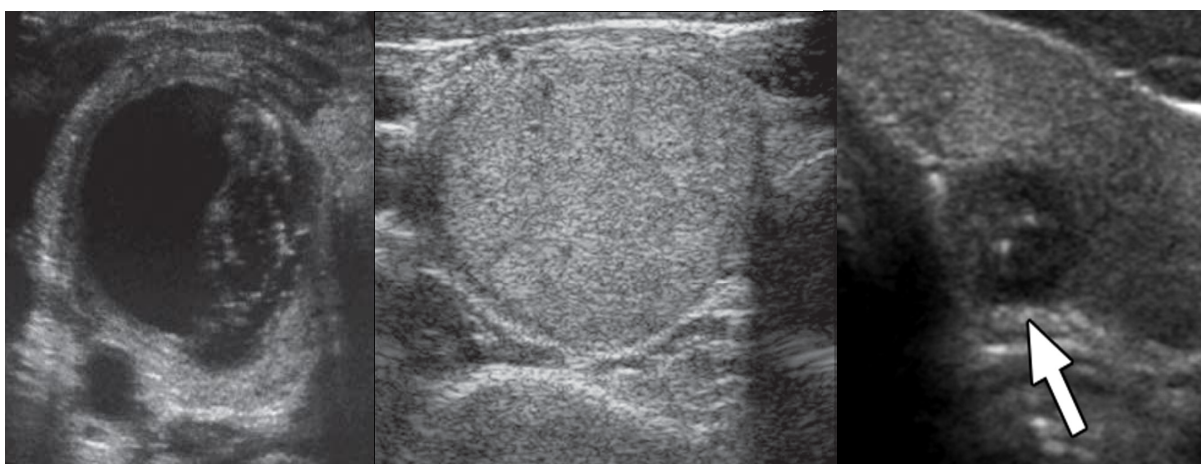
<sup>155</sup> Moon HJ, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY. Lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspiration biopsy of focal thyroid nodules: approach to management. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):345-9.

<sup>156</sup> Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL, Baloch ZW, Horii SC, Coleman BG et al. Sonographic appearance of focal thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(3):751-4.

Los nódulos malignos hallados en el seno de una tiroiditis de Hashimoto tienen características ecográficas similares a los encontrados en tiroides previamente sanos<sup>157</sup>.

### **Tiroiditis granulomatosa subaguda de DeQuervain:**

Entidad poco frecuente, suele manifestarse en mujeres de mediana edad tras una infección de vías respiratorias. En algunas ocasiones, puede aparecer como una masa<sup>158</sup>.



**Figura 1. 13.** Imágenes (de izquierda a derecha): Nódulo hiperplásico, carcinoma folicular<sup>159</sup> y carcinoma papilar<sup>160</sup>.

### **Teratoma tiroideo:**

Muy infrecuente<sup>161</sup>. La mayoría se da en niños y son benignos. En los adultos suelen ser malignos<sup>162</sup>

---

<sup>157</sup> Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T et al. Hashimoto thyroiditis: Part 2, sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):216-22.

<sup>158</sup> Huang C, Wang X. Subacute thyroiditis manifesting as a thyroid mass, vocal cord paralysis, and hypercalcemia. *Endocr Pract.* 2012;18(2):e17-20.

<sup>159</sup> Sillery J, Reading C, Charboneau JW, Henrichsen T, Hay I, Mandrekar J. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 44 - 54.

<sup>160</sup> Ji Soo Choi, Jinna Kim, Jin Young Kwak, Min Jung Kim, Hang Seok Chang, Eun-Kyung Kim. Preoperative Staging of Papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *Am. J. Roentgenol.*, 2009; 193: 871 - 878.

<sup>161</sup> Majhi U. Primary malignant teratoma of the thyroid in a child with nodal metastases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(2):234-6.

### **Metástasis en el tiroides:**

A pesar de tratarse de un órgano muy vascularizado, no son habituales las metástasis tiroideas, y, cuando aparecen, casi nunca constituyen el debut de la enfermedad.

Los tumores primarios que con más frecuencia metastatizan al tiroides son riñón, mama y pulmón<sup>163</sup>.

---

<sup>162</sup> Kim E, Bae TS, Kwon Y, Kim TH, Chung KW, Kim SW et al. Primary malignant teratoma with a primitive neuroectodermal tumor component in thyroid gland: a case report. *J Korean Med Sci.* 2007;22(3):568-71.

<sup>163</sup> Pasricha S, Gandhi JS, Mehta A, Gupta G. Isolated intrathyroidal metastasis revealing an occult lung adenocarcinoma. *J Cytol.* 2012;29(1):92-3.

## 1. 4. Guías para el manejo del nódulo tiroideo

Dada la alta prevalencia de nódulos tiroideos, es necesario realizar una selección de aquellos a los que se indica PAAF. Hasta el año 2006 la mayoría de las recomendaciones solo establecía el tamaño del nódulo como condición necesaria para someterlo a punción, sin considerar su aspecto ecográfico<sup>164</sup>.

Se han desarrollado múltiples estudios para identificar qué características predicen malignidad, encontrando asociación estadísticamente significativa con los hallazgos clásicos descritos en el apartado anterior. Sin embargo, ninguno de los parámetros es lo suficientemente sensible ni específico como para el diagnóstico, y las combinaciones de hallazgos presentan variabilidad interobservador y discordancia entre distintos centros<sup>165</sup>.

Puesto que no existe consenso total en cuanto a qué características ecográficas debe presentar un nódulo para indicar la punción del mismo, se han elaborado varias guías de uso internacional. No obstante, pese a que todas comparten unos criterios básicos, no se ha establecido una guía única por el momento.

Las principales guías internacionales para el manejo del nódulo tiroideo en el momento actual son las recomendaciones de la *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*.

---

<sup>164</sup> Luis R, Figuero A. Sistema de clasificación ecográfica para nódulos tiroideos. TIRADS. Rev Venez Endocrinol Metabol. 2010; 8(2):71.

<sup>165</sup> Hambly N, Gonen M, Gerst SR, Li D, Jia X, Mironov S et al. Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standards. AJR. 2011; 196:655-660.



### 1.4.1. Recomendaciones de la *American Thyroid Association (ATA)*<sup>166</sup>

Características ecográficas y clínicas que indican PAAF:

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

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  $\geq 1$ cm con microcalcificaciones, los nódulos sólidos hipoecoicos >1cm 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.

---

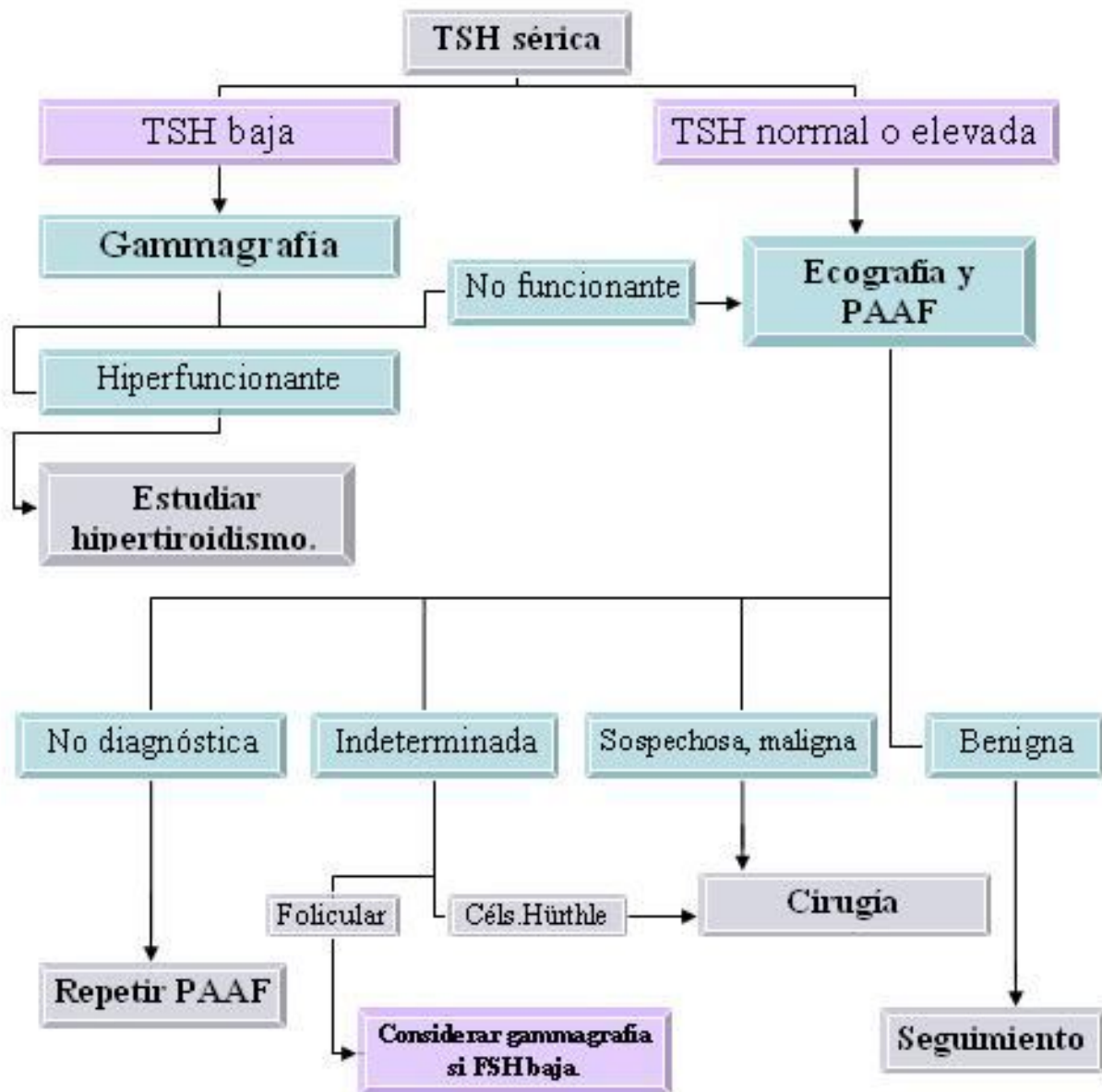
<sup>166</sup> Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.

Ante citología de neoplasia folicular puede ser útil la realización de una gammagrafía, especialmente si el nivel sérico de TSH es normal/bajo. El empleo de marcadores moleculares ante citología indeterminada está en estudio.

Ante un resultado benigno en la PAAF, se prescribe seguimiento ecográfico a los 6-18 meses posteriores. Se considera estabilidad del nódulo cuando no ha aumentado su volumen más del 50%, o el 20% en al menos dos dimensiones de un nódulo sólido o la parte sólida de un nódulo mixto. Si se da esta circunstancia, se pueden espaciar más los siguientes controles. Hay que señalar que los nódulos benignos también tienden a crecer con el tiempo, especialmente los de predominio sólido<sup>167</sup>, por lo que el aumento de tamaño no es un buen indicador de malignidad. Cuando la punción es no-diagnóstica, se recomienda repetir la PAAF.

---

<sup>167</sup> Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):315-8.



**Figura 1. 14. Algoritmo a seguir ante un nódulo tiroideo detectado por palpación o imagen.** Diagrama basado en la “Guía para el manejo del nódulo tiroideo” de la American Thyroid Association (ATA), 2009.

#### 1. 4. 2. Consenso de la *Society of Radiologists in Ultrasound*<sup>168</sup>

La *Society of Radiologists in Ultrasound* reunió en Washington DC a especialistas de distintas disciplinas para elaborar un consenso sobre qué nódulos tiroideos visualizados por ecografía debían ser sometidos a PAAF diagnóstica.

Teniendo en cuenta los estudios publicados que reflejan la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los distintos hallazgos ecográficos en los nódulos, establecieron la recomendación de realizar PAAF a aquellos que cumplan las siguientes características:

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

La guía de *la Society of Radiologists in Ultrasounds* no recomienda realizar PAAF a nódulos menores de un centímetro partiendo de la premisa de que el tratamiento quirúrgico del microcarcinoma no afecta a la supervivencia.

Estas son recomendaciones generales a aplicar en adultos con nódulos tiroideos visualizados por ecografía. No se trata de normas estrictas, y no se deben aplicar a pacientes que tengan criterios clínicos o físicos de alto riesgo para cáncer.

---

<sup>168</sup>Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q.* 2006;22(4):231-8.

### **1. 4. 3. Criterios de la *American Association of Clinical Endocrinologists*, *Associazione Medici Endocrinologi*, y *European Thyroid Association (AAACE / AME /ETA)*<sup>169</sup>**

La *American Association of Clinical Endocrinologists*, la *Associazione Medici Endocrinologi*, y la *European Thyroid Association*, en una guía común publicada en 2010 indican la realización de PAAF en los siguientes casos:

- 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 calientes visualizados por gammagrafía.

A pesar de compartir muchas similitudes, unas pocas diferencias relevantes están presentes en estas guías de práctica clínica. Las controversias reflejan la falta, observada en algunos casos, de consistencia de los resultados. Esto es probablemente debido a la disponibilidad variable de los recursos técnicos y habilidades profesionales, además de la distinta prevalencia

---

<sup>169</sup> Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L et al. AAACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(5 Suppl):1-50.

geográfica de la patología tiroidea. Por lo tanto, no deben entenderse con rigidez, sino con carácter de recomendaciones<sup>170</sup>.

#### 1. 4. 4. Otros estudios

En los últimos años se están realizando pequeños estudios independientes con clasificaciones propias para indicar o no PAAF. Destaca, por su referencia en la literatura, el estudio de E. Kim, en el que se distribuye una muestra de nódulos en 5 categorías, definidas por el número de características sospechosas que posee cada nódulo. Los criterios de malignidad que emplea Kim son: marcada hipoeogenicidad, márgenes irregulares o microlobulados, microcalcificaciones y diámetro anteroposterior/diámetro transversal > 1<sup>171</sup>.

Kim comparó sus resultados con los que habría obtenido aplicando a esos mismos nódulos los criterios de dos de las guías principales (la *Society of Radiologists in Ultrasound* y la *American Association of Clinical Endocrinologists*), obteniendo los siguientes resultados<sup>172</sup> (tabla 1. 4):

Guía	Nódulos recomendados para biopsia (%)	Carcinomas no diagnosticados (%)
Kim	36,3	7,3
Society of Radiologists in Ultrasound	43,8	64,5
American Association of Clinical Endocrinologists	25,6	20,8

Comparando las tres guías, la propuesta por la American Association of Clinical Endocrinologists comportaría una reducción del número de nódulos a

<sup>170</sup> Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):493-505.

<sup>171</sup> Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol.* 2002;178(3):687-91.

<sup>172</sup> Ahn S, Kim E, Kang D et al, Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *AJR* 2010; 194:31-37.

puncionar superior a las otras dos guías, mientras que con los criterios de Kim el número de tumores no diagnosticados sería el menor.

Existen otros muchos estudios de diseño parecido, valorando características aisladas de los nódulos, como márgenes, vascularización, etc. En su mayoría, están limitados por el pequeño tamaño de las muestras y la variabilidad interobservador<sup>173</sup>.

## **1. 5. Patrones ecográficos y riesgo de malignidad.**

Como se puede observar, hasta la fecha se han desarrollado numerosos sistemas para distinguir los nódulos tiroideos benignos de los malignos mediante estudios de imagen. Las detalladas guías de las principales sociedades científicas establecen qué características ecográficas aisladas son estadísticamente significativas para que un nódulo sea benigno y cuáles hacen probable que sea maligno. Como ninguna característica ecográfica aislada presenta suficientes sensibilidad y especificidad, algunos trabajos gradúan el riesgo de malignidad en función del número de características sospechosas presentes en el nódulo.

En los últimos años se ha desarrollado el concepto de “patrones ecográficos”. ¿Qué es un patrón ecográfico? Se trata de un modelo, una apariencia que se repite en un porcentaje de nódulos tiroideos, y que asocia un determinado diagnóstico histológico con cierta frecuencia. En estas clasificaciones no se tienen en cuenta las características ecográficas de un nódulo de forma aislada, sino que se considera la imagen global del nódulo y se asemeja a uno de los modelos posibles.

Desde el año 2005 se han establecido varias clasificaciones basadas en patrones, debido a que la mayoría de nódulos se manifiestan con un reducido número de aspectos morfológicos en el estudio ecográfico.

---

<sup>173</sup> Vinayak S, Sande JA. Avoiding unnecessary fine-needle aspiration cytology by accurately predicting the benign nature of thyroid nodules using ultrasound. J Clin Imaging Sci. 2012;2:23.

Se analizan los tres trabajos principales sobre clasificaciones basadas en patrones, dirigidos por los siguientes autores:

- Reading.
- Bonavita.
- Horvath.

### **1. 5. 1. Estudio de Reading<sup>174, 175</sup>**

En el año 2005, Reading estableció 8 formas de presentación (patrones) que solían repetirse en los nódulos tiroideos. Más de la mitad de nódulos podría asignarse a una de estas categorías que denominó "clásicas", aunque no todos.

Los patrones 1, 2 y 3 de esta clasificación representan los probablemente malignos, y los patrones 4-8, los probablemente benignos. Para los nódulos asignados a este segundo grupo no recomienda más estudios, a menos que se produzca algún cambio en el seguimiento clínico rutinario.

**PATRONES QUE HABITUALMENTE NECESITAN PAAF:**

#### **Patrón clásico n° 1:**

Nódulo sólido hipoecoico con microcalcificaciones.

La mayoría de los carcinomas papilares son hipoecoicos. No obstante, muchos nódulos benignos también lo son. La presencia adicional de microcalcificaciones es altamente específica de malignidad. Los carcinomas también pueden presentar calcificaciones groseras, aunque son menos específicas que las microcalcificaciones.

---

<sup>174</sup> Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005;21(3):157-65.

<sup>175</sup> Ciales Vera SA, Iñiguez Rodríguez MR, Burgos Zuleta JL, Sosa Lozano LA. Patrones clásicos de los nódulos tiroideos; estrategia diagnóstica ¿benignos vs. malignos? *An Radiol Mex.* 2008;2:141-145.





**Figura 1. 15.** Carcinoma papilar\* .

**Patrón clásico n° 2:**

Nódulo sólido hipoecoico con calcificaciones groseras.

Este aspecto es frecuente en el carcinoma medular y en el papilar. Casi todos los carcinomas medulares son hipoecoicos, y suelen tener bordes bien delimitados. En ellos, las calcificaciones groseras son centrales con mayor frecuencia que en los papilares.



**Figura 1. 16.** Carcinoma medular.

**Patrón clásico n° 3:**

Nódulo ovalado, sólido, homogéneo (hiper, iso, hipoecoico o mixto), con un halo hipoecogénico fino. Puede tener pequeños componentes quísticos.

---

\* Todas las imágenes de este apartado proceden del artículo: Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005;21(3):157-65.

Este patrón indica neoplasia folicular (benigna: adenoma / maligna: carcinoma) con alta probabilidad. La mayoría (85%) son adenomas. No se puede distinguir si son benignos o malignos mediante ecografía, ni siquiera por PAAF o BAG. Solo la exéresis del nódulo permite tal distinción, en base a si existe o no invasión capsular o vascular.

Además, algunos nódulos hiperplásicos del bocio simulan esta entidad.

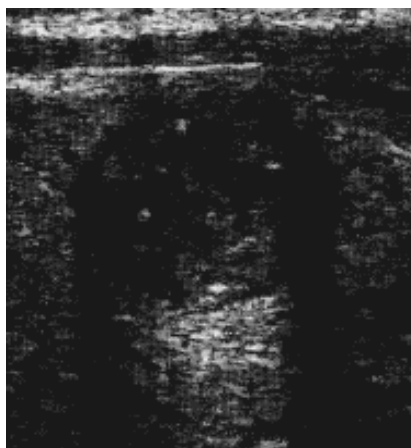


**Figura 1. 17.** Neoplasia folicular.

#### **Patrón clásico n° 4:**

Presencia de sombra acústica en los bordes de una lesión sólida.

La suele producir el carcinoma papilar, debido al artefacto que causa el tejido fibroso de predominio periférico que suele poseer.



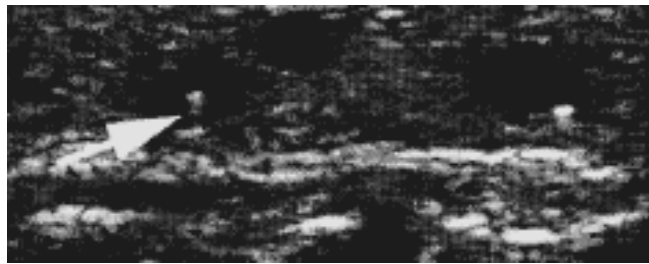
**Figura 1. 18.** Carcinoma papilar clásico.

PATRONES QUE HABITUALMENTE NO NECESITAN PAAF:

**Patrón clásico n° 5:**

Pequeños nódulos quísticos sin o con focos ecogénicos en su interior, que producen artefactos en “cola de cometa”.

Posiblemente, estos quistes representan folículos dilatados.

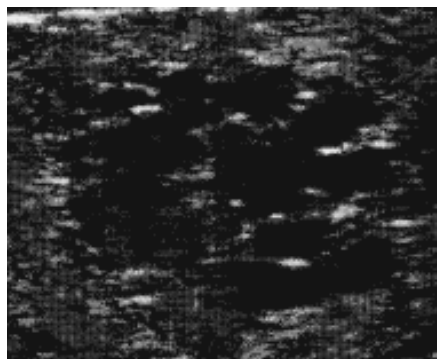


**Figura 1. 19.** Nódulos quísticos con focos hiperecogénicos que originan artefactos en “cola de cometa”.

**Patrón clásico n° 6:**

Nódulo que contiene múltiples espacios quísticos separados por finos septos, con forma de panal.

Sugiere fuertemente un nódulo hiperplásico.



**Figura 1. 20.** Nódulo con múltiples espacios quísticos. Aspecto de panal o de esponja.

**Patrón clásico n° 7:**

Nódulo predominantemente quístico.

Sugere de nódulo hiperplásico. Sin embargo, una parte de los cánceres papilares presenta componentes quísticos, habitualmente muy pequeños, y estos componentes solo fueron de tamaño significativo en el 2,5% de los casos de esta serie.

Incluso en estos casos en los que podrían solaparse las apariencias benigna y maligna, suele haber otros signos de sospecha, como microcalcificaciones, que orientarían hacia un cáncer.



**Figura 1. 21.** Nódulo mixto con predominio quístico.

#### **Patrón clásico nº 8:**

Tiroides agrandado de forma simétrica, con incontables pequeños nódulos hipoecoicos en ambos lóbulos.

Casi con seguridad indican tiroiditis de Hashimoto. El diagnóstico se confirma preferiblemente con serología (anticuerpos anti-Tg y anti-TPO), antes que con PAAF.



**Figura 1. 22.** Bocio con numerosos nódulos hipoecogénicos.

**Tabla 1. 5.** Cuadro-resumen de los patrones de Reading:

<b>PATRONES QUE HABITUALMENTE REQUIEREN PAAF</b>	
<b>Patrón clásico nº 1</b>	Sólido, hipoecogénico, con pequeños focos hiperecogénicos. Típico del carcinoma papilar.
<b>Patrón clásico nº 2</b>	Sólido, hipoecogénico, con calcificaciones groseras. Se ve en los carcinomas medular y papilar.
<b>Patrón clásico nº 3</b>	Sólido, ovalado, homogéneo, con una delgada cápsula. Neoplasia folicular (benigna o maligna).
<b>Patrón clásico nº 4</b>	Sombra desde el borde de una lesión sólida. Es sospechoso.
<b>PATRONES QUE HABITUALMENTE NO REQUIEREN PAAF</b>	
<b>Patrón clásico nº 5</b>	Quistes pequeños. Muy sugestivos de hiperplasia nodular.
<b>Patrón clásico nº 6</b>	Nódulo que contiene múltiples espacios quísticos ("esponja"). Muy sugestivo de hiperplasia nodular.
<b>Patrón clásico nº 7</b>	Nódulo grande predominantemente quístico. Muy sugestivo de hiperplasia. La variante quística del c. papilar suele tener un componente quístico pequeño.
<b>Patrón clásico nº 8</b>	Innumerables focos hipoecoicos en ambos lóbulos. Casi con seguridad, tiroiditis de Hashimoto.

### 1. 5. 2. Estudio de Bonavita<sup>176, 177</sup>

Algunas características ecográficas de un nódulo tomadas de forma aislada no ofrecen especificidad ni sensibilidad elevadas a la hora de determinar la probabilidad de que se trate de una lesión benigna o maligna. Sin embargo, varias características tienen un valor predictivo negativo estadísticamente significativo, la ausencia de las cuales es común en la patología benigna (calcificación, halo, hipo e isoecogenicidad, e hipervascularidad periférica).

En este estudio se obtuvieron los siguientes valores estadísticos, para la identificación de nódulos benignos ( $p < 0,05$ ) (tabla 1. 6):

<sup>176</sup> Bonavita J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? AJR. 2009; 193:207–213.

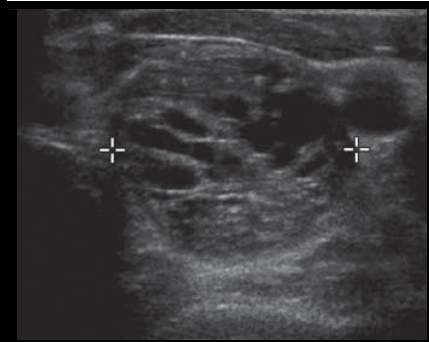
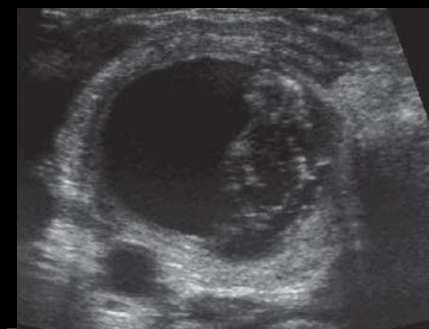
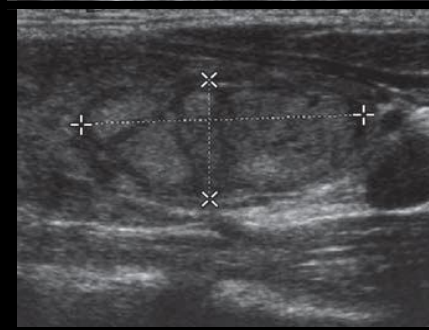

<sup>177</sup> Bonavita JA. Sonographic patterns of benign thyroid nodules. AJR Am J Roentgenol. 2012;198(1):102-3.

<b>Hallazgo ecográfico</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>Valor pred. +</b>	<b>Valor pred. -</b>
Borde bien definido	62,5	61,7	12,4	95
Sin calcificaciones	25	93,3	24,4	93,5
Ausencia de halo	32	75,9	10,5	92,8
Hiperecogénico	100	8,9	8,7	100
No hipoecogénico	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
No anillo vascular	22,5	92,2	20	93,2
Clasificación 1-4	100	65,9	20,3	100

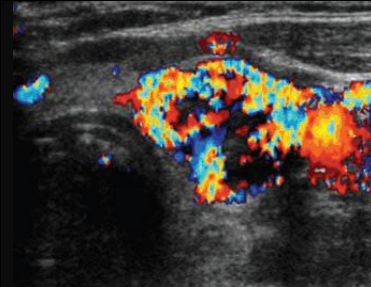
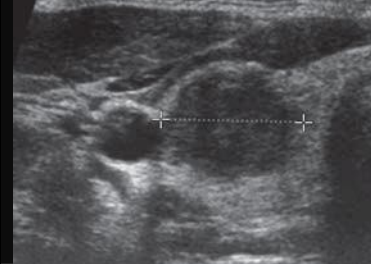
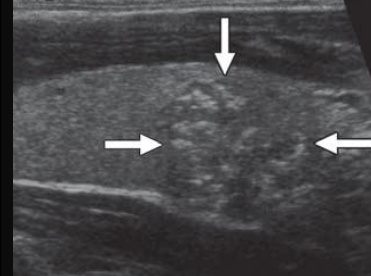
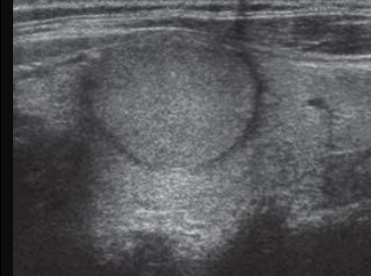
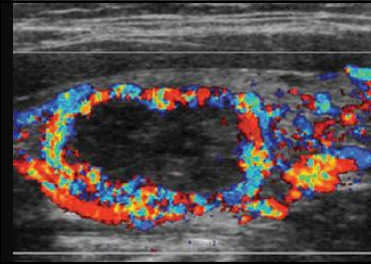

En el estudio de John A. Bonavita y colaboradores, realizado en Nueva York y publicado en 2008 por la *American Journal of Radiology* (AJR), se buscaron los indicadores ecográficos predictivos de benignidad en los nódulos tiroideos, describiendo conjuntos de hallazgos llamados patrones, en lugar de evaluar los hallazgos de forma individual. Así, se describieron 10 patrones ecográficos, 4 de los cuales permiten evitar realizar biopsia con un 100% de especificidad para nódulos benignos.

Atendiendo a estas directrices se podría haber evitado el 61 % de las biopsias en este estudio.

Estos cuatro patrones, que no requieren PAAE, son (tabla 1. 7):

	<p style="text-align: center;"><b>Nódulo esponjiforme</b></p> <p><b>Tipo 1.</b></p> <p>Es el patrón más común. Tiene pequeños quistes lineales en su interior, lo que le confiere un aspecto parecido a una esponja empapada. Es avascular o isovascular con el resto del tiroides. Característico de los nódulos coloides.</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Nódulo quístico</b></p> <p><b>Tipo 2.</b></p> <p>Si visualmente se suprime el componente quístico, lo que queda tiene patrón esponjiforme. Todos los nódulos que siguen este patrón son coloides.</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Nódulo tipo "jirafa"</b></p> <p><b>Tipo 3.</b></p> <p>Áreas hiperecogénicas rodeadas por finas líneas hipoeecogénicas. Característico de la tiroiditis de Hashimoto.</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Nódulo hiperecogénico o "caballero blanco"</b></p> <p><b>Tipo 4.</b></p> <p>Nódulo hiperecogénico en el seno de la tiroiditis de Hashimoto. En otro contexto no es claramente benigno, sino indeterminado.</p>

En los otros 6 patrones la variabilidad histológica es mucho mayor, y se recomienda realizar punción (tabla 1. 8):

	<p><b>Nódulo muy vascularizado, "luz roja"</b></p> <p><b>Tipo 5.</b> (En este caso, se trata de un adenoma).</p>
	<p><b>Nódulo hipoecogénico</b></p> <p><b>Tipo 6.</b> (En este caso, un carcinoma papilar).</p>
	<p><b>Nódulo isoecogénico sin halo</b></p> <p><b>Tipo 7.</b> (En este caso, fue un carcinoma papilar).</p>
	<p><b>Nódulo isoecogénico con halo</b></p> <p><b>Tipo 8.</b> (En este caso, bocio nodular).</p>
	<p><b>Nódulo con anillo hipervascular periférico "anillo de fuego"</b></p> <p><b>Tipo 9.</b> (En este caso, nódulo hiperplásico).</p>
	<p><b>Patrones mixtos. Otros.</b></p> <p><b>Tipo 10.</b> (En este caso, fue un nódulo coloideo).</p>



Los autores señalan que las diferencias en sus recomendaciones respecto a las de la ATA son que no necesitaría PAAF una lesión hiperecogénica si se presenta en el contexto de una tiroiditis de Hashimoto o un quiste que tenga un coágulo avascular coloide, y que el tamaño de una lesión esponjiforme no es importante.

La conclusión del estudio de Bonavita es que se debe asignar a cada nódulo un patrón morfológico obtenido por ecografía, y si este corresponde a uno de los cuatro primeros, evitar la punción.

Virmani y Hammond aplicaron los preceptos de Bonavita a su muestra, obteniendo un 100% de especificidad para benignidad. Sin embargo, el número de punciones evitadas resultó mucho menor (14%)<sup>178</sup>, probablemente por una mala interpretación de algunos conceptos de la clasificación<sup>179</sup>.

Algún otro trabajo ha tratado de reproducir el estudio aplicando pequeñas muestras la clasificación de Bonavita, como el de Wu y Liu. Estos autores refieren solapamiento en los patrones malignos<sup>180</sup>.

### **1. 5. 3. Estudio de Horvath<sup>181</sup>**

A grandes rasgos, los nódulos tiroideos se pueden clasificar en coloideos, foliculares y malignos. Los nódulos coloideos son, con diferencia, las lesiones más frecuentes del tiroides. Pueden simular todo tipo de nódulos, incluso lesiones de estirpe folicular y neoplasias. No obstante, el 67 % tiene un aspecto típico, que se asocian con cáncer en menos de un 2%, por lo que puede realizarse su seguimiento.

---

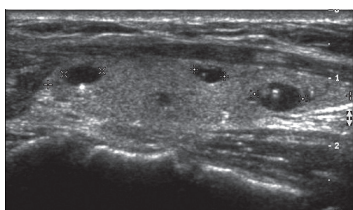
<sup>178</sup>Virmani V, Hammond I. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(4):891-5.

<sup>179</sup>Bonavita JA. Sonographic patterns of benign thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(1):102-3.

<sup>180</sup>Wu S, Liu G. Recognition of specific morphologic patterns for identifying benign thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(4):353.

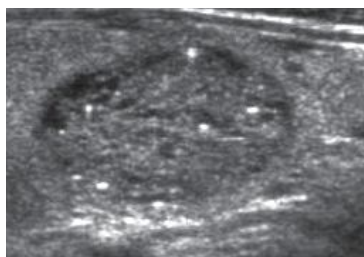
<sup>181</sup>Horvath E, Majlis S, Franco C, Soto E, Niedmann J. ¿Existen nódulos coloideos tiroideos que no requieren punción diagnóstica? *Rev Chil Radiol.* 2008; 14(1):5-10.

En 2008, el equipo de Eleonora Horvath examinó las apariencias ecográficas posibles de los nódulos coloideos, a fin de perfilar ante qué hallazgos será posible evitar la PAAF. Definió cinco patrones característicos. Los patrones 1, 2 y 3 corresponden a las formas de presentación habituales de los nódulos coloideos, el patrón tipo 4 representa el aspecto clásico de las neoplasias foliculares, y el tipo 5 es el patrón maligno (tabla 1.9):



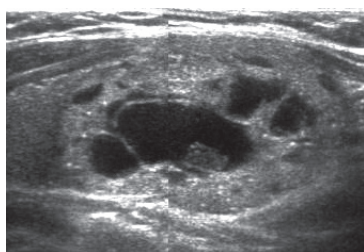
**Patrón coloide tipo 1:**

Lesión quística con puntos hiperecogénicos. Generalmente mide entre 1 y 15 mm. Corresponde a un macrofoliculo. Malignidad: 0%.



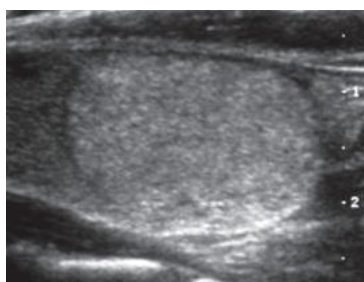
**Patrón coloide tipo 2:**

Nódulo ovalado mixto, con aspecto de "rejilla", con numerosos puntos hiperecogénicos. Hipervascularizado. Malignidad: 0%.



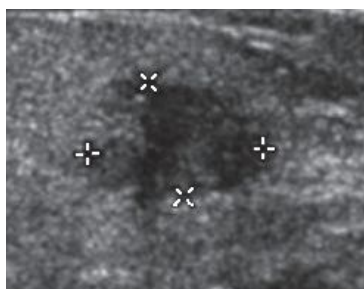
**Patrón coloide tipo 3:**

Mixto, de márgenes imprecisos, sin cápsula o esta es incompleta. La porción sólida es isoecogénica con el tiroides sano, y está vascularizada. Tabiques y paredes gruesos. Puntos hiperecogénicos. Malignidad: 1,5 %.



**Patrón de neoplasias foliculares:**

Nódulo sólido, a veces mixto, iso, hiper o hipoeecogénico. Siempre con cápsula. Con o sin calcificaciones. Vascularización periférica y ramas intranodulares. Malignidad: 10 %.



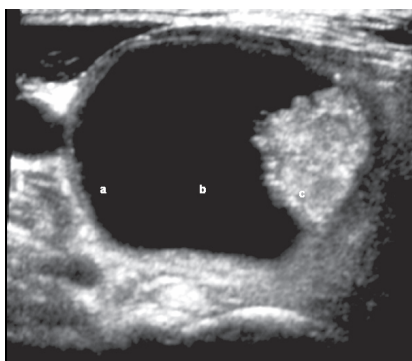
**Patrón maligno:**

Lesión hipoeecogénica, de bordes mal definidos, con o sin calcificaciones. Malignidad: 65 %.

En este estudio, los patrones más observados fueron, con diferencia, el patrón coloideo tipo 3 (64,8 %), y el patrón neoplásico (27,3 %). La suma de los nódulos que presentaron los otros dos patrones coloideos solo supuso un 2,4%, y los nódulos que mostraron patrón maligno, el 5,5 %.

De este trabajo puede extraerse una importante conclusión: donde se decide la mayor parte de casos es en los nódulos con patrón coloide tipo 3, puesto que son los más comunes y en los que además hay mayor solapamiento entre benignos y malignos. Los otros cuatro patrones plantean menor conflicto, pues el patrón neoplásico sugiere estirpe folicular, con lo que ni la ecografía ni la punción permiten distinguir benignidad ni malignidad, los patrones coloideos tipos 1 y 2 son claramente reconocibles, así como los de patrón tipo 5, maligno.

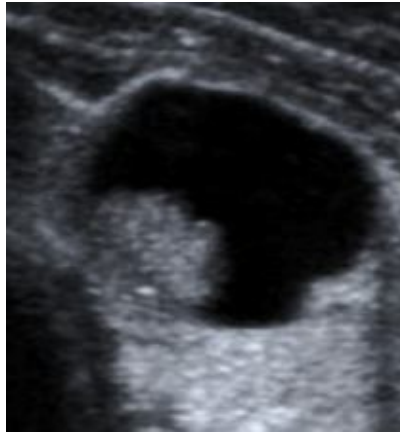
Al analizar los escasos falsos negativos (<2%) que aparecieron en este estudio, se observó que seguían el patrón coloideo tipo 3, y correspondían a la infrecuente variante quística del cáncer papilar.



**Figura 1. 23.** Patrón coloideo tipo 3: falso negativo (la excepción). Se trató de un carcinoma papilar quístico<sup>182</sup>.

---

<sup>182</sup> Horvath E, Majlis S, Franco C, Soto E, Niedmann J. ¿Existen nódulos coloideos tiroideos que no requieren punción diagnóstica? Rev Chil Radiol. 2008; 14(1):5-10.



**Figura 1. 24.** En cambio, este caso, tan similar en imagen al anterior, correspondió a hiperplasia nodular (archivo del Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares).

#### 1. 5. 4. Sistema TIRADS (E, Horvath et al)<sup>183</sup>

El American College of Radiology desarrolló el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) para estandarizar los informes que reflejan los hallazgos obtenidos en las técnicas de imagen empleadas en el estudio de la mama (mamografía, ecografía y resonancia magnética), estableciendo una clasificación de los mismos acorde con la probabilidad de que esos hallazgos indiquen malignidad, y determinando su manejo clínico. Este procedimiento está mundialmente aceptado.

#### Clasificación BI-RADS en ecografía<sup>184</sup> (tabla 1. 10):

Clase	Hallazgos	Probable malignidad	Seguimiento
<b>O</b>	Estudio incompleto	-	Estudio adicional
<b>I</b>	Ecografía negativa	0%	Rutinario
<b>II</b>	Benigno	0%	Rutinario
<b>III</b>	Probablemente benigno	<2%	Control periódico
<b>IV</b>	Sospechoso	2-95%	Biopsia
<b>V</b>	Altamente sospechoso	>95%	Biopsia
<b>VI</b>	Malignidad confirmada	100%	Tratamiento

Emulando el sistema BI-RADS, en el año 2009 Horvath diseñó una adaptación para los hallazgos tiroideos, que llamó TIRADS.

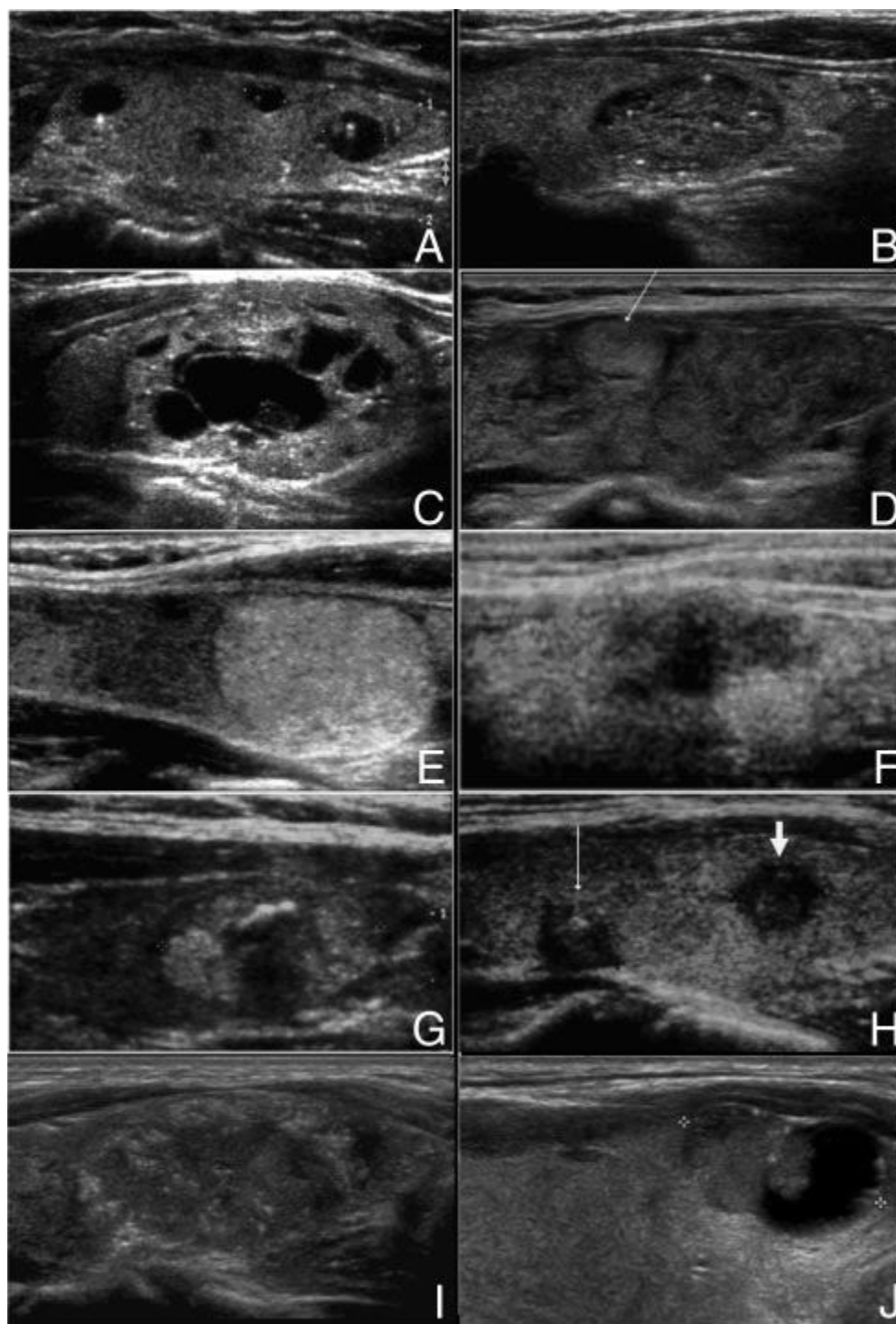
El uso sistemático de esta clasificación no está aceptado universalmente, como el BI-RADS, sino que se encuentra en fase de prueba en algunos centros. Probablemente, la diferencia entre ambos sistemas radique en que los hallazgos benignos y malignos se solapan menos en el estudio de la mama que en el del tiroides.

#### Patrones ecográficos

<sup>183</sup> 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.

<sup>184</sup> American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®). 4ªed. 2003.

Completando el estudio del año anterior, este equipo redefine 10 patrones ecográficos:



**Figura 1. 25.** Patrones ecográficos de Horvath<sup>185</sup>.

<sup>185</sup> 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.

A: **Patrón coloide tipo 1:** Múltiples quistes coloides típicos: anecoicos con puntos hiperecogénicos.

B: **Patrón coloide tipo 2:** No encapsulado, mixto, con puntos hiperecogénicos, esponjiforme.

C: **Patrón coloide tipo 3:** No encapsulado, mixto, isoecogénico, con puntos hiperecogénicos.

D: **Patrón de tiroiditis de Hashimoto:** Pseudonódulos en una glándula heterogénea de bordes lobulados.

E: **Patrón neoplásico simple:** Nódulo hiperecogénico, con una fina cápsula.

F: **Patrón tipo tiroiditis de De Quervain:** Hipoecogénico con bordes mal definidos, sin calcificaciones. Este patrón puede darse tanto en tiroiditis subagudas como en carcinomas.

G: **Patrón sospechoso de neoplasia:** Nódulo heterogéneo con cápsula gruesa y calcificación grosera.

H: **Patrón maligno A:** Sólido, hipoecogénico, no encapsulado, con bordes irregulares, sin y con calcificaciones.

I: **Patrón maligno B:** Sólido, isoecoico, no encapsulado, con bordes mal definidos y múltiples microcalcificaciones periféricas.

J: **Patrón maligno C:** Mixto, isoecoico, no encapsulado, hipervascularizado, con calcificaciones, sin puntos hiperecogénicos.

#### El sistema TIRADS (tabla 1. 11):

Clase	Hallazgos	Probable malignidad	Seguimiento
<b>I</b>	Tiroides normal	0%	Nada
<b>II</b>	Benigno	0%	Nada
<b>III</b>	Probablemente benigno	<5%	Control periódico
<b>IV</b>	Sospechoso	5-80%	Biopsia
<b>V</b>	Probablemente maligno	>80%	Biopsia
<b>VI</b>	Malignidad confirmada	100%	-

**Patrones ecográficos, riesgo de malignidad y categorías  
TIRADS (tabla 1. 12):**

<b>Patrón ecográfico</b>	<b>Descripción</b>	<b>Riesgo de malignidad</b>	<b>Categoría TIRADS</b>
<b>Coloide tipo 1</b>	Anecoico, con puntos hiperecogénicos; no vascularizado.	0%	<b>TIRADS 2:</b> Hallazgos benignos.
<b>Coloide tipo 2</b>	No encapsulado, mixto, con puntos hiperecogénicos, vascularizado, esponjiforme.		
<b>Coloide tipo 3</b>	No encapsulado, mixto con porción sólida, isoecogénico, con puntos hiperecogénicos, vascularizado.		
<b>Pseudonódulo (en la t. de Hashimoto)</b>	<i>En la tiroiditis de Hashimoto:</i> hiper, iso o hipoecoico, parcialmente encapsulado con vascularización periférica.	< 5%	<b>TIRADS 3:</b> Probablemente benigno.
<b>Neoplásico simple</b>	Nódulo hiper, iso o hipoecogénico, sólido o mixto, con una fina cápsula.	5-10%	<b>TIRADS 4A:</b> Indeterminado.
<b>De Quervain</b>	Hipoecogénico con bordes mal definidos, sin calcificaciones.		
<b>Sospechoso</b>	Hiper, iso o hipoecogénico, hipervascularizado, con una cápsula gruesa, con calcificaciones (groseras o finas).		
<b>Patrón maligno A</b>	Hipoecogénico, no encapsulado, con forma y bordes irregulares, vasos penetrantes, sin o con calcificaciones.	10-80%	<b>TIRADS 4B:</b> Sospechoso.
<b>Patrón maligno B</b>	Iso o hipoecoico, no encapsulado, hipervascularizado, con múltiples microcalcificaciones periféricas.	>80%	<b>TIRADS 5:</b> Probablemente maligno.
<b>-Patrón maligno C -Cáncer confirmado por biopsia.</b>	No encapsulado, isoecoico, mixto, hipervascularizado, sin o con calcificaciones, sin puntos hiperecogénicos.	100%	<b>TIRADS 6:</b> Maligno.



Siguiendo este sistema, el estudio concluyó que se podría haber evitado un 34 % de punciones.

El equipo de Horvath fue el primero en acuñar y desarrollar el término "TIRADS". Posteriormente, el investigador Kwak<sup>186</sup> encontró que el sistema adolecía de excesiva complejidad, y no permitía incluir todos los nódulos. En 2011 elaboró un nuevo TIRADS con 5 categorías, en lugar de las 10 del sistema de Horvath. Estas nuevas categorías se definen a partir de 5 parámetros ecográficos independientes (componente interno, ecogenicidad, márgenes, calcificaciones y forma), similares a los empleados por la AACE. Se consideran individualmente sospechosos una marcada hipoecogenicidad, los márgenes microlobulados o irregulares, las microcalcificaciones y un diámetro anteroposterior superior al transversal. El sistema de clasificación se basa en que el grado de sospecha aumenta paralelamente al número de características sospechosas que concurren en un nódulo. Así, los resultados de este estudio mostraron que era maligno el 1,7% de los que no tenían características ecográficas sospechosas, el 3,3% de nódulos con una sola característica, el 9,2% de los que tenían dos, 44% de los que tenían tres, 72% de los que tenían cuatro y 87,5% de los que tenían cinco.

---

<sup>186</sup> 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.

## 2. Justificación e hipótesis de trabajo

El principal objetivo del estudio del nódulo tiroideo es descartar malignidad. La elevada prevalencia de nódulos tiroideos en la población general y el hecho de que solo un pequeño porcentaje de estos nódulos sean malignos hace necesario establecer algún sistema de cribado para evitar puncionarlos todos.

Como se ha expuesto en este trabajo, en la última década se ha despertado un gran interés por elaborar un sistema que permita distinguir los nódulos tiroideos benignos de los malignos mediante estudios de imagen. Numerosos estudios han establecido qué características ecográficas independientes son estadísticamente significativas para benignidad y para malignidad. Se ha concluido que ninguna característica ecográfica aislada presenta simultáneamente unos valores adecuados de sensibilidad y especificidad. Algunos trabajos gradúan el riesgo de malignidad en función del número de características sospechosas presentes en el nódulo. En los últimos años se están desarrollando clasificaciones basadas en patrones ecográficos. Un patrón, más que la suma de características aisladas, es un modelo. Así, en la descripción semiológica, ya no se define un nódulo, por ejemplo, como "parcialmente quístico", o como "sólido con microcalcificaciones", sino que aparecen nuevos conceptos como el *patrón esponjiforme*. No obstante, este enfoque es muy reciente, y se está empezando a desarrollar en estudios aislados y con muestras relativamente pequeñas. Persisten controversias en las directrices de las guías de práctica clínica y en los nuevos estudios, y no se ha establecido un protocolo común de actuación.

En el entorno laboral en el que se ha desarrollado este trabajo no existe, en el momento de su realización, ningún protocolo para elegir qué nódulos puncionar y cuáles no. La forma de proceder es la siguiente: se remiten para

punción mediante guía ecográfica todos los nódulos tiroideos visualizados por técnicas de imagen y aquellos palpables en los que no se ha podido realizar una punción satisfactoria por palpación. El especialista clínico (endocrinólogo o internista) decide a qué nódulos se ha de practicar PAAF y remite la petición al Servicio de Radiodiagnóstico, donde el **radiólogo** se limita a puncionar el nódulo señalado, lo cual llama la atención, tratándose de criterios ecográficos los que, principalmente, determinan su riesgo de malignidad. Salvo los casos en los que hay una indicación clínica, el paciente es remitido para PAAF a causa de un informe elaborado por un radiólogo, en el que se suele aportar una información somera del nódulo. Esta casi siempre hace referencia al tamaño del nódulo, o el del más grande, si es multinodular. Sobre sus características de composición, ecogenicidad, bordes, etc, son muy escasos los informes de los archivos que las mencionan, y más infrecuente aún es que el informe concluya con una valoración del grado de sospecha en función de los hallazgos descritos.

Este trabajo pretende diseñar un nuevo algoritmo para el cribado ecográfico de nódulos tiroideos, con la premisa de que sea fácilmente aplicable por radiólogos no especializados en tiroides y que no requiera apenas entrenamiento, sin menoscabo de la seguridad diagnóstica por omisión de PAAF en nódulos neoplásicos.

**Primera consideración.** Este trabajo de investigación estableció como punto de partida las clasificaciones basadas en patrones de Reading, Bonavita y Horvath. La primera decisión fue tomar en cuenta solo los patrones benignos que han descrito estos autores. Una característica de gran trascendencia en estas tres clasificaciones es que el valor predictivo es muy alto (próximo al 100%) cuando un nódulo se puede clasificar según alguno de los patrones benignos, lo cual permite obviar la PAAF con seguridad. En cambio, el resto de patrones, los que no son claramente benignos, resultan muy inespecíficos, y su diagnóstico histológico se correlaciona poco con la imagen ecográfica. Aunque dentro de este grupo la mayoría serán histológicamente benignos, por prevalencia, no hay en la actualidad ningún dato que permita

rechazar la punción con confianza, con lo cual, no pueden descartarse. Por esto, en vez de puncionar lo sospechoso, se trata de dejar de puncionar lo no-sospechoso. Afortunadamente, se puede constatar que los estudios reflejan que existe un importante porcentaje de nódulos que sigue alguno de los patrones benignos, con lo que es esperable poder evitar la PAAF en un número significativo de nódulos.

**Segunda consideración.** Una vez focalizada la atención en los patrones con bajo riesgo de malignidad, se examinaron las características de cada uno de ellos. Se observó que, aunque con distinto nombre en cada una de las clasificaciones, los distintos tipos de patrones benignos son similares en las tres:

**Patrones benignos de la clasificación de Reading:**

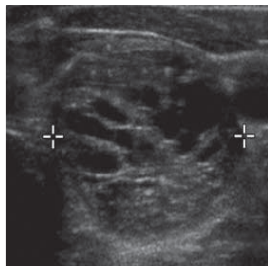
Como se señaló en la sección anterior, Reading estableció 8 patrones. Los patrones 5-8 representan los nódulos probablemente benignos. Para los nódulos asignados a este grupo no recomienda más estudios, a menos que se produzca algún cambio en el seguimiento clínico rutinario (tabla 2. 1):

<b>PATRONES QUE HABITUALMENTE NO REQUIEREN PAAF</b>	
<b>Patrón clásico n° 5</b>	Quistes pequeños. Muy sugestivos de hiperplasia nodular.
<b>Patrón clásico n° 6</b>	Espongiforme. Muy sugestivo de hiperplasia nodular.
<b>Patrón clásico n° 7</b>	Nódulo grande predominantemente quístico. Muy sugestivo de hiperplasia nodular.
<b>Patrón clásico n° 8</b>	Innumerables focos hipoecoicos en ambos lóbulos. Casi con seguridad, tiroiditis de Hashimoto.

**Patrones benignos de la clasificación de Bonavita:**

En su estudio, este autor describió 10 patrones ecográficos, y refiere que en 4 de ellos se puede evitar realizar biopsia con un 100% de especificidad

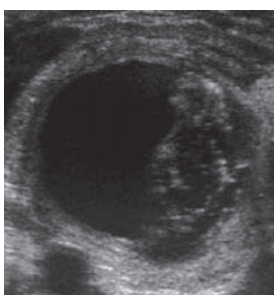
para nódulos benignos. En los otros 6 patrones la variabilidad histológica es mucho mayor, y se recomienda realizar punción (tabla 2. 2):



### **Nódulo esponjiforme**

#### **Tipo 1.**

Tiene pequeños quistes lineales en su interior.  
Característico de los nódulos coloides.



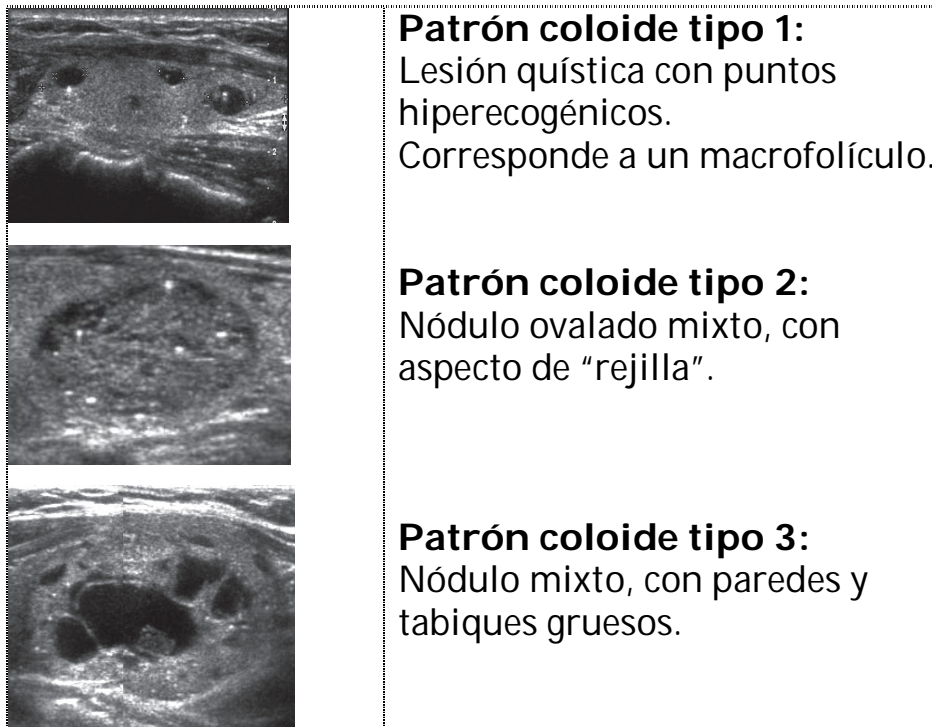
### **Nódulo quístico**

#### **Tipo 2.**

Todos los nódulos que siguen este patrón  
son coloides.

Se excluyen el patrón tipo "jirafa" y el "caballero blanco" de la tiroiditis de Hashimoto, que, al ser sólidos y menos frecuentes, supondrían una fuente de confusión que nos alejaría del objetivo.

**Patrones benignos de la clasificación de Horvath (tabla 2. 3):**

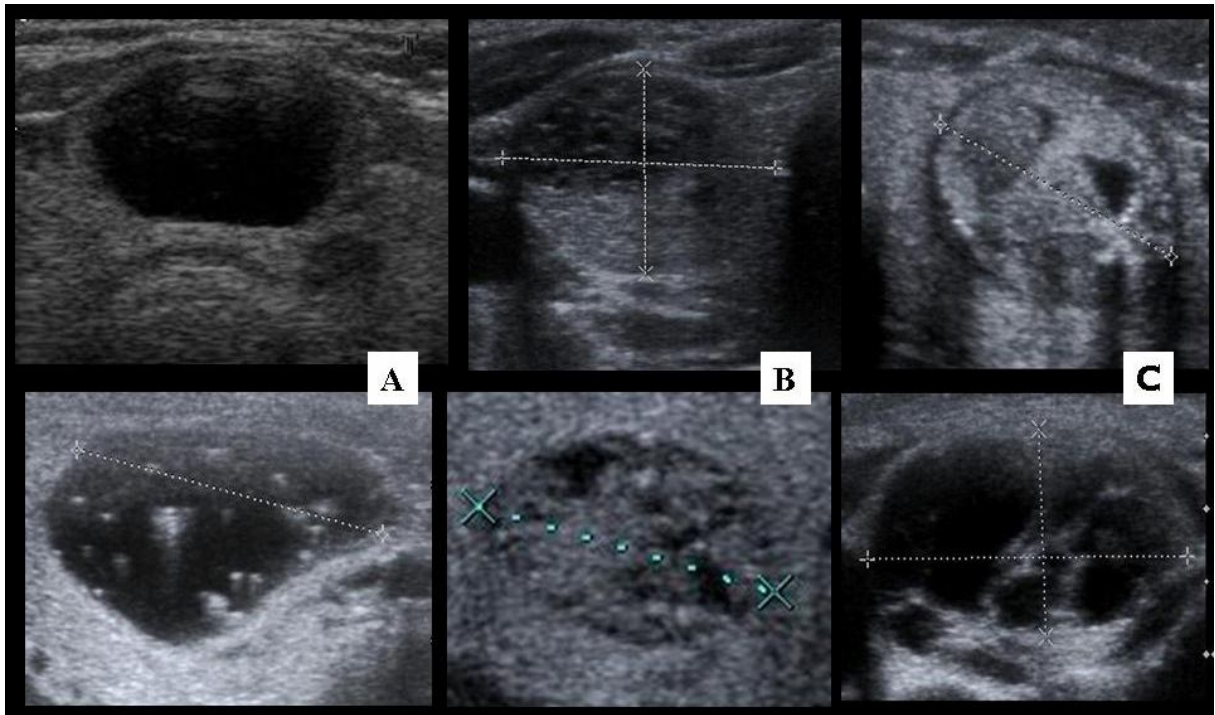


Objetivamente, aunque con distinto nombre, son iguales entre sí: los patrones 1 y 3 de Horvath se englobarían en el tipo quístico de Bonavita y patrones 5 y 7 de Reading, respectivamente, y el patrón 2 es idéntico al esponjiforme y al patrón 6 de Reading.

Memorizar y aplicar estos modelos para evitar puncionar nódulos ya habría simplificado notablemente el trabajo. Sin embargo, se pretende diseñar un sistema de cribado aún más simple, a fin de que cualquier radiólogo, con independencia de su grado de experiencia en patología tiroidea, pueda cribar nódulos.

¿Qué tienen en común los nódulos de los patrones benignos (tipos 1 y 2 de Bonavita y tipos 1, 2 y 3 de Horvath?): **COMPONENTE QUÍSTICO + BORDE BIEN DEFINIDO.**

¿Sería posible, aplicando solo ambos requisitos, aproximar los resultados a los trabajos citados en cuanto a biopsias evitadas y seguridad diagnóstica?



**Figura 2.1.** La columna de la izquierda ilustra dos nódulos quísticos (patrón 1 de Horvath, 5 de Reading y de 2 Bonavita), la columna central, dos nódulos en “rejilla” o “panal” (patrón 2 de Horvath, 6 de Reading y 1 de Bonavita), y la columna de la derecha, dos nódulos mixtos (patrón 3 de Horvath, 7 de Reading y de 2 Bonavita). Como se puede ver, distintos nombres para los mismos aspectos ecográficos. Imágenes del hospital Príncipe de Asturias.

# 3. Objetivos

## 3. 1. General

Evaluar un sistema dicotómico de cribado de nódulos tiroideos, consistente en interpretar como probablemente benignos aquellos nódulos que cumplan el criterio ecográfico de “componente quístico y borde bien definido”.

## 3. 2. Específicos

1. Determinar cuántos nódulos de la muestra cumplen el criterio ecográfico de benignidad, estimando en cuántos nódulos se podría haber obviado la punción y con qué seguridad diagnóstica.

2. Aplicar a la misma muestra la clasificación de Horvath para analizar su distribución por patrones.

3. Correlacionar los hallazgos ecográficos con los diagnósticos histopatológicos.



# 4. Material y métodos

## 4. 1. Material

### 4. 1. 1. Equipos

#### **Ecógrafo Toshiba Nemio**<sup>187</sup>:

Utilizado para la realización de ecografías y punciones guiadas en los hospitales Clínico San Carlos y Príncipe de Asturias.

- Se trata de un equipo de gama media.
- Dispone de modos M y 2D, así como de herramientas para Doppler.
- Tiene un monitor de 15 pulgadas.
- Dispone de programas con los parámetros de imagen preconfigurados para los distintos tipos de exploración.
- Las imágenes obtenidas se pueden almacenar y exportar en formato digital.
- Posee 3 puertos para sondas y conexión a la red.

Para adquirir las imágenes de este estudio se empleó una sonda lineal PLM-703AT (6-11 MHz).

Se empleó un programa de parámetros preconfigurados específico para el estudio del tiroides.

#### **Ecógrafo Siemens ACUSON Sequoia 512**<sup>188</sup>:

Utilizado para la realización de ecografías y punciones guiadas en el Hospital Príncipe de Asturias.

---

<sup>187</sup> Cardiovascular sales [Internet]. Los Angeles; c2013 [cited 2013 Feb 10]. Available from: [http://equipoultrasonido.com/toshiba\\_nemio\\_usado.html](http://equipoultrasonido.com/toshiba_nemio_usado.html).

<sup>188</sup> Acuson Sequoia 512 Ultrasound System Advancing the science of ultrasound [Internet]. USA; c2013 [cited 2013 Feb 10]. Available from: [http://www.sequoiaultrasound.com/pdf/sequoiaultrasound.com/Sequoia\\_512\\_Brochure.pdf](http://www.sequoiaultrasound.com/pdf/sequoiaultrasound.com/Sequoia_512_Brochure.pdf).

- Dispone de modos M, 2D y 3D, así como de herramientas para Doppler.
- Tiene un monitor de 19 pulgadas.
- Dispone de programas con los parámetros de imagen preconfigurados para los distintos tipos de exploración.
- Las imágenes obtenidas se pueden almacenar y exportar en formato digital.

Para adquirir las imágenes de este estudio se empleó una sonda lineal 15L8w (8-15 MHz).

Se empleó un programa específico para tiroides.

#### **Ecógrafo Siemens ACUSON Antares<sup>189</sup>:**

Utilizado para la realización de ecografías y punciones guiadas en el Hospital Príncipe de Asturias.

- Este equipo es de gama media-alta.
- Dispone de modos M y 2D, así como de herramientas para Doppler y para elastografía (eSieTouch).
- Tiene un monitor de 19 pulgadas.
- También dispone de programas preconfigurados para los distintos tipos de exploración.
- Las imágenes obtenidas se pueden almacenar y exportar en formato digital.
- Cuenta con 3 puertos para sondas y conexión a la red.

Para adquirir las imágenes de este estudio se empleó una sonda lineal VF10-5 (5 – 10 MHz). Se empleó un programa específico para tiroides.

---

<sup>189</sup> Acuson Antares System [Internet]. USA; c2013 [cited 2013 Feb 10]. Available from: <http://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/ProductDisplay?catalogId=-1&catTree=12805&langId=-1&productId=147540&storeId=10001>.



**Figura 4. 1.** Ecógrafo Siemens Acuson Antares\*.

La ecografía es la técnica que consigue una imagen anatómica mediante el cálculo de la distancia entre un transductor o sonda que emite un pulso de ultrasonidos y una superficie reflectora, la cual devuelve un eco de ese pulso. Se basa en el efecto piezoeléctrico, que es la propiedad que poseen algunos materiales para emitir electricidad al ser deformados, y viceversa. Los transductores transforman un tipo de energía en otro.

La corriente eléctrica estimula el material y se forma la onda acústica. A su vez, la onda reflejada vuelve al transductor y es convertida en señal eléctrica. La frecuencia de la onda de ultrasonidos está determinada por el grosor del material piezoeléctrico y la velocidad del sonido en atravesarlo.

Los antiguos transductores mecánicos, con un solo elemento piezoeléctrico, han dado paso a los actuales transductores electrónicos, con

---

\* Imagen de la empresa Kpi. <http://www.equipo-ultrasonido.com/ecografo-siemens-antares.html>.

múltiples elementos piezoeléctricos diminutos que se disponen formando una matriz. Se trata de cristales de diversas cerámicas sintéticas que constituyen material piezoeléctrico.

Para el estudio del tiroides se emplean transductores lineales de alta frecuencia, que presentan una elevada resolución en el campo cercano y un amplio campo de visión superficial. En ellos, unos elementos piezoeléctricos rectangulares se disponen en forma lineal. La imagen se obtiene transmitiendo y recibiendo secuencialmente y de forma alternativa en grupos de elementos, empezando por uno de los extremos de la sonda. Se forma una imagen rectangular<sup>190</sup>.



**Figura 4. 2.** Transductor lineal Siemens, modelo VF10-5.

#### **4. 1. 2. Muestra**

Se ha tomado como muestra para su análisis retrospectivo las imágenes ecográficas almacenadas en el archivo digital (PACS) de nódulos tiroideos

---

<sup>190</sup> Talegón Meléndez A, Molina Chacón JF. Imagen por ecografía. En: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A. Radiología Esencial. 1ª Edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2010. p. 35 – 47.

remitidos al Servicio de Radiodiagnóstico para la realización de PAAF guiada por ecografía.

La muestra total se ha obtenido en dos centros: Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares) y Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

#### **4. 1. 2. 1. Pacientes**

En total, se incluyeron en el estudio las imágenes ecográficas de 966 nódulos, pertenecientes a 815 pacientes de Alcalá de Henares y Madrid.

La muestra fue obtenida en dos bloques (muestra 1 y muestra 2) en sendos centros hospitalarios, del modo que se detalla en el siguiente epígrafe.

#### **4. 1. 2. 2. Muestra 1: Hospital Universitario Príncipe de Asturias, de Alcalá de Henares**

Es un hospital de segundo nivel asistencial ubicado en la localidad de Alcalá de Henares, perteneciente a la antigua área sanitaria 3 de la Comunidad de Madrid. Es el centro de referencia de atención especializada de los municipios de Alcalá de Henares, Anchuelo, Camarma de Esteruelas, Corpa, Meco, Pezuela de las Torres, Santorcaz, Los Santos de la Humosa, Torres de la Alameda, Valdeavero, Valverde de Alcalá y Villalbilla. Presta asistencia sanitaria a 242.281 personas y cuenta con 600 camas de hospitalización<sup>191</sup>.

Se tomó como muestra inicial los 1113 nódulos remitidos para PAAF guiada por ecografía al Servicio de Radiodiagnóstico durante los años 2008, 2009 y 2010.

---

<sup>191</sup> Hospital Universitario Príncipe de Asturias [Internet]. Alcalá de Henares; c2012 [cited 2012 Dec 3]. Available from: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=HospitalPrincipeAsturias/Page/HPPE\\_home&c=Page&site=HospitalPrincipeAsturias](http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=HospitalPrincipeAsturias/Page/HPPE_home&c=Page&site=HospitalPrincipeAsturias).

4. 1. 2. 2. 1. *Criterios de inclusión:*

En el estudio se incluyeron todos aquellos **nódulos con punción-aspiración satisfactoria para valoración citológica.**

4. 1. 2. 2. 2. *Criterios de exclusión:*

1- **Nódulos a los que no se les pudo realizar la punción,** mayoritariamente por criterios radiológicos (tamaño de la lesión demasiado pequeño, falsas imágenes nodulares, estabilidad de la lesión desde hace años o acceso difícil). A un pequeño porcentaje no se realizó PAAF por causas relativas a los pacientes, como toma de anticoagulantes.

2- **Nódulos a los que se les realizó punción pero el material obtenido no fue diagnóstico** (celularidad insuficiente, frotis hemorrágico, etc).

De los **1113** nódulos citados para punción en el Servicio de Radiodiagnóstico del hospital durante los años 2008, 2009 y 2010 (tabla 4. 1):

<b>Casos excluidos</b>	<b>247</b>
Citados pero no biopsiados	
Nódulos demasiado pequeños	65
No se identifican nódulos	35
Otros*	37
Muestra no válida	110
<b>Casos incluidos</b>	<b>866</b>
Hiperplasia nodular	782
Carcinomas	32
Proliferación folicular	25
Tiroiditis linfocitaria	25
Tiroiditis granulomatosa	2
<b>TOTAL</b>	<b><u>1113</u></b>

\* Otros motivos de exclusión de la muestra (37 nódulos):

- ~ Criterios ecográficos:
  - Estabilidad respecto a estudios anteriores: 14
  - Era una falsa imagen: 3
  - Nódulo no accesible: 6
  - No se sabe cuál es el nódulo hipocaptante: 1
- ~ Criterios debidos al paciente:
  - Toma anticoagulantes o antiagregantes: 3
  - Negativa a la punción: 4
- ~ No consta el motivo: 6

Finalmente, fueron aceptados en el estudio 866 nódulos de esta muestra.

#### **4. 1. 2. 3. Muestra 2: Hospital Clínico San Carlos, de Madrid**

Se trata de un hospital de tercer nivel asistencial, de referencia para el área sanitaria 7 de la Comunidad de Madrid. Atiende a los distritos madrileños Centro, Chamberí y Latina, con una población estimada de 430.000 personas. Dispone de 1193 camas de hospitalización<sup>192</sup>.

##### *4. 1. 2. 3. 1. Muestreo:*

Esta muestra se obtuvo durante la estancia profesional de la autora en este centro, cuando ya se encontraba avanzada la recogida de casos para el estudio.

Se seleccionaron los 100 primeros nódulos puncionados en el año 2011 que dispusieran de muestra citológica satisfactoria.

#### **4. 1. 3. Sistemas de información**

---

<sup>192</sup> Hospital Clínico San Carlos [Internet]. Madrid; c2012 [cited 2012 Dec 10]. Available from: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?language=es&pagename=HospitalClinicoSanCarlos/Page/HCLN\\_home](http://www.madrid.org/cs/Satellite?language=es&pagename=HospitalClinicoSanCarlos/Page/HCLN_home).

Los sistemas de información hospitalarios (HIS) resultan insuficientes para gestionar toda la información de los pacientes en el departamento de radiodiagnóstico, por lo que se ha desarrollado el sistema de información radiológico (RIS), que se integra con un archivo de imágenes (PACS) en el sistema RIS/PACS, desde el que se gestiona todo el proceso radiológico.

- **PACS** (Picture Archive and Communication System).

Se trata de un archivo electrónico en el que se pueden almacenar y consultar las pruebas de imagen en formato digital, disponible para los radiólogos a través de una intranet.

Sus componentes principales son: un archivo a corto plazo (STS), un archivo a largo plazo (LTA), un servidor de almacenamiento DICOM, una base de datos y un servidor de base de datos (ISU).

- **RIS / HIS** (Radiology Information System / Hospital Information System).

Este sistema contiene la información demográfica de los pacientes, a cada uno de los cuales se le asigna una identificación única.

Gestiona las citas de las agendas, así como las peticiones de pruebas diagnósticas y las interconsultas.

También constituye un portal clínico donde se registra la información de las distintas especialidades médicas, con las exploraciones y análisis efectuados a cada paciente.

El sistema RIS/PACS debe su eficacia a su rapidez al transmitir información, la compatibilidad entre ambos sistemas, la estabilidad del servidor, la accesibilidad desde las estaciones de trabajo, la amplia capacidad de almacenamiento, la garantía de confidencialidad (ha de cumplir el nivel 3 de seguridad de la Ley de Protección de Datos) y al hecho de que se trate de un



sistema global y único, en el que se pueden almacenar imágenes de diversas pruebas y especialidades, con el único requisito de que se trate de imágenes DICOM o de otro formato que se hayan dicomizado.

El **formato DICOM** (Digital Imaging and Communication in Medicine) es el estándar para la comunicación de imágenes. Incluye la definición de un formato de fichero y de un protocolo de comunicación de red.

Los datos sanitarios se transmiten mediante el estándar **HL7** (Health Level Seven). Con este formato se transmiten datos demográficos, gestión de citas e informes clínicos<sup>193</sup>.

#### **4. 1. 4. Herramientas estadísticas**

- Hoja de cálculo **Microsoft Excel®**.

Permite crear tablas y representarlas en gráficos a partir de bases de datos tabulados.

- **Epidat® (versión 3.1)**.

Aplicación informática de libre distribución para el tratamiento estadístico de datos tabulados dirigido a epidemiólogos y otros profesionales de la salud. Fue creada por la Dirección General de Salud Pública de la Xunta de Galicia <sup>194</sup>.

- **Meta-Disc®**.

Herramienta específica para el meta-análisis de pruebas diagnósticas. Se trata de un software de libre distribución, desarrollado por el equipo de la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal, de Madrid<sup>195</sup>.

---

<sup>193</sup> Donoso Bach L, Martínez Serrano C. Sistemas de información en radiología. En: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A. Radiología Esencial. 1ª Edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2010. p. 1825 – 1837.

<sup>194</sup> Organización Mundial de la Salud [Internet]; c2012. Available from: <http://www.paho.org/spanish/sha/epidat.htm>.

<sup>195</sup> Zamora J, Muriel A, Abaira V. Meta-DiSc for Windows: A Software package for the Meta-analysis of Diagnostic Tests. XI Cochrane Colloquium. Barcelona, 2003. (Available at <http://www.hrc.es/investigacion/metadisc.html>).

## 4. 2. Metodología

### 4. 2. 1. La clasificación dicotómica: “componente quístico + borde bien definido”: SÍ / NO.

Como resultado de aunar y simplificar las características morfológicas que comparten los patrones benignos de las clasificaciones precedentes, este trabajo propone un nuevo método para seleccionar en qué nódulos tiroideos evaluados por ecografía puede obviarse la PAAF.

Se ha elaborado una **clasificación dicotómica** en la que un nódulo 1) *cumple* o 2) *no cumple* las características de “componente quístico + borde bien definido” (ambas). Los nódulos que vamos a estudiar serán adscritos a una de las dos categorías posibles: SÍ o NO.

Entenderemos que un borde bien definido se refiere a una delimitación lineal lisa que separa un nódulo del resto del tiroides. Será considerado como borde mal definido la existencia de una interfase borrosa entre un nódulo hipoecogénico y el tiroides sano que lo rodea, o un contorno microlobulado o irregular. Cuando el nódulo es isoecogénico, habitual en los nódulos coloideos, a veces se fusiona el borde con el parénquima sano que lo rodea y este no es visible, lo cual no será interpretado como borde mal definido.

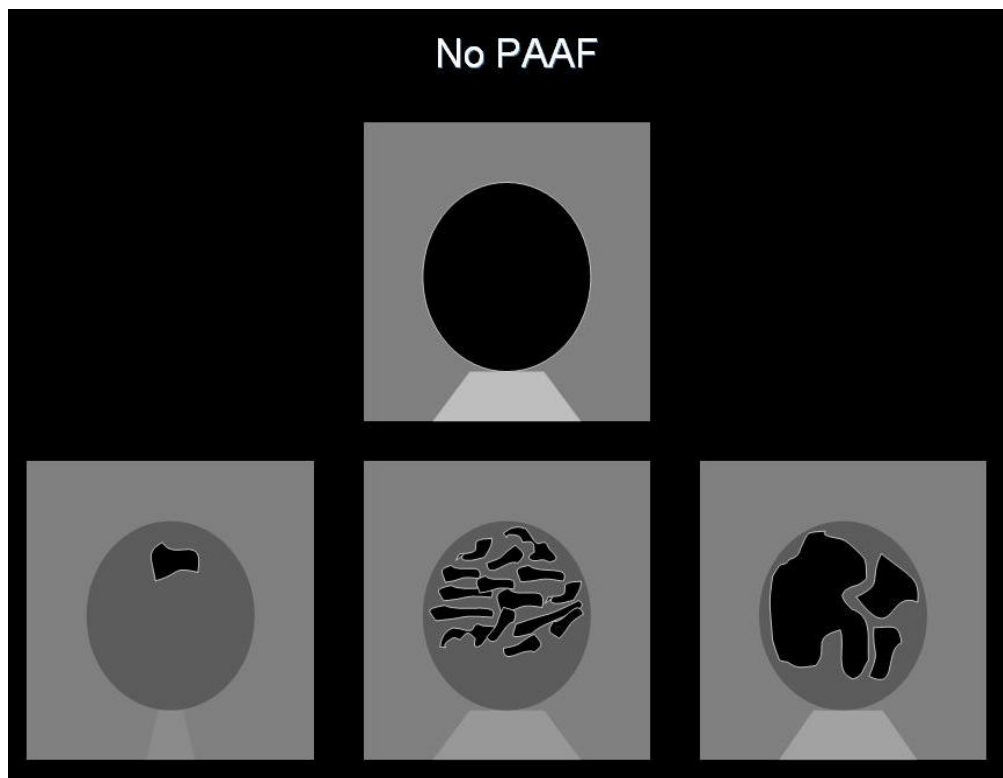
El componente quístico es un hallazgo frecuente en el tiroides, y es muy sugestivo de benignidad. Se encuentra habitualmente en los nódulos coloideos. Se estima que un 5% de los nódulos parcialmente quísticos son malignos, pero habitualmente se acompañan de otros hallazgos que sí son sospechosos. Suelen corresponder al carcinoma papilar quístico.

Dentro de los otros hallazgos que orientan a benignidad se eligieron estos dos por considerar que para su identificación se requiere un ojo menos entrenado que, por ejemplo, para distinguir el punteado hiperecogénico del coloide concentrado, que se puede confundir fácilmente con

microcalcificaciones, o el flujo intranodular, que además de ser un dato de controvertida utilidad, como hemos visto, requiere aún mayor destreza.

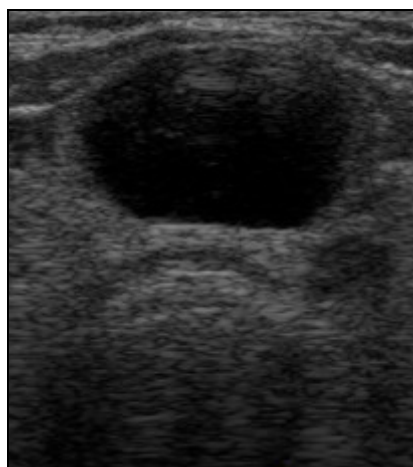
No se ha tenido en cuenta el tamaño del nódulo, que tradicionalmente ha constituido un factor decisivo para indicar PAAF, porque los recientes estudios referidos insisten en que lo importante son los hallazgos ecográficos. Tampoco se ha considerado la presencia de adenopatías cervicales ni ningún aspecto clínico o exploratorio, ya que se trata de aislar la evaluación ecográfica del nódulo.

Los demás factores, naturalmente, influirán a la hora de una valoración completa del caso, y serán parte integrante en la toma de decisiones, tanto a la hora de prescribir el estudio ecográfico como en el seguimiento y tratamiento del paciente. Estos factores, lejos de limitar el estudio, lo reforzarán. Tomemos como ejemplo una lesión parcialmente quística de borde bien definido que finalmente resultara maligna. Aisladamente, el nódulo cumple los criterios para obviar la PAAF. Pero, si a posteriori se añaden factores como la presencia de adenopatías cervicales, tan comunes en el cáncer papilar, o datos clínicos de riesgo, es probable que se pueda minimizar aún más el número de falsos benignos.

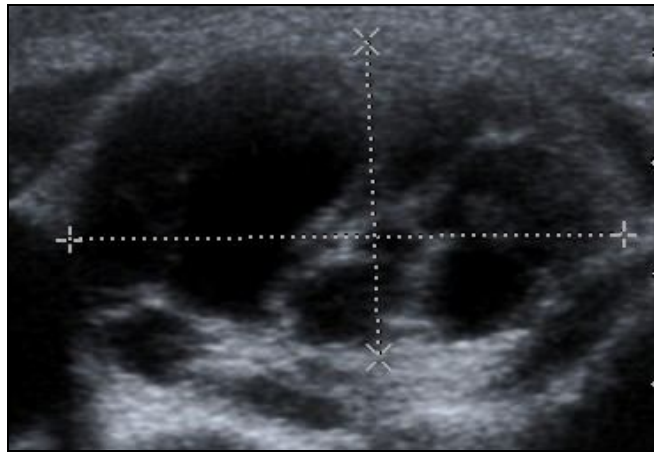


**Figura 4.3.** Representación esquemática de los nódulos en los que no se indicaría PAAF: aquellos que tengan simultáneamente algún componente quístico y borde bien definido. Aquí entran los puramente quísticos, los espongiiformes y los típicos mixtos coloideos.

Se ilustran a continuación estos esquemas con ejemplos de casos reales de la muestra obtenida para este estudio:



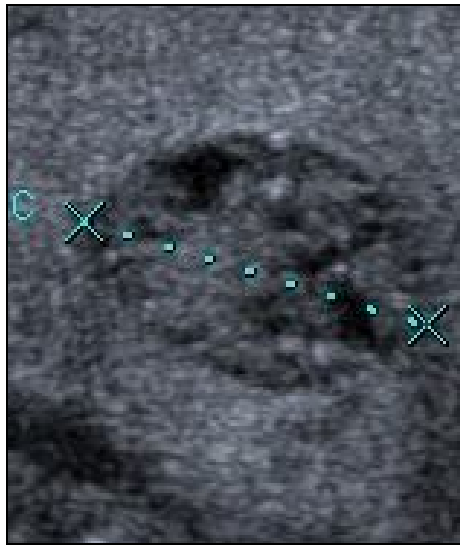
**Figura 4.4.** Nódulo quístico en el istmo tiroideo. Hiperplasia nodular.



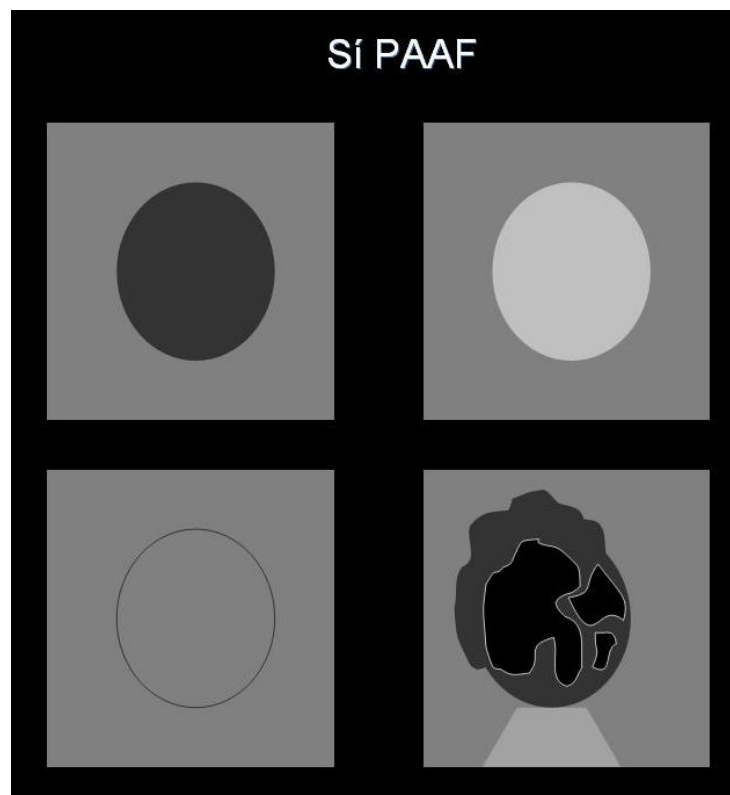
**Figura 4.5.** Nódulo mixto de bordes bien delimitados. Hiperplasia nodular.



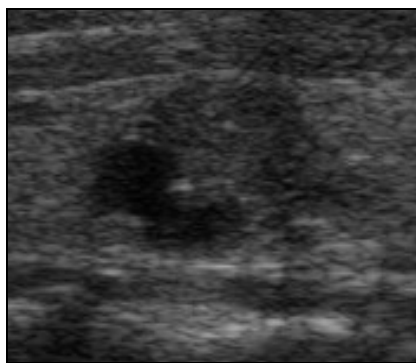
**Figura 4.6.** Nódulo mixto de bordes bien delimitados. Hiperplasia nodular.



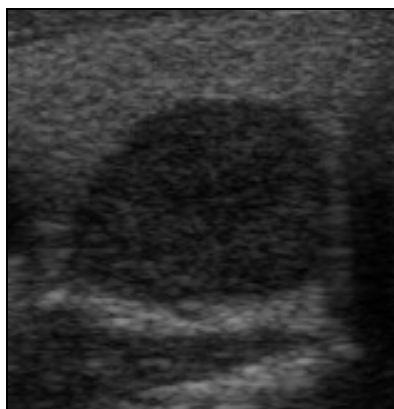
**Figura 4.7.** Nódulo esponjiforme: mixto con múltiples pequeños espacios quísticos. Hiperplasia nodular.



**Figura 4.8.** Representación esquemática de los nódulos en los que no se podría evitar la PAAF: todos los sólidos (tengan o no borde bien definido) y aquellos quísticos sin borde bien definido.



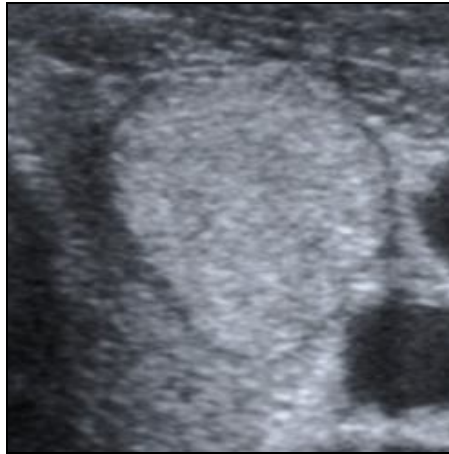
**Figura 4.9.** Nódulo mixto con contorno mal definido (su borde, de delimitación parcialmente imprecisa, es infiltrante). Se trató de un carcinoma papilar quístico.



**Figura 4.10.** Nódulo hipoeecogénico de bordes bien definidos. Se trató de hiperplasia nodular.



**Figura 4.11.** Nódulo isoecogénico con el parénquima circundante, delimitado por una pseudocápsula fina. Correspondió a un nódulo hiperplásico.



**Figura 4.12.** Nódulo hiperecogénico de bordes bien definidos. Se trató de hiperplasia nodular.

## **4. 2. 2. Ecografías y punciones**

### **4. 2. 2. 1. En el hospital Príncipe de Asturias.**

Las ecografías fueron realizadas por 18 radiólogos generales y un radiólogo especializado en ecografía, mediante sonda lineal, con equipos Siemens Acuson Antares, Siemens Acuson Sequoia 512 y Toshiba Nemio. Este último fue el empleado para guiar las punciones.

Las PAAF fueron llevadas a cabo por dos radiólogos con experiencia en punción ecoguiada.

### **4. 2. 2. 2. En el hospital Clínico San Carlos.**

En este hospital existe una sección de Neurorradiología, con tres radiólogos dedicados habitualmente a la patología tiroidea. Las indicaciones de los especialistas clínicos en cuanto a realizar o no una PAAF se ven modificadas por la decisión del radiólogo.

Aunque poseen experiencia en la caracterización ecográfica de los nódulos tiroideos, no siguen un protocolo concreto ni hay un consenso establecido.



Tanto las ecografías como las punciones fueron realizadas por los tres radiólogos del departamento.

Se solicitaron pruebas de coagulación previamente, posponiendo la PAAF en aquellos pacientes en los que los valores estaban alterados. En pacientes con tratamiento anticoagulante se suspendió esta medicación con anterioridad a la prueba.

Los pacientes hubieron de firmar un documento de consentimiento informado.

Las ecografías se realizaron usando una sonda lineal, con un equipo Toshiba Nemio. Para las punciones se usaron agujas de 24 y 25G, mediante aspiración con una jeringa de 10 cc, con asistencia de un patólogo en la misma sala.

Siguiendo el procedimiento habitual, se practican 2-3 punciones por cada nódulo. El material obtenido se extiende sobre varios portaobjetos. Una parte de la muestra se tiñe con DIFF-QUICK® y la otra parte se fija en alcohol de 96° y después se tiñe con el método de Papanicolau.

El patólogo dictamina si el material es suficiente, y decide si es necesario o no repetir la punción.

Cuando se admite la muestra, se traslada al laboratorio, donde, con todas las extensiones teñidas, se emite un diagnóstico citológico.

En los casos en los que la citología inicial fue indeterminada, se repitió la PAAF pasadas unas semanas. Ante muestras claramente malignas o sospechosas, se realizó exéresis del nódulo y posterior estudio histológico.

Los informes citológicos fueron realizados por el Servicio de Anatomía Patológica. En la mayoría de los casos el informe reflejaba la descripción de los hallazgos celulares de las muestras, aportando un diagnóstico final o de sospecha. En algunos casos se les asignó una categoría del sistema Bethesda.

#### **4. 2. 3. Clasificación de los nódulos**

Se han analizado y clasificado retrospectivamente las imágenes ecográficas del archivo digital (PACS) de cada uno de los nódulos de la muestra, sin conocer el resultado de la citología.

Solo se han tenido en cuenta las características morfológicas de los nódulos. En ningún caso se ha considerado información clínica alguna, datos epidemiológicos de los pacientes ni el tamaño de los nódulos o la presencia o ausencia de adenopatías regionales.

Esta labor ha sido llevada a cabo por un radiólogo general con 6 años de experiencia (la autora de esta tesis), complementada con la información descriptiva emitida en el informe por el radiólogo que, en cada caso, realizó la ecografía.

##### **4. 2. 3. 1. Según la clasificación dicotómica**

Cada nódulo de la muestra ha sido adscrito a una de dos categorías: SÍ o NO, en función de si cumplía o no las características "borde bien definido + componente quístico", sin considerar ningún otro aspecto del nódulo ni del paciente.

##### **4. 2. 3. 2. Según la clasificación de Horvath**

La muestra también fue clasificada de igual forma según los patrones de la clasificación de Horvath de 2008. A cada uno de los nódulos se le ha asignado un número del 1 al 5, correspondientes a cada uno de los patrones.

Con fines prácticos, se ha introducido una modificación en este sistema. En la clasificación original de Horvath, la categoría 4 se refiere al “patrón de neoplasias foliculares” (nódulo sólido homogéneo con un halo hipoecogénico). Para nuestro estudio se ha redefinido la categoría, incluyendo a todos los nódulos sólidos, con independencia de su ecogenicidad y contornos. Se ha decidido así porque lo que nos interesa es identificar a los nódulos de aspecto claramente benigno, ya que el resto se deberán puncionar todos, y de esta forma resulta una clasificación más práctica. La categoría 5, “nódulos malignos” (hipoecogénicos de contornos mal definidos), correspondiente al aspecto clásico de los nódulos cancerosos, se ha mantenido independiente.

#### **4. 2. 4. Correlación con la anatomía patológica**

Una vez asignada una categoría a cada nódulo, se procedió a comprobar cuál había sido el resultado citológico (o histológico, en su caso) emitido por el servicio de Anatomía Patológica del hospital, a través de la historia clínica digital de la intranet del hospital.

En los casos en los que fue necesario realizar un estudio histológico este resultado prevaleció sobre el de la citología anterior.

#### **4. 2. 5. Base de datos**

Se elaboró un listado con todos los nódulos tiroideos puncionados. Para cada uno se anotó la categoría a la que pertenecía según la clasificación dicotómica (SÍ / NO) y la de Horvath (un número del 1 al 5). También se consignó el resultado de la citología o de la histología, en los casos en los que se realizó.

### **4. 3. Análisis estadístico**

Para analizar la distribución de los nódulos según la clasificación dicotómica, se diseñó una tabla tetracórica con las variables "Aspecto Ecográfico" (POSITIVO para benignidad, es decir, que cumple el criterio de borde bien definido + componente quístico / NEGATIVO para benignidad) y "Resultado de Anatomía Patológica" (BENIGNO / MALIGNO).

En este trabajo lo que se pretende detectar es benignidad, al contrario que muchos estudios médicos que persiguen identificar los casos patológicos, por lo tanto, denominamos "positivo" a un hallazgo benigno. Por ejemplo, se consideraron verdaderos positivos aquellos nódulos cuyo aspecto ecográfico indicaba benignidad y esta era confirmada por el resultado de Anatomía Patológica.

Una vez obtenida la tabla, se hallaron los parámetros estadísticos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba. Se representó la curva ROC mediante el programa estadístico Epidat®. También se obtuvieron las curvas ROC con los datos aportados por otros estudios de diseño parecido publicados en la literatura internacional, a fin de compararlos.

Para la clasificación de los nódulos según el sistema de Horvath se ha obtenido una tabla que refleja el número de nódulos que sigue cada uno de los patrones y se ha representado en porcentajes mediante un diagrama de sectores, usando las herramientas del programa Microsoft Excel®.

También se ha analizado la distribución histopatológica de los nódulos, estableciendo una tabla de frecuencias y su representación gráfica en un diagrama de barras.

Se ha analizado los distintos patrones de Horvath que adoptaban los nódulos según su diagnóstico histológico.

La estadística de los nódulos neoplásicos encontrados en el estudio ha recibido una atención especial. Se han valorado los datos demográficos de estos pacientes, representando las medidas de dispersión en un diagrama de caja.

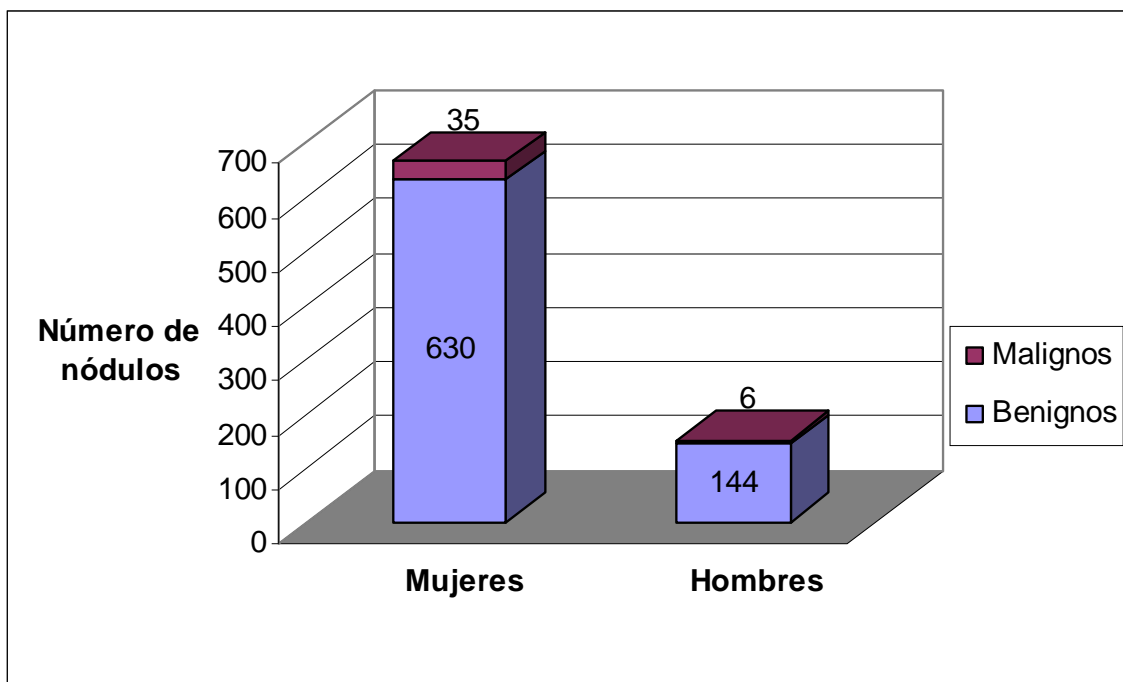
También se ha analizado mediante qué patrones de Horvath se manifestaron los nódulos malignos, así como la distribución de frecuencias de los diagnósticos histológicos específicos que proporcionó la biopsia quirúrgica.

Se comprobaron todos los casos que disponían de histología. En los casos en los que el resultado de la citología fue indeterminado, se repitió la PAAF. En los casos en los que fue sospechosa o maligna, se realizó estudio histológico mediante biopsia quirúrgica.

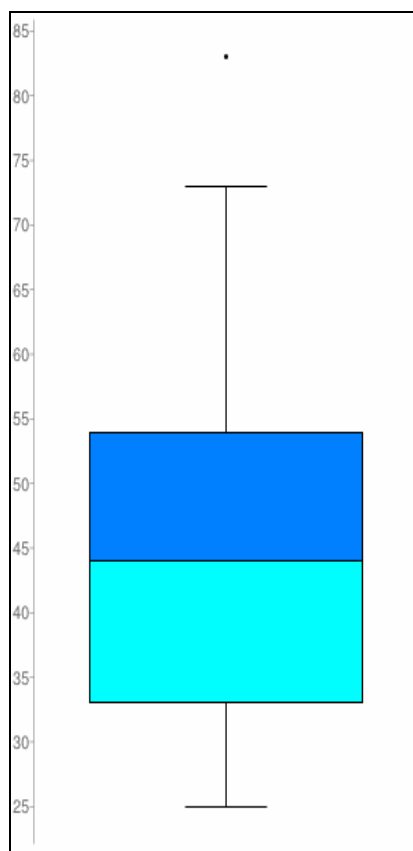
# 5. Resultados

## 5. 1. Características demográficas de la muestra

- En el estudio se incluyeron 815 pacientes entre las muestras obtenidas en los hospitales de Alcalá de Henares y Clínico San Carlos, de Madrid.
- La raza predominante en la muestra fue la caucásica, con menos de un 5% de participación de otras etnias.
- Se realizó PAAF a 966 nódulos, lo que supone una media de 1,18 nódulos puncionados por paciente.
- La media de edad de todos los pacientes de la muestra fue de 53,57 años, con un rango etario entre los 17 y los 87 años.
- Se observó un marcado predominio femenino (665 pacientes eran mujeres, lo que supone el 81,59%).
- También hubo predominio femenino entre los pacientes que presentaron nódulos malignos (de los 41 pacientes con carcinoma, 35 (85,3%) eran mujeres (figura 4.1)).
- No se hallaron neoplasias tiroideas múltiples en ningún paciente.
- El rango etario de los nódulos malignos se extendía desde los 25 a los 83 años, siendo la media de edad de 45,72 años y la mediana de 44, como se representa en el diagrama (figura 4.2).

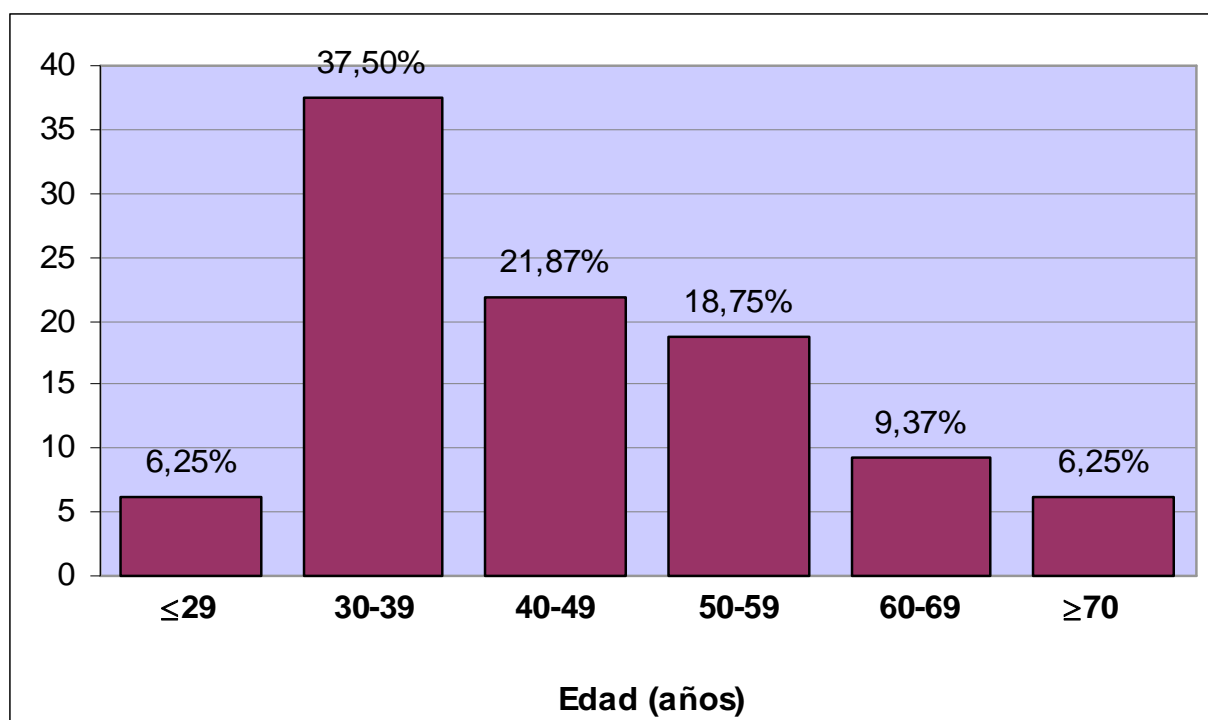


**Figura 5.1.** Distribución de los nódulos benignos y malignos según el sexo.



**Figura 5.2.** Distribución etaria de los pacientes con nódulos malignos.

- En cuanto a la distribución de neoplasias por intervalos de edad, se observó una incidencia ligeramente mayor entre los 30 y los 39 años (37,5%), seguida de una incidencia progresivamente descendente en las siguientes décadas.
- En los grupos etarios extremos (pacientes menores de 30 años y mayores de 70), se detectaron las incidencias más bajas de casos malignos, representando el 12,5% del total entre ambos grupos.



**Figura 5.3.** Distribución de los nódulos malignos de la muestra por intervalos de edad.



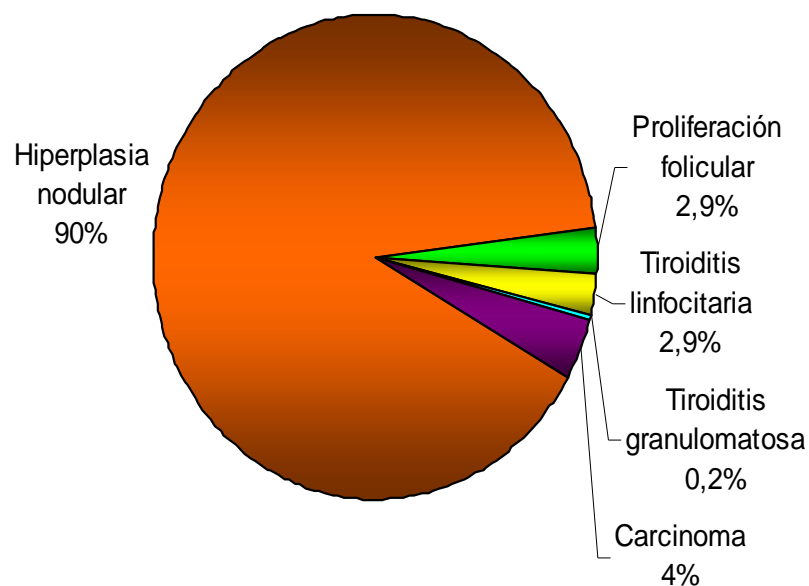
## 5. 2. Distribución citológica de la muestra

### 5. 2. 1. Distribución citológica total

Los resultados de las citologías de los 966 nódulos ofrecen la siguiente distribución (tabla 5. 1):

Hiperplasia nodular	867
Proliferación folicular	28
Tiroiditis linfocitaria	28
Tiroiditis granulomatosa	2
Carcinoma	41

Es muy llamativo el predominio de nódulos hiperplásicos (90%). Del total, 28 (2,9%) casos fueron etiquetados de proliferación folicular, 10 de los cuales presentaron metaplasia de células de Hürthle. Otros 28 (2,9%) casos mostraron citología de tiroiditis linfocitaria. Se hallaron 2 (0,2%) casos de tiroiditis granulomatosa o de De Quervain. Entre las lesiones malignas encontramos 41 (4,24%) casos de carcinoma.

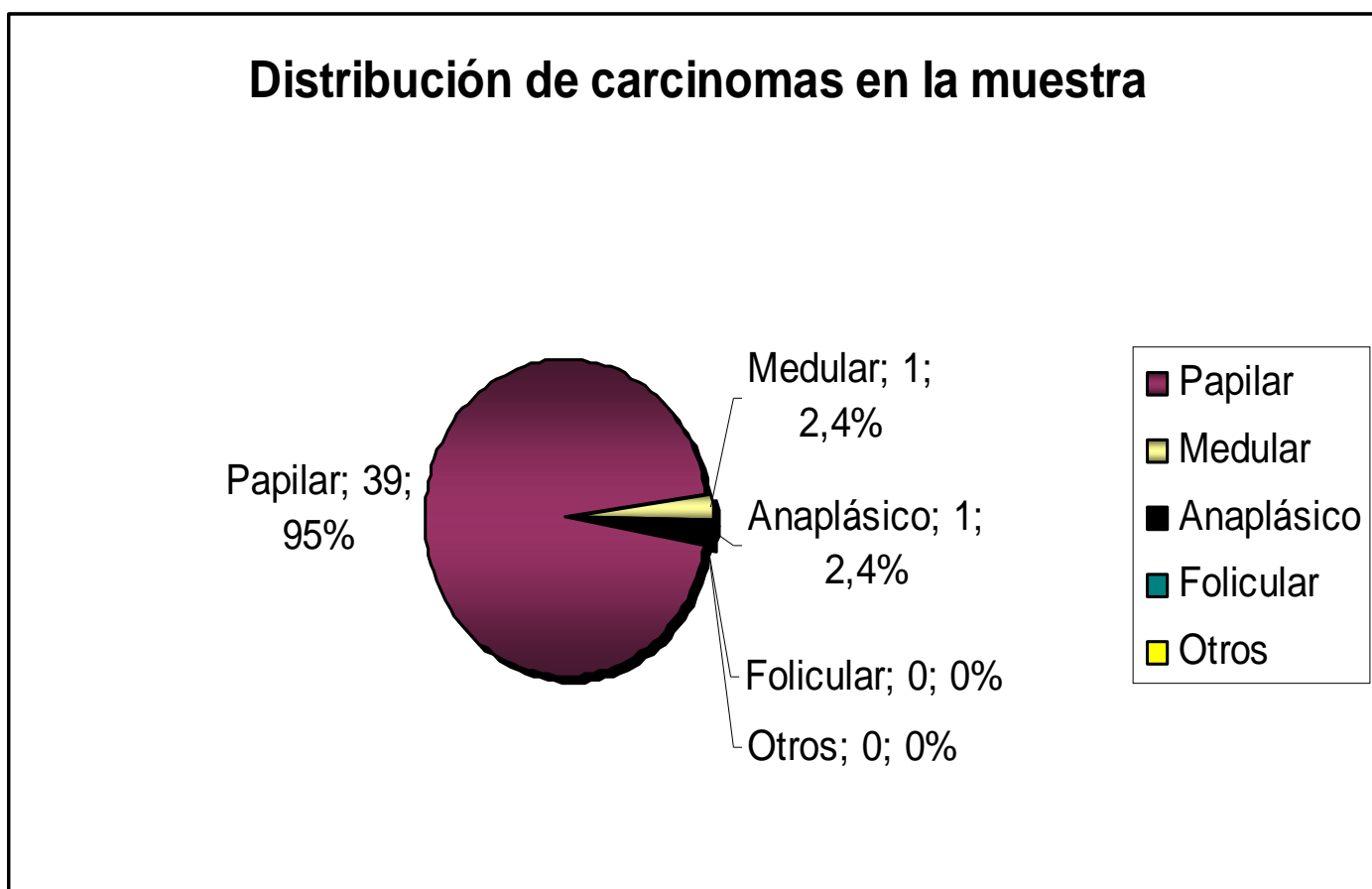


**Figura 5.4.** Distribución de la muestra según su diagnóstico citológico.

### 5. 2. 2. Distribución citológica de los carcinomas

De los 41 carcinomas hallados en la muestra, 39 (95,12%) eran papilares, uno medular (2,43%) y otro, anaplásico (2,43%).

No se identificó ningún carcinoma folicular tras el estudio histológico de aquellos nódulos clasificados como proliferación folicular mediante citología por PAAF.

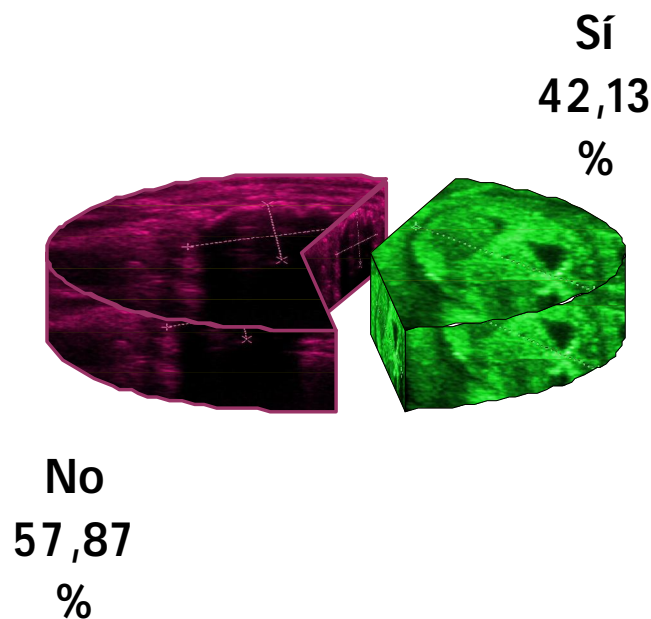


**Figura 5.5.** Distribución de carcinomas en la muestra.

## 5. 3. Hallazgos ecográficos

### 5. 3. 1. Clasificación dicotómica de la muestra

Tras examinar las imágenes ecográficas de todos los nódulos que fueron incluidos, se observó que 407 de 966 nódulos cumplen los preceptos "borde bien definido más componente quístico", lo que supone el **42,13%** de nódulos.

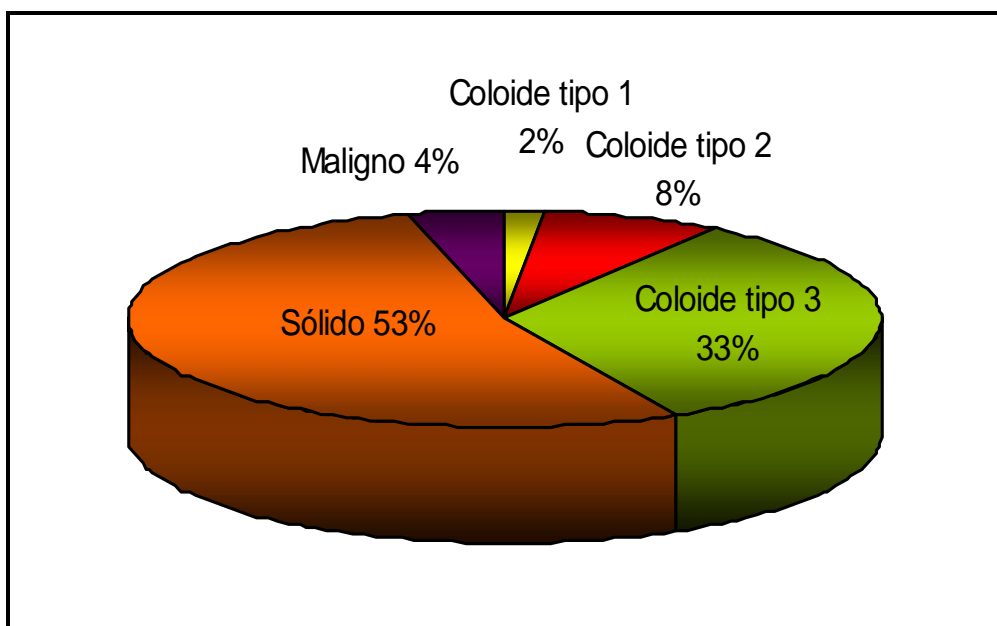


**Figura 5.6.** Distribución de la muestra según la clasificación dicotómica. El 42,13% de los nódulos sí cumple el criterio de benignidad y el 57,87%, no lo cumple.

### 5. 3. 2. Clasificación por patrones de Horvath de la muestra

Para un análisis pormenorizado del tipo de nódulos de la muestra, observamos la distribución de los mismos según la clasificación de Horvath. Hay que tener en cuenta que los patrones coloideos 1, 2 y 3 de Horvath se engloban en la categoría de "Sí cumplen los criterios de benignidad" de la clasificación dicotómica, y los patrones 4 y 5 de Horvath se pueden agrupar en la categoría de los que NO los cumplen.

Patrón de Horvath	Número de casos
Coloide tipo 1	15
Coloide tipo 2	75
Coloide tipo 3	317
Sólido	520
Maligno	39



**Tabla 5.2. y Figura 5.7.** Distribución de la muestra según los patrones de Horvath.

En la clasificación de Horvath, los tres patrones coloideos (tipos 1, 2 y 3) se consideran benignos. En esta muestra, el 42,13% (407 casos) de los nódulos se puede incluir en alguna de estas tres categorías.

En la clasificación dicotómica, el 100% de los nódulos que cumplen los preceptos de "contorno bien definido más parte quística" se podría correlacionar con alguno de los tres patrones coloideos de Horvath, por definición.

### **5. 3. 3. Correlación entre los hallazgos ecográficos y los diagnósticos citológicos**

Ahora, correlacionemos las lesiones con los patrones ecográficos con que se han manifestado.

Con diferencia, los patrones de Horvath que se repiten con mayor frecuencia son el tipo 4 (patrón sólido), que supone más de la mitad de los casos (53%), y el patrón coloide tipo 3 (33%).

Los nódulos hiperplásicos han adoptado cualquiera de los 5 patrones, desde el clásico tipo 3, sólido con espacios quísticos, hasta el sospechoso patrón maligno, indistinguible del aspecto de un carcinoma papilar. No obstante, su presentación habitual ha sido en forma de patrones tipo 3 y tipo 4.

Todos los casos con resultado citológico de patrón folicular se mostraron como patrón 4. Asimismo, todos los casos de tiroiditis linfocitaria y granulomatosa aparecieron también como patrón tipo 4.

De los 41 casos de carcinoma, 22 (53,66%) presentaron el patrón maligno clásico (tipo 5), y 18 (43,90%) presentaron el inespecífico patrón 4, apareciendo como lesiones sólidas de bordes definidos, sin otros signos ecográficos de alarma, y 1 (2,44%) seguía el patrón tipo 3.

Todos los casos que se manifestaron siguiendo los patrones 1, 2 y 3 fueron benignos, hiperplasia nodular, excepto uno (0,1%), el único nódulo maligno que presentó aspecto ecográfico benigno. Era un carcinoma papilar quístico que seguía el patrón coloide tipo 3.

En cuanto a los nódulos que presentaron patrón tipo 5, además de los carcinomas papilares la única entidad que así se mostró fue la hiperplasia nodular.

En los casos de citología sospechosa o maligna se realizó estudio histológico mediante biopsia quirúrgica. Hay que destacar que hubo 3 casos de citología sospechosa pero que presentaban aspecto ecográfico benigno. Se indicó estudio histológico y las sospechas no fueron confirmadas (estos nódulos resultaron benignos).

## **5. 4. Evaluación de la prueba diagnóstica**

### **5.4.1. Parámetros estadísticos**

Inicialmente se ha obtenido una tabla de contingencia relacionando las variables "Ecografía", que hace alusión a la categoría de la clasificación dicotómica a la que se ha adscrito cada nódulo, y "Anatomía Patológica", en referencia al informe definitivo emitido por este servicio.

Después, se han obtenido sus parámetros estadísticos.

Se pretende evaluar las consecuencias que resultarían de obviar la PAAF en los nódulos con las características ecográficas de "componente quístico más borde bien definido", por lo que en la variable "Ecografía", se considerará resultado POSITIVO la presencia de estos hallazgos de imagen, y NEGATIVO el no cumplimiento de esos criterios. Se ha considerado como resultado positivo la presencia de nuestro criterio de benignidad, en contra de lo habitual en este tipo de estudios, porque la prueba no pretende detectar enfermedad, sino descartar con confianza los casos no sospechosos).

A su vez, el gold standard que clasificará en BENIGNO o MALIGNO cada nódulo será el informe emitido por el departamento de Anatomía Patológica (citología o histología, en los casos en los que se haya realizado).

Esta terminología podría resultar confusa, pues en los estudios médicos habitualmente el resultado de un test se denomina "positivo" cuando detecta enfermedad, y "negativo" en caso contrario. La siguiente tabla pretende aclarar la terminología que se ha seguido. Cuando un nódulo ofrece un aspecto ecográfico benigno en la clasificación dicotómica ("positivo") y su benignidad

citológica es confirmada por la PAAF (“benigno”), lo consideraremos como verdadero positivo, o, de forma que puede resultar más descriptiva, “benigno con ecografía positiva”. Lo mismo ocurre con las otras tres casillas de la tabla.

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	
ECOGRA	POSITIVO	B.E+ <sub>VP</sub>	M.E+ <sub>FP</sub>	Total eco.+
	NEGATIVO	B.E- <sub>FN</sub>	M.E- <sub>VN</sub>	Total eco.-
		Total benignos	Total malignos	<b>Total</b>

**Tabla 5. 3.** Esquema de la tabla tetracórica empleada en el estudio.

B.E+: Nódulos benignos con ecografía positiva. B.E-: Nódulos benignos con ecografía negativa. M.E+: Nódulos malignos con ecografía positiva. M.E-: Nódulos malignos con ecografía negativa. VP: Verdaderos positivos. FN: Falsos negativos. FP: Falsos positivos. VN: Verdaderos negativos.

En esta serie de casos:

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	
ECOGRA	POSITIVO	406 <sub>VP</sub>	1 <sub>FP</sub>	<b>407</b>
	NEGATIVO	519 <sub>FN</sub>	40 <sub>VN</sub>	<b>559</b>
		<b>925</b>	<b>41</b>	<b>966</b>

**Tabla 5. 4.** Tabla de contingencia con los datos de la muestra.

Se obtienen los siguientes parámetros estadísticos, con un intervalo de confianza del 95%:

**Sensibilidad:** S = 43,89%.

**Especificidad:** E = 97,56%.

**Valor predictivo positivo:** VPP = 99,75%.

**Valor predictivo negativo:** VPN = 7,16%.

**Prevalencia** = 95,76%.

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	43,89	40,64	47,14
Especificidad (%)	97,56	91,62	100,00
Índice de validez (%)	46,17	42,97	49,37
Valor predictivo + (%)	99,75	99,15	100,00
Valor predictivo - (%)	7,16	4,93	9,38
Prevalencia (%)	95,76	94,43	97,08
Índice de Youden	0,41	0,36	0,47
Razón de verosimilitud +	18,00	2,59	124,89
Razón de verosimilitud -	0,58	0,53	0,62

**Tabla 5. 5.** Valores obtenidos con la aplicación Epidat, donde se muestran también los valores de los extremos del intervalo de confianza (IC).

La prevalencia de ecografías positivas (cumplen criterios de benignidad) entre los nódulos benignos de la muestra fue de 0,43, mientras que la prevalencia de ecografías positivas entre los nódulos que resultaron malignos fue del 0,02, resultando una **razón de prevalencias** de 17,99 (intervalo de confianza del 95%: 2,59 - 124,88).

La **odds ratio** fue de 31,29 (intervalo de confianza del 95%: 4,28 – 228,57).



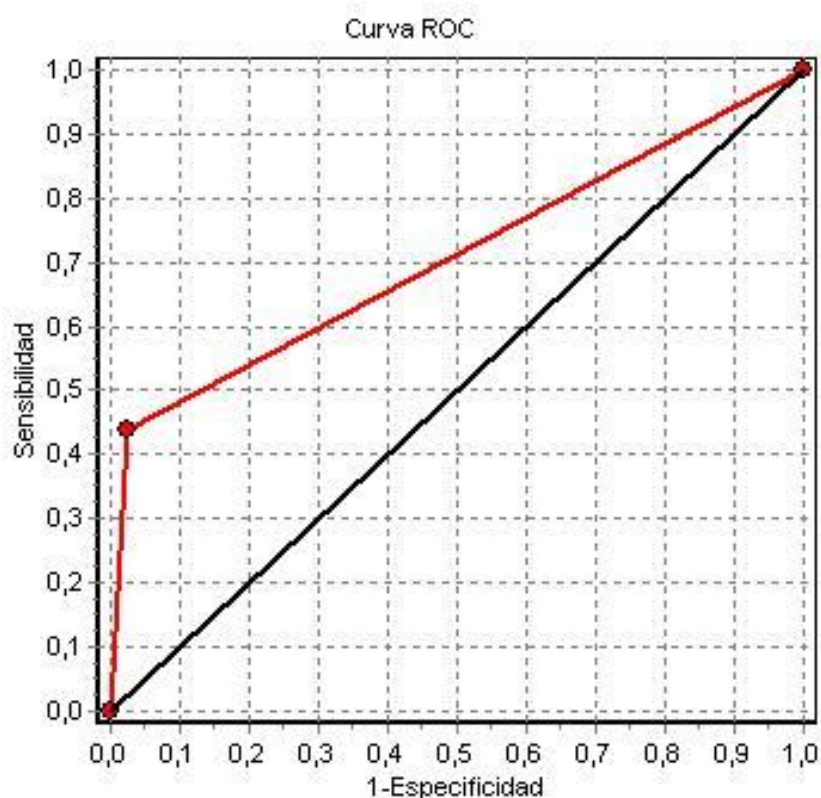
En el Anexo I se ofrecen las tablas de contingencia y los parámetros estadísticos obtenidos para ambas submuestras, la del Hospital Príncipe de Asturias y la del Hospital Clínico San Carlos.

### 5.4.2. Exactitud diagnóstica de la prueba

Para establecer la exactitud diagnóstica de esta prueba, en base a los parámetros de sensibilidad y especificidad, se ha representado la curva ROC.

**Curva ROC:** Con el programa estadístico **Epidat®** se ha calculado un área bajo la curva de  $0,70 \pm 0,028$ , con un intervalo de confianza del 95%.

Representación de la curva ROC (figura 5. 8):



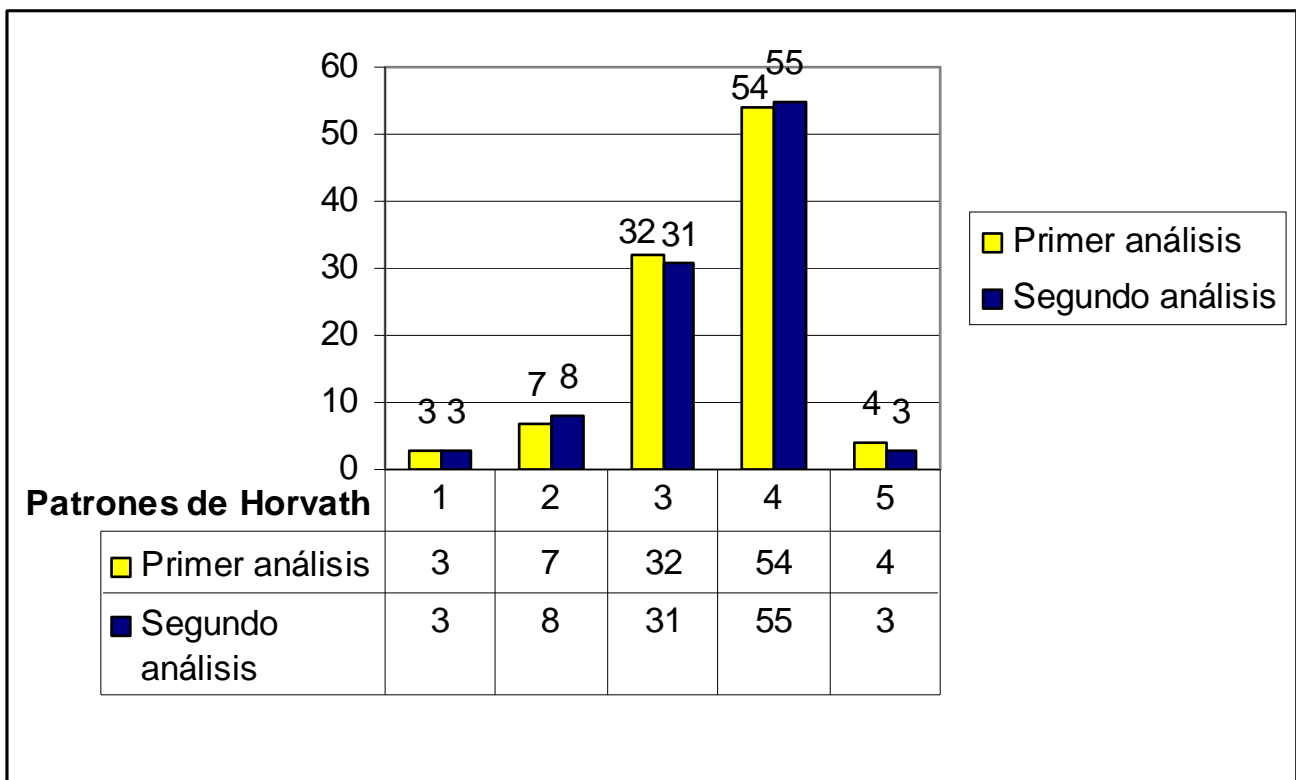
Área ROC	EE	IC (95%)	
0,7073	0,0147	0,6785	0,7360

### 5.4.3. Concordancia intraobservador

Una de las principales limitaciones de este trabajo es la participación de un único observador en la clasificación de los nódulos. Esto impide determinar el grado de concordancia interobservador y la validez externa de la prueba.

Para minimizar este sesgo, se ha analizado la concordancia intraobservador, determinando el grado de concordancia en las clasificaciones dicotómica y de Horvath aplicadas a una submuestra de 100 nódulos seleccionados al azar, reclasificados aproximadamente un año después de haber sido clasificados por primera vez, sin conocer la categoría que se había asignado en aquel momento. Estos fueron los resultados:

#### 5. 4. 3. 1. Concordancia intraobservador en la clasificación de Horvath:



**Figura 5. 9.** Concordancia intraobservador en la clasificación de Horvath.

Hay sutiles diferencias (2 casos) entre la clasificación según los patrones de Horvath que se realizó en el primer análisis de la muestra y el segundo.

Ninguno de los casos un nódulo fue clasificado como benigno o maligno en el primer análisis y lo contrario en el segundo, sino que las diferencias se produjeron dentro del grupo de patrones benignos (patrones 1, 2 y 3) y de los malignos (patrones 4 y 5).

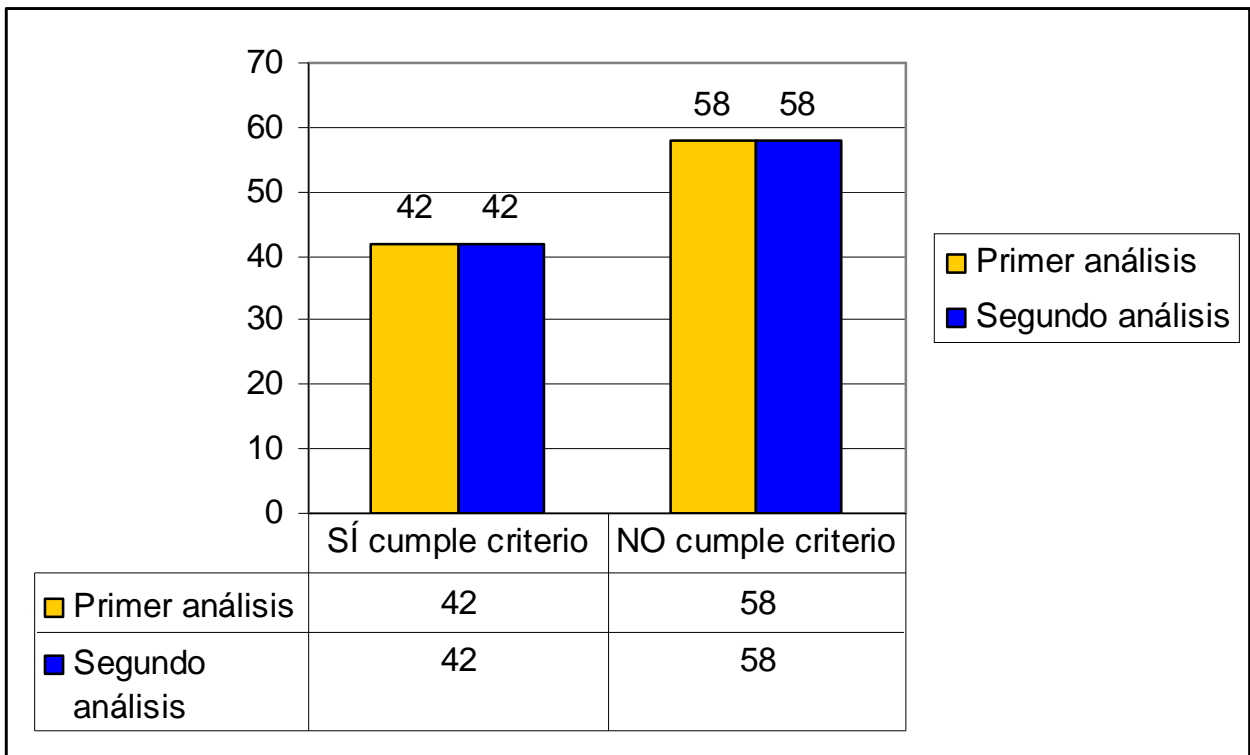
Uno de los nódulos que en el primer análisis fue considerado como "coloide tipo 3" fue clasificado como "coloide tipo 2" en el segundo, probablemente debido a una distinta valoración de la disposición de los espacios quísticos del nódulo, sin que esto suponga ningún cambio en su manejo clínico.

Asimismo, otro nódulo fue clasificado inicialmente como patrón tipo 5 ("maligno") y como patrón tipo 4 ("sólido") en el segundo análisis, lo cual tampoco alteraría el manejo, pues en ambos casos está indicado realizar PAAF.

El índice de concordancia intraobservador para la clasificación según los patrones de Horvath en este estudio es, pues, del 98%.

#### **5. 4. 3. 2. Concordancia intraobservador en la clasificación dicotómica:**

En este caso, la concordancia es absoluta para ambas categorías, con un índice de concordancia del 100%.



**Figura 5. 10.** Concordancia intraobservador en la clasificación dicotómica.

## 6. Discusión

### 6. 1. Necesidad de un sistema de cribado.

La elevada prevalencia de nódulos tiroideos y su creciente detección con el desarrollo de mejores medios diagnósticos hace necesario limitar aquellos nódulos a los que se prescribe punción diagnóstica. Aplicar criterios ecográficos reduce muy significativamente el número de PAAF que deben realizarse, con un nivel de confianza muy alto.

Existen diversas guías internacionales para caracterizar nódulos, diseñadas por las principales sociedades científicas (*American Thyroid Association (ATA)*, *Society of Radiologists in Ultrasound* y *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association*)<sup>196,197,198</sup>. Se trata de recomendaciones detalladas y precisas, pero de aplicación poco práctica en el trabajo diario, por lo que suelen desconocerse y no emplearse.

Se están empezando a elaborar clasificaciones basadas en patrones ecográficos, siendo los más difundidos los trabajos de Horvath y Bonavita<sup>199,200</sup>. Este tipo de sistemas, en lugar de evaluar las características nodulares de forma individual, incorporan el concepto de patrones ecográficos, un conjunto de modelos que se repiten con frecuencia en la gran mayoría de nódulos tiroideos.

---

<sup>196</sup> Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.

<sup>197</sup> Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q*. 2006;22(4):231-8.

<sup>198</sup> Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(5 Suppl):1-50.

<sup>199</sup> 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.

<sup>200</sup> Bonavita J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR*. 2009; 193:207–213.

Este nuevo enfoque busca ser pragmático, de forma se que describen patrones en los que el aspecto ecográfico de un nódulo orienta a benignidad y otros en los que orienta a malignidad. Aquí pasa a un segundo plano el criterio de tamaño.

Aunque las clasificaciones basadas en patrones están adquiriendo notable interés, su aplicación experimental aún se reduce a algunos centros hospitalarios. Estos sistemas también requieren experiencia y entrenamiento, y, al ser un patrón un parámetro menos objetivo que la medida de un diámetro o la determinación de cualquier otra característica aislada, resulta más vulnerable a la variabilidad interobservador.

Pero, observando la cantidad de sistemas que existen y se siguen creando, se puede intuir que el hecho de que aún no haya una clasificación universal podría deberse al marcado solapamiento que existe entre nódulos benignos y malignos con aspecto ecográfico similar. Podría decirse que todas las clasificaciones reconocen las características ecográficas o los patrones claramente benignos y los altamente sospechosos, pero el porcentaje mayor lo constituyen nódulos ecográficamente ambiguos, inespecíficos. En ese grupo no es posible distinguir entre benigno y maligno con las herramientas actuales<sup>201</sup>.

Una vez establecidas las posibilidades y limitaciones del estudio ecográfico del nódulo tiroideo en el momento actual, se desprende que, en vez de elegir qué nódulos sospechosos puncionar, resulta más práctico y seguro descartar aquellos que claramente tienen unos signos no sospechosos, y puncionar el resto. Un sistema de cribado.

## **6. 2. Ventajas de una clasificación dicotómica.**

La principal aportación de un sistema basado en patrones es que resulta más práctico y cómodo de usar que las estrictas recomendaciones de las sociedades internacionales. El inconveniente es la subjetividad inherente al

---

<sup>201</sup> Ver referencias bibliográficas citadas en los apartados 1.4 y 6.

concepto de patrón, altamente influenciado por el grado de experiencia del radiólogo. Tomando en cuenta estas peculiaridades, en este trabajo se ha diseñado un sistema de clasificación que trata, por un lado de sacar partido a los patrones descritos como benignos en todos estos estudios, y, por otro, de minimizar la subjetividad, al atender a criterios objetivos de inclusión en una u otra categoría.

La clasificación dicotómica busca su ventaja sobre los sistemas de cribado precedentes en estas características:

1. Simplicidad: que no necesite memorizar largas listas de patrones para poder aplicarse.

2. Aplicación independiente del grado de experiencia: que resulte útil para radiólogos con cualquier grado de experiencia en patología tiroidea.

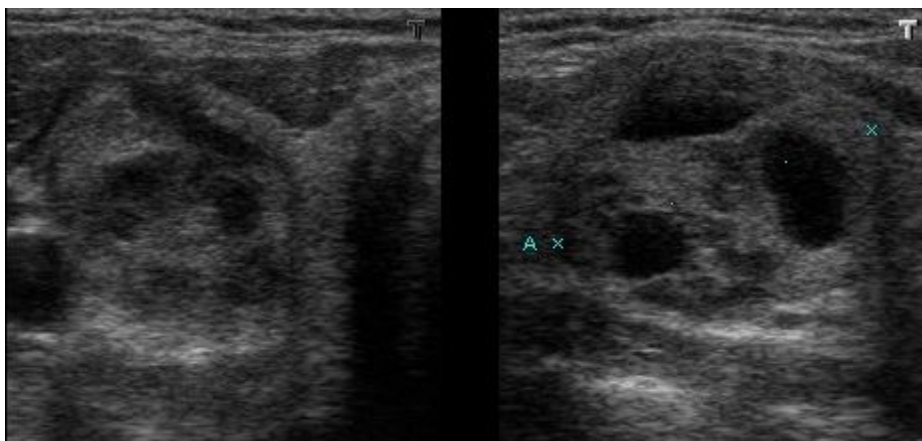
Se ha diseñado una clasificación muy simple, que aúna y resume los criterios de benignidad de los sistemas basados en patrones: no se indicará PAAF a los nódulos que cumplan simultáneamente las características de borde bien definido + componente quístico. Esto englobaría a las presentaciones mayoritarias de los nódulos coloides (nódulos quísticos, o mixtos sólido-quísticos, y esponjiforme).

Así, mientras que la clasificación de Reading cuenta con 8 patrones, la de Bonavita, 10 y el sistema TIRADS, también 10 (5, en la clasificación preliminar de Horvath), la clasificación dicotómica, como su nombre indica, solo tiene 2 categorías. Por otro lado, se minimiza la subjetividad y experiencia necesaria que supone asimilar un nódulo a un modelo determinado o patrón, pues solo se han de evaluar dos aspectos: presencia o ausencia de componente quístico y presencia o ausencia de un contorno nítido.

### 6. 3. Interpretación de los resultados.

En esta serie, de los 966 nódulos, 407 cumplen los criterios de benignidad de la clasificación dicotómica, por lo que no se habría indicado PAAF al 42,13% de esos nódulos, lo cual supondría un importante disminución en el número de punciones necesarias, con todo lo que ello conlleva, en cuanto a los pacientes, dedicación del personal sanitario implicado y factores económicos.

Solo se encontró un falso positivo para benignidad (0,10%). Se trataba de un carcinoma papilar quístico, que adoptaba un aspecto similar a los nódulos coloideos mixtos de tabiques gruesos (patrón tipo 3) (figura 6.1). Había otros dos carcinomas papilares quísticos, pero en ambos se podía apreciar un borde mal definido, infiltrante (figura 4.9).



**Figura 6.1.** Único caso falso positivo para benignidad en la muestra.

Para que esta propuesta sea viable lo fundamental es que la especificidad sea muy elevada: no dejar sin PAAF nódulos malignos (o lo que es lo mismo, una tasa de falsos positivos próxima a cero, para que la probabilidad de clasificar un nódulo maligno como tal sea lo mayor posible y no queden nódulos malignos sin puncionar).



A la vista de los resultados, este sistema presenta unos excelentes valores de especificidad (97,56%) y valor predictivo positivo para benignidad (99,75%), permitiendo que los nódulos clasificados como benignos mediante ecografía puedan ser eliminados de la lista de PAAF con confianza.

Por otro lado, la sensibilidad y el valor predictivo negativo son bajos (43,89% y 7,16%, respectivamente), lo que se explica por el hecho de que los nódulos que no cumplen claramente criterios de benignidad son mucho más inespecíficos y de aspectos variados, y actualmente no hay modo de distinguirlos. Un nódulo completamente sólido puede corresponder a una gran variedad de diagnósticos histológicos, que, solo por prevalencia, serán en su mayoría benignos. Sin embargo, dado que con la tecnología actual no podemos asegurar su benignidad, es conveniente puncionarlos. Por eso, este estudio de screening se ha orientado a identificar lo benigno en vez de lo maligno, observando que la ecografía es muy segura como método para descartar nódulos claramente benignos, pero muy imprecisa para señalar los nódulos malignos.

En el estudio de Horvath del año 2008<sup>202</sup>, de 619 nódulos puncionados, el 67% presentaba aspecto ecográfico benigno, encuadrable en los patrones coloideos tipos 1, 2 y 3. Solo 7 casos fueron falsamente clasificados como benignos por su aspecto ecográfico, y todos correspondieron a carcinoma papilar intraquístico. Los 7 presentaban un patrón coloide tipo 3. De los que se manifestaron con patrones coloideos 1 y 2, ninguno fue maligno. El porcentaje de falsos benignos supuso 1,13%, por lo que los autores encuentran razonable permitir este margen de error y recomendar el seguimiento ecográfico.

En el segundo estudio de Horvath de 2009, en el que presenta el sistema TIRADS, el 4,19% de los nódulos se habría englobado en una categoría

---

<sup>202</sup> Horvath E, Majlis S, Franco C, Soto E, Niedmann J. ¿Existen nódulos coloideos tiroideos que no requieren punción diagnóstica? Rev Chil Radiol. 2008; 14(1):5-10.

benigna o probablemente benigna<sup>203</sup> (la categoría TIRADS 3, “nódulo probablemente benigno”, contempla un riesgo de malignidad <5%).

En el estudio de Bonavita<sup>204</sup> se encontró un 100% de especificidad para los nódulos con patrones ecográficos benignos, lo que habría supuesto evitar el 61% de punciones a los 650 nódulos estudiados. Sin embargo, estudios posteriores que han aplicado la clasificación de Bonavita, como el de Virmani y Hammond, no han podido corroborar estos resultados<sup>205, 206</sup>.

Los resultados del trabajo de Young Hun Lee muestran un 3,14 % de falsos benignos<sup>207</sup>.

## 6. 4. Metaanálisis.

Desde la aparición del concepto de patrón radiológico en el estudio ecográfico de los nódulos tiroideos se están creando nuevas clasificaciones para cribarlos. Por el momento, estos sistemas tienen un radio de aplicación casi individual, sin que su puesta en práctica haya trascendido apenas el centro donde fueron diseñados, con excepción de la clasificación de Horvath, que ha tenido más repercusión, seguida de la de Bonavita.

Hasta la fecha, no se ha publicado ningún meta-análisis de sistemas de clasificación de nódulos tiroideos basados en patrones, por lo que esta tesis es el primer trabajo que lo lleva a cabo.

---

<sup>203</sup> 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.

<sup>204</sup> Bonavita J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? AJR. 2009; 193:207–213.

<sup>205</sup> Bonavita JA. Sonographic patterns of benign thyroid nodules. AJR Am J Roentgenol. 2012;198(1):102-3.

<sup>206</sup> Virmani V, Hammond I. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(4):891-5.

<sup>207</sup> 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.

### **6. 4. 1. Búsqueda bibliográfica.**

Los estudios con los que se ha contrastado la clasificación dicotómica propuesta en este trabajo se han localizado en revistas de prestigio internacional, con acceso para socios a través de la biblioteca virtual de la Sociedad Española de Radiología. Además, se ha consultado la base de datos PubMed<sup>208</sup>.

Después de una exhaustiva búsqueda de trabajos sobre clasificaciones de nódulos tiroideos, se han seleccionado los estudios de Horvath, Bonavita, Young Hun Lee y Virmani por su mayor impacto en otras publicaciones, por contar con un objetivo similar, y por disponer de un formato de resultados que permite la comparación entre estudios, siendo factible incluirlos en un sistema binario de variables.

### **6. 4. 2. Índices de validez.**

Los sistemas basados en patrones comparten características en su diseño, como la asignación de los nódulos a categorías independientes, donde cada una de las cuales va ligada a un determinado riesgo de malignidad. También comparten el principio de constituir una herramienta de cribado. Las diferencias entre cada uno de los sistemas estriban en las categorías en las que se puede clasificar cada nódulo. Pero, independientemente del nombre y número de categorías que se establecen, al final lo único que se pretende es responder a la pregunta de si el nódulo ha de ser o no puncionado. Por esto, se puede considerar que es posible someter estos trabajos a una comparación entre ellos.

Para realizar el metaanálisis estadístico se han empleado los datos ofrecidos en cada uno de los estudios referidos con anterioridad (de los autores Horvath, Bonavita, Virmani, Young Hun Lee, y la clasificación dicotómica propuesta en esta tesis). Se ha diseñado una tabla de contingencia similar a la

---

<sup>208</sup> SERAM [Internet]. Madrid; c2013 [cited 2013 Apr 20]. Available from: <http://seram.es/modules.php?name=webstructure&lang=ES&idwebstructure=258>.

que se utilizó para analizar los resultados de la clasificación dicotómica: en ella se ha hecho constar el número de nódulos a los que, en función de la categoría asignada, se les habría indicado o no PAAF. Son categorías diferentes en cada uno de los trabajos, pero, en definitiva, se pueden dividir en categorías "sospechosas" y categorías "no sospechosas. La otra variable ha sido el resultado citológico que se obtuvo (benigno / maligno).

(Las tablas de resultados de estos trabajos se pueden consultar en el Anexo II).

#### 6. 4. 2. 1. Sensibilidad.

En esta tabla (tabla 6. 1) se reflejan los valores de sensibilidad de cada uno de los estudios, así como la sensibilidad global. En todos los casos, se expresa el intervalo de confianza del 95%. Los datos fueron obtenidos mediante el programa Meta-Disc.

Estudio	Sensibilidad	[95% Interval. Conf.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Dicotómica	0,439	0,407 - 0,472	406/925	40/41
Horvath	0,487	0,450 - 0,525	342/702	349/395
Bonavita	0,721	0,676 - 0,764	303/420	40/40
Virmani	0,162	0,136 - 0,192	112/690	121/121
YH Lee	0,210	0,141 - 0,294	25/119	66/72
<b>Sensibilidad Global</b>		<b>0,416</b>	<b>0,398 - 0,434</b>	

Heterogeneidad chi-cuadrado = 405,69 (d.f.= 4) p = 0,000

#### 6. 4. 2. 2. Especificidad (tabla 6. 2).

Estudio	Especificidad	[95% Interval. Conf.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Dicotómica	0,976	0,871 - 0,999	406/925	40/41
Horvath	0,884	0,848 - 0,913	342/702	349/395
Bonavita	1,000	0,912 - 1,000	303/420	40/40
Virmani	1,000	0,970 - 1,000	112/690	121/121
YH Lee	0,917	0,827 - 0,969	25/119	66/72
<b>Especificidad Global</b>		<b>0,921</b>	<b>0,898 - 0,940</b>	

Heterogeneidad chi-cuadrado = 35,50 (d.f.= 4) p = 0,000

#### 6. 4. 2. 3. Cociente de probabilidad (CP) positivo:

La ventaja de los cocientes CP+ y CP- frente a los valores predictivo positivo y negativo de la prueba radica en que, a diferencia de estos, no dependen de la proporción de enfermos en la muestra, sino tan solo de la sensibilidad y especificidad de esta, de ahí su utilidad a la hora de comparar pruebas diagnósticas. Tabla 6. 3:

Estudio	CP+	[95% Interval. Conf.]	% Peso
Dicotómica	17,996	2,593 - 124,89	15,44
Horvath	4,183	3,155 - 5,546	35,99
Bonavita	59,114	3,758 - 929,80	9,67
Virmani	39,725	2,486 - 634,78	9,59
YH Lee	2,521	1,087 - 5,849	29,31
<b>(REM) Global CP+</b>		<b>7,241</b>	<b>2,673 - 19,616</b>

Heterogeneidad chi-cuadrado = 13,32 (d.f.= 4) p = 0,010

#### 6. 4. 2. 4. Cociente de probabilidad (CP) negativo (tabla 6. 4):

Estudio	CP-	[95% Interval. Conf.]	% Peso
Dicotómica	0,575	0,534 - 0,620	20,17
Horvath	0,580	0,536 - 0,629	20,14
Bonavita	0,283	0,241 - 0,331	19,48
Virmani	0,841	0,812 - 0,870	20,33
YH Lee	0,862	0,767 - 0,968	19,88
<b>(REM) Global CP-</b>			
		<b>  0,587</b>	<b>0,422 - 0,818</b>

Heterogeneidad chi-cuadrado = 374,53 (d.f.= 4) p = 0,000

#### 6. 4. 3. Análisis de la heterogeneidad de los resultados.

Existen varios métodos estadísticos y gráficos para evaluar el grado de heterogeneidad, que permiten valorar hasta qué punto los resultados que provienen de diferentes estudios pueden ser resumidos en una única medida.

Los trabajos de los distintos autores en materia de clasificación de nódulos se han llevado a cabo de forma independiente, con categorías diferentes y desigual número de nódulos a clasificar. Por lo tanto, la comparación de los resultados no será netamente atribuible a las cifras obtenidas, sino que estará sujeta también a la variabilidad que determina el propio diseño de cada estudio.

Teniendo todos estos parámetros en cuenta, se pretende evaluar la medida en la que los resultados de estos estudios se podrían combinar en un solo estimador, es decir, si son homogéneos. Se ha aplicado la prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird´s, y se han obtenido los gráficos de

I´Abbé y Galbraith. También se ha representado esta variabilidad interestudio mediante un diagrama de tipo *forest plot* o diagrama de árbol.

#### 6. 4. 3. 1. Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird´s.

Si los estudios son homogéneos, el estadístico Q sigue aproximadamente una distribución  $\chi^2$  con  $k - 1$  grados de libertad ( $k =$  número de estudios analizados). El valor obtenido para dicho estadístico en cada caso concreto se confronta con la distribución teórica correspondiente, obteniéndose así un valor de significación que permite rechazar ( $p < 0,05$ ) o aceptar ( $p > 0,05$ ) la hipótesis de homogeneidad. No obstante, se trata de una prueba con escasa potencia estadística, por lo que un resultado no significativo suele ser insuficiente para concluir que no existe heterogeneidad ente los estudios, y conviene explorar esta posibilidad con otros métodos, fundamentalmente de tipo gráfico<sup>209</sup>.

La posibilidad de variación entre los resultados de diferentes estudios se determinó con la prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird´s mediante el modelo de efectos aleatorios con un nivel de confianza del 95%, obteniendo un estadístico Q ( $\chi^2$ ) de 13,76, con 4 grados de libertad, y un valor de p de 0,0081. Al ser  $p < 0,05$ , no se puede aceptar la hipótesis de homogeneidad.

Varianza entre estudios	0,7854
Varianza intra-estudios	0,1243
Coficiente RI	0,8633
(Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)	
Coef. variación entre estudios	0,4414

Debido a que las pruebas estadísticas existentes para evaluar el grado de heterogeneidad tienen poca potencia, estas pueden complementarse con

---

<sup>209</sup> Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis (II). [Internet]. La Coruña; c2013 [cited 2013 Feb 24]. Available from: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/RSyMetaanalisis2.asp>.

alguna representación gráfica que permita la inspección visual de la magnitud de la variabilidad entre estudios. Las representaciones más utilizadas son el gráfico de L'Abbé y el de Galbraith.

#### **6. 4. 3. 2. Gráfico de L'Abbé.**

Otra herramienta para determinar la presencia de heterogeneidad entre estudios la constituye el gráfico de L'Abbé <sup>210</sup>.

Aplicado a este metaanálisis, este gráfico enfrenta en sus dos ejes la tasa de nódulos benignos en el grupo con ecografía positiva (eje Y) con la tasa de nódulos benignos en el grupo con ecografía negativa (eje X). Una línea diagonal divide los estudios en dos secciones: a un lado quedarían los estudios para los que una clasificación positiva de los nódulos sería indicativo de benignidad y a otra, los estudios para los que lo sería una ecografía negativa.

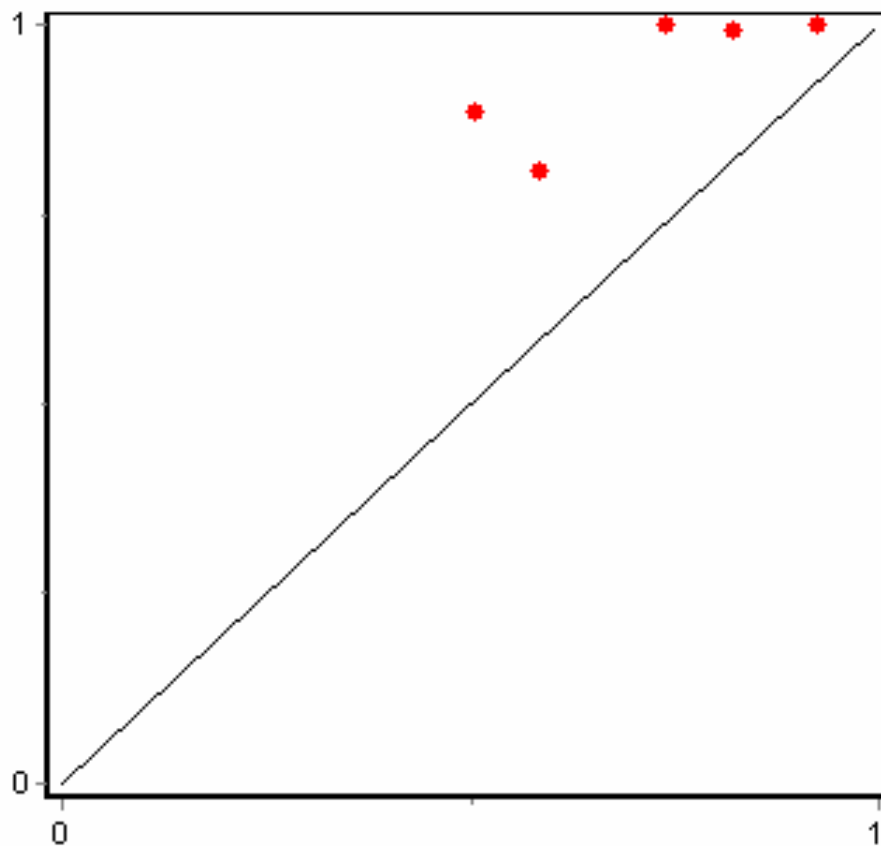
Los estudios posicionados sobre la línea diagonal indicarían ambigüedad, la clasificación es incapaz de distinguir nódulos benignos y malignos. A medida que los puntos se alejan de esta línea, la significación es mayor, alcanzando sus máximos en las esquinas superior izquierda e inferior derecha. En el primer caso, indicaría que una ecografía positiva se correlaciona muy bien con benignidad. En el segundo caso, que una ecografía positiva se correlaciona con malignidad.

La presencia de puntos dispersos en el gráfico de L'Abbé indica heterogeneidad, mientras que si se agrupan en una zona estrecha indica resultados más homogéneos.

---

<sup>210</sup> Molinero LM. Meta-análisis [Internet]. ; c2013 [cited 2003 Mar ]. Available from: <http://www.seh-lelha.org/pdf/metaanalisis.pdf>.





**Figura 6.2.** Gráfico de l'Abbé.

Analizando este gráfico se comprueba que, si bien existe cierta heterogeneidad (los puntos que representan los resultados de los estudios están algo dispersos), se puede decir que se encuentran agrupados dentro de un mismo cuadrante, y todos a un mismo lado de la diagonal. Este hecho se interpreta afirmando, por un lado, que todos los estudios han resultado favorables para una misma caracterización de los nódulos: los que presentaron ecografía positiva se correlacionan con benignidad. Por otro lado, aunque todos los puntos se encuentran en la parte superior del gráfico (indicando buena correlación ecografía positiva – nódulo benigno), no están en el cuadrante superior izquierdo, que sería la situación óptima para un sistema de discriminación. Todos los puntos están en el cuadrante superior derecho. Esto significa que la correlación ecografía negativa – nódulo maligno no es buena. Esta interpretación refrenda el elevado valor predictivo positivo y bajo valor predictivo negativo que presenta este tipo de estudios.

### 6. 4. 3. 3. Gráfico de Galbraith:

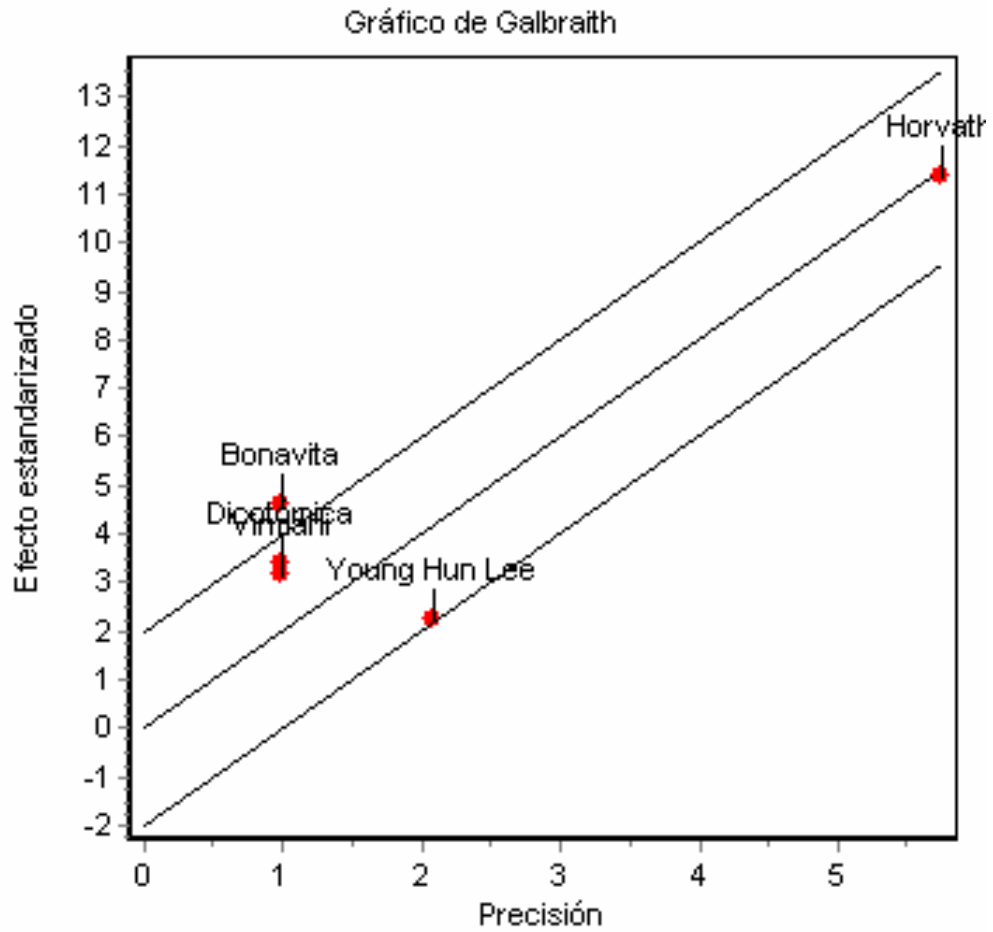
El gráfico de Galbraith representa la precisión de cada estudio (el inverso del error estándar) frente al efecto estandarizado; asimismo, representa la línea de regresión ajustada a estos puntos y una banda de confianza. Los estudios que quedan fuera de esta banda son los que más contribuyen a la heterogeneidad. Por otra parte, la posición de los estudios en el eje de abscisas permite identificar visualmente aquellos que tienen un mayor peso en el metaanálisis.

La precisión se ve influenciada por el tamaño de la muestra<sup>211</sup>. En este caso, el estudio localizado más a la derecha del gráfico, es decir, el que tiene una precisión mayor, es el de Horvath, que es el que dispone de una muestra mayor.

Todos los puntos del gráfico se sitúan entre las bandas, excepto el de Bonavita. Esto indica que es el estudio que más está contribuyendo a la heterogeneidad.

---

<sup>211</sup> Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Huedo-Medina T. Modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios. En Martín JLR, Tobías A, Seoane T. Revisiones Sistemáticas en Ciencias de la Vida. Toledo: FISCAM; 2006;. 189-204.



**Figura 6.3.** Gráfico de Galbraith.

En estos casos, se puede reevaluar la homogeneidad del resto de estudios, excluyendo aquel que queda por fuera de las bandas.

Si se determina de nuevo la heterogeneidad mediante la prueba de Dersimonian y Laird´s, sin incluir el estudio de Bonavita:

Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
-----	----	-----
6,9143	3	0,0747

Estadísticos de heterogeneidad	Estimador
-----	-----
Varianza entre estudios	0,3561
Varianza intra-estudios	0,1019
Coficiente RI	0,7775
(Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)	
Coef. variación entre estudios	0,3072

Ahora,  $p > 0,05$ , por lo que se puede aceptar la hipótesis de homogeneidad para el resto de estudios.

#### 6. 4. 4. Combinación de resultados.

##### 6. 4. 4. 1. Modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios.

Existen 2 métodos para obtener el estimador resumen del efecto en un conjunto de estudios. Son el modelo de efectos fijos y el de efectos aleatorios. El *modelo de efectos fijos* para combinar estudios se conoce como "método ponderado por la inversa de la varianza". En él, cada estudio interviene en la estimación global de forma ponderada, con un peso proporcional a su precisión, ya que la varianza es una medida de dispersión y por lo tanto su inversa una medida de precisión<sup>212</sup>. Su limitación es que solo incluye como fuente de variación la debida a la imprecisión de cada estudio, sin tener en cuenta la variabilidad entre estudios. En cambio, el *modelo de efectos aleatorios* contempla dos componentes de variación: el mismo que el método de efectos fijos (que solo considera el peso del estudio y la varianza), y la variabilidad entre estudios. Por eso, este método es el adecuado para estudios en los que se haya determinado que puede existir heterogeneidad.

Dado que la variación que se incluye en el modelo de efectos aleatorios es mayor que la que se incluye en el modelo de efectos fijos, el intervalo de confianza alrededor del estimador resumen del metaanálisis obtenido mediante un modelo de efectos aleatorios es mayor.

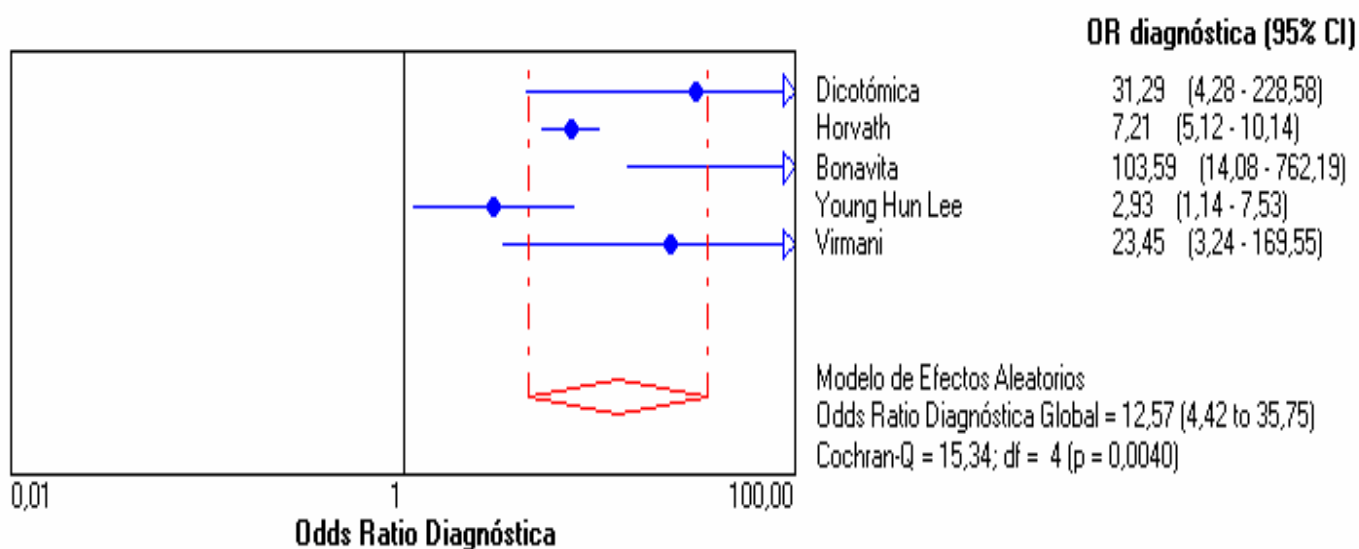
<sup>212</sup> Molinero LM. Meta-análisis [Internet]. ; c2013 [cited 2003 Mar ]. Available from: <http://www.seh-lelha.org/pdf/metaanalisis.pdf>.

#### 6. 4. 4. 2. Representación gráfica. Forest plot.

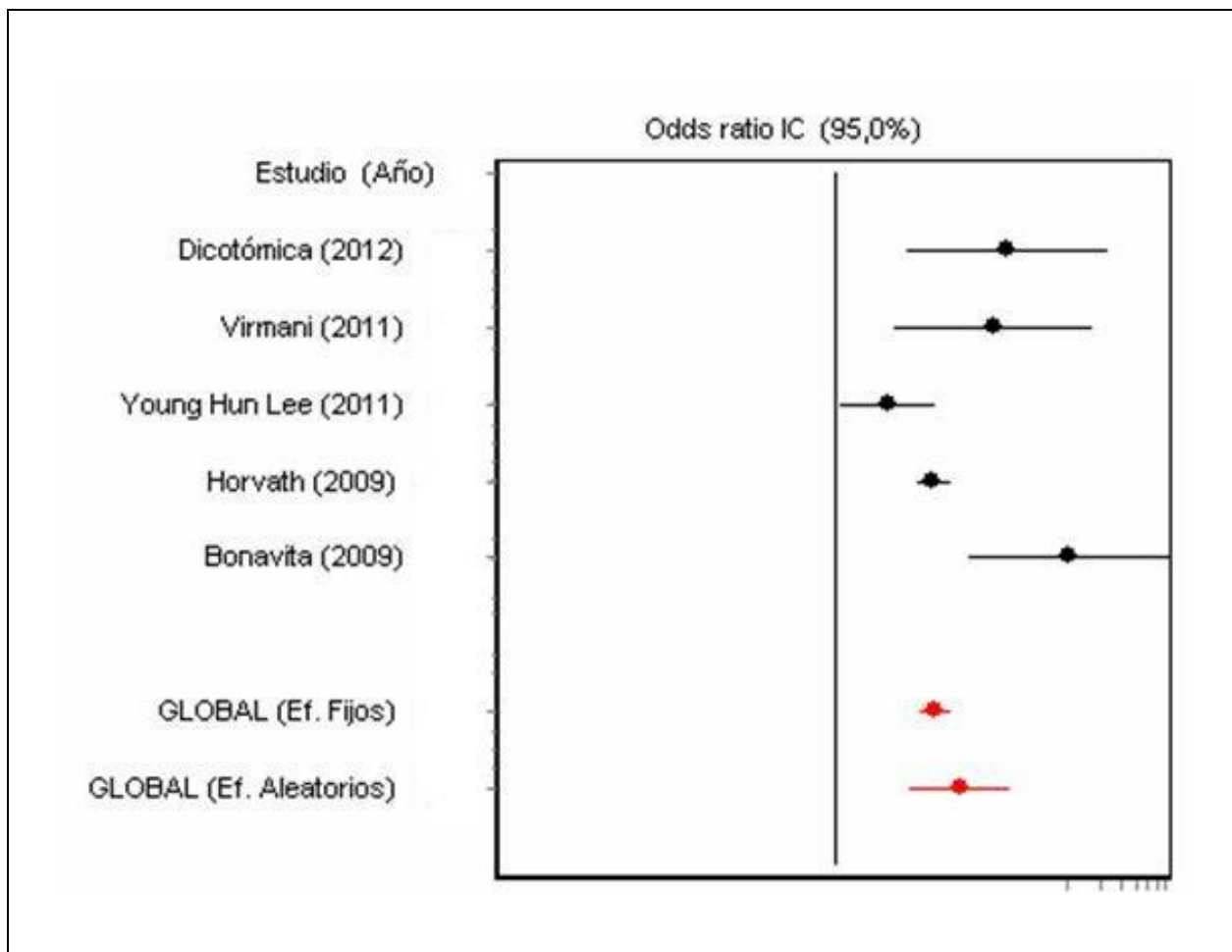
Se realiza la representación gráfica de los estudios en base a su odds ratio, de forma individual y combinada, mediante un gráfico *forest plot* o diagrama de árbol.

En el eje de abscisas se representa la medida de efecto considerada (en este caso, la odds ratio) y a lo largo del eje de ordenadas se sitúan los diferentes estudios, ordenados por el año de publicación. Para cada estudio y para la estimación global del efecto, se representa su estimación puntual y también el intervalo de confianza que le corresponde.

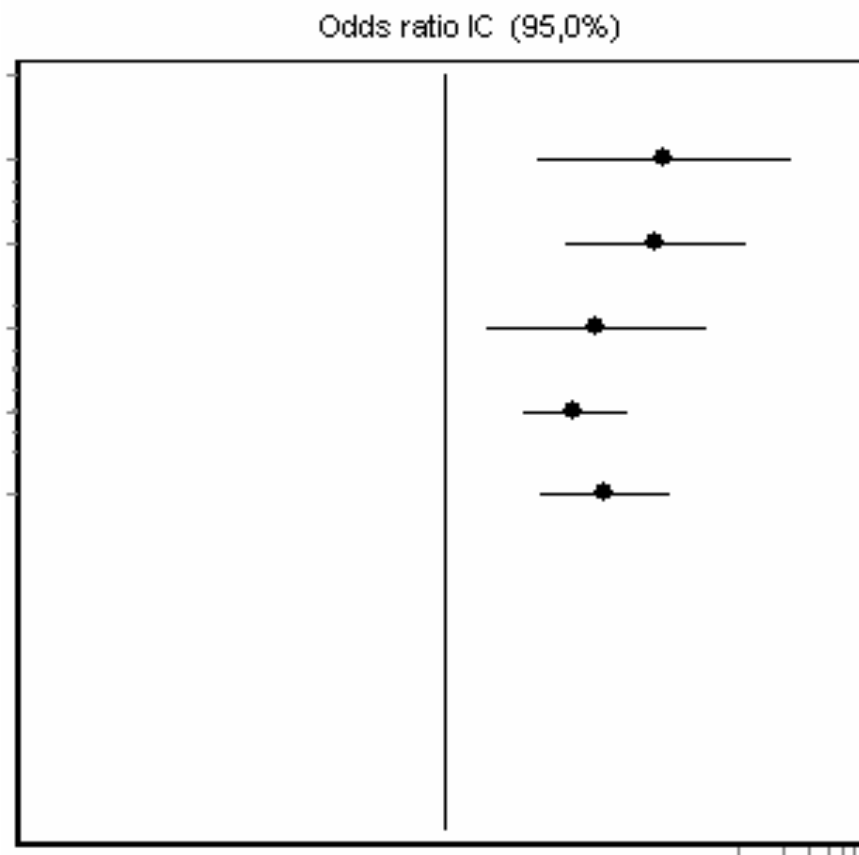
Odds ratio de cada estudio (intervalo de confianza del 95%):



**Figura 6.4.** Representación de la odds ratio diagnóstica de cada estudio (Meta-Disc).



**Figura 6.5.** Gráfico forest plot (Epidat).



**Figura 6.6.** Metaanálisis acumulado (efectos aleatorios).

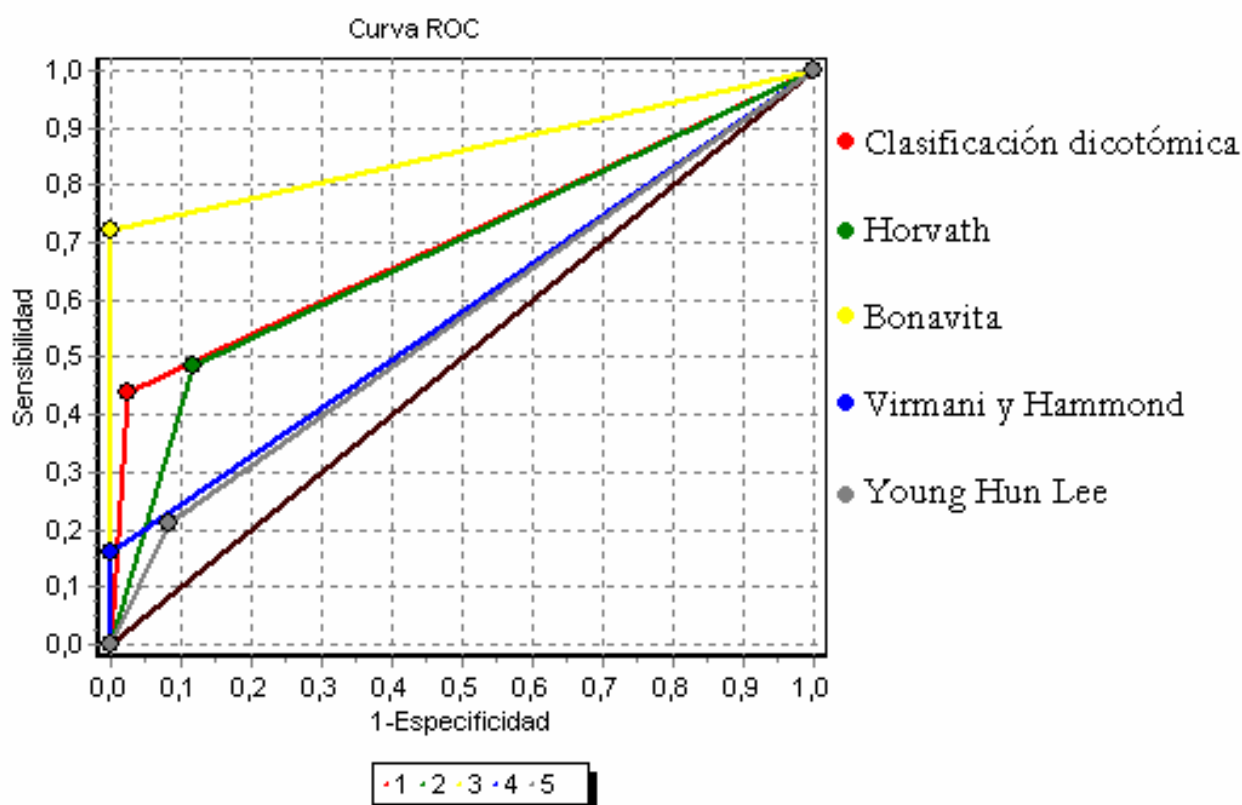
La línea horizontal indica el tamaño del intervalo de confianza para cada estudio. Vemos que ninguna de ellas cruza la línea media, con lo cual, ninguno de los trabajos adolece de falta de significación estadística.

En esta representación se refleja una mayor homogeneidad. La odds ratio de todos los estudios se encuentra en el mismo lado de la línea media, es decir, a favor de la capacidad predictiva de las ecografías positivas para benignidad.

Como se puede apreciar en este metaanálisis, todos estos trabajos comparten con la clasificación dicotómica el objetivo de detectar los casos en los que la ecografía predice benignidad con alta probabilidad, para evitarles la PAAF, pero siendo estrictos en la exclusión de casos de aspecto inespecífico. Por

eso, todos los sistemas de clasificación analizados tienen en común unas altas especificidad y valor predictivo positivo para benignidad, y, sin embargo, su sensibilidad y valor predictivo negativo son bajos. Dado que se trata de cribar neoplasias, se prefiere aumentar la seguridad diagnóstica a expensas de no disminuir tanto el número de punciones.

#### 6. 4. 5. Curvas ROC.



Curva	Área ROC	EE (DeLong)	IC (95%)	
● 1	0,7073	0,0147	0,6785	0,7360
● 2	0,6854	0,0124	0,6610	0,7097
● 3	0,8607	0,0110	0,8393	0,8822
● 4	0,5812	0,0070	0,5674	0,5949
● 5	0,5634	0,0249	0,5146	0,6122

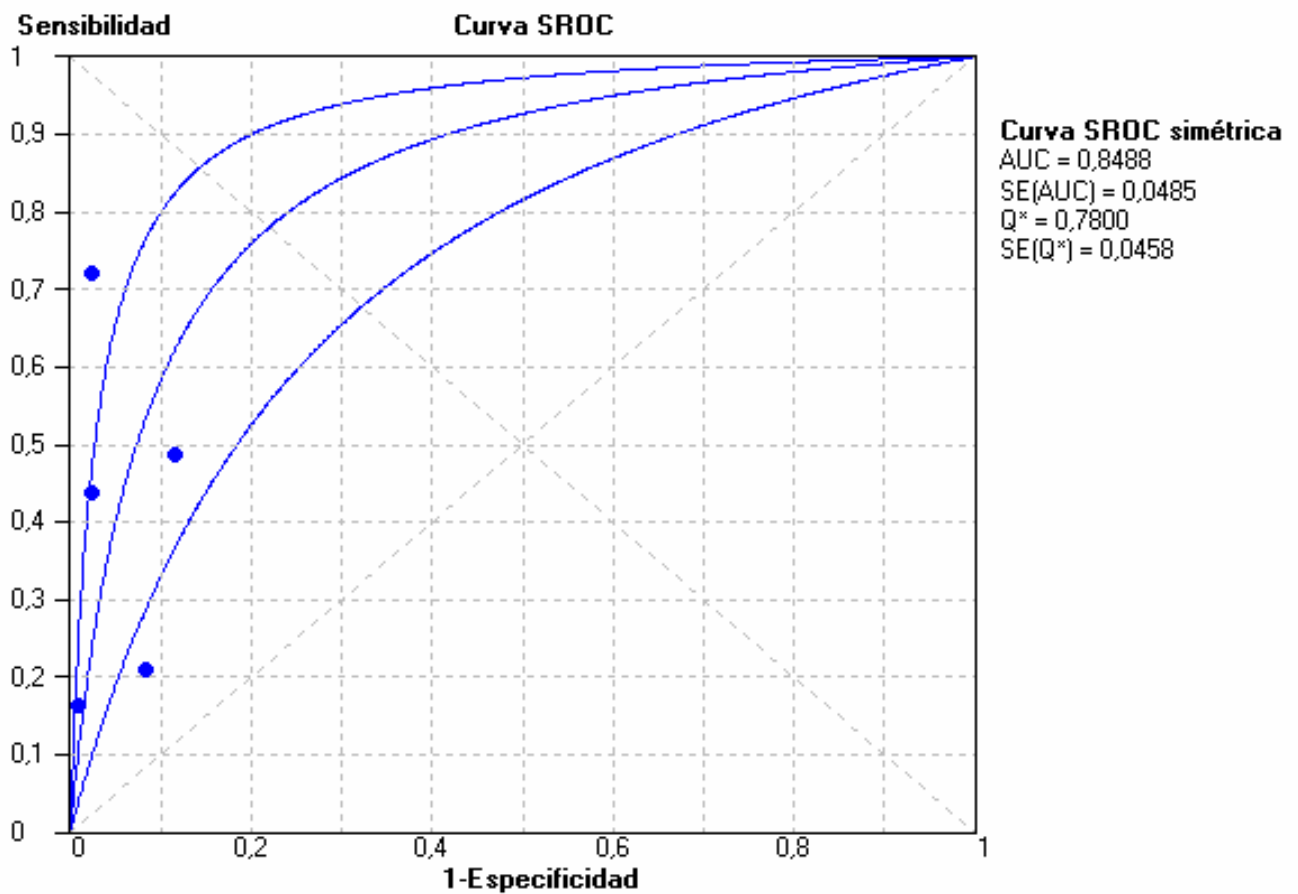
Figura 6. 7. Curvas ROC de los 5 estudios que participan en el metaanálisis.



Se ha transferido a la curva ROC los resultados obtenidos por cada uno de los autores. El área bajo la curva de la clasificación dicotómica es ligeramente superior a la de Horvath (0,70 frente a 0,68). La mayor área de todas es la obtenida con los datos del estudio de Bonavita (0,86), sin embargo, estos resultados se vieron cuestionados en el trabajo de Virmani y Hammond, que, aplicando la misma clasificación a su muestra, obtuvieron resultados menos favorables (área bajo la curva: 0,58). También se ha incluido en la comparativa el estudio realizado por el equipo de Young Hun Lee en Seúl, que aplica una clasificación propia de carácter semicuantitativo, según el grado de sospecha tumoral. En este caso, se obtiene un área bajo la curva de 0,56, menor que los anteriores<sup>213</sup>.

---

<sup>213</sup> Horvath E et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 90(5):1748-1751.  
Bonavita J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR.* 2009; 193:207–213.  
Virmani V, Hammond I. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(4):891-5.  
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.



**Figura 6.8.** Curva ROC combinada, representada por una línea curva central, y sus intervalos de confianza, a ambos lados de esta. Los puntos sobre el gráfico representan los estudios individuales.

## 6. 5. Consideraciones finales

En este estudio, de los 247 casos excluidos, hay 124 nódulos cuya punción se ha desestimado estando ya el paciente en la sala, por criterios que dependen del radiólogo (nódulos demasiado pequeños, inaccesibles, falsas imágenes y estabilidad del nódulo) y que se habrían podido evitar de ser el radiólogo el principal responsable de la prescripción de la biopsia (suponen el 50 % de los casos excluidos).

En la literatura mundial, las guías recomiendan hacer seguimiento clínico y ecográfico de todo nódulo, incluso con citología benigna previa, hasta que alcance una estabilidad ecográfica<sup>214</sup>. En este seguimiento se pueden incluir aquellos nódulos que hayamos decidido no puncionar, con lo cual, la seguridad es máxima. En realidad, es algo similar a lo que ocurre con la categoría 3 de la clasificación BI-RADS de la mama, “hallazgo probablemente benigno”, en la que, por definición, existe una probabilidad de malignidad <2%, y se indica seguimiento, sin punción. En el caso del nódulo tiroideo, este seguimiento debe ser prolongado, durante al menos 5 años, debido a que las neoplasias tiroideas son de lento crecimiento<sup>215</sup>.

En este trabajo, a fin de analizar los indicios ecográficos de benignidad o malignidad de los nódulos tiroideos, no se han tenido en cuenta factores clínicos como la edad, sexo, antecedentes ni exploración y síntomas de los pacientes, ni tampoco la presencia o ausencia de adenopatías regionales. No obstante, el conocimiento de estos factores, mejorará aún más este sistema de cribado en la práctica real.

## **6. 6. Una posibilidad para el futuro.**

Aunque no ha sido el objeto de este estudio, se han observado tres casos en los que la citología por PAAF era sospechosa de malignidad pero el aspecto ecográfico era claramente benigno, y el estudio histológico ha corroborado las sospechas ecográficas, lo que refrenda el valor predictivo positivo de la ecografía. Este hecho deja una línea de investigación abierta. Sería interesante comparar el valor predictivo de la ecografía y de la PAAF, actual técnica de elección, en los casos de aspecto ecográfico benigno. Si se demostrase la superioridad de la ecografía en este punto, podría considerarse una herramienta tremendamente útil, sobre todo en casos de citología

---

<sup>214</sup> McCartney CR, Stukenborg GJ. Decision analysis of discordant thyroid nodule biopsy guideline criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3037-44.

<sup>215</sup> 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.

indeterminada. Un estudio de D. W. Kim y colaboradores señala también esta posibilidad<sup>216</sup>.

## 6. 7. Limitaciones

La principal limitación de este estudio es la participación de un único observador. Para minimizar este sesgo, se ha determinado el grado de concordancia intraobservador, volviendo a clasificar una submuestra un año después, obteniendo un índice de concordancia intraobservador del 100% para la clasificación dicotómica.

La muestra se analiza de forma retrospectiva, al tratarse de imágenes ecográficas almacenadas en el archivo digital del hospital. Por este motivo, la evaluación de las imágenes se realiza sobre adquisiciones estáticas.

El *gold standard* que se ha usado es, en la mayoría de los casos, el resultado del estudio citológico, en lugar del histológico, dado que actualmente la PAAF se considera la prueba de referencia para el manejo del nódulo tiroideo, y no se han practicado de rutina técnicas más cruentas.

---

<sup>216</sup> Kim DW, Lee EJ, Lee JH. Role of ultrasound diagnosis in assessing and managing thyroid nodules with inadequate cytology. AJR Am J Roentgenol. 2011;197(5):1213-9.

## 7. Conclusiones

1. Se ha aplicado a 966 nódulos tiroideos una clasificación dicotómica diseñada y establecida en este trabajo, en la que sólo se contemplan dos categorías posibles: **SI** el nódulo cumple o **NO** cumple el criterio "componente quístico + borde bien definido". En esta muestra, 468 nódulos (42,13%) cumplen el criterio.

2. Para los nódulos que cumplieron el criterio "componente quístico + borde bien definido", el valor predictivo para benignidad fue del 99,75%. Por tanto, **podría haberse evitado la PAAF en el 42,13% de todos los nódulos, con una probabilidad del 99,75% de que un nódulo considerado benigno por ecografía realmente lo fuera.**

3. Solo 1 nódulo (0,1%) ha sido erróneamente clasificado como benigno usando la clasificación dicotómica. La histología del nódulo correspondió a un carcinoma papilar quístico, fuente principal de falsos benignos en otras clasificaciones referidas en la literatura.

4. Las directrices de todas las guías actuales indican seguimiento clínico y ecográfico periódico de los nódulos tiroideos, independiente de que el resultado de la PAAF haya resultado benigno, lo que amortigua las consecuencias de los casos malignos mal clasificados. Se considera aceptable haber tenido un caso falsamente benigno (0,1%), porcentaje igual o menor al obtenido mediante otros sistemas clasificatorios reflejados en la literatura, y por debajo del 2% que define la categoría 3 del sistema BI-RADS, empleado en patología mamaria, en el que se prescribe seguimiento.

5. Las clasificaciones basadas en patrones ofrecen resultados aproximados en cuanto a punciones evitables y falsos casos benignos, pero el sistema dicotómico pretende ser más sencillo de usar, a la par que menos subjetivo, apropiado para radiólogos con distintos grados de experiencia.

## 8. Bibliografía

1. Hambly NM, Gonen M, Gerst SR, Li D, Jia X, Mironov S et al. Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standards. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):655-60.
2. Hegde AN, Gopinathan A, Abu Bakar R, Ooi CC, Koh YY, Lo RH. A method in the madness in ultrasound evaluation of thyroid nodules. *Singapore Med J.* 2012;53(11):766-73.
3. Ahmed S, Johnson PT, Horton KM, Lai H, Zaheer A, Tsai S, et al. Prevalence of unsuspected thyroid nodules in adults on contrast enhanced 16- and 64-MDCT of the chest. *World J Radiol.* 2012;4(7):311-7.
4. Mistry SG, Mani N, Murthy P. Investigating the value of fine needle aspiration cytology in thyroid cancer. *J Cytol.* 2011;28(4):185-90.
5. Rasmussen LB, Ovesen L, Bürlow I, Jorgensen T, Knudsen N, Laurberg P et al. Relations between various measures of iodine intake and thyroid volume, thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1069-76.
6. 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.
7. 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.

8. Majid U, Islam N. Thyroid tuberculosis: a case series and a review of the literature. *J Thyroid Res.* 2011;2011:359864.
9. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2):561-6.
10. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005;21(3):157-65.
11. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology.* 2010;255(1):260-9.
12. Tofé Povedano S, Argüelles Jiménez I, García Fernández H, Quevedo Juanals J, Díaz Medina S, Serra Soler G et al. Routine performance of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration biopsy in the setting of a high-resolution endocrinology practice. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(2):43-8.
13. 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.
14. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head Neck Oncol.* 2010;2:11.
15. Lope V, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Ramis R, Gómez-Barroso D et al. Municipal mortality due to thyroid cancer in Spain. *BMC PublicHealth.* 2006;6:302.



16. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. Institute of Pathology, Locarno, Switzerland. *Acta Cytol.* 2012;56(4):333-9.
17. Mazzaferri EL. Managing thyroid microcarcinomas. *Yonsei Med J.* 2012;53(1):1-14.
18. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-7.
19. Son EJ, Nosé V. Familial follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:61.
20. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg.* 1992;164(6):658-61.
21. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3668-76.
22. Baskin HJ, Duick DS. The endocrinologists' view of ultrasound guidelines for fine needle aspiration. *Thyroid.* 2006;16(3):207-8.
23. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91(9):3411–3417.

24. Paksoy N, Yazal K, Çorak S. Malignancy rate in nondominant nodules in patients with multinodular goiter: Experience with 1,606 cases evaluated by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology. *Cytojournal*. 2011; 8: 19.
25. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2011;21(4):367-71.
26. Slough CM, Randolph GW. Workup of well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control*. 2006;13(2):99-105.
27. Buzzi AE. La glándula tiroides. *Diagnóstico Médico (Buenos Aires)*. 2012; 18: 72-87.
28. Merke F. The history of endemic goitre and cretinism in the thirteenth to fifteenth centuries. *Proc R Soc Med*. 1960;53:995-1002.
29. Hurtado de Mendoza M, Ballano A, Martínez Caballero C. *Diccionario de medicina y cirugía o Biblioteca manual médico-quirúrgica*. 1ª ed. Madrid: Francisco Martínez Dávila, editor; 1820.
30. Towery BT. The physiology of iodine. *Bull World Health Organ*. 1953;9(2):175-82.
31. Zimmermann MB. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. *J Nutr*. 2008;138(11):2060-3.
32. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *J Thyroid Res*. 2011; 2011: 809341.

33. Martínez Mier G, Toledo-Pereyra LH. Emil Theodore Kocher. Cirujano, maestro y Nobel. *Cir Ciruj*. 1999; 67: 226-232.
34. Hegner CF. A History of Thyroid Surgery. *Ann Surg*. 1932;95(4):481-92.
35. Becker WF. Presidential address: Pioneers in thyroid surgery. *Ann Surg*. 1977;185(5):493-504.
36. Harington CR, Barger G. Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem J*. 1927;21(1):169-83.
37. McLoughlin MJ, Ho CS, Tao LC. Percutaneous needle aspiration biopsy. *Can Med Assoc J*. 1978;119(11):1324-8.
38. Martínez Rodríguez, R. Fundamentos teóricos y prácticos de la Histoquímica. 1ª ed. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2008.
39. Taylor S. An autoradiographic study of simple goitre. *Bull World Health Organ*. 1953;9(2):197-210.
40. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(11):1277-86.
41. McCready VR. Clinical applications of isotopes in diagnosis and research. *Proc R Soc Med*. 1966;59(5):442-4.

42. Craddock TD, Fedoruk SO, Mackay JA. A "large crystal" scintillation scanner. *J Nucl Med.* 1964;5:27-39.
43. Levine RA. History of thyroid ultrasound. En: *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy.* 3<sup>a</sup> ed. New York: Springer; 2008. p. 1-8.
44. De Pont C, Halders S, Bucerius J, Mottaghy F, Brans B. (124)I PET/CT in the pretherapeutic staging of differentiated thyroid carcinoma: comparison with posttherapy (131)I SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):693-700.
45. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* Madrid: 15<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill; 2002.
46. Yeung M, Serpell J. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist.* 2008; 13: 105-112.
47. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R et al. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(5):300-4.
48. Cortázar García J, Quirós López R, Acebal Blanco MM. Papel del radiólogo en el manejo del nódulo tiroideo. *Radiología.* 2008; 50: 471-81.
49. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4295–4301.
50. Boelaert. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *K. Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1065-72.

51. Lew JI, Solorzano CC. Use of ultrasound in the management of thyroid cancer. *Oncologist*. 2010;15(3):253-8.
52. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q*. 2006;22(4):231-8.
53. Hegedüs L. Can elastography stretch our understanding of thyroid histomorphology? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5213-5.
54. Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5274-80.
55. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2917-22.
56. Slapa RZ, Piwowonski A, Jakubowski WS, Bierca J, Szopinski KT, Slowinska-Srzednicka J et al. Shear wave elastography may add a new dimension to ultrasound evaluation of thyroid nodules: case series with comparative evaluation. *J Thyroid Res*. 2012;2012:657147.
57. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):229-38.
58. 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.

59. 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.
60. Kwak JY, Kim EK, Yun M, Cho A, Kim MJ, Son EJ. Thyroid incidentalomas identified by <sup>18</sup>F-FDG PET: sonographic correlation. *AJR*. 2008; 191:598–603.
61. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the thyroid: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):371-6.
62. Gupta M, Gupta S, Gupta VB. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology in the diagnosis of solitary thyroid nodule. *J Thyroid Res*. 2010;2010:379051.
63. 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.
64. Bonzanini M, Amadori P, Morelli L, Fasanella S, Pertile R, Mattiuzzi A et al. Subclassification of the "grey zone" of thyroid cytology; a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation. *J Thyroid Res*. 2011;2011:251680.
65. Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg*. 2006;40:223-38.
66. López JI, Fernández de Larrinoa A, Zabala R, Del Cura JL. El diagnóstico histológico de la patología tiroidea en biopsias guiadas por control ecográfico. *Rev Esp Patol* 2009; 42 (2): 97-106.
67. Screatton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology*. 2003;226(3):827-32.

68. Na DG, Kim JH, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H et al. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2012;22(5):468-75.
69. Linares Y. Citopatología del cáncer de tiroides. *Rev Venez Endocrinol Metabol*. 2010; 8(2):71.
70. Sengupta A, Pal R, Kar S, Zaman FA, Sengupta S, Pal S. Fine needle aspiration cytology as the primary diagnostic tool in thyroid enlargement. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(1):113-8.
71. Kim MJ, Kim EK, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *RadioGraphics* 2008;28:1869-1889.
72. 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;27(2):151-6.
73. Ramachandra L, Kudva R, Rao BH, Agrawal S. A Comparative Study of Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) and Fine Needle Non-aspiration Cytology (FNNAC). *Technique in Lesions of Thyroid Gland*. *Indian J Surg*. 2011;73(4):287-90.
74. Kamaya A, Gross M, Akatsu H, Jeffrey R. Recurrence in the Thyroidectomy Bed: Sonographic Findings. *AJR*. 2011; 196:66–70.
75. Bernet V. Approach to the patient with incidental papillary microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3586-92.

76. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13(4):381-7.
77. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):21-8.
78. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
79. Cibas E, Syed A. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132: 658-665.
80. Novelli JL, Brunás O, González García M, Sánchez A, Echeury M. Neoplasias de células de Hürthle: diagnóstico. *Glánd Tir Paratir* 2005;(14):8-15.
81. Schinstine M. A brief description of the Bethesda System for reporting thyroid fine needle aspirates. *Hawaii Med J*. 2010;69(7):176-8.
82. 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):e49078.
83. 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.



84. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol*. 2011;135(5):770-5.
85. Rossi ED, Zannoni GF, Monceli S, Stigliano E, Santeusano G, Lombardi CP et al. Application of liquid-based cytology to fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:57.
86. Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta Cytol*. 2011;55(1):4-12.
87. Kocjan G, Chandra A, Cross PA, Giles T, Johnson SJ, Stephenson TJ et al. The interobserver reproducibility of thyroid fine-needle aspiration using the UK Royal College of Pathologists' classification system. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(6):852-9.
88. Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1202-12.
89. Choi YJ, Kim SM, Choi SI. Diagnostic accuracy of ultrasound features in thyroid microcarcinomas. *Endocr J*. 2008;55(5):931-8.
90. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.
91. 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.

92. 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.
93. Popli MB, Rastogi A, Bhalla P, Solanki Y. Utility of gray-scale ultrasound to differentiate benign from malignant thyroid nodules. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22(1):63-8.
94. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2007;27(3):847-60.
95. 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.
96. 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.
97. Kim DW, Park AW, Lee EJ, Choo HJ, Kim SH, Lee SH, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules smaller than 5 mm in the maximum diameter: assessment of efficacy and pathological findings. *Korean J Radiol.* 2009;10(5):435-40.
98. 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.
99. Middleton W, Kurtz A, Hertzberg B. Cuello y tórax. En: Mosby. *Ecografía* 2ª edición. Nueva York; 2004. p.244-277.

100. 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.
101. Pedroza Ballesteros A. Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir* 2008;23(2):100-111.
102. Park JM, Choi Y, Kwag HJ. Partially cystic thyroid nodules: ultrasound findings of malignancy. *Korean J Radiol*. 2012;13(5):530-5.
103. Miseikyte-Kaubriene E, Trakymas M, Ulys A. Cystic lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44(6):455-9.
104. Beland MD, Kwon L, Delellis RA, Cronan JJ, Grant EG. Nonshadowing echogenic foci in thyroid nodules: are certain appearances enough to avoid thyroid biopsy? *J Ultrasound Med*. 2011;30(6):753-60.
105. Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(7):984-8.
106. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol*. 2009;50(4):383-8.
107. Galano Stivens E, Cruz Elegia M. Neoplasmas de tiroides. *Medisan*. 2003;7(4):61-68.
108. 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 NO papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2012.

109. Hall FM. Are radiologists becoming the victims of their own success in identifying and biopsying poorly understood pre-malignant and in-situ lesions? *Radiology*. 2010;254 : 655–659.
110. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):429-37.
111. Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):883-9.
112. Dzepina D. Surgical and pathological characteristics of papillary thyroid cancer in children and adolescents. *Int J Pediatr*. 2012;2012:125389.
113. Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer*. 2002;95(4):724-9.
114. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941-6.
115. Jung SL, Jung CK, Kim SH, Kang BJ, Ahn KJ, Kim BS et al. Histopathologic findings related to the indeterminate or inadequate results of fine-needle aspiration biopsy and correlation with ultrasonographic findings in papillary thyroid carcinomas. *Korean J Radiol*. 2010;11(2):141-8.
116. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2003;22(10):1083-90.

117. Hwang J et al. Papillary thyroid carcinoma with *BRAFV600E* mutation: sonographic prediction. *AJR* 2010; 194:425–430.
118. 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.
119. DeMay RM. Follicular lesions of the thyroid: W(h)ither follicular carcinoma? *Am J Clin Pathol*. 2000;114:681-686.
120. Carpi A, Rossi G, Romani R, Di Coscio G, Nicolini A, Simoncini T et al. Are risk factors common to thyroid cancer and nodule? A forty years observational time-trend study. *PLoS One*. 2012;7(10):e47758.
121. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S10-8.
122. Layfield LJ, Wax T, Jones C. Cytologic distinction of goiterous nodules from morphologically normal thyroid: analyses of cytomorphologic features. *Cancer*. 2003; 99(4):217-22.
123. Sillery J, Reading C, Charboneau JW, Henrichsen T, Hay I, Mandrekar J. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *Am. J. Roentgenol*. 2010; 194: 44 - 54.
124. Yang GC, Schreiner AM, Sun W. Can abundant colloid exclude oncocyctic (Hürthle cell) carcinoma in thyroid fine needle aspiration? Cytohistological correlation of 127 oncocyctic (Hürthle cell) lesions. *Cytopathology*. 2012 Jun 6.

125. Cai S, Liu H, Li WB, Ouyang YS, Zhang B, Li P et al. Ultrasonographic features of medullary thyroid carcinoma and their diagnostic values. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(21):3074-8.
126. Lee S, Shin JH, Han BK, Ko EY. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1090-4.
127. Oh EM, Lee KE, Kwon H, Kim EY, Bae DS, Youn YK. Analysis of patients with anaplastic thyroid cancer expected to have curative surgery. *J Korean Surg Soc*. 2012;83(3):123-9.
128. Kaap DS, LiVolsi VA, Sanders MM. Anaplastic carcinoma following well-differentiated thyroid cancer: etiological considerations. *Yale J Biol Med*. 1982;55(5-6):521-8.
129. Costante G, Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist*. 2011;16(1):49-52.
130. Ma SH, Liu QJ, Zhang YC, Yang R. Alternative surgical strategies in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma: Long-term follow-up. *Oncol Lett*. 2011;2(5):975-980.
131. Treglia G, Rufini V, Salvatori M, Giordano A, Giovanella L. PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *Int J Mol Imaging*. 2012;2012:324686.
132. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M et al. Optimal surgical procedure for locally curative surgery in patients with anaplastic thyroid carcinoma: importance of preoperative ultrasonography. *Endocr J*. 2010;57(9):763-9.

133. 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.
134. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T et al. Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):208-15.
135. Moon HJ, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY. Lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspiration biopsy of focal thyroid nodules: approach to management. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):345-9.
136. Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL, Baloch ZW, Horii SC, Coleman BG et al. Sonographic appearance of focal thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(3):751-4.
137. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T et al. Hashimoto thyroiditis: Part 2, sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):216-22.
138. Huang C, Wang X. Subacute thyroiditis manifesting as a thyroid mass, vocal cord paralysis, and hypercalcemia. *Endocr Pract.* 2012;18(2):e17-20.
139. Ji Soo Choi, Jinna Kim, Jin Young Kwak, Min Jung Kim, Hang Seok Chang, Eun-Kyung Kim. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *Am. J. Roentgenol.*, 2009; 193: 871 – 878.
140. Majhi U. Primary malignant teratoma of the thyroid in a child with nodal metastases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(2):234-6.

141. Kim E, Bae TS, Kwon Y, Kim TH, Chung KW, Kim SW et al. Primary malignant teratoma with a primitive neuroectodermal tumor component in thyroid gland: a case report. *J Korean Med Sci.* 2007;22(3):568-71.
142. Pasricha S, Gandhi JS, Mehta A, Gupta G. Isolated intrathyroidal metastasis revealing an occult lung adenocarcinoma. *J Cytol.* 2012;29(1):92-3.
143. Luis R, Figuero A. Sistema de clasificación ecográfica para nódulos tiroideos. TIRADS. *Rev Venez Endocrinol Metabol.* 2010; 8(2):71.
144. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):315-8.
145. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(5 Suppl):1-50.
146. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):493-505.
147. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(3):687-91.
148. Ahn S, Kim E, Kang D et al, Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *AJR* 2010; 194:31-37.



149. Vinayak S, Sande JA. Avoiding unnecessary fine-needle aspiration cytology by accurately predicting the benign nature of thyroid nodules using ultrasound. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:23.
150. Criales Vera SA, Iñiguez Rodríguez MR, Burgos Zuleta JL, Sosa Lozano LA. Patrones clásicos de los nódulos tiroideos; estrategia diagnóstica ¿benignos vs. malignos? *An Radiol Mex.* 2008;2:141-145.
151. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR.* 2009; 193:207–213.
152. Bonavita JA. Sonographic patterns of benign thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(1):102-3.
153. Virmani V, Hammond I. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(4):891-5.
154. Wu S, Liu G. Recognition of specific morphologic patterns for identifying benign thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(4):353.
155. Horvath E, Majlis S, Franco C, Soto E, Niedmann J. ¿Existen nódulos coloides tiroideos que no requieren punción diagnóstica? *Rev Chil Radiol.* 2008; 14(1):5-10.
156. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®). 4ªed. 2003.
157. Cardiovascular sales [Internet]. Los Angeles; c2013 [cited 2013 Feb 10]. Available from: [http://equipoultrasonido.com/toshiba\\_nemio\\_usado.html](http://equipoultrasonido.com/toshiba_nemio_usado.html).

158. Acuson Sequoia 512 Ultrasound System Advancing the science of ultrasound [Internet]. USA; c2013 [cited 2013 Feb 10]. Available from: [http://www.sequoiaultrasound.com/pdf/sequoiaultrasound.com/Sequoia\\_512\\_Brochure.pdf](http://www.sequoiaultrasound.com/pdf/sequoiaultrasound.com/Sequoia_512_Brochure.pdf).

159. Acuson Antares System [Internet]. USA; c2013 [cited 2013 Feb 10].

Available from:

<http://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/ProductDisplay?catalogId=-1&catTree=12805&langId=-1&productId=147540&storeId=10001>.

160. Talegón Meléndez A, Molina Chacón JF. Imagen por ecografía. En: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A. Radiología Esencial. 1ª Edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2010. p. 35 – 47.

161. Hospital Universitario Príncipe de Asturias [Internet]. Alcalá de Henares; c2012 [cited 2012 Dec 3]. Available from:

[http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=HospitalPrincipeAsturias/Page/HPPE\\_home&c=Page&site=HospitalPrincipeAsturias](http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=HospitalPrincipeAsturias/Page/HPPE_home&c=Page&site=HospitalPrincipeAsturias).

162. Hospital Clínico San Carlos [Internet]. Madrid; c2012 [cited 2012 Dec 10].

Available from:

[http://www.madrid.org/cs/Satellite?language=es&pagename=HospitalClinicoSanCarlos/Page/HCLN\\_home](http://www.madrid.org/cs/Satellite?language=es&pagename=HospitalClinicoSanCarlos/Page/HCLN_home).

163. Donoso Bach L, Martínez Serrano C. Sistemas de información en radiología. En: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A. Radiología Esencial. 1ª Edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2010. p. 1825 – 1837.

164. Organización Mundial de la Salud [Internet]; c2012. Available from: <http://www.paho.org/spanish/sha/epidat.htm>.

165. Zamora J, Muriel A, Abraira V. Meta-DiSc for Windows: A Software package for the Meta-analysis of Diagnostic Tests. XI Cochrane Colloquium. Barcelona, 2003. (Available at <http://www.hrc.es/investigacion/metadisc.html>).
166. SERAM [Internet]. Madrid; c2013 [cited 2013 Apr 20]. Available from: <http://seram.es/modules.php?name=webstructure&lang=ES&idwebstructure=258>.
167. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis (II). [Internet]. La Coruña; c2013 [cited 2013 Feb 24]. Available from: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/RSyMetaanalisis2.asp>.
168. Molinero LM. Meta-análisis [Internet]. Spain; c2013 [cited 2003 Mar ]. Available from: <http://www.seh-lelha.org/pdf/metaanalisis.pdf>.
169. Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Huedo-Medina T. Modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios. En Martín JLR, Tobías A, Seoane T. Revisiones Sistemáticas en Ciencias de la Vida. Toledo: FISCAM; 2006;. 189-204.
170. McCartney CR, Stukenborg GJ. Decision analysis of discordant thyroid nodule biopsy guideline criteria. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(8):3037-44.
171. Kim DW, Lee EJ, Lee JH. Role of ultrasound diagnosis in assessing and managing thyroid nodules with inadequate cytology. AJR Am J Roentgenol. 2011;197(5):1213-9.
172. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bencedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev. 2003;24(1):1.

## 9. Anexos.

### 9. 1. Anexo I. Tablas de contingencia y parámetros estadísticos en ambas submuestras

Submuestra 1: Serie de casos del Hospital Príncipe de Asturias, de Alcalá de Henares (tabla 9. 1):

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	
ECOGRA	POSITIVO	368 <sub>VP</sub>	1 <sub>FP</sub>	369
	NEGATIVO	466 <sub>FN</sub>	31 <sub>VN</sub>	497
		<b>834</b>	<b>32</b>	<b>866</b>

De estos resultados, expresados en número de casos, obtenemos los siguientes parámetros:

**Sensibilidad = 44,12%.**

**Especificidad = 96,87%.**

**Valor predictivo positivo = 99,73%.**

**Valor predictivo negativo = 6,24%.**

**Submuestra 2: Serie de casos del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid (tabla 9. 2):**

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	
ECOGRÁFICA	POSITIVO	38 VP	0 FP	<b>38</b>
	NEGATIVO	53 FN	9 VN	<b>62</b>
		<b>91</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Parámetros estadísticos:

**Sensibilidad:** S= 41,75%.

**Especificidad:** E = 100%.

**Valor predictivo positivo:** VPP = 100%.

**Valor predictivo negativo:** VPN = 14,52%.

Aunque esta submuestra es menor que la anterior, no hay diferencias significativas entre los parámetros de ambas. Se advierte que el número de lesiones malignas es mayor en la segunda serie. Esto se puede atribuir a que en este hospital los radiólogos están más especializados en ecografía tiroidea, y sus criterios han modificado en cierta medida los nódulos a los que se ha indicado PAAF.

## 9. 2. Anexo II. Tablas con los resultados de los otros estudios.

Se exponen aquí los resultados que aportan los estudios que han participado en el metaanálisis adaptados a variables binarias para poderlos representar entablas tetracóricas y que sea posible compararlos.

**Horvath (2009)<sup>217</sup>** (tabla 9. 3):

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	
ECOGRAFÍA	POSITIVO	342	46	388
	NEGATIVO	360	349	709
		702	495	<b><u>1097</u></b>

**Bonavita (2009)<sup>218</sup>** (tabla 9. 4):

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	
ECOGRAFÍA	POSITIVO	303	0	303
	NEGATIVO	117	40	157
		420	40	<b><u>460</u></b>

<sup>217</sup> 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.

Bonavita J et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? AJR. 2009; 193:207–213.

Young Hun Lee (2011)<sup>219</sup> (tabla 8. 5):

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	
ECOGR- FÍA	POSITIVO	25	6	31
	NEGATIVO	94	66	160
		119	72	<b><u>191</u></b>

Virmani y Hammond (2011)<sup>220</sup> (tabla 8. 6):

		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	
ECOGR- FÍA	POSITIVO	112	0	112
	NEGATIVO	578	121	699
		690	121	<b><u>811</u></b>

<sup>219</sup>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.

<sup>220</sup>Virmani V, Hammond I. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(4):891-5.