



Universidad de Alcalá

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales

Programada de Doctorado en Ciencias de la Salud

MARCADORES RADIOLÓGICOS PREQUIRÚRGICOS
EN PACIENTES INTERVENIDOS POR NÓDULOS
TIROIDEOS. SISTEMATIZACIÓN ACTUALIZADA Y
CLASIFICACIÓN ESTANDARIZADA

Tesis doctoral presentada por:

Raquel Arranz Jiménez

Directores:

Sara Corral Moreno

Francisca García-Moreno Nisa

Madrid, 2023

*“Por un mundo en el que seamos socialmente iguales,
humanamente diferentes
y totalmente libres.”*

Rosa Luxemburgo

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Francisca García-Moreno Nisa, por estar desde los inicios, y a la Dra. Sara Corral Moreno. A las dos por depositar en mí la confianza para realizar este trabajo y tener la paciencia necesaria para mantener mis tiempos, ajustados y caóticos, en este proceso. Por la tranquilidad que me han transmitido siempre. Por lo aprendido en el camino.

A los compañeros del Servicio de Radiología, Endocrinología y Anatomía Patológica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, por su colaboración en este proyecto.

A mis padres, que desde pequeña me han enseñado a respetarme como persona y como profesional, a cuidarme y aprender a dar lo mejor de mí de una forma equilibrada. A ellos, por educarme en el amor y en el cariño siempre. A ellos, porque siempre están ahí, incansables. A ellos, porque me han enseñado la manera de ser feliz.

A Héctor, que ha sido un maravilloso hermano pequeño al que cuidar, pero también un motor para seguir adelante. A él, por adelantarme por la derecha en muchos aspectos de la vida.

A la familia que “se elige”, a Paula, Irene, Luis, Ana, Pilar y Javier. Ellos, en mi caso, llegaron impuestos; y qué bonita es la vida a su lado. A mis “otras hermanas”, Paula e Irene, por las interminables charlas sobre lo divino y lo humano, por seguir soñando juntas. A Luis, por ser mi referencia familiar en este apasionante mundo que es la Medicina.

A Alba. Sin ella no estaría redactando estas palabras. El aliento y la constancia mezclados a la perfección con la generosidad y la alegría. Siempre un sí, siempre fácil. Sin ella, sin las horas de biblioteca ni los descansos entre medias, posiblemente no hubiese llegado al final. Por nuestros viajes juntas, los pasados y los que vendrán.

A Bea y Julia, por alegrarme la existencia, por hacer el último año de carrera el más divertido, por liarme siempre para hacer de todo menos trabajar.

A Ludi, gracias a ella esto tiene forma, gracias a ella todo parece posible. Por ser generosa en cada acto de su vida. Por ser compañera y amiga, por los cinco años de residencia compartidos.

A todos los residentes de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal con los que he compartido cada segundo del bonito proceso que consiste formarse como cirujana general. A Jordi y Cris, por su inestimable ayuda siempre, más en este trabajo. A Elena, por ser luz y alegría cada día. A Irene, por ser bondad.

A Paula, Juan y Sergio, porque el tiempo no pase, porque crecer juntos nos hizo ser como somos.

A todas las mujeres que siguen rompiendo techos de cristal en su camino.

Y, en mención especial, al Dr. Joaquín Gómez Ramírez. Por ser mentor, compañero y ejemplo a seguir. Por encender en mi la pasión por esta especialidad, por ayudarme a ser mejor persona y médico cada día. Por animarme a seguir luchando, por intentar compensar mis puntos débiles. Por ser el presente de la Cirugía Endocrina. Gracias.

Infinitas gracias a todos.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	13
ÍNDICE DE FIGURAS.....	17
RESUMEN.....	21
ABSTRACT.....	27
INTRODUCCIÓN.....	33
1. GLÁNDULA TIROIDES.....	35
1.1. Desarrollo embriológico.....	36
1.2. Anatomía.....	37
1.3. Histología.....	42
1.4. Fisiología.....	43
2. NÓDULOS TIROIDEOS.....	46
2.1. Introducción.....	46
2.1.1. Patología nodular tiroidea benigna.....	48
2.1.2. Patología nodular tiroidea de bajo riesgo.....	50
2.1.3. Patología nodular tiroidea maligna.....	51
2.2. Epidemiología.....	55
2.3. Manejo diagnóstico del nódulo tiroideo.....	55
2.3.1. Estudio de la funcionalidad del nódulo tiroideo.....	56
2.3.2. Estudio de la sintomatología derivada del nódulo tiroideo.....	56
2.3.3. Estudio de los factores de riesgo de malignidad.....	57
2.4. Ecografía tiroidea.....	58
2.4.1. Definiciones ecográficas.....	59
2.4.2. Importancia de la ecografía en la patología tiroidea.....	63
2.4.3. Diagnóstico del nódulo tiroideo por ecografía.....	64
2.4.4. Clasificación del nódulo tiroideo por ecografía.....	65
2.4.4.1. Clasificación de la ATA.....	66
2.4.4.2. Clasificación ACR-TIRADS.....	67
2.4.4.3. Clasificación EU-TIRADS.....	70
2.4.4.4. Clasificación K-TIRADS.....	72

2.5. Clasificación de Bethesda.....	73
2.6. Manejo clínico del nódulo tiroideo según los resultados citológicos.....	76
2.7. Tratamiento del nódulo tiroideo.....	79
2.7.1. Introducción del tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo.....	79
2.7.2. Evolución de la extensión quirúrgica en la patología tiroidea.....	81
2.7.3. Manejo terapéutico del nódulo tiroideo.....	82
2.7.4. Manejo del postoperatorio inmediato y seguimiento.....	86
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	91
1. HIPÓTESIS.....	92
2. OBJETIVOS.....	92
2.1. Objetivo primario.....	92
2.2. Objetivos secundarios.....	92
MATERIAL Y MÉTODO.....	95
1. DISEÑO Y CRONOGRAMA DEL ESTUDIO.....	97
1.1. Diseño del estudio.....	97
1.2. Cronograma del estudio.....	97
2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	97
2.1. Criterios de inclusión.....	97
2.2. Criterios de exclusión.....	98
3. MÉTODO.....	98
3.1. Estudio radiológico preoperatorio y obtención de muestra de citología.....	98
3.2. Clasificación de los nódulos tiroideos según las diferentes clasificaciones.....	101
3.3. Estudio anatomo-patológico preoperatorio.....	101
3.4. Técnicas quirúrgicas empleadas en el estudio.....	102
3.4.1. Hemitiroidectomía.....	102
3.4.2. Tiroidectomía total.....	108
3.5. Evaluación clínica y analítica postoperatoria.....	108
3.6. Estudio anatomo-patológico postoperatorio.....	110
4. EVALUACIÓN DE RESULTADOS.....	112
4.1. Definición de variables.....	113

4.1.1. Variables demográficas.....	113
4.1.2. Variables relacionadas con el diagnóstico radiológico preoperatorio...	113
4.1.3. Variables relacionadas con la cirugía.....	114
4.1.4. Variables relacionadas con el estudio anatómo-patológico.....	114
4.1.4.1. Variables anatómo-patológicas preoperatorias.....	114
4.1.4.2. Variables anatómo-patológicas postoperatorias.....	114
4.1.5. Variables relacionadas con la evolución postoperatoria.....	114
4.1.5.1. Complicaciones quirúrgicas.....	114
4.1.5.2. Variables relacionadas con la evolución postoperatoria.....	115
4.2. Evaluación de resultados.....	115
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	115
5.1. Predeterminación del tamaño muestral.	115
5.2. Análisis estadístico.....	115
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....	117
6.1. Consentimiento informado.	117
6.2. Dispositivos de seguridad y confidencialidad.....	117
6.3. Memoria económica.....	118
RESULTADOS.....	119
1. PRESENTACIÓN DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS POR NÓDULOS TIROIDEOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	121
1.1. Características clínicas y analíticas de los pacientes.....	121
1.2. Tipo de intervención quirúrgica realizada.....	122
1.3. Evolución clínica de los pacientes tras la intervención quirúrgica.....	123
2. PRESENTACIÓN DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	124
2.1. Características radiológicas de los nódulos tiroideos incluidos en el estudio.....	124
2.2. Clasificación radiológica de los nódulos tiroideos incluidos en el estudio.....	126
2.3. Clasificación citológica de los nódulos tiroideos incluidos en el estudio.....	130
2.4. Resultados anatomopatológicos de la pieza quirúrgica definitiva.....	131
3. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES RADIOLÓGICAS CON EL RESULTADO HISTOLÓGICO DEFINITIVO.....	133

4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CITOLOGÍA PREOPERATORIA CON EL RESULTADO HISTOLÓGICO DEFINITIVO.....	139
5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA CITOLOGÍA PREOPERATORIA, LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES RADIOLÓGICAS Y EL RESULTADO HISTOLÓGICO DEFINITIVO EN LA PIEZA QUIRÚRGICA.....	140
6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS EN FUNCIÓN DE LA INDICACIÓN DE ESTUDIO CITOLÓGICO SEGÚN LAS RECOMENDACIONES.....	145
DISCUSIÓN.....	149
1. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS NÓDULO TIROIDEOS.....	151
2. DIAGNÓSTICO DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS Y EL PAPEL DE LA ECOGRAFÍA.....	154
2.1. Clasificación ACR-TIRADS.....	156
2.2. Clasificación K-TIRADS.....	157
2.3. Clasificación EU-TIRADS.....	158
2.4. Clasificación de la ATA.....	160
3. INDICADORES DE CALIDAD DE LA CIRUGÍA EN TÉRMINOS DE MORBIMORTALIDAD.....	166
4. EVOLUCIÓN DEL MANEJO DE LOS PACIENTES CON NÓDULOS TIROIDEOS DE PEQUEÑO TAMAÑO MALIGNOS.....	170
PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	175
1. PUNTOS FUERTES.....	177
2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	177
CONCLUSIONES.....	179
BIBLIOGRAFÍA.....	183
ABREVIATURAS.....	205
ANEXOS.....	209
ANEXO 1. DICTAMEN DE COMITÉ DE ÉTICA.....	211
ANEXO 2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	213
ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO....	217

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de la clasificación de la OMS para las neoplasias tiroideas, 5ª edición.....	47
Tabla 2. Factores de riesgo del nódulo tiroideo.....	57
Tabla 3. Características ecográficas predictivas de infiltración tumoral en los ganglios linfáticos.....	65
Tabla 4. Patrones ecográficos, estimación del riesgo de malignidad, e indicación de PAAF en nódulos tiroideos según las guías de la ATA.	66
Tabla 5. Categorías EU-TIRADS y riesgo de malignidad asociado.....	70
Tabla 6. Algoritmo de categorización de los NT según la clasificación K-TIRADS.....	73
Tabla 7. Categorías diagnósticas según Clasificación de Bethesda (2017).....	74
Tabla 8. Riesgo de malignidad según las categorías diagnósticas de Bethesda (2017).....	75
Tabla 9. Resultados de variables demográficas y analíticas preoperatorias.....	121
Tabla 10. Resultados de las complicaciones postoperatorias registradas en el estudio.....	123
Tabla 11. Resultado de las características radiológicas obtenidas de los NT.....	124
Tabla 12. Resumen del tipo histológico en el estudio anatomopatológico de la pieza definitiva.....	131
Tabla 13. Características histológicas relacionadas con la agresividad en los NT con resultado de malignidad.....	132
Tabla 14. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación ACR-TIRADS.....	133
Tabla 15. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación ACR-TIRADS en función del tamaño del NT.....	134
Tabla 16. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación K-TIRADS.....	134
Tabla 17. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación K-TIRADS en función del tamaño del NT.....	135
Tabla 18. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación EU-TIRADS.....	135
Tabla 19. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación EU-TIRADS en función del tamaño del NT.....	136
Tabla 20. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación de la ATA.....	136
Tabla 21. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación de la ATA en función del tamaño del NT.....	137

Tabla 22. Resultados de la correlación entre las diferentes clasificaciones radiológicas en base a cada categoría.....	138
Tabla 23. Resultados de la correlación entre las diferentes clasificaciones radiológicas en base a la indicación de punción del NT.....	139
Tabla 24. Resultados de S, E, VPP y VPN en el grupo Bethesda II.....	141
Tabla 25. Resultados de S, E, VPP y VPN en el grupo Bethesda III.....	142
Tabla 26. Resultados de S, E, VPP y VPN en el grupo Bethesda IV.....	143
Tabla 27. Resultados de S, E, VPP y VPN en el grupo Bethesda VI.....	144
Tabla 28. Hallazgos histológicos en los pacientes sin indicación de PAAF.....	147
Tabla 29. Resumen descriptivo de los pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias sin indicación de PAAF.....	147
Tabla 30. Resultados de los diferentes estudios publicados sobre el % de malignidad en la pieza quirúrgica definitiva en función de los resultados citológicos preoperatorios. Nota: B. (Bethesda).....	152
Tabla 31. Resumen de los resultados de malignidad según la clasificación EU-TIRADS.....	159
Tabla 32. Resumen de los resultados de capacidad diagnóstica de las clasificaciones ATA 2015, ACR-TIRADS y K.TIRAS según el grupo de Ha SM. et al. Nota: (*tasa de malignidad registrada en la literatura).....	163
Tabla 33. Resumen de los resultados de complicaciones tras tiroidectomía total analizada por patología.....	167
Tabla 34. Resumen de los resultados de complicaciones tras cirugía tiroidea. Nota: TT (tiroidectomía total), TS (tiroidectomía subtotal), HT (hemitiroidectomía).....	167
Tabla 35. Resumen de los resultados de complicaciones tras cirugía tiroidea de rescate. Nota: TT (tiroidectomía total), TS (tiroidectomía subtotal), HT (hemitiroidectomía).....	168
Tabla 36. Resumen de los resultados tras comparar la tasa de complicaciones en cirugía de rescate vs tiroidectomía total.....	169

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Localización de las glándulas tiroideas (A: glándula paratiroidea superior; B: glándula paratiroidea inferior).....	39
Figura 2. Sistema de clasificación del “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center” de los compartimentos ganglionares cervicales.	41
Figura 3. Corte al microscopio de tejido tiroideo en el adulto.....	42
Figura 4. Corte al microscopio de un CPT con patrón de crecimiento papilar complejo (A) revestido de células con características de CPT (B).	52
Figura 5. Algoritmo de manejo inicial del NT.....	56
Figura 6. Imagen de ecografía tiroidea, en la que se objetiva la glándula tiroidea completa sin alteraciones.	59
Figura 7. Imagen ecográfica de nódulo esponjiforme (lesión benigna).....	62
Figura 8. Imagen ecográfica de halo periférico.....	63
Figura 9. Emil Theodor Kocher. A la derecha se observa la pinza hemostática desarrollada por el propio Kocher, que lleva su nombre.	80
Figura 10. Clasificación de riesgo de recidiva estructural en CPT en pacientes sin enfermedad estructural en la cirugía inicial.	85
Figura 11. Imagen de técnica de fluorescencia para identificación de glándulas paratiroideas.....	87
Figura 12. Ecógrafo Philips Premium EPIQ 5 2015®	99
Figura 13. NIM-Response 3.0®.....	104
Figura 14. Extracción de pieza quirúrgica de hemitiroidectomía.....	107
Figura 15. Pieza de hemitiroidectomía izquierda tras fijación.....	111
Figura 16. Distribución del tipo de intervención quirúrgica realizada.....	122
Figura 17. Distribución de las categorías ACR-TIRADS.....	126
Figura 18. Distribución de las categorías K-TIRADS.	127
Figura 19. Distribución de las categorías EU-TIRADS.....	128
Figura 20. Distribución de las categorías según ATA.....	129
Figura 21. Distribución de los NT con PAAF realizada según la clasificación de Bethesda.....	130
Figura 22. Comparación de la sensibilidad obtenida en las diferentes categorías ecográficas agrupada por sospecha de malignidad.....	137

Figura 23. Comparación de la sensibilidad obtenida en las diferentes categorías ecográficas agrupada por sospecha de malignidad tras analizar la variable del tamaño del NT.....	138
Figura 24. Relación del resultado histológico definitivo en las diferentes categorías de Bethesda.....	140
Figura 25. Distribución de la recomendación de PAAF según las diferentes clasificaciones radiológicas.....	145
Figura 26. Resultado de Bethesda en los NT sin indicación de PAAF por ninguna clasificación radiológica.....	146

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El manejo diagnóstico de los nódulos tiroideos (NT), independientemente de la clínica asociada, se inicia con un estudio ecográfico, y los hallazgos determinan la evolución del manejo del paciente. En muchos casos, este estudio conlleva a la realización de pruebas complementarias que pueden no ser concluyentes respecto a la malignidad del NT. En estas situaciones, se precisa de la realización de una intervención quirúrgica diagnóstica, con la morbilidad que puede tener asociada. Durante los últimos años, la estandarización y la sistematización de la ecografía cervical tiroidea, en función de las características radiológicas sospechosas de malignidad, han llevado a la creación de múltiples clasificaciones radiológicas, con el objetivo de definir la naturaleza del nódulo de forma más precisa. Estas clasificaciones se emplean de forma sistemática en diferentes regiones del mundo.

El objetivo principal del estudio es conocer la capacidad diagnóstica de las cuatro clasificaciones radiológicas más empleadas en la práctica clínica según los estudios publicados. Estas clasificaciones son la clasificación radiológica de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la del Colegio de Radiólogos Americano (ACR-TIRADS), la Coreana (K-TIRADS) y la de la Asociación Europea de Tiroides (EU-TIRADS).

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de cirugía tiroidea por el Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal que tenían un diagnóstico ecográfico preoperatorio de nódulo tiroideo, independientemente del motivo de la intervención quirúrgica, entre enero de 2020 y diciembre de 2021.

Se recogieron las características radiológicas ecográficas de los NT y se asignó a cada NT la categoría de las clasificaciones ecográficas analizadas, así como la recomendación de realizar estudio citológico en función del tamaño del NT. Estos resultados se compararon con la citología preoperatoria y con la histología de la pieza

quirúrgica definitiva. Las tasas de complicaciones postoperatorias fueron registradas con un seguimiento de 6 meses.

RESULTADOS

Tras dos años de reclutamiento se incluyeron en el estudio 216 pacientes intervenidos de cirugía tiroidea, de los cuales el 72,2% fueron mujeres. La mediana de edad fue de 59 (47,69). Solo el 4,6% tenía antecedentes de cirugía cervical previa. La TSH preoperatoria fue de 1,82 (0,88, 2,5) mUI/L. El 63% de las intervenciones realizadas fueron hemitiroidectomía, el 32,9% tiroidectomías totales y un 4,1% cirugía de totalización sobre pacientes con hemitiroidectomía previa. En el 28,7% de los pacientes se asoció algún tipo de linfadenectomía cervical.

Las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias registradas en la historia clínica fueron analizadas. En el 10,2% se produjo un evento intraoperatorio adverso, todos en relación con la pérdida de señal nerviosa del nervio laríngeo recurrente durante la monitorización intraoperatoria. Respecto a la tasa de complicaciones postquirúrgicas, esta fue del 26,4%. Los valores de hipoparatiroidismo transitorio, persistente a los 6 meses (ambos medidos en pacientes sometidos a tiroidectomía total en uno o dos tiempos), lesión del NLR transitoria, persistente a los 6 meses y hematoma fueron del 32,5%, 10%, 6,9%, 2,8% y 2,3% respectivamente. El 1,9% de los pacientes precisaron una reintervención en el postoperatorio inmediato por hematoma o infección de herida.

Se identificaron las características radiológicas y anatomopatológicas de 259 NT, en su mayoría sólidos (50,2%), isoecoicos (54,4%), con bordes lisos (79,5%), sin calcificaciones (65,6%) y sin halo periférico (83,8%). La mediana del tamaño del NT fue de 22 (13, 37) mm. El estudio citológico de los NT se distribuyó de la siguiente manera: Bethesda I (4%), Bethesda II (29%), Bethesda III (19%), Bethesda IV (24%), Bethesda V (6%), Bethesda VI (18%). Tras el análisis de la pieza quirúrgica el 38,6% de los NT se diagnosticaron como hiperplasia nodular, un 23,2% como adenoma folicular. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) se diagnosticó en 45 (17,4%) NT y el microcarcinoma papilar de tiroides (PTMC) en 26 (10%). La mediana del tamaño del NT medido por

anatomía patológica fue de 6 (15,39) mm. El estudio de la linfadenectomía asociada a casos de malignidad confirmada demostró la presencia de metástasis ganglionares en 32 pacientes (62,7%).

La tasa de histología maligna en los grupos citológicos fue Bethesda I (37%), Bethesda II (12,9%), Bethesda III (26,8%), Bethesda IV (36%), Bethesda V (69,2%) y Bethesda VI (97,4%).

Se obtuvo el valor de la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de cada categoría ecográfica de las cuatro clasificaciones radiológicas incluidas en el estudio, en función del resultado histológico definitivo de la pieza quirúrgica. Al analizar la categoría diagnóstica de forma aislada la clasificación de la ATA obtuvo la S mayor en la categoría de alta sospecha (0,8) en comparación con ACR-TIRADS 5 (0,43), K-TIRADS 5 (0,52) o EU-TIRADS 5 (0,71). Sin embargo, al añadir la variable del tamaño del NT las sensibilidades aumentaron de forma global ACR-TIRADS 5 (0,81), K-TIRADS 5 (0,82), EU-TIRADS 5 (0,71) y ATA (0,82). El VPP de las categorías de alto riesgo fueron en ACR-TIRADS 5 (0,67), K-TIRADS 5 (0,6), EU-TIRADS 5 (0,55) y ATA (0,46).

Al comparar las clasificaciones entre ellas se obtuvo un acuerdo satisfactorio entre la clasificación de la ATA y la EU-TIRADS a la hora de clasificar los NT. Cuando se analizó la concordancia a la hora de indicar la punción del NT en función del tamaño los mejores resultados se obtuvieron entre las clasificaciones de K-TIRADS y ATA (0,750) aunque de forma global los resultados fueron satisfactorios.

Cuando se analizó la S, E, VPP, y VPN por subgrupos en función de la categoría de Bethesda se objetivó que en el grupo de citología indeterminada (Bethesda III) la clasificación ACR-TIRADS 5 obtuvo valores más altos (S = 1, E= 0,16, VPP= 0,44 y VPN= 1). En la categoría IV también ACR-TIRADS presentó los mejores valores en la categoría de alta sospecha (S = 0,71, E= 0, VPP= 0,62 y VPN= 1). En la categoría Bethesda VI la clasificación K-TIRADS 5 de alta sospecha de malignidad obtuvo una S = 0,9, por encima de la ATA (S= 0,86), ACR-TIRADS (S = 0,87) y EU-TIRADS (S= 0,84).

25 NT no cumplían criterios de estudio citológico por ninguna de las clasificaciones analizadas. En esta muestra se obtuvo un 52% de PTMC y un 8% de CPT. Se demostró la presencia de afectación metastásica en el 16% de los pacientes de este grupo. De los 25 pacientes incluidos en el grupo estudiado sin indicación de PAAF 4 (16%) presentaron algún tipo de complicación postquirúrgica, siendo un solo paciente portador de un NT maligno.

CONCLUSIONES

- Las clasificaciones radiológicas ecográficas tienen capacidad diagnóstica en relación con el resultado de la anatomía patológica definitiva en nuestro entorno.
- La correlación entre las clasificaciones radiológicas es satisfactoria, sin embargo ACR-TIRADS es la clasificación que menos coincide en clasificar NT y en la indicación de la PAAF del mismo.
- La relación entre los resultados anatomopatológicos preoperatorios y los hallazgos radiológicos ecográficos varían según la clasificación de Bethesda.
- La tasa de morbilidad de nuestra muestra es ligeramente mayor a la registrada en la literatura.
- La tasa de histología maligna en los grupos citológicos fue similar a la encontrada en la literatura salvo en el caso de citología Bethesda II, en el que se obtuvo una tasa mayor.
- La ecografía tiroidea puede ser útil para reducir el número de cirugías tiroideas innecesarias y la morbilidad asociada a las mismas.

ABSTRACT

INTRODUCTION

When diagnosing a thyroid nodule (TN) we always start with an ultrasound study, without taking the patients symptoms into account. The finding will then determine the following strategy. In most cases, this leads to unnecessary additional examinations that can be inconclusive about the malignancy of the TN. When this occurs, we end up performing a diagnostic surgical intervention, with its associated morbidity. Lately, systematical and standardized thyroid cervical ultrasonography subject to malignancy, has led to multiple radiologic classifications being published in order to define nodule's nature more precisely, which are used daily worldwide.

The primary outcome of this study is to learn the diagnostic ability of the four most used radiologic classifications in the clinical practice as described in previous studies. These classifications are the following: The American Thyroid Association (ATA), The American College of Radiology (ACR-TIRADS); The Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System (K-TIRADS) and The European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS).

MATERIALS AND METHODS

We included all patients on which thyroid surgery was performed in the Department of General and Digestive Surgery of the Hospital Universitario Ramón y Cajal who had a TN diagnosed by ultrasound, disregarding the reason of surgery, between January 2020 and December 2021.

We gathered the radiological ultrasonography characteristics of the TN and assigned each of them a category in each of the classifications analyzed, as well as the recommendation of cytologic study based on the size of the TN. We then compared these results with the preoperative cytology and with the pathologic results of the definitive specimen. The postoperative complications were registered with a 6-month follow-up.

RESULTS

After two years, we included 216 patients in this study who were put through thyroid surgery. Of these, 72.2% were women. The median of age was 59 (47.69). Only 4.6% of them had a previous cervical surgery. The preoperative TSH was 1.82 (0.88, 2.5) mUI/L. 63% of the interventions were hemithyroidectomies, 32.9% total thyroidectomies and 4.1% completion thyroidectomy. 28.7% of the patients received an associated cervical lymphadenectomy.

We analyzed the intraoperative and postoperative complications registered in the patient's clinical history. 10.2% had an intraoperative adverse event, all of them related to the loss of nervous signal of the recurrent laryngeal nerve (RLN) during intraoperative monitorization. The rate of postoperative complications was 26.4%. Transitory hypoparathyroidism, hypoparathyroidism persistent at 6 months (both calculated in patients submitted to total thyroidectomy or a completion thyroidectomy, transitory RLN palsy, persistent RLN palsy at 6 months and hematoma, were respectively 32.5%, 10%, 6.9%, 2.8% and 2.3%. 1.9% of patients were reoperated in the immediate postoperative period of hematoma or wound infection.

We identified the radiological and anatomopathological characteristics of 259 TN, most of them solid (50.2%), isoechoic (54.4%), with round edged (79.5%), without calcifications (65.6%) and without halo (83.8%). The median size of the TN was of 22 (13, 37) mm. The distribution of the TN cytologic study was the following: Bethesda I (4%), Bethesda II (29%), Bethesda III (19%), Bethesda IV (24%), Bethesda V (6%), Bethesda VI (18%). After studying the specimen, 38.6% of the TN were diagnosed as nodular hyperplasia and 23.2% as follicular adenoma. Papillary thyroid carcinoma (PTC) was diagnosed in 45 (17.4%) TN and papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) in 26 (10%) TN. The median size of the TN as measured by the pathologists was 6 (15,39) mm. Lymphadenectomy was associated in case of confirmed malignancy and it demonstrated the presence of lymphatic metastasis in 32 patients (62.7%).

The percentage of malignant histology in the different groups was Bethesda I (37%), Bethesda II (12.9%), Bethesda III (26.8%), Bethesda IV (36%), Bethesda V (69.2%) and Bethesda VI (97.4%).

We obtained the value for sensibility (SE), specificity (SP), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of each ultrasonography category in all four classifications included in this study, based on the anatomopathological result of the specimen. When analyzing each individual category, the ATA classification had the best SE in the high-risk category (0.8) as opposed to ACR-TIRADS 5 (0.43), K-TIRADS 5 (0.52) o EU-TIRADS 5 (0.71). However, when adding TN size into the equation, SE grew equally in all classifications: ACR-TIRADS 5 (0.81), K-TIRADS 5 (0.82), EU-TIRADS 5 (0.71) y ATA (0.82). The PPV of all high-risk categories was ACR-TIRADS 5 (0.67), K-TIRADS 5 (0.6), EU-TIRADS 5 (0.55) y ATA (0.46).

When comparing classifications between them, the ATA and EU-TIRADS classified TN in a similar way. When analyzing the consistency in TN punction indication based on size, K-TIRADS and ATA (0.750) had the best results, although these were globally satisfactory.

We analyzed SE, SP, PPV and NPV by subgroups based on the Bethesda category and we found that in the indetermined cytology group (Bethesda III) the ACR-TIRADS 5 had the highest values (SE = 1, SP= 0.16, PPV= 0.44 y PNV= 1). ACR-TIRADS also had the best values in the category for high suspicion or Bethesda IV (SE = 0.71, SP= 0, PPV= 0.62 y PNV= 1). In the Bethesda VI category, K-TIRADS 5 had a SE of 0.9, higher than that of the ATA (SE = 0.86), ACR-TIRADS (SE = 87) y EU-TIRADS (SE = 0.84).

25 TN did not meet cytologic criteria in any of the analyzed classifications. In this sample we obtained 52% of PTMC and 8% PTC. We demonstrated the presence of metastasis in 16% of patients. Of the 25 patients who did not have indication of Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB), 4 (16%) had some sort of postoperative complication and only one of these patients had a malignant TN.

CONCLUSIONS

- The radiologic ultrasonography classifications have a diagnostic capacity when are compared with the definitive anatomopathological result in our cohort.
- The correlation between these classifications is satisfactory, although when classifying TN and indicating FNA the ACR-TIRADS differs the most.
- The link between the preoperative anatomopathological results and the ultrasonography findings differs according to the Bethesda classification.
- The morbidity of our sample is slightly higher than that registered in other studies.
- The malignancy rate in our sample was similar to that found in other studies, except for Bethesda II in which we had a higher rate.
- Thyroid ultrasound could be useful in reducing the number of unnecessary thyroid surgeries and its associated morbidity.

INTRODUCCIÓN

1. GLÁNDULA TIROIDES

El avance en el conocimiento de la glándula tiroides fue muy lento. Galeno realizó la primera descripción de esta glándula, por disección en cadáver de animales, destacando su importante vascularización. Hubo que esperar al Renacimiento para que los anatomistas de la época realizaran las primeras representaciones del tiroides del ser humano, bajo el nombre de glándulas laríngeas⁽¹⁾. Estos esquemas estuvieron perdidos y fueron redescubiertos a finales del siglo XIX⁽²⁾.

La primera descripción del tiroides humano se atribuye a Andreas Vesalio (1514-1564) en 1543, que en su obra *De Humani Corporis Fabrica* describe dos glándulas laríngeas, sin atribuirles una función específica. Eustaquio (1510-1574) mejoró esta descripción, publicada más tarde por Lancisi (Tablas Anatómicas, 1714). Casserius describió el istmo en 1600.

No fue hasta Thomas Wharton (1614-1673) en su obra *Adenographia* cuando se observa por primera vez una descripción más completa de la glándula, bautizada como glándula tiroidea por su cercanía al cartílago con el que comparte nombre⁽¹⁾.

Desde que fue descrita en el Renacimiento, su funcionamiento y su papel como glándula endocrina se mantuvo desconocido. Fue en 1830 cuando se dio a conocer parte de su fisiopatología y la relación entre el déficit de iodo y el aumento de la glándula tiroides, teoría que postuló Prevost en Génova. La presencia de iodo en la glándula tiroides se descubrió en 1895 por el químico alemán Eugen Baumann⁽³⁾.

En esta época se desarrollaron técnicas dirigidas a la extirpación de tiroides aumentados de tamaño, sobre todo de la mano de dos cirujanos de origen suizo, Jacques Louis Reverdin y Theodor Emil Kocher. Kocher describió las primeras consecuencias de la cirugía, en 1883, al evidenciar la *caquexia estrumipriva* en los pacientes intervenidos mediante tiroidectomía total sin llegar a explicar fisiopatológicamente la razón de este problema⁽¹⁾. Los trabajos de los médicos de escuela suiza, encabezados por el propio

Kocher, fueron los fundamentales para el conocimiento de las funciones de la glándula tiroides, trabajos por los que este autor recibiría el premio Nobel en 1909⁽³⁾.

Los primeros estudios sobre la presencia de hormonas tiroideas (HT) y su interacción con las diferentes células del cuerpo humano datan de principios de 1950. En ellos se describía la difusión de estas hormonas de forma pasiva, en parte debido a sus características lipofílicas, posteriormente descritas⁽⁴⁾.

1.1. Desarrollo embriológico

La glándula tiroides es la primera glándula endocrina en desarrollarse durante la embriogénesis del ser humano⁽⁵⁾. Este desarrollo embrionario comienza con señales inductivas mesodérmicas locales que actúan sobre el endodermo ventral del intestino anterior⁽⁶⁾.

Su formación se inicia durante la cuarta semana de la embriogénesis con un engrosamiento endodérmico, el conocido como divertículo tiroideo. Se trata de un divertículo ventral impar, localizado en la línea media entre la primera y la segunda bolsa faríngea⁽⁷⁾. Durante su migración caudal el extremo distal del divertículo se expande y se bifurca dando lugar a la glándula tiroides propiamente dicha, conformada por dos lóbulos tiroideos conectados por una porción central, el istmo⁽⁸⁾. El descenso se detiene a la altura del hueso hioides y del cartílago tiroides⁽⁵⁾.

El lugar de origen del primordio tiroideo persiste finalmente como un foramen ciego, una pequeña fosa ciega situada en la base de la lengua⁽⁹⁾. La glándula permanece conectada a su lugar de origen por medio del estrecho conducto tirogloso durante un tiempo, desapareciendo este conducto en la mayoría de los casos alrededor de la séptima semana, cuando la glándula se sitúa en su localización definitiva, entre el segundo y el tercer cartílago traqueal. Sin embargo, casi la mitad de la población presenta una porción distal que persiste como lóbulo piramidal de la glándula tiroides.

Las células epiteliales, las células más abundantes de la glándula tiroides, derivan del endostilo, área endodérmica que contiene células concentradoras de iodo. La diferenciación de estas células epiteliales se entiende de la consecuencia de las señales del *primordium* ventricular, cercano al endodermo faríngeo ventral en la embriogénesis temprana. La frecuente asociación entre las malformaciones cardíacas congénitas y el hipotiroidismo congénito sostiene esta hipótesis⁽¹⁰⁾.

Las células parafoliculares o C derivan de unas células precursoras que se forman en la cresta neural bilateralmente desde la parte ventral del cuarto par de bolsas faríngeas. Son las encargadas de producir calcitonina⁽⁷⁾.

Durante la décima semana de gestación se pueden observar los primeros folículos con material coloide. Pocas semanas después se puede objetivar la síntesis de tiroglobulina no yodada⁽¹¹⁾. Hay que esperar al final del tercer mes para que aparezcan los primeros folículos con coloide producidos por las células foliculares, que sirven como fuente de tiroxina y triyodotironina.

1.2. Anatomía

La glándula tiroides es un órgano, especialmente vascularizado, que se localiza en el compartimento anterior del cuello, entre las vértebras C5 y T1. Es un órgano con forma de mariposa, de consistencia blanda y color rojizo, formando como se ha comentado anteriormente por dos lóbulos tiroideos unidos por el istmo. Está cubierto por los músculos *platima*, *esternotiroideo* y *esternohioideo*.

El peso normal de la glándula oscila entre los 15-20 gramos, con un tamaño mayor en el caso de los varones. El tamaño aproximado de un lóbulo tiroideo sano es de 4 cm de largo, por 2 cm de ancho, por 2-3cm de espesor. El istmo presenta unas dimensiones menores, siendo de 2 cm de ancho, por 2-6 mm de espesor.

El polo superior del lóbulo tiroideo descansa lateralmente sobre el músculo constrictor inferior y posterior al esternotiroideo, mientras que el polo inferior del lóbulo se extiende sobre los quinto y sexto anillos traqueales.

La cara más posterolateral cubre el paquete vasculonervioso que engloba la arteria carótida común, la vena yugular interna y el nervio vago⁽⁵⁾. Como se ha comentado, alrededor del 50% de la población presenta lóbulo piramidal, también llamado pirámide de Lalouette o de Morgagni⁽¹²⁾.

La glándula está envuelta por la fascia cervical profunda y recubierta por los músculos pretiroideos, antes mencionados, en la zona central y por el músculo esternocleidomastoideo (ECM) en la zona lateral. La verdadera cápsula tiroidea se adhiere firmemente a la glándula, con proyecciones a su interior que forman septos.

La capa posterior de la cápsula tiroidea, que consistencia más firme, se fusiona a la capa media de la fascia cervical profunda, formando así el ligamento suspensorio posterior de Berry, que sostiene los lóbulos tiroideos al cartílago cricoides y a los dos primeros anillos traqueales.

En la cara posterolateral de los lóbulos tiroideos encontramos, en posibles localizaciones muy diversas, las glándulas paratiroides (figura 1)⁽¹³⁾. Habitualmente son cuatro glándulas que se reparten en dos glándulas superiores y dos inferiores, dos a cada lado del tiroides. Generalmente son de pequeño tamaño, y no comparten con la glándula tiroidea ni su origen embriológico ni la función endocrina, ya que están implicadas en el metabolismo del calcio⁽⁵⁾.

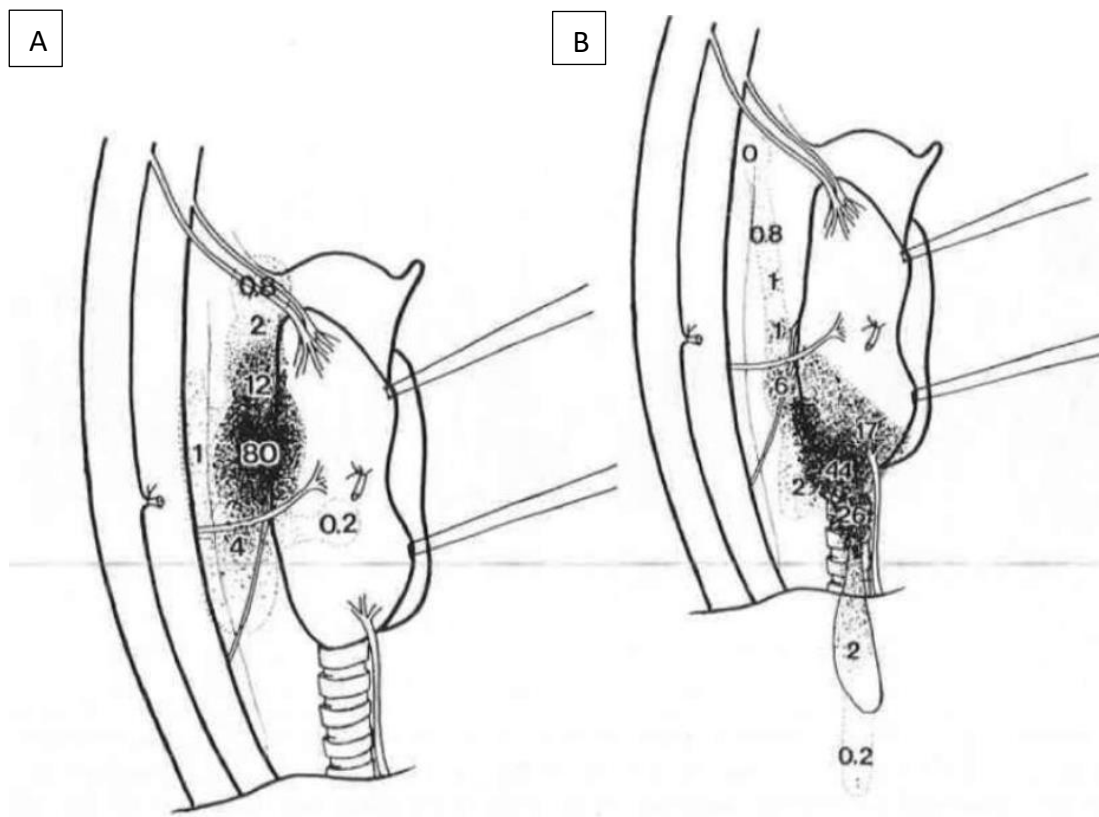


Figura 1. Localización de las glándulas paratiroides (A: glándula paratiroidea superior; B: glándula paratiroidea inferior). Nota: extraído de (13)

La irrigación vascular de cada lóbulo tiroideo proviene principalmente de dos arterias:

- la arteria tiroidea superior (ATS), que es rama de la arteria carótida externa.
- la arteria tiroidea inferior (ATI), rama de la arteria subclavia.

Existe, de forma inconstante, una tercera rama conocida como la arteria tiroidea IMA o arteria de Neubauer, que proviene habitualmente del tronco braquiocefálico⁽¹⁴⁾.

El drenaje venoso del tiroides se puede dividir fundamentalmente en tres regiones o áreas:

- el drenaje tiroideo superior, que discurre paralelo a la ATS y termina en la vena yugular interna, a la altura de la bifurcación carotídea.

- el drenaje tiroideo medio, que drena a la vena yugular interna.
- el drenaje tiroideo inferior, que acaba en el tronco venoso braquiocefálico.

En la glándula tiroides encontramos una importante red linfática intraglandular y subcapsular, ambas encargadas de drenar la linfa a los ganglios linfáticos cervicales localizados en torno a la vena yugular interna⁽⁵⁾. Es de vital importancia conocer los compartimentos ganglionares cervicales y sus límites para comprender qué tipo de intervención se realiza en los pacientes con cáncer de tiroides⁽¹⁵⁾.

Siguiendo el sistema de clasificación del “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center”⁽¹⁶⁾ se pueden describir dos compartimentos cervicales (figura 2):

- a. Compartimento central: compuesto por los grupos ganglionares I, VI y VII
 - Grupo I: cranealmente limitado por el borde mandibular y caudalmente por el hueso hioides. Se divide en dos subgrupos, los ganglios mediales al músculo digástrico anterior que forman parte de grupo IA- submentonianos, y los ganglios laterales al músculo que forman el grupo IB- submandibulares.
 - Grupo VI: los límites son cranealmente el hueso hioides, y caudalmente la escotadura esternal. Lateral a los mismos encontramos la vaina carotídea y se engloba en su parte central a la propia glándula tiroides.
 - Grupo VII: se trata del grupo ganglionar que encontramos en el mediastino superior, los ganglios pretraqueales y paratraqueales.
- b. Compartimento lateral: compuesto por los grupos ganglionares II, III, IV y V
 - Grupo II: se subdivide en dos subgrupos, el IIA (medial al nervio accesorio o espinal) y el IIB (lateral al espinal). Lo conforman los ganglios que se encuentran laterales al grupo I y mediales al borde lateral del ECM, por encima del límite que marca el hueso hioides.
 - Grupo III: cranealmente tiene de límite el hioides y caudalmente la cara inferior del cricoides o el músculo omohioideo.

- Grupo IV: grupo caudal al grupo III, presenta como límite inferior el borde superior de la clavícula.
- Grupo V: conocido como triángulo posterior, son los ganglios encontrados laterales al borde lateral del ECM. Se subdivide en dos grupos: VA (grupo superior respecto al cricoides) y VB (grupo inferior al cricoides). Este grupo ganglionar no suele presentar metástasis ganglionares en el cáncer papilar de tiroides (CPT) (<10%), por lo que no suele realizarse la disección del grupo V durante la linfadenectomía lateral cervical⁽¹⁷⁾.

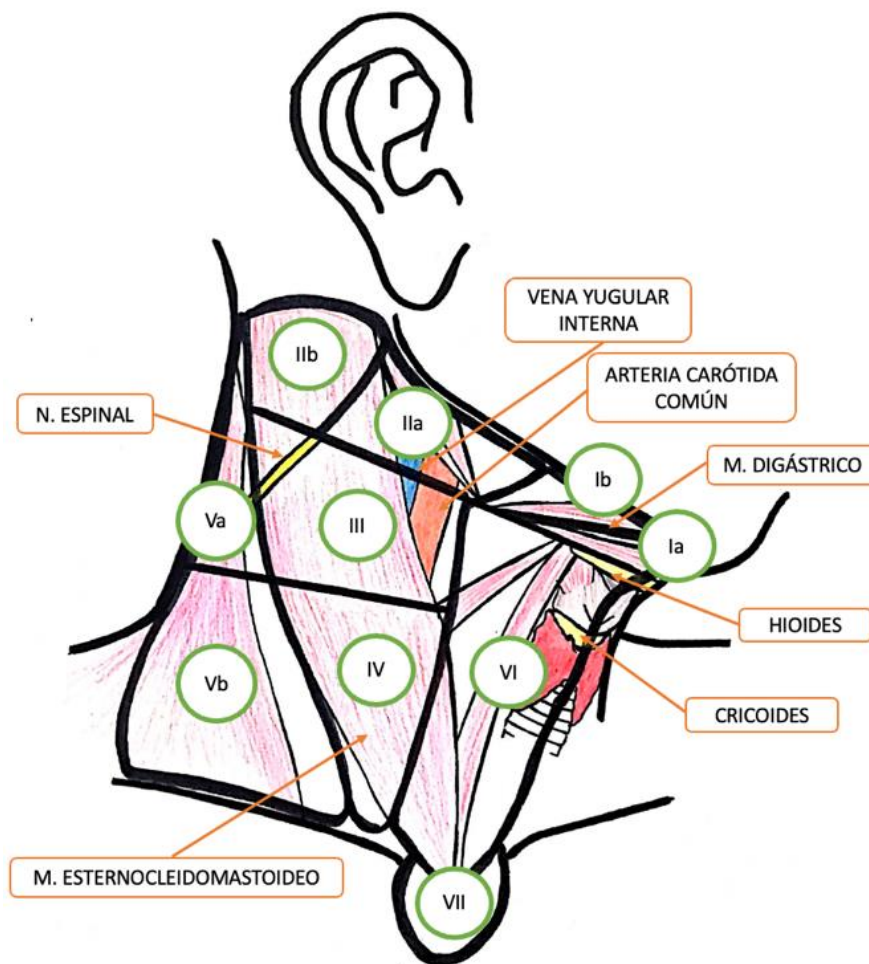


Figura 2. Sistema de clasificación del "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center" de los compartimentos ganglionares cervicales. Nota: elaboración propia

1.3. Histología

Microscópicamente, la glándula tiroidea está dividida en lóbulos que a su vez contienen grupos de 20-40 folículos de un tamaño variable (45-250 μm). Los folículos se encuentran revestidos por una monocapa de células cúbicas que componen un epitelio sobre una membrana basal (figura 3). Estas células, conocidas como células foliculares tiroideas o tirocitos, están polarizadas con los ápices hacia la luz del folículo, que contiene material coloide. La membrana basal se encuentra en contacto con los capilares del sistema circulatorio⁽¹⁸⁾. La glándula tiroidea es la única glándula del cuerpo humano que acumula su producto final, la hormona tiroidea, de forma extracelular, en el coloide⁽⁵⁾.

Los folículos se encuentran inmersos en el estroma glandular compuesto por tejido conectivo, vasos sanguíneos y linfáticos, todo ello derivado de la cresta neural⁽¹⁹⁾. La presencia de mastocitos y macrófagos en el estroma glandular se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de tiroides, siendo un posible objetivo de dianas terapéuticas⁽²⁰⁾.

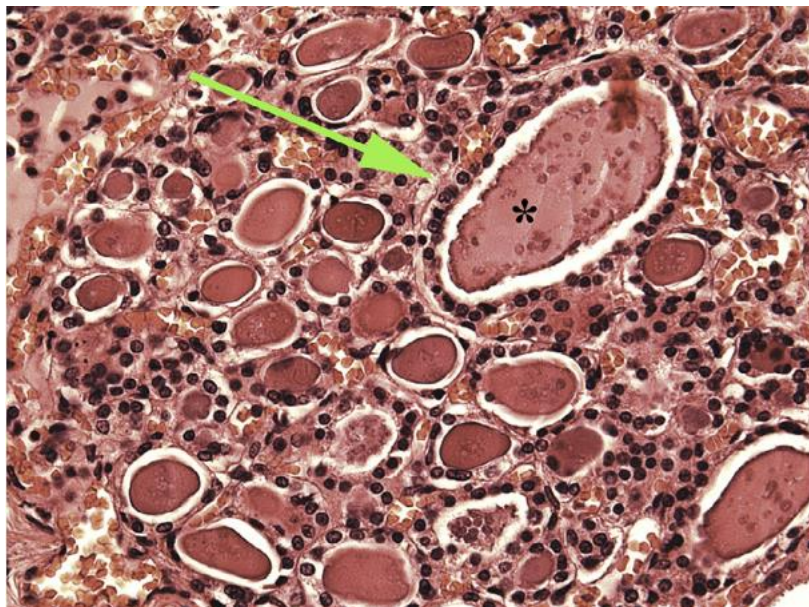


Figura 3. Corte al microscopio de tejido tiroideo en el adulto. Se marca con flecha verde un folículo tiroideo, con una monocapa de epitelio que rodea material coloide (). Nota: extraído de (5)*

Las células C o parafoliculares, que se encuentran principalmente en las regiones posterolaterales de los lóbulos tiroideos, se localizan cerca de los tirocitos dispersas por los folículos⁽²¹⁾. Estas células constituyen el 0,1% del total de las células de esta glándula, pudiendo identificarse mediante inmunohistoquímica con marcadores para la calcitonina. También presenta reactividad para la enolasa específica de neurona (NSE), cromograninas A y B, sinaptofisina y antígeno carcinoembrionario (CEA).

1.4. Fisiología

La función de la glándula tiroides es producir HT, que actuará a nivel nuclear en los tejidos periféricos de todo el organismo regulando su metabolismo.

La síntesis de las HT comienza en la célula folicular tiroidea y requiere aporte de yodo externo y de la síntesis de una proteína en el retículo endoplásmico rugoso, la tiroglobulina (Tg), compuesta en su estructura primaria por el aminoácido tirosina. La Tg representa el principal precursor de la HT y la mayor reserva de yodo para la producción de la misma⁽²²⁾.

La producción de HT consta de varias fases⁽²³⁾.

- La célula folicular tiroidea capta yoduro sódico a través del contrantransportador de yodo sodio situado en la membrana basolateral, y este difunde por la célula hasta la membrana apical, donde se acumula en las vesículas que se fusionan con la membrana. Esta capacidad para acumular yodo de forma intracelular es la base en la que se basan ciertas pruebas diagnósticas y terapéuticas, como el tratamiento con radioyodo⁽²⁴⁾. En estas vesículas se encuentra la Tg ya sintetizada. El yoduro es oxidado a yodo por la acción de la enzima peroxidasa tiroidea (TPO) para su posterior unión con la tirosina de la Tg, dando lugar a residuos de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT)⁽²⁵⁾.

- La unión de dos residuos de DIT da lugar a la tiroxina o T4, mientras que la unión de un residuo DIT con MIT da lugar a la triyodotironina o T3. Este acoplamiento de residuos es catalizado por la TPO⁽²⁶⁾.
- Las vesículas con Tg se unen a los lisosomas, formando fagolisosomas, donde, por acción de las enzimas líticas, se libera T4, T3, MIT y DIT. Las hormonas T4 y T3 son liberadas al torrente sanguíneo, mientras que DIT y MIT son degradados en el interior de la célula, permitiendo la reutilización del yodo⁽²⁶⁾.
- En el plasma, la T4 y la T3 circulan de dos formas por el torrente sanguíneo. El 99,95% de la T4 y el 99,5% de la T3 lo hacen unidas a proteínas transportadoras como la globulina transportadora de tiroxina (TBG), la transtirretina, la albúmina y las lipoproteínas. Esta concentración de HT libre asegura un aporte permanente en las células diana⁽²⁵⁾.
- La glándula tiroidea produce la totalidad de la T4 plasmática y solo el 20% del total de T3. La T4 sufre una monodesyodación del anillo externo mediante las desyodinasas tipo 1 (D1), presente en hígado, riñón y tiroides, y la desyodinasa tipo 2 (D2), que predomina en músculo, cerebro, hipófisis, placenta y piel⁽²⁶⁾, para formar el 80% de T3 plasmática, tres veces más activa metabólicamente, pero que cuenta con una semivida significativamente menor, debido al mayor grado de unión a proteínas transportadoras de T4⁽²³⁾.

Existe otra desyodinasa tipo 3 (D3) que cataliza la desyodación del anillo interno convirtiendo T4 en T3 inversa (rT3), la forma inactiva de la HT⁽²⁶⁾.

Todo este proceso de producción tiroidea está regulado por la tirotropina (TSH), secretada en la adenohipófisis; y por la triptorelina (TRH) secretada en el hipotálamo. Esta regulación guarda una relación logarítmica línea con la concentración de T4 libre⁽²⁶⁾.

Cuando la TSH, que circula por el torrente sanguíneo, se une a su receptor en la membrana basal de la célula folicular, se activa la adenilciclase permitiendo así la fosforilación de la proteína quinasa en la célula tiroidea comenzando la síntesis de la HT⁽²⁷⁾.

Las HT que circulan por el sistema capilar entran en la célula por difusión y a través de transportadores dependientes de energía, descritos por primera vez en 1954⁽⁴⁾. Una vez dentro de la célula diana, T3 interacciona con los receptores nucleares de HT (RT alfa y RT beta), que junto con el receptor X retinoide (RXR) forma un heterodímero que se desplaza y acopla a un coactivador, permitiéndose la unión del complejo a una secuencia específica del ADN e iniciando la transcripción de mRNA⁽²⁶⁾.

Las HT también tienen efectos celulares no genómicos que son independientes de sus efectos en la transcripción génica, actuando a nivel de la membrana plasmática, el citoplasma o las mitocondrias. Algunas de las acciones no genómicas son la regulación de los canales iónicos y la fosforilación oxidativa, que están implicadas en la activación de mensajes secundarios intracelulares como AMP cíclico o cascadas de señalización de proteínas cinasas⁽²³⁾.

Entre las funciones en las que están implicadas las HT hay que destacar el aumento de la actividad metabólica celular y la acción que ejerce sobre el crecimiento y el desarrollo cerebral tanto en la vida fetal como durante la infancia⁽²³⁾. Las HT son las implicadas en la expresión del genoma celular modelando su función⁽²⁸⁾. También ejerce una importante influencia sobre el aparato cardiovascular, aumentando el flujo sanguíneo y el gasto cardíaco, y favoreciendo el mantenimiento de una presión arterial media normal⁽²³⁾.

La calcitonina es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroidea que regula las concentraciones plasmáticas de calcio, reduciendo sus niveles. Como ya se ha comentado, la sintetizan las células C, situadas en el intersticio tiroideo entre los folículos de la glándula. El estímulo directo para la secreción de calcitonina es el incremento de la concentración de calcio iónico en plasma, y ejerce su función regulando la actividad

absortiva de los osteoclastos y el efecto osteolítico de la membrana osteocítica en todo el hueso.

El efecto de la calcitonina sobre los túbulos renales y el intestino en el metabolismo del calcio es menor y su efecto es débil en comparación con el efecto de la hormona paratiroidea (PTH). Tras la realización de una tiroidectomía total, con la supresión total de los niveles de calcitonina, la concentración de calcio iónico a largo plazo no presenta alteraciones cuantificables⁽²³⁾.

2. NÓDULOS TIROIDEOS

2.1. Introducción

Los nódulos tiroideos (NT) son formaciones tumorales que se generan en la glándula tiroidea y que se pueden comportar de formas muy dispares biológicamente hablando. La Asociación Americana de Tiroides (ATA) define un NT como una lesión tiroidea radiológicamente diferente al resto del parénquima tiroideo⁽²⁹⁾. Para entender el comportamiento de estos, es importante diferenciar los diferentes tipos de NT y cómo se clasifican en función de sus características anatomopatológicas⁽³⁰⁾.

Los NT más frecuentes son los derivados de las células foliculares, que se detallarán a continuación.

Las neoplasias de la glándula tiroides representan, por su frecuencia en la población, el capítulo más extenso en la quinta edición de la clasificación de enfermedades endocrinas y tumores neuroendocrinos⁽³¹⁾. En los últimos 15 años, la biología molecular ha cambiado el escenario de la patología nodular tiroidea, mejorando la capacidad de diagnóstico y pronóstico desde los laboratorios de anatomía patológica y promoviendo la eficacia de terapias dirigidas.

En la última modificación de la clasificación actual de los nódulos tiroideos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se dividen en neoplasias benignas, neoplasias *borderline* o de bajo riesgo y neoplasias malignas (tabla 1)⁽³²⁾.

- Anomalías del desarrollo.
 - o Quiste de conducto tirogloso.
 - o Otras anomalías tiroideas congénitas.
- Neoplasias derivadas de las células foliculares.
 - o Neoplasias benignas.
 - Enfermedad nodular folicular tiroidea.
 - Adenoma folicular.
 - Adenoma folicular con arquitectura papilar.
 - Adenoma oncocítico de tiroides.
 - o Neoplasias de bajo riesgo.
 - Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de aspecto papilar.
 - Tumores tiroideos de potencial maligno incierto.
 - Tumor trabecular hialinizante.
 - o Neoplasias malignas.
 - Carcinoma folicular de tiroides (CFT).
 - Carcinoma papilar variante folicular encapsulado invasivo.
 - Carcinoma papilar de tiroides (CPT).
 - Carcinoma oncocítico de tiroides.
 - Carcinoma folicular de alto grado:
 - Carcinoma tiroideo diferenciado de alto grado.
 - Carcinoma tiroideo pobremente diferenciado.
 - Carcinoma anaplásico.
- Neoplasias derivadas de las células C de tiroides
 - o Carcinoma medular de tiroides
- Carcinomas mixtos derivados de células medulares y foliculares

- Carcinoma de tiroides de tipo glándula salival
 - o Carcinoma mucoepidermoide de tiroides
 - o Carcinoma secretor de tipo glándula salival
- Tumores tiroides de histogénesis incierta
 - o Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia
 - o Carcinoma de tiroides morular cribiforme.
- Tumores tímicos intratiroides.
 - o Timomas.
 - o Tumor epitelial fusiforme con elementos similares al timo.
 - o Carcinoma tímico.
- Neoplasias tiroideas embrionarias,
 - o Tiroblastoma.

Tabla 1. Resumen de la clasificación de la OMS para las neoplasias tiroideas, 5ª edición. Nota: extraído de (31)

2.1.1. Patología nodular tiroidea benigna

Dentro de los NT, los más comunes son los nódulos coloidales, pudiéndose manifestar como una hiperplasia nodular o como adenomas foliculares, presentes habitualmente en el bocio multinodular (BMN).

Enfermedad nodular folicular tiroidea

Llamamos clásicamente BMN a una glándula tiroides patológica que presenta dos o más nódulos, oscilando su tamaño entre unos mm a varios cm. Se debe a la proliferación desordenada de células foliculares epiteliales, que da lugar a la formación de nuevos folículos, lo que se traduce en un aumento del tamaño del intersticio y del coloide⁽³³⁾. En la última edición de la OMS, se deja de considerar una entidad clínica, ya que muchas enfermedades pueden presentar esta característica morfológica⁽³¹⁾. Además, los diferentes NT pueden no ser clonales dentro de la misma glándula (pueden ser hiperplasias, adenomas...). Este

hecho explicaría por qué los focos de transformación maligna pueden ocurrir en los nódulos de un BMN y en otros no. Es por este motivo que en la última clasificación se ha propuesto como terminología alternativa “enfermedad nodular folicular tiroidea” para referirnos a un tiroides aumentado de tamaño por la presencia de múltiples nódulos⁽³⁴⁾.

Adenomas foliculares

Los adenomas tiroideos o nódulos que funcionan de forma autónoma son tumores benignos que producen HT. Se presentan clínicamente como un nódulo único que pueden o no causar hipertiroidismo, pero que no presentan características nucleares de sospecha. Los adenomas foliculares pueden presentar mutaciones RAS, lo que dificulta el uso de este marcador molecular para el estudio pronóstico inicial de los NT⁽³⁵⁾.

Adenoma folicular con arquitectura papilar.

Se trata de una neoplasia inusual, pero con importancia clínica, ya que presenta a menudo hiperfunción autónoma y se organiza arquitecturalmente como un CPT, pero sin sus características nucleares, lo que le confiere un comportamiento benigno. Las alteraciones moleculares que presentan favorecen la estimulación desregularizada de la función y la proliferación celular⁽³⁶⁾.

Adenoma oncocítico de tiroides.

Esta nueva entidad se aleja del término “adenoma de células de Hürthle”, ya que Hürthle definió las células C de la glándula, y los adenomas de tiroides tienen una genómica distinta. Los adenomas con cambios focales oncocíticos de más del 75% se engloban en esta clasificación⁽³¹⁾.

2.1.2. Patología nodular tiroidea de bajo riesgo

Estas neoplasias están en el límite, encontrando morfología y comportamiento clínico intermedio entre los tumores benignos y malignos. Tienen potencial para desarrollar metástasis, pero la incidencia descrita es extremadamente baja⁽³⁰⁾.

Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de aspecto papilar (NIFTP).

Los NT clasificados como NIFTP requieren un examen microscópico minucioso para descartar invasión de la capsula tumoral pero cuenta con la presencia de <1% de papilas verdaderas. Este término surgió en 2016 y ya estaba incluido en la 4ª edición de la clasificación de la OMS. A pesar de su clasificación inicial como patología de bajo riesgo se han descrito casos con metástasis ganglionares en tumores BRAFV600E positivos, por lo que debe confirmarse la ausencia de la mutación en estos tumores⁽³⁷⁾.

Tumores tiroideos de potencial maligno incierto.

Se tratan de lesiones bien diferenciados con arquitectura folicular que están o no encapsulados pero siempre delimitados, sin invasión demostrable en el estudio microscópico. Estas neoplasias se caracterizan por una alta prevalencia de alteraciones RAS y ausencia de BRAFV600E⁽³¹⁾.

En instituciones donde se ha estandarizado su estudio, la incidencia de estos tumores ronda el 0,5-3%⁽³⁸⁾. Este tipo de lesiones requieren un seguimiento estrecho ya que sus características biológicas benignas no están demostradas.

Tumor trabecular hialinizante.

Son NT bien delimitados con núcleos similares a los CPT, pero con prominente material hialino intratrabecular. Se engloba dentro de las lesiones de

bajo riesgo porque, a pesar de tener invasión capsular o vascular, no se han descrito recurrencias o metástasis a distancia⁽³⁹⁾. Es una entidad diagnosticada en menos del 1% de los NT⁽⁴⁰⁾. Presentan un reordenamiento del gen GLIS que define esta neoplasia⁽³⁹⁾.

Al igual que en el caso del NIFTP, una hemitiroidectomía con seguimiento radiológico y clínico es el tratamiento de elección.

2.1.3. Patología nodular tiroidea maligna

Los estudios moleculares nos han permitido subdividir los tumores clásicamente conocidos como “diferenciados de tiroides” en función de dos mutaciones encontradas en estos tumores. Los tumores con mutaciones similares a RAS presentan un patrón expansivo de crecimiento, con atipia nuclear menos florida, mientras que las mutaciones similares a BRAF son tumores infiltrantes con más atipia nuclear.

Carcinoma folicular de tiroides (CFT).

Los CFT crecen como una lesión en expansión con bordes definidos y una cápsula tumoral. Se diferencian, entre otras cosas, de los adenomas foliculares de tiroides por la invasión local de la cápsula o del tejido adyacente (en caso de ausencia de cápsula). Pueden presentar cambios oncocíticos y de células claras. Presentan mutaciones similares a RAS⁽³¹⁾.

Carcinoma papilar variante folicular encapsulado invasivo.

Este grupo de NT presentan dos subvariedades, la infiltrativa y la forma encapsulada con invasión sanguínea o capsular. La primera variante tiene características idénticas al CPT, excepto por la ausencia de papilas. La forma encapsulada se asemeja más a los CFT, y su diferencia es enteramente morfológica respecto a las características nucleares.

Los tumores que se presentan como ampliamente invasivos requerirán de una terapia más agresiva para prevenir la recurrencia local o la enfermedad a distancia.

Carcinoma papilar de tiroides (CPT).

El CPT es el tumor maligno más frecuente entre la población pediátrica y adulta⁽⁴¹⁾. En general son tumores esporádicos, pero se han observado formas familiares con estudios genéticos no definidos por el momento⁽⁴²⁾.

Se trata de tumores con gran atipia nuclear, presencia de papilas bien formadas revestidas con células tumores, con presencia o no cuerpos de psammoma y estroma fibroso. Tienen especial predilección por la invasión perineural y por las metástasis ganglionares, siendo la invasión vascular es menos frecuente (figura 4).

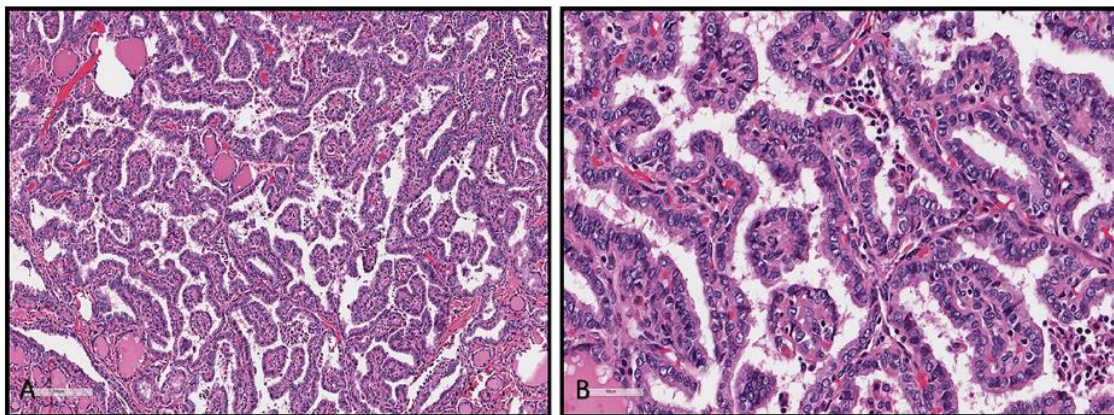


Figura 4. Corte al microscopio de un CPT con patrón de crecimiento papilar complejo (A) revestido de células con características de CPT (B). Nota: extraído de (31)

Estos tumores presentan clásicamente mutaciones similares a BRAF en un 90% de los casos⁽⁴³⁾ y se pueden considerar “menos bien diferenciados” que los

CFT. También se ha demostrado una fuerte asociación entre los CPT inducidos por radiación y los reordenamientos encontrados en RET.

Dentro de los CPT hay subtipos que presentan, independientemente del tamaño⁽⁴⁴⁾, un comportamiento más agresivo (células altas, células columnares, y subtipo hobnail). También existen los subtipos esclerosante difusa y el subtipo sólido/trabecular, este último imitando al carcinoma mal diferenciado, aunque careciendo de necrosis y mitosis prominentes.

Es por esto por lo que el término microcarcinoma papilar de tiroides (PTMC) desaparece de esta reciente clasificación.

Carcinoma oncocítico de tiroides.

Este grupo de neoplasia tiroideas englobaba muchas entidades diferentes, pero en la nueva clasificación se usa para referirse a las neoplasias malignas invasivas de células foliculares compuestas por más de un 75% de células oncocíticas sin características de CPT ni características de alto grado. Es un término que reemplaza al llamado carcinoma de células de Hürthle.

Presenta un crecimiento lento y no se puede distinguir por ecografía de un adenoma oncocítico, aunque se ha visto que a mayor tamaño, más tasa de malignidad en la pieza definitiva⁽⁴⁵⁾. Tienden a presentar diseminación sanguínea, como los CFT, aunque tienen menor tasa de respuesta al radioyodo. También presentan mutaciones RAS, aunque con un porcentaje menor⁽⁴⁶⁾.

Carcinoma folicular de alto grado:

Los carcinomas considerados clásicamente pobremente diferenciados engloban una categoría de pronóstico intermedio entre los bien diferenciados y los indiferenciados o anaplásicos. Son tumores de baja incidencia y predominan

en Europa y América del Sur⁽³¹⁾. Para diagnosticar estos tumores deben de cumplir los llamados criterios de Turín⁽⁴⁷⁾.

Son tumores extremadamente invasivos, con focos de hemorragia y con necrosis tumoral y alta tasa de mitosis. La nueva clasificación reconoce dos grupos de carcinoma foliculares de alto grado no anaplásicos⁽³¹⁾. Se trata de tumores no anaplásicos que en un 50% de las ocasiones no tendrán apetencia por el yodo⁽⁴⁸⁾.

Son NT de mayor tamaño y suelen presentar extensión extratiroidea al diagnóstico, con un 30-50% de metástasis ganglionares identificables⁽³¹⁾ y una mortalidad en torno a un 30%.

- Carcinoma tiroideo diferenciado de alto grado: mantienen propiedades arquitecturales y citológicas distintivas de los carcinomas papilares y papilar variante folicular⁽⁴⁹⁾. El rasgo histológico característico es la necrosis y la presencia de 5 mitosis por 10 campos de alta potencia⁽⁵⁰⁾.
- Carcinoma tiroideo pobremente diferenciado: derivados de carcinomas de células foliculares invasivos de alto grado con patrones de crecimiento sólido, trabecular o insular, que recuerda a los núcleos del CPT⁽⁴⁷⁾.

Carcinoma anaplásico.

Es un tipo de tumor compuesto casi en su totalidad por células escamosas sin apenas componente diferenciado folicular. Presentan mutaciones BRAFV600E en el 87% de los casos⁽⁵¹⁾. Es obligado realizar el análisis de esta mutación, ya que presenta una diana terapéutica prometedora⁽⁵²⁾.

2.2. Epidemiología

La formación de un nódulo en el tejido tiroideo es extremadamente común. En el estudio poblacional de Framingham, en Massachusetts, se describen NT clínicamente relevantes en el 6,4% de todas las mujeres y en el 1,5% de los hombres⁽⁵³⁾. Estas cifras subestiman significativamente la verdadera frecuencia de esta patología, como demuestran los estudios ya publicados en 1932 sobre autopsias que evidenciaban entre un 37 y un 57% de nódulos en los cadáveres⁽⁵⁴⁾. En un estudio prospectivo realizado en Norteamérica para determinar la prevalencia de NT se determinó que solo el 33% de los sujetos no tenían nódulos palpables o evidenciados mediante ecografía cervical⁽⁵⁵⁾. La prevalencia fue mayor en mujeres (72%) respecto a hombres de forma estadísticamente significativa. Se realizó otro estudio de similares características en Finlandia, en un área no bociógena. En este caso la presencia de alteraciones en la ecografía fue del 27,3%, siendo el 70% nódulos menores de 1 cm de tamaño. En este estudio se completó el estudio del nódulo con biopsia en 30 pacientes, siendo todas negativas para malignidad⁽⁵⁶⁾.

La presencia de nódulos se incrementa con la edad según un estudio alemán sobre 96.278 trabajadores, que determinó una tasa similar de alteraciones ecográficas (33,1%)⁽⁵⁷⁾.

2.3. Manejo diagnóstico del nódulo tiroideo

Para el manejo diagnóstico inicial del nódulo tiroideo es necesario estudiar tres aspectos fundamentales del mismo: la funcionalidad, que sintomatología presenta el paciente y los posibles factores de riesgo de malignidad asociados⁽⁵⁸⁾. En la figura 5 se muestra una propuesta de algoritmo del manejo inicial del NT.

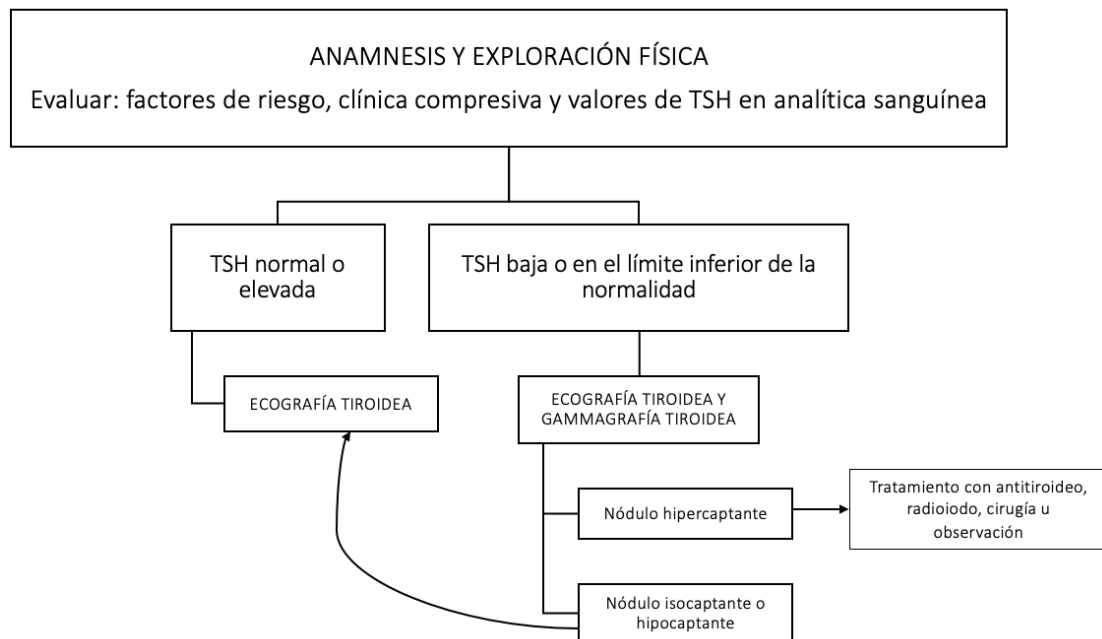


Figura 5. Algoritmo de manejo inicial del NT. Nota: adaptada de (58)

2.3.1. Estudio de la funcionalidad del nódulo tiroideo

En términos de funcionalidad, como cualquier patología asociada a una glándula endocrina, es preciso conocer si esta mantiene su función intacta o por el contrario presenta un déficit o exceso de producción⁽⁵⁹⁾. Para ello es necesario una analítica inicial con TSH, T4 y T3⁽⁵⁸⁾. En caso de confirmarse el exceso de producción de HT, estaría indicada la realización de una gammagrafía tiroidea⁽⁵⁹⁾. Los nódulos que presentan producción autónoma de HT suelen tener un aspecto ecográfico relativamente sospechoso, aunque solo el 3% presentan malignidad. En la citología presentan habitualmente hallazgos poco concluyentes respecto a la tasa de malignidad por lo que no está indicada la biopsia de entrada⁽⁶⁰⁾.

2.3.2. Estudio de la sintomatología derivada del nódulo tiroideo

Los NT son asintomáticos en su mayoría, y suelen diagnosticarse como hallazgo incidental al realizar una prueba de imagen por otro motivo. Aquellos que si producen

síntomas son habitualmente los NT de más de 3 cm de tamaño. Estos pueden comprimir estructuras vecinas ocasionando presión cervical, disnea, tos irritativa, disfonía o ronquera. La sintomatología relacionada con la compresión traqueal puede empeorar cuando el paciente se coloca en decúbito supino⁽⁶¹⁾.

Los NT que presentan sintomatología son candidatos a tratamiento quirúrgico, independientemente de la sospecha de malignidad.

2.3.3. Estudio de los factores de riesgo de malignidad

Los factores de riesgo asociados al cáncer de tiroides están ampliamente descritos en la literatura⁽⁶²⁾, y se pueden clasificar entre factores de riesgo clínicos y anatomopatológicos. Los primeros se pueden evaluar de forma preoperatoria y los segundos habitualmente precisan del estudio de la pieza completa⁽²⁹⁾.

En la Tabla 2 se recogen los principales factores de riesgo asociados a malignidad que se pueden detectar en el manejo inicial del NT⁽⁵⁸⁾.

- Edad < 45 años
- Género masculino
- Antecedentes personales de radiación ionizante cervical
- Antecedentes familiares de cáncer de tiroides o síndromes asociados (poliposis adenomatosa familiar, EMN2, Cowden, Gardner, Werner, DICER1, complejo Carney)
- Residencia en áreas con déficit de yodo
- Crecimiento rápido o cambio de tamaño repentino
- Sintomatología compresiva, parálisis de cuerda vocal
- Nódulo duro y adherido en la exploración física

Tabla 2. Factores de riesgo del nódulo tiroideo. Nota: tabla de elaboración propia

En caso de detectar el NT mediante la realización de una tomografía por emisión de positrones (PET) es importante tener en cuenta que el valor de captación estandarizada máxima (SUVmax) se relaciona de forma directamente proporcional a la probabilidad de malignidad. Si embargo no parece ser útil como herramienta diagnóstica en NT con citologías indeterminadas⁽⁶³⁾.

Cuando el NT está clasificado en función de su producción hormonal, sabemos si se acompaña de sintomatología y definimos los posibles factores de riesgo asociados a malignidad se indica la realización de una ecografía cervical tiroidea regalada y una biopsia para obtener una citología que informe de la naturaleza biológica del nódulo.

2.4. Ecografía tiroidea

La imagen por ultrasonido mediante ecografía es, actualmente, la técnica de elección para la identificación y la visualización de lesiones tiroideas focales, con resultados superiores respecto a la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o los estudios de medicina nuclear⁽⁶⁴⁾.

Es una prueba diagnóstica que ofrece una adecuada localización de la glándula tiroides, permite conocer las características de la misma y su homogeneidad, y su relación con la estructuras anatómicas vecinas (figura 6)⁽²⁴⁾. Además, permite estimar el riesgo de malignidad en función de las características de las posibles lesiones visualizadas durante la prueba⁽⁶⁵⁾. Es una técnica que presenta una alta sensibilidad (S) para detectar lesiones malignas y una baja especificidad (E)⁽⁶⁶⁾, y que permite localizar con mayor precisión los nódulos subsidiarios de completar su estudio con una citología complementaria, aumentando la S (83,3%), la E (98,8%) y el valor predictivo positivo (VPP) (92,5%) si se compara con resultados obtenidos de la punción no ecoguiada⁽⁶⁷⁾.

La principal desventaja que ofrece esta técnica diagnóstica es que se trata de una prueba operador-dependiente, con importantes variaciones entre las evaluaciones emitidas por diferentes ecografistas⁽⁶⁸⁾.

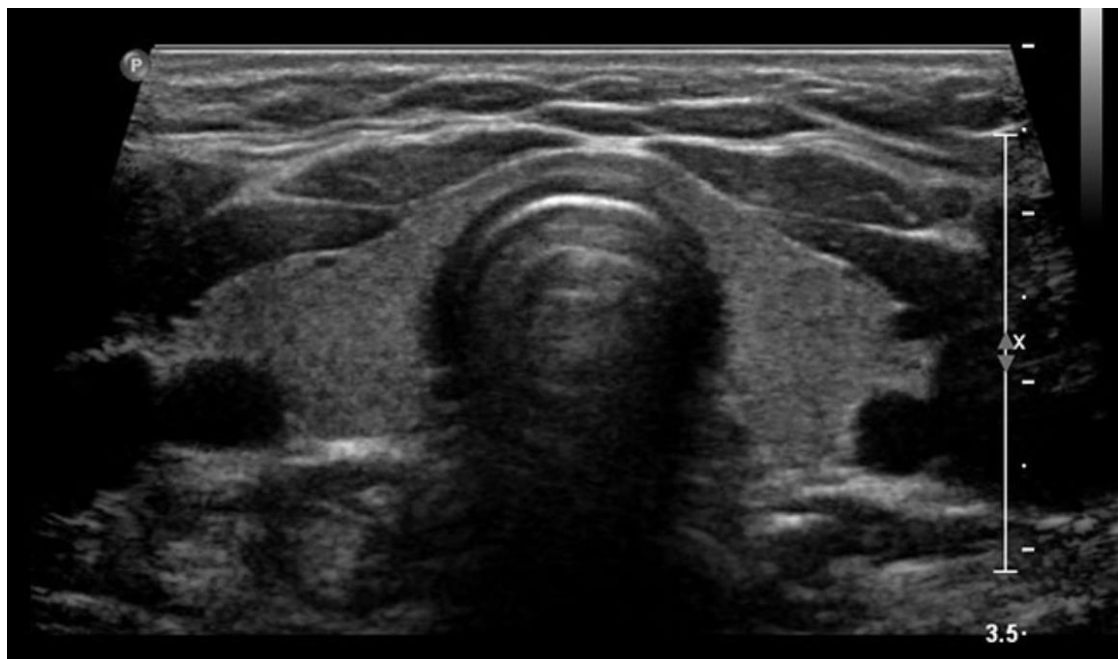


Figura 6. Imagen de ecografía tiroidea, en la que se objetiva la glándula tiroidea completa sin alteraciones.

La elastografía por ultrasonido (USE) también se ha investigado por su capacidad para modificar la evaluación del NT, ya que mide la rigidez de los tejidos, pero en los últimos estudios su VPP fue solo del 36%, comparable al hallazgo de microcalcificaciones⁽⁶⁹⁾. Además su aplicación es solo efectiva en NT sólidos por lo que actualmente no se puede aplicar esta técnica de forma rutinaria, siendo una herramienta de ayuda cuando esté disponible pero no necesaria para el estudio del NT⁽²⁹⁾.

2.4.1. Definiciones ecográficas

La imagen ecográfica se basa en la emisión y recepción de ondas sonoras cuya frecuencia supera la capacidad auditiva humana, llamadas ultrasonidos (US). Los US son ondas mecánicas, generalmente longitudinales, originadas por la vibración de un cuerpo elástico que se propaga por un tejido corporal⁽⁷⁰⁾. Estos US se transmiten por transductores o sondas hacia la glándula tiroidea para emitir la imagen. Se precisa de transductores lineales de alta frecuencia (10-15 MHz) para llegar a la profundidad adecuada⁽⁷¹⁾.

Los criterios ecográficos usados para la descripción de los NT incluyen diferentes aspectos: ecogenicidad, morfología, vascularización, tamaño, las características del margen, la presencia de halo y la presencia o no de microcalcificaciones centrales o periféricas, o macrocalcificaciones⁽⁷²⁾.

La imagen que se obtiene mediante el procesado de los ecos reflejados por las distintas interfases tisulares y estructuras de la glándula tiroidea se representa en una escala de grises, mediante la cual se diferencian las estructuras en función de su ecogenicidad:

- Hiperecoicas/hiperecogénicas: estructuras con un elevado índice de reflexión. Los NT aparecen más brillantes que el tejido tiroideo circundante.
- Anecoicas/anecogénicas: estructuras con un índice de reflexión de 0. Cuando el brillo del NT es similar a la del parénquima tiroideo se describe también como isoecoico⁽⁷³⁾.
- Hipoecoicas/hipoecogénicas: estructuras con un índice de reflexión variable. El NT se observa más oscuro que el tejido tiroideo y que el tejido muscular próximo.

Alrededor del 15-20% de los carcinomas de tiroides presentan una imagen isoecogénica o hiperecogénica, y suelen ser CFT o CPT en su variante folicular⁽⁷⁴⁾. La mayoría de las lesiones con diagnóstico final de malignidad son hipoecogénicas.

Cuando el US es transmitido hacia un objeto móvil, los hematíes que circulan por el torrente sanguíneo, se emite una señal que se conoce como *Doppler*. Esta imagen *Doppler* nos da la información de la vascularización de los nódulos tiroideos⁽⁷⁵⁾. En función del tipo de efecto Doppler observado se pueden definir diferentes vascularizaciones⁽⁷⁶⁾:

- Tipo I: ausencia de flujo Doppler
- Tipo II o periférica: presencia de flujo Doppler perinodular o ligeramente intranodular
- Tipo III o central: presencia de importante flujo Doppler intranodular o ligero flujo perinodular.

La técnica ecografía debe de ser sistematizada y protocolizada para identificar todas las posibles lesiones en el parénquima tiroideo⁽⁷¹⁾. Así, el tamaño de los nódulos debe medirse en las tres dimensiones (transversal, longitudinal y cráneo-caudal)⁽⁷⁷⁾.

Respecto a la morfología del tiroides, la definición viene determinada por el porcentaje de contenido coloide, es decir líquido, que contiene el NT. Se pueden dividir en 5 categorías⁽⁷⁶⁾:

- Sólido: compuesto casi en su totalidad por tejido blando, con < 10% de líquido en su interior.
- Predominantemente sólido: el componente líquido es <50% del total del NT, pero >10%.
- Predominantemente quístico: presenta >50% de componente líquido, pero <90%.
- Quístico: compuesto en su totalidad por líquido.
- Espongiforme: se trata de compartimentos pequeños quísticos separados por delgados tabiques.

La mayoría de los NT malignos son sólidos (82-91%)⁽²⁹⁾, sin prácticamente nada de contenido coloide en su interior, y los NT benignos tienden a presentarse en imagen quística (líquida o coloide). El aspecto espongiforme o en panal, que traduce una agregación de múltiples microquistes en más del 50% del volumen total del NT, es un hallazgo casi patognomónico de benignidad (figura 7)⁽⁷¹⁾.

También es necesario definir si el borde del NT se ve de forma definida (margen liso) o presenta márgenes irregulares, entre los que se incluyen las definiciones de margen infiltrativo, microlobulado o espiculado.

Es importante diferenciar la dificultad de delimitar la interfaz ecográfica entre el NT y el parénquima tiroideo restante de un margen irregular. Este último presenta una demarcación claramente visible pero no lineal⁽⁷³⁾.

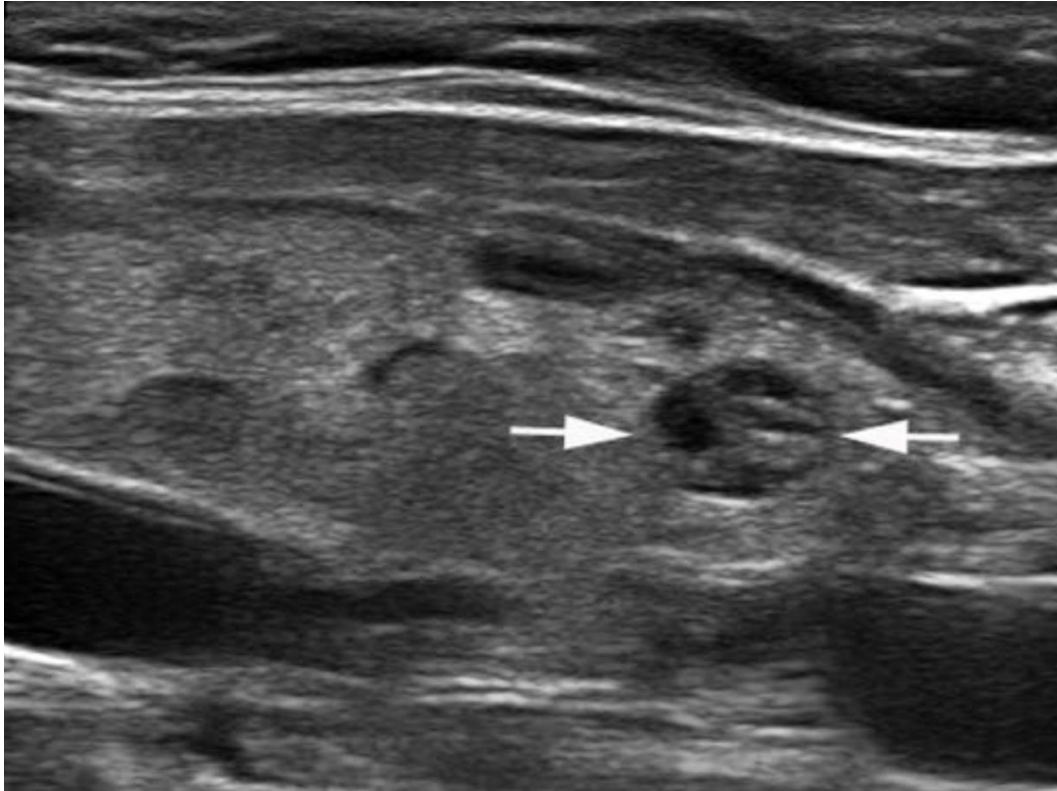


Figura 7. Imagen ecográfica de nódulo esponjiforme (lesión benigna). Nota: extraído de (71)

La presencia de un halo hipocogénico perinodular negro completo, como el que se muestra en la figura 8, se define como un dato de benignidad⁽⁷¹⁾.

La calcificaciones son pequeños focos hiperecogénicos punteados, con o sin sombra acústica, que se dan cuando se agrupan cristales de calcio en el tejido a estudiar. Se describen como microcalcificaciones aquellas que miden igual o menos de 1 mm, y macrocalcificaciones las que miden más de 1 mm⁽⁷³⁾. En caso de coexistir lesiones compatibles con macrocalcificaciones o microcalcificaciones, confieren el mismo riesgo de malignidad por ecografía como las microcalcificaciones solas⁽²⁹⁾. Se ha postulado que la evidencia de microcalcificaciones en la ecografía puede ser la traducción de la presencia de cuerpos de psammoma, una características histopatológica patognomónica de la variante papilar del cáncer de tiroides⁽²⁴⁾.

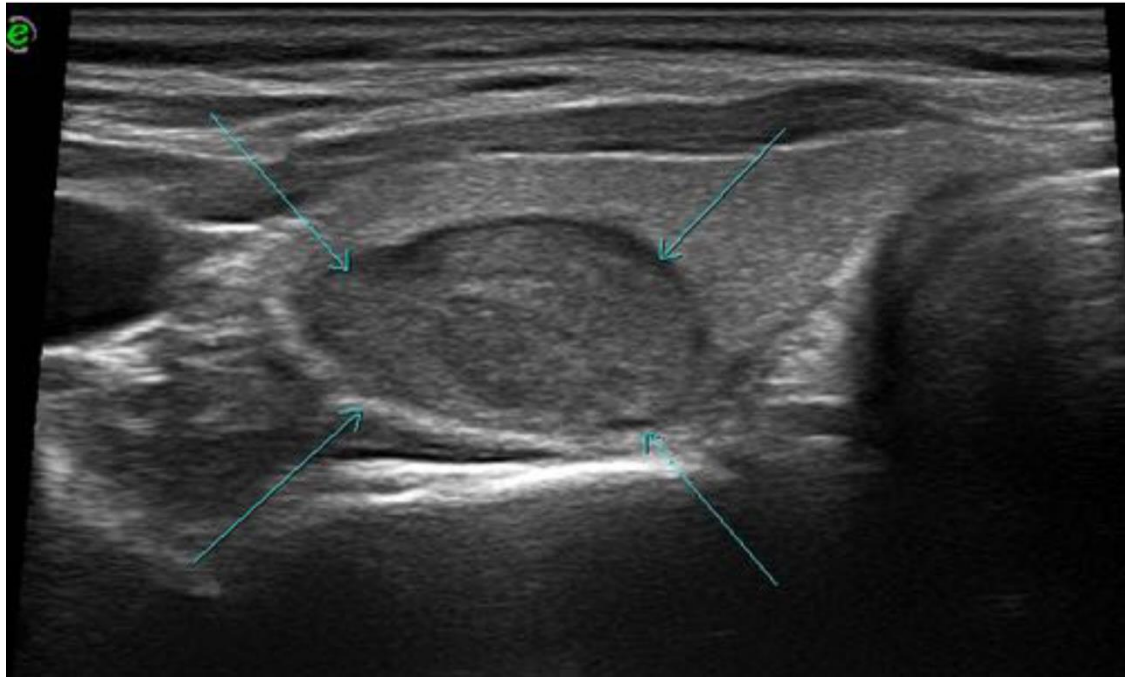


Figura 8. Imagen ecográfica de halo periférico. Nota: extraído de (71)

Si se evidencia tras la calcificación un reflejo hiperecogénico posterior, dando lugar a la imagen en “cola de cometa”, se considera como un hallazgo propio de un NT coloide o quístico⁽⁷⁸⁾. Este fenómeno se explica debido a que los tejidos profundos a estructuras líquidas aparecen más ecogénicos que el tejido adyacente por refuerzo posterior.

Los tejidos que se encuentran en planos profundos respecto a estructuras muy ecogénicas (como en el caso del calcio) presentan una atenuación de la onda que se denomina sombra posterior. Este fenómeno provoca una imagen oscura ecográfica⁽⁷¹⁾.

2.4.2. Importancia de la ecografía en la patología tiroidea

El objetivo de una evaluación ecográfica inicial es determinar qué NT pueden ser manejados con vigilancia ecográfica y cuales requieren un proceso diagnóstico más específico. La punción por aspiración con aguja fina (PAAF) juega un papel fundamental en este proceso ya que determina, en la mayoría de los NT, la naturaleza de este tras el estudio citológico.

Sin embargo es una actuación que debe ser selectiva ya que la realización de una PAAF a cualquier NT puede llevar asociado morbilidad para el paciente (dolor, hematoma...) derivado de la propia técnica, o conducir a una cirugía tiroidea - y su morbilidad asociada - diagnóstica innecesaria⁽⁷⁹⁾.

Por este motivo es fundamental la estratificación del riesgo de malignidad de los NT mediante ecografía asociado siempre a los criterios clínicos⁽⁸⁰⁾. La identificación de adenopatías sospechosas en el compartimento central o lateral del cuello también va a ser determinante en el manejo de esta patología⁽²⁹⁾.

La ecografía también juega un papel importante en el seguimiento de los pacientes. Se recomienda la realización de una nueva ecografía entre los 6 y 18 meses a pesar de una citología benigna en NT no palpables ya que existe una tasa de falsos negativos mayor del 3% tras las PAAF⁽²⁹⁾⁽⁸¹⁾. La malignización de los NT benignos es excepcional⁽²⁴⁾.

2.4.3. Diagnóstico del nódulo tiroideo por ecografía

Ciertas características de los NT son especialmente útiles como predictores de malignidad, y se usan como criterio para indicar la PAAF, pero ninguno de ellos es suficiente como criterio único para descartar o detectar la naturaleza maligna de la lesión⁽⁸²⁾.

Un metaanálisis publicado en 2014 de 31 estudios que incluyó 18.288 NT determinó que las características más asociadas a malignidad eran la forma "más alta que ancha" y la presencia de calcificaciones internas, mientras que la apariencia quística o esponjiforme predecía de forma más fiable la benignidad de la lesión⁽⁸³⁾.

El tamaño de la lesión no es un buen predictor de malignidad. Las microcalcificaciones, el signo de halo ausente y los márgenes irregulares también se han determinado como características sospechosas en otros estudios⁽⁸⁴⁾. Los nódulos hipoecogénicos tienen una tasa mayor de malignidad comparados con los nódulos

isoecogénicos o hiperecogénicos⁽⁸⁵⁾, así como la presencia de vascularización intranodal⁽⁸⁶⁾.

Se completa el estudio ecográfico con la evaluación de los compartimentos central y lateral bilateral cervical. En el caso de los ganglios linfáticos, las características radiológicas de sospecha predictivas de malignidad se resumen en la Tabla 3. Si se objetivan estas características en adenopatías cervicales durante el estudio de un NT está indicada su biopsia para su análisis citológico y la determinación de la Tg⁽⁸⁷⁾.

Signos ecográficos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Microcalcificaciones	5-69	93-100
Aspecto cístico	10-34	91-100
Vascularización periférica	40-86	57-93
Hiperecogenicidad	30-87	43-95
Sombra periférica	37	70

Tabla 3. Características ecográficas predictivas de infiltración tumoral en los ganglios linfáticos. Nota: tabla extraída y adaptada de (87)

2.4.4. Clasificación del nódulo tiroideo por ecografía

Actualmente existen numerosas clasificaciones de estadificación de riesgo de malignidad según las características ecográficas que determinan la necesidad o no de la biopsia con PAAF. Varias de ellas se encuentran validadas en la actualidad⁽²⁴⁾.

El uso de una clasificación sistematizada mejora la comunicación clínica entre los especialistas que tratan esta patología y permite estandarizar la práctica diaria⁽⁶⁷⁾.

2.4.4.1. Clasificación de la ATA

La recomendación de la guía de la ATA en 2015⁽²⁹⁾ respecto al manejo ecográfico de los NT establece recomendaciones de punción, asociados a un riesgo estimado de malignidad, en función del tamaño y de patrones ecográficos. La siguiente tabla (Tabla 4) muestra un resumen de la indicación del estudio citológico del NT según esta guía.

Patrón ecográfico e indicación de citología	Características ecográficas	Riesgo de malignidad (%)
ALTA SOSPECHA	Nódulo sólido hipoecoico	>70-90
- PAAF si ≥ 1 cm	Nódulo sólido hipoecoico parcialmente quístico con 1 o más características: márgenes irregulares, microcalcificaciones, más alto que ancho, calcificaciones periféricas, extensión extratiroidea.	
SOSPECHA INTERMEDIA	Nódulo sólido hipoecogénico de márgenes lisos más ancho que alto sin microcalcificaciones ni extensión extratiroidea.	10-20
- PAAF si ≥ 1 cm		
BAJA SOSPECHA	Nódulo sólido isoecoico o hiperecoico	5-10
- PAAF si $\geq 1,5$ cm	Nódulo parcialmente quístico con polo sólido excéntrico de márgenes lisos más ancho que alto sin microcalcificaciones ni extensión extratiroidea .	

MUY BAJA SOSPECHA	Nódulos espongiiformes o parcialmente quísticos sin cualquiera de las características ecográficas descritas como sospechosas.	<3
- PAAF si ≥ 2 cm		
- Se reconoce como opción la observación sin punción		
BENIGNO	Nódulos quísticos sin componente sólido.	<1
- No PAAF		

Tabla 4. Patrones ecográficos, estimación del riesgo de malignidad, e indicación de PAAF en nódulos tiroideos según las guías de la ATA. Nota: tabla extraída y adaptada de (29)

En los NT quísticos grandes o sintomáticos se puede plantear una punción con aspiración de su contenido como herramienta terapéutica paliativa de los síntomas derivados del tamaño del mismo. La muestra obtenida se analiza mediante citología para descartar presencia de células sospechosas de malignidad.

2.4.4.2. Clasificación ACR-TIRADS

La clasificación elaborada por el Colegio Americano de Radiología (ACR) tiene como objetivo principal disminuir el número de citologías realizadas sobre nódulos benignos e identificar los nódulos tiroideos malignos clínicamente relevantes.

Basándose en los criterios ampliamente aceptados y utilizados en la patología mamaria, se estableció un sistema denominado TI-RADS (*Thyroid Imaging, Reporting and Data System*), alejándose así de los patrones establecidos por la ATA en su clasificación, pero con la misma intención⁽⁸⁸⁾.

Este esfuerzo se justifica a raíz de un estudio de Yoon et al. que demostró que las recomendaciones de PAAF de la ATA no pudo clasificar el 3,4% de los 1293 NT estudiados, de los cuales casi el 20% terminaron siendo malignos⁽⁸⁹⁾.

Se establece una puntuación en función de las características que, en función de la literatura revisada, tienen más correlación con resultados anatomopatológicos malignos.

A continuación se resume el sistema de puntuación propuesto por la ACR:

- Composición (a elegir una característica):
 - Quístico o prácticamente quístico – 0 puntos.
 - Espongiforme – 0 puntos.
 - Sólido-quístico – 1 punto.
 - Sólido o prácticamente sólido – 2 puntos.

- Ecogenicidad (a elegir una característica):
 - Anecoico – 0 puntos.
 - Isoecoico o hiperecoico – 1 punto.
 - Hipoecoico – 2 puntos.
 - Muy hipoecoico – 3 puntos.

- Morfología (a elegir una característica), evaluado en una imagen transversal:
 - Más ancho que alto – 0 puntos.
 - Más alto que ancho – 3 puntos.

- Márgenes (a elegir una característica):
 - Lisos – 0 puntos.
 - Débilmente definidos – 0 puntos.
 - Lobulado o irregular – 2 puntos.
 - Extensión extratiroidea – 3 puntos.

- Focos ecogénicos (sumatorias en función de los hallazgos):
 - Sin focos o en “cola de cometa” – 0 puntos.
 - Macrocalcificaciones – 1 punto.
 - Calcificaciones periféricas – 2 puntos.
 - Microcalcificaciones – 3 puntos.

Cabe destacar que las microcalcificaciones no deben añadir la puntuación en los NT que se describen como espongiiformes, ya que probablemente representen las paredes posteriores de los pequeños quistes que componen estos NT benignos.

Tras la asignación de los puntos se establecen 5 categorías de TIRADS, y en función de la categoría TIRADS y el tamaño del nódulo, la recomendación de la PAAF.

- TIRADS 1: benigno (0 puntos). No está recomendada la PAAF independientemente del tamaño del nódulo.

- TIRADS 2: nódulo no sospechoso (2 puntos). No está recomendada la PAAF independientemente del tamaño del nódulo.

- TIRADS 3: nódulo con sospecha media de malignidad (3 puntos).
 - o Se recomienda la PAAF en nódulos ≥ 25 mm.
 - o Se recomienda seguimiento en nódulos ≥ 15 mm en 1, 3 y 5 años.

- TIRADS 4: nódulo con moderada sospecha de malignidad (4-6 puntos).
 - o Se recomienda la PAAF en nódulos ≥ 15 mm.
 - o Se recomienda seguimiento en nódulos ≥ 10 mm con ecografías seriadas en 1, 2, 3 y 5 años.

- TIRADS 5: nódulo con alta sospecha de malignidad (7 o más puntos).
 - o Se recomienda la PAAF en nódulos ≥ 10 mm.
 - o Se recomienda seguimiento en nódulos ≥ 5 mm con ecografía anual durante los siguientes 5 años.

Si tras cinco años de seguimiento los nódulos no han presentado variación en tamaño y en sus características ecográficas se puede presuponer una histología benigna del mismo⁽⁹⁰⁾.

2.4.4.3. Clasificación EU-TIRADS

La Asociación Europea de Tiroides elaboró una nueva clasificación tras una reunión de expertos y tras la revisión de las guías de la ATA, la Asociación Americana de Endocrinología Clínica, y la Asociación Coreana de Tiroides, conocida como EU-TIRADS⁽⁸⁰⁾. En la tabla 5 se recogen las categorías de EU-TIRADS según las características radiológicas y el riesgo de malignidad asociado.

Categoría	Características radiológicas	Riesgo de malignidad (%)
EU-TIRADS 1: normal	Sin nódulos	No
EU-TIRADS 2: benigno	Quístico (anecoico) Completamente esponjiforme	$\cong 0$

EU-TIRADS 3: bajo riesgo	Ovoideo, levemente isoecogénico / hiperecogénico SIN características de sospecha de malignidad	2-4
EU-TIRADS 4: riesgo intermedio	Ovoideo, levemente hipoecogénico y márgenes lisos SIN características de sospecha de malignidad	6-17
EU-TIRADS 5: alto riesgo	Al menos 1 característica de sospecha de malignidad - Sombra irregular - Márgenes irregulares - Microcalcificaciones - Marcada hipoecogenicidad (y sólido)	26-87

Tabla 5. Categorías EU-TIRADS y riesgo de malignidad asociado. Nota: tabla extraída de (80)

En función de la clasificación de EU-TIRADS se emiten las siguientes recomendaciones de PAAF para el estudio citológico:

- EU-TIRADS 2: no se recomienda la punción de estos nódulos, independientemente del tamaño del mismo.
- EU-TIRADS 3: se recomienda la PAAF en nódulos > 20 mm. Se ha establecido este punto de corte por la baja tasa de metástasis ganglionares observadas en CFP < 2 cm, permitiendo una ventana de observación con control ecográfico⁽⁹¹⁾.
- EU-TIRADS 4: se recomienda el estudio citológico en NT > 15 mm.

- EU-TIRADS 5: todas las características englobadas en esta categoría presentan altas tasas de E (83-84%) pero bajas tasas de S (26-59%)⁽⁸⁵⁾. Los NT > 10 mm deben biopsiarse para el estudio citológico. Se recomienda repetir la PAAF en 3 meses en caso de obtener un resultado citológico de benignidad para disminuir las tasas de falsos negativos⁽⁸⁰⁾.

2.4.4.4. Clasificación K-TIRADS

La clasificación coreana conocida como K-TIRADS (*Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System*) evalúa o estratifica el riesgo de malignidad de los NT. Esta clasificación está avalada desde 2016 por la Sociedad Coreana de Radiología de Tiroides (KSThR) y por la Asociación Coreana de Tiroides (KTA)⁽⁹²⁾. Creada en 2011⁽⁹³⁾, y modificada posteriormente, esta clasificación reduce las biopsias innecesarias en los NT de aspecto radiológico benigno⁽⁹⁴⁾ y aumenta la eficacia de las citologías realizadas⁽⁹⁵⁾.

Se definen 5 categorías según la clasificación K-TIRADS⁽⁹⁶⁾:

- K-TIRADS 1: ausencia de NT
- K-TIRADS 2: benigno.
- K-TIRADS 3: baja sospecha de malignidad
- K-TIRADS 4: sospecha intermedia de malignidad
- K-TIRADS 5: alta sospecha de malignidad

En la Tabla 6 se muestra el algoritmo para indicar la biopsia del NT en función de los hallazgos radiológicos. Según esta clasificación no está indicada la PAAF a ningún NT que tenga menos de 1 cm de tamaño.

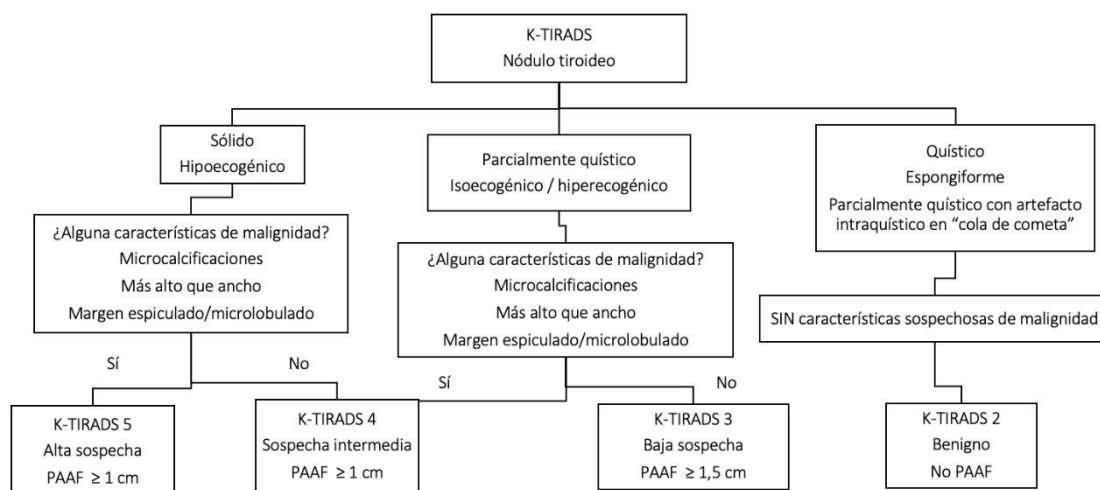


Tabla 6. Algoritmo de categorización de los NT según la clasificación K-TIRADS. Nota: adaptación de tabla extraída de (42)

Según diferentes estudios para calcular el riesgo de malignidad de los NT según esta clasificación se han estimado los siguientes rangos:

- K-TIRADS 2 (benigno): 0-2 % de riesgo de malignidad.
- K-TIRADS 3 (baja sospecha): 2,4-7,8% de riesgo de malignidad.
- K-TIRADS 4 (sospecha intermedia): 13,4-33,7% de riesgo de malignidad.
- K-TIRADS 5 (alta sospecha): 66,1-79,6% de riesgo de malignidad.

2.5. Clasificación de Bethesda

El sistema o clasificación de Bethesda es un sistema estandarizado universal que se emplea para informar de los resultados citológicos del material obtenido mediante PAAF⁽⁹⁷⁾. Este sistema fue propuesto por primera vez en 1988⁽⁹⁸⁾ y ha sufrido numerosas modificaciones a lo largo de los años aumentando su precisión diagnóstica.

La modificación más importante surge en una reunión multidisciplinar de expertos en patología tiroidea celebrada en Bethesda en 2007 desarrollando la redacción de la Nomenclatura y Sistemática de la elaboración de los informes de PAAF tiroidea⁽⁹⁹⁾. Más tarde, en 2018, se publica una segunda edición con un número limitado de categorías diagnósticas⁽¹⁰⁰⁾.

Esta clasificación pretende establecer una terminología para que los anatomopatólogos puedan comunicar sus interpretaciones en términos inequívocos y clínicamente útiles y relevantes⁽¹⁰¹⁾, y cuenta con el respaldo de la ATA⁽²⁹⁾.

Una PAAF de tiroides se considera adecuada para su estudio cuando presenta al menos 6 grupos con al menos 10 células foliculares bien visualizadas y preservadas⁽¹⁰²⁾. Las seis categorías de Bethesda se resumen en la Tabla 7.

- CATEGORÍA I. NO DIAGNÓSTICO O INSATISFACTORIO
 - o Líquido quístico
 - o Citología aceular
 - o Otro: citología artefactada, coágulo en la muestra, tinte hemático...

- CATEGORÍA II. BENIGNA
 - o Compatible con nódulo folicular benigno (nódulo coloide, adenoma tiroideo, etc.)
 - o Compatible con tiroiditis linfocítica (Hashimoto) con clínica compatible
 - o Compatible con tiroiditis granulomatosa subaguda
 - o Otros

- CATEGORÍA III: ATIPIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO O LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

- CATEGORÍA IV: NEOPLASIA FOLICULAR O SOSPECHOSO DE CARCINOMA FOLICULAR
 - o Precisa especificar si es de tipo de células de Hürthle (oncócito)

- CATEGORÍA V: SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD
 - o Sospechoso de carcinoma papilar
 - o Sospechoso de carcinoma medular
 - o Sospechoso de carcinoma metastásico
 - o Sospechoso de linfoma, otros...

- CATEGORÍA VI: MALIGNO
 - o Carcinoma papilar de tiroides
 - o Carcinoma poco diferenciado
 - o Carcinoma medular de tiroides
 - o Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma con características mixtas (especificar)
- Carcinoma metastásico
- Linfoma no Hodgkin
- Otros

Tabla 7. Categorías diagnósticas según Clasificación de Bethesda (2017). Nota: extraída de (101)

Cada una de las categorías tiene asociada la posibilidad de riesgo de malignidad lo que permite estandarizar el manejo clínico basado en la evidencia. En la siguiente tabla (Tabla 8) se muestra el riesgo de lesión maligna en función de la clasificación de Bethesda incluyendo o no el NIFTP como “carcinoma”. Las estimaciones, incluyendo el NIFTP en la categoría carcinoma, presentan mayores tasas de malignidad, pero presenta más relevancia clínica por que permiten la indicación quirúrgica del nódulo⁽¹⁰³⁾.

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad si NIFTP ≠ carcinoma (%)	Riesgo de malignidad si NIFTP = carcinoma (%)
I. No diagnóstico o insatisfactorio	5-10	5-10
II. Benigno	0-3	0-3
III. Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado	6-18	10-30
IV. Neoplasia folicular o sospechoso de carcinoma folicular	10-40	25-40
V. Sospechoso de malignidad	45-60	50-75
VI. Malignidad	94-96	97-99

Tabla 8. Riesgo de malignidad según las categorías diagnósticas de Bethesda (2017). Nota: adaptada de (101)

La clasificación de Bethesda presenta la limitación inherente a la interpretación del anatomopatólogo y la reproductibilidad en la lectura de las muestras de citología. Las muestras catalogadas como “categoría III: atipia de significado incierto” presentaron en un estudio prospectivo realizado sobre 653 pacientes las tasas de discordancia más altas entre diferentes patólogos⁽⁵⁹⁾.

Además las citologías indeterminadas, que engloban a las categorías III y IV, presentan un reto clínico importante ya que se termina precisando de una biopsia quirúrgica, habitualmente mediante hemitiroidectomía, para definir la naturaleza del NT⁽²⁹⁾.

Recientes estudios han propuesto subclasificaciones de estos grupos en función de la atipia celular, la atipia arquitectural, las características oncocíticas u otros tipos de atipia con buenos resultados⁽¹⁰⁴⁾. En un meta-análisis que analizó 4241 NT con categoría citológica III se objetivó un 27,4% de tasa de malignidad que oscilaba entre el 15% en “aspirados de células de Hürthle con patrón de bajo riesgo” a un 44% en “atipia citológica focal”⁽¹⁰⁵⁾.

2.6. Manejo clínico del nódulo tiroideo según los resultados citológicos

En función del resultado citológico se emplea un algoritmo de manejo clínico universal, según las recomendaciones de la ATA⁽²⁹⁾.

- Categoría I: no diagnóstico o insatisfactorio.

La recomendación actual es repetir la PAAF realizando una evaluación citológica *in situ* si esta está disponible, ya que aumenta la rentabilidad diagnóstica⁽¹⁰⁶⁾. La nueva PAAF puede realizarse de forma precoz si existen datos de malignidad ecográficos sin que esto altere la interpretación de la muestra por artefacto secundario a la reacción inflamatoria de la primera biopsia⁽¹⁰⁷⁾.

En caso de obtener de forma repetida una categoría I se puede optar por la vigilancia estrecha o la biopsia quirúrgica mediante hemitiroidectomía. La decisión de la indicación quirúrgica se basa en los hallazgos ecográficos o la presencia de factores clínicos de malignidad descritos en la Tabla 1.

- Categoría II: benigno.

Se recomienda no realizar más procedimientos diagnósticos sobre el NT y realizar un seguimiento. Como se describe en la Tabla 3, la tasa de malignidad de los NT con categoría II en la citología puede oscilar entre un 0% y un 3,2%⁽¹⁰⁸⁾⁽¹⁰⁹⁾. Nou et al ⁽¹¹⁰⁾ analizó en un estudio retrospectivo de 2010 NT con citología de benignidad el seguimiento a 8,5 años, con la detección de solo 18 cánceres de tiroides durante el seguimiento, y ninguno de ellos tuvo significación en relación a la mortalidad atribuida al proceso oncológico. El tamaño del NT y sus características radiológicas pueden ser dos criterios para tener en cuenta en el seguimiento de estos pacientes⁽²⁹⁾.

- Categoría III: Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado.

En función de las características clínicas o ecográficas del NT se puede indicar la biopsia quirúrgica diagnóstica o la repetición de una nueva PAAF⁽²⁹⁾. Los NT con diagnóstico citológico Bethesda III no deberían de ser más del 10% del total de NT estudiados por un centro de referencia.

Cuando se repite la citología en estos NT hay un 10-30% de obtener el mismo resultado tras la pruebas⁽¹¹¹⁾. Con la segunda punción, un 50% de los NT se reclasifican a una citología benigna, y un 15% obtienen unas características que lo posicionan en una categoría de riesgo de malignidad⁽¹⁰⁴⁾.

En estos casos, los estudios moleculares ganan fuerza, tanto para intentar definir mejor la necesidad de una biopsia quirúrgica con un propósito diagnóstico, como para determinar qué NT tienen posibles dianas terapéuticas en caso de malignidad⁽¹¹²⁾. Sin embargo, hoy en día, no tienen validez suficiente para modificar la práctica clínica habitual, independientemente de sus resultados.

Los genes de mutaciones y reordenamientos relacionados y estudiados en el carcinoma de tiroides son, entre otros, BRAF, RAS, RET/PTC y PAX8/PPARc⁽¹¹³⁾, con estudios de E del 86-100% y tasas de VVP similares. El estudio de BRAFV600E presenta una E del 99%, pero una S demasiado baja⁽¹¹⁴⁾ para usarlo como prueba para descartar de forma fiable malignidad, por lo que no se recomienda su uso de forma rutinaria.

- Categoría IV: Neoplasia folicular o sospechoso de carcinoma folicular.

En caso de citología Bethesda IV la recomendación es la lobectomía diagnóstica⁽²⁹⁾. Se trata de una categoría de riesgo intermedio, con un rango de malignidad de 14-33% del total⁽¹¹⁵⁾, en el que se obtienen datos de células foliculares dispuestas en un patrón alterado, o citologías compuestas exclusivamente por células oncócicas de Hürthle. Muchos de estos NT, que son adenomas foliculares benignos con potencial maligno incierto, presentan mutación RAS, por lo que las pruebas moleculares también pueden arrojar información tras estas citologías⁽¹¹⁶⁾.

- Categoría V: Sospechoso de malignidad.

El manejo clínico de los NT con esta citología debe ser similar a los que presentan una citología maligna (Bethesda VI). Son citologías con características muy sugestivas, pero no concluyentes. La prueba molecular de las mutaciones BRAF en estos NT presenta una S del 36% y una E del 100% en un estudio retrospectivo, por lo que no ayuda a identificar el 50-25% de NT benignos que se obtienen tras la cirugía definitiva⁽²⁹⁾.

- Categoría VI: malignidad.

La recomendación generalmente es la de realizar una cirugía salvo en cuatro escenarios:

- Pacientes con tumores de muy bajo riesgo: menores de 1 cm sin signos de agresividad tanto clínicas, como radiológicas o citológicas.
- Pacientes con alto riesgo quirúrgico por comorbilidades asociadas.
- Pacientes con enfermedades o condiciones que limiten la esperanza de vida a corto-medio plazo.
- Pacientes con otra patología médica o quirúrgica a priorizar sobre la patología nodular tiroidea.

La extensión de la intervención se detalla en el apartado de tratamiento del nódulo tiroideo.

2.7. Tratamiento del nódulo tiroideo

2.7.1. Introducción del tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo

La primera cirugía de la glándula tiroides descrita data de 1170, llevada a cabo por Roger Frugardi, con fatales consecuencias. Clásicamente se ha considerado un procedimiento con elevadas tasas de mortalidad, por lo que en 1850 la academia de medicina desaconsejó formalmente esta cirugía⁽¹¹⁷⁾.

La aparición de la anestesia, la asepsia y el control de la hemostasia hacia mitad del siglo XIX permitió a los cirujanos abordar la glándula con índices de mortalidad y morbilidad más aceptables⁽¹¹⁸⁾. Es sin duda Emil Theodor Kocher (figura 9) el verdadero pionero de la cirugía tiroidea, publicando una serie de 101 cirugías en 1883 con solo un 13% de mortalidad, mejorando posteriormente sus tasas de complicaciones y

mereciendo el premio Nobel por esto en 1909⁽¹¹⁷⁾. A lo largo del siglo XX y XXI el desarrollo de la técnica y de los instrumentos quirúrgicos ha permitido seguir reduciendo las tasas de complicaciones⁽¹¹⁹⁾.

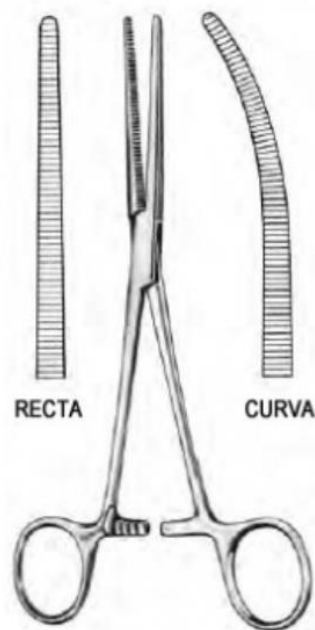
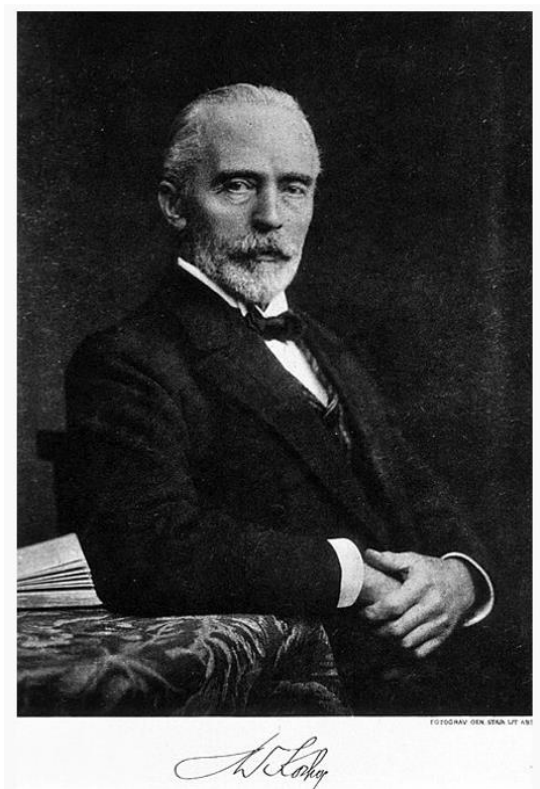


Figura 9. Emil Theodor Kocher. A la derecha se observa la pinza hemostática desarrollada por el propio Kocher, que lleva su nombre.

Actualmente, el tratamiento quirúrgico para los NT tiene como *gold standard* la lobectomía o tiroidectomía total por abordaje cervical anterior, siendo la extensión de la cirugía dependiente del tamaño y de las características del nódulo⁽¹²⁰⁾ con unas complicaciones aceptadas de mortalidad de prácticamente 0%, siempre llevada a cabo por cirujanos expertos⁽¹²¹⁾.

El riesgo tras una tiroidectomía total incluye un 2,5% de lesión del nervio laríngeo recurrente (NLR), un 8,1% de hipocalcemia postoperatoria y menos de un 1% de hematoma asfíctico⁽¹²²⁾. Además el desarrollo de las pruebas diagnósticas ha favorecido

la detección de lesiones malignas de menor tamaño con consecuencias favorables en la supervivencia y con un incremento del número global total de tiroidectomías⁽¹²³⁾.

En los últimos años se han desarrollado nuevos abordajes endoscópicos con la intención de minimizar o eliminar la cicatriz cervical, consecuencia de la cirugía⁽¹²⁰⁾. La primera técnica endoscópica descrita fue en 1997 por Huscher⁽¹²⁴⁾. Dos años más tarde Miccoli lleva a cabo la primera tiroidectomía mínimamente invasiva asistida por vídeo⁽¹²⁵⁾. A partir de entonces empiezan a aparecer numerosas técnicas de abordaje endoscópico que actualmente siguen en desarrollo pero que abren las puertas de la cirugía endocrina cervical sin cicatrices cervicales⁽¹¹⁹⁾. De estas técnicas, el abordaje biaxilo-biareolar (BABA) y la tiroidectomía endoscópica transoral por vía vestibular (TOETVA) son las técnicas más extendidas⁽¹²⁶⁾.

2.7.2. Evolución de la extensión quirúrgica en la patología tiroidea

De los NT que precisan intervención quirúrgica la extensión de la misma viene determinada por varios factores; el tamaño de los nódulos y la sintomatología asociada, y por el resultado de la citología según la clasificación de Bethesda.

La extensión de la cirugía ha sufrido modificaciones a lo largo de los años. En el caso de los BMN de predominio unilateral, lo que ocurre en la mitad de los pacientes⁽⁸¹⁾, la hemitiroidectomía es la opción más elegida, reduciendo así la tasa de hipotiroidismo postoperatorio⁽¹²⁷⁾.

Sin embargo, el enfoque histórico del BMN bilateral era la tiroidectomía subtotal u operación Dunhill, descrita como una lobectomía unilateral total y subtotal contralateral⁽²⁴⁾. El cambio de paradigma surgió ante la tasa elevada de bocios recurrentes (desarrollados desde el remanente en el lecho quirúrgico de la lobectomía subtotal) con necesidad de cirugía de nuevo. Estas segundas intervenciones contaban con unos valores de morbilidad mucho más altos⁽¹²⁸⁾.

En un estudio aleatorizado de que comparó la cirugía Dunhill con la tiroidectomía total, la tasa de bocio recurrente disminuyó del 8,6% al 0,6 con una tasa de reintervención del 0,6% frente al 2,8% de la cirugía “clásica”⁽¹²⁹⁾. Tras estos estudios se estableció que en los BMN bilaterales la indicación era de tiroidectomía total⁽²⁴⁾.

En el caso de citologías malignas el cambio más radical en el tratamiento del NT pasa por la vigilancia activa, se puede plantear en CPT menores o iguales a 1 cm, conocidos como PTMC. Estos tumores presentan una tasa de mortalidad menor al 1%, de recurrencia locorregional de entre el 2 y el 6% y de recurrencia a distancia menor del 2%⁽¹³⁰⁾. Existe evidencia sólida en los diversos estudios realizados hasta la fecha de no intervenir a estos pacientes, siempre que cumplan criterios que engloban al paciente como “paciente de bajo riesgo”⁽¹³¹⁾, ya que los resultados oncológicos son comparables y excelentes sin la morbilidad asociada a la cirugía⁽¹³²⁾. Estos NT subsidiarios de vigilancia activa deben biopsiarse para un adecuado enfoque diagnóstico⁽⁹⁶⁾.

En los nódulos muy cercanos a la tráquea o adyacentes al surco traqueoesofágico si se recomienda la cirugía de inicio por la posible afectación extratiroidea independientemente del tamaño del NT⁽¹³³⁾. A pesar de la evidencia que demuestra que la observación es una forma segura y alternativa efectiva, muy pocos centros fuera del eje asiático abogan por un enfoque de vigilancia activa, al describirse series con progresión de enfermedad en un pequeño porcentaje de pacientes. Hoy en día no hay características clínicas ni moleculares que permitan distinguir que pacientes pueden beneficiarse de esta modalidad terapéutica⁽²⁹⁾.

2.7.3. Manejo terapéutico del nódulo tiroideo

Más del 90% de los NT detectados no precisan intervención quirúrgica ya sea por tamaño o por una citología benigna⁽¹³⁴⁾. En el caso de pacientes con BMN de pequeño tamaño o asintomático, siempre y cuando las características ecográficas y citológicas no dejen lugar a dudas de la benignidad de las lesiones, se puede plantear no ejercer ningún tratamiento sobre ellos⁽²⁴⁾. Se ha visto que el 90% de los bocios no progresan de tamaño o lo hacen lentamente⁽⁹⁰⁾. En estos pacientes se indica hacer un control ecográfico a los

6-12 meses para ver si los NT han sufrido alguna modificación, optando así a la opción conservadora sin tratamiento⁽²⁴⁾.

En los BMN en pacientes con cirugía tiroidea previa, radiación cervical, comorbilidades graves o que el NT sea de localización intratorácica, se pueden plantear otras opciones terapéuticas alternativas a la cirugía. Es el caso de la terapia con radioyodo (I-131) que reduce el tamaño del BMN no tóxico en un 35-50% en 1 año⁽¹³⁵⁾. La complicación más significativa es la tiroiditis inducida por radiación que pueden comprometer la vida del paciente con compresión traqueal extrínseca⁽²⁴⁾.

Otra herramienta terapéutica descrita es la ablación térmica, una técnica “mínimamente invasiva” que se realiza bajo anestesia local e induce una termonecrosis del NT. Esta técnica se puede realizar por láser, por microondas, por ultrasonido de alta intensidad o por radiofrecuencia mono y bipolar⁽¹³⁶⁾. Estas técnicas más novedosas están pendientes de estudios publicados con resultados significativos. Los resultados publicados muestran esta técnica como una alternativa en caso de NT de pequeño tamaño y benignos con buenos resultados. No es técnica indicada en NT con extensión intratorácica⁽¹³⁷⁾.

Sin embargo, en la actualidad, la cirugía ofrece el tratamiento más resolutivo y rápido en los pacientes con BMN grandes o sintomáticos, sobre todo en manos de cirujanos expertos en centros de alto volumen, con unas tasas aceptables de complicaciones y comorbilidad postquirúrgica⁽²⁹⁾.

La indicación de una hemitiroidectomía o lobectomía unilateral o una tiroidectomía total depende de las características de la glándula tiroidea, del aspecto y tamaño del NT, de su resultado anatomopatológico tras la realización de la PAAF⁽¹³⁸⁾ y de la funcionalidad de la glándula, sin olvidar las preferencias del propio paciente⁽¹²¹⁾.

Según las guías, el manejo quirúrgico del nódulo tiroideo se puede dividir en dos grupos según la finalidad de la cirugía⁽²⁹⁾⁽⁵⁸⁾⁽²⁴⁾⁽⁸¹⁾.

- Finalidad terapéutica:

- o En pacientes con sintomatología compresiva digestiva o respiratoria, glándulas tiroideas hiperfuncionantes con NT, o nódulos bilaterales de gran tamaño se opta por la tiroidectomía total, independientemente del resultado de la citología.

- o En pacientes con nódulos con citología Bethesda V o VI se puede plantear un hemitiroidectomía en función del tamaño del nódulo y de unos factores de riesgo. Según las guías de la ATA publicadas en 2015 se puede plantear una hemitiroidectomía en tumores menores de 4 cm sin ningún factor de riesgo (afectación extratiroidea macroscópica, metástasis locorregionales, antecedentes familiares de cáncer de tiroides o radioterapia cervical previa)⁽²⁹⁾. En términos generales, en tumores mayores de 2-4 cm se debe indicar la realización de una tiroidectomía total⁽⁹¹⁾. La realización de la linfadenectomía central profiláctica sigue en debate, ya que no ha demostrado mejorar las tasas de recurrencias locales. Sin embargo en mano expertas no aumenta potencialmente el porcentaje de complicaciones postoperatorias. Actualmente no está indicada su realización, pero puede plantearse en nódulos con citología de malignidad de más de 4 cm, con afectación extratiroidea macroscópica o en caso de confirmación de adenopatías con metástasis en el compartimento cervical lateral.

- Finalidad diagnóstica:

- o En los pacientes asintomáticos con nódulos de < 4 cm unilaterales con citologías de Bethesda I, III o IV se plantea una hemitiroidectomía unilateral.

En los pacientes con hallazgos de carcinoma de tiroides tras una hemitiroidectomía diagnóstica inicial, la cirugía de totalización se debe indicar en pacientes con características de riesgo intermedio o alto de recidiva, ya que serán candidatos al tratamiento adyuvante con yodo radiactivo (figura 10)⁽²⁹⁾.

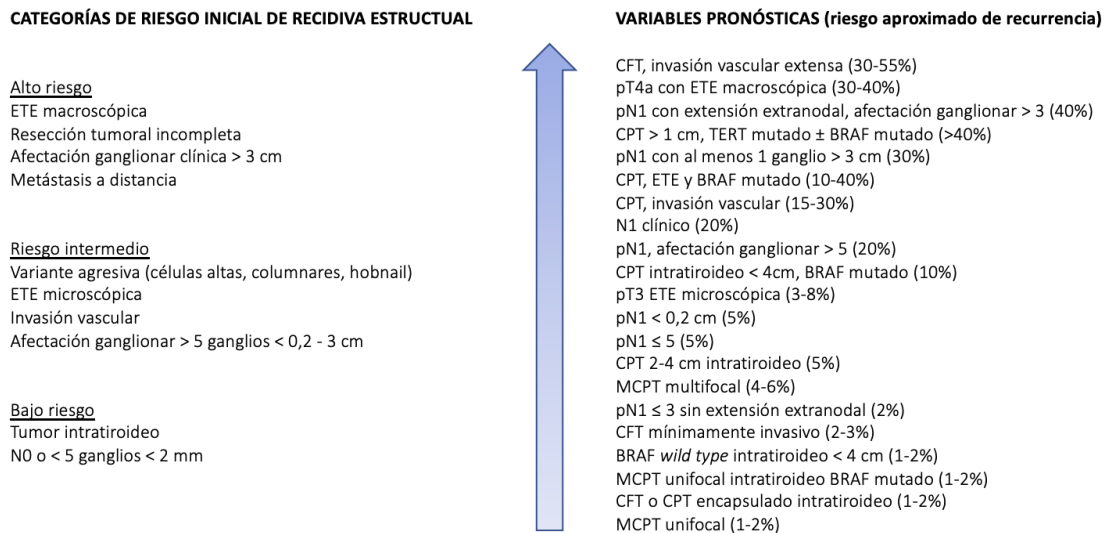


Figura 10. Clasificación de riesgo de recidiva estructural en CPT en pacientes sin enfermedad estructural en la cirugía inicial. Nota: figura modificada de (29). ETE: extensión extratiroidea; MCPT: microcarcinoma papilar de tiroides; CPT: carcinoma papilar de tiroides; CFT: carcinoma folicular de tiroides

Los pacientes de bajo riesgo de recidiva no se benefician, en términos de supervivencia y recurrencia, de la totalización de la tiroidectomía total⁽¹³⁹⁾ y se puede plantear seguimiento.

A pesar de estas recomendaciones, un estudio publicado sobre 122 casos de totalización de tiroidectomía en pacientes que no cumplían los criterios de riesgo de la ATA mostró una tasa del 21% de carcinomas de tiroides en la pieza no afectada inicialmente, por lo que el seguimiento en estos pacientes debe ser estrecho⁽¹⁴⁰⁾.

2.7.4. Manejo del postoperatorio inmediato y seguimiento

La tiroidectomía, ya sea unilateral o bilateral, tiene complicaciones específicas, por lo que el conocimiento de la anatomía quirúrgica cervical y sus variantes, así como la exposición de las estructuras anatómicas que se ponen en riesgo, son cruciales para evitarlas.

Las bajas tasas de incidencia de complicaciones se reflejan en manos de cirujanos endocrinos expertos, pero la morbilidad tiene un gran impacto sobre el paciente⁽⁵⁸⁾. Las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes son la lesión del NLR, el hipoparatiroidismo posquirúrgico y el hematoma asfíctico.

Otras menos frecuentes, pero no menos importantes, son la fístula linfática, la lesión traqueal o de grandes vasos (la AC y la VVI), la traqueomalacia, la lesión esofágica, la lesión nerviosa en la linfadenectomía, la infección de herida o el seroma.

La hipocalcemia tras lesión de las glándulas paratiroideas constituye la complicación más frecuente en la cirugía tiroidea⁽¹⁴¹⁾, y engloba el 75% de los hipoparatiroidismos adquiridos. Ocurre tras una tiroidectomía total y puede ser transitorio (25-68%) o permanente (1-2% en manos expertas)⁽¹⁴²⁾.

Las nuevas herramientas como la fluorescencia con verde de indocianina o la autofluorescencia (figura 11) para la identificación y comprobación de la viabilidad (perfusión) de las glándulas muestran resultados prometedores para disminuir las tasas de esta complicación⁽¹⁴³⁾.

Los síntomas son variables en función de la intensidad de la hipocalcemia. Para su tratamiento se utilizan suplementos de calcio oral y vitamina D, imprescindible para la absorción del calcio en pacientes con niveles de PTH bajos. En casos de hipocalcemia grave con niveles de PTH indetectables puede ser precisa la reposición urgente con gluconato cálcico intravenoso, ya que puede poner en riesgo la vida del paciente⁽¹⁴²⁾.

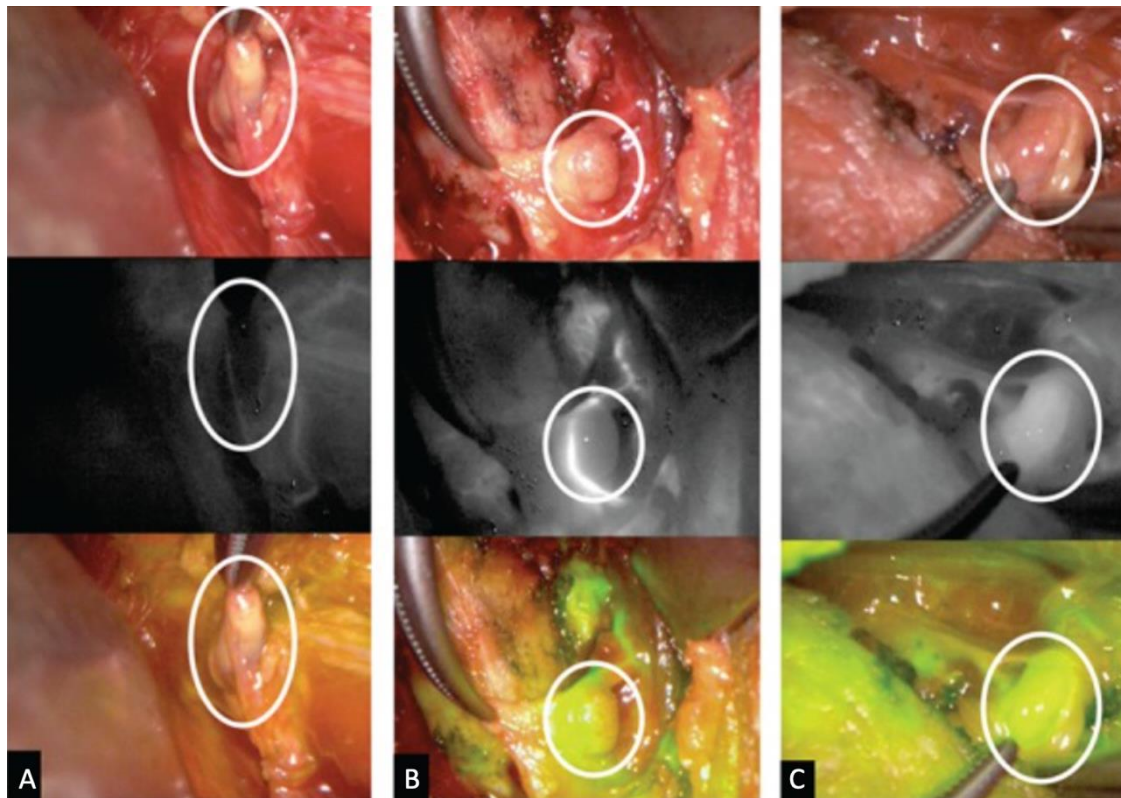


Figura 11. Imagen de técnica de fluorescencia para identificación de glándulas paratiroides. Nota: figura modificada de (143). La primera fila indica la visión normal, la segunda con autofluorescencia y la tercera tras inyección de verde de indocianina. Los círculos rodean las glándulas paratiroides. A: devascularizada. B: moderadamente bien vascularizada. C: bien vascularizada.

Se puede definir como hipoparatiroidismo persistente postquirúrgico la presencia de hipocalcemia con niveles insuficientes de PTH (menos de 15 pg/ml) mantenida durante más de 6 meses tras la intervención con necesidad de suplementos de calcio y vitamina D, y tiene consecuencias importantes subjetivas y objetivas. Sin embargo, cada vez más estudios demuestran tasas de recuperación de la función paratiroidea pasados los 6 meses, incluso el año, tras la cirugía.

La densidad ósea y la calidad de vida del paciente, con necesidad de ingesta de 6-10 comprimidos diarios, se ven afectadas. A largo plazo, estos pacientes pueden presentar nefrolitiasis, calcificación de ganglios basales, cataratas y defectos en el

metabolismo fosfocálcico. En caso extremos puede desencadenarse una insuficiencia renal con necesidad de diálisis o trasplante renal⁽¹⁴²⁾.

La lesión del NLR, una estructura en permanente riesgo durante la disección del tiroides, es una complicación seria que produce una considerable morbilidad. La zona más vulnerable para lesionar el nervio es a nivel del ligamento de Berry y la lesión se puede producir por tracción o neuroapraxia, compresión o sección. La lesión térmica o la isquemia-hematoma del mismo constituyen otros mecanismos de lesión que también se deben tener en cuenta. La principal causa de lesión es la lesión nerviosa funcional no estructural. Como en el caso del hipoparatiroidismo, la lesión puede presentarse de forma transitoria (2,3-26%) o permanente (1-2%). La no identificación del nervios conlleva tasas de lesiones nerviosas más altas, por lo que su identificación visual sistemática es el *gold standard*⁽⁵⁸⁾.

La consecuencia de la lesión del NLR resulta en una parálisis o paresia de la cuerda vocal ipsilateral, con sintomatología muy variable en función del paciente y de si la afectación es bilateral. En caso de lesión bilateral del NLR con paresia de ambas cuerdas vocales el paciente puede necesitar una traqueostomía inmediata tras la extubación en el quirófano.

Cuando la lesión es unilateral el manejo de la disfonía, la aspiración o la disnea dependerá de la intensidad de los síntomas precisando observación, rehabilitación o fonocirugía⁽⁵⁸⁾.

El uso de la neuromonitorización intraoperatoria durante la intervención es una herramienta de apoyo para la identificación del nervio y la verificación de su correcto funcionamiento, un hecho que puede cambiar la estrategia quirúrgica⁽¹⁴⁴⁾.

La tiroidectomía es una cirugía con riesgo alto de hemorragia, ya que la glándula está ampliamente vascularizada. El hematoma asfíctico, que presenta una incidencia de menos del 2% de los casos, es una complicación que puede comprometer la vida del paciente, siendo potencialmente letal por obstrucción de la vía aérea⁽¹⁴⁵⁾. La dificultad

respiratoria es causada por edema laríngeo, como consecuencia de la disminución del retorno venoso y compresión de la traqueal debido al hematoma⁽¹⁴⁶⁾. La mayoría de los hematomas ocurren en las primeras 6 horas tras la intervención, siendo muy infrecuente pasadas las primeras 24 horas⁽⁵⁸⁾.

El cuidado de una hemostasia exquisita y la disposición de elementos hemostáticos durante la cirugía son cruciales para prevenir esta complicación. El uso de drenajes cervicales no previene la aparición de hemorragias ni la tasa de hematomas. En caso de identificarse una complicación hemorrágica se debe de tratar como una emergencia y evacuarse, antes o después de la intubación del paciente, en función del tamaño del mismo y el compromiso respiratorio que presente⁽²⁴⁾.

La infección de herida es un evento raro, menor al 2%, que puede condicionar la necesidad de reintervención y desbridamiento quirúrgico y una posterior cicatrización alterada en una zona especialmente visible. Suele deberse a contaminación por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus viridans* y en caso de persistencia a pesar de drenaje y cobertura antibiótica se debe de descartar una perforación traqueal o esofágica inadvertida durante la cirugía⁽⁵⁸⁾.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El estudio preoperatorio radiológico de los NT puede determinar el manejo terapéutico de los mismos, siendo determinante de forma casi equiparable al estudio anatomo-patológico, si se realiza de forma sistematizada y reglada.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primario

- Establecer la capacidad diagnóstica por categorías de las diferentes clasificaciones radiológicas en relación con el resultado obtenido en la anatomía patológica definitiva en nuestro entorno.

2.2. Objetivos secundarios

- Analizar la correlación entre las diferentes clasificaciones radiológicas en base a cada categoría.
- Evaluar la relación entre los resultados anatomo-patológicos preoperatorios según la clasificación de Bethesda y los hallazgos radiológicos ecográficos.
- Evaluar la tasa de morbimortalidad asociada a la intervención quirúrgica a corto-medio plazo.
- Analizar la relación entre los resultados citológicos preoperatorios con el resultado definitivo de la muestra.
- Evaluar la posible reducción de cirugía tiroidea en función de los resultados radiológicos.
- Evaluar la posible morbilidad evitable en función de los resultados radiológicos.

MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO Y CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional longitudinal, prospectivo y descriptivo.

Se han incluido las variables de todos los pacientes con indicación quirúrgica por patología de NT durante el periodo de dos años en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021, que estuvieron dispuestos a participar en el estudio y dieron su consentimiento.

1.2. Cronograma del estudio

El reclutamiento de los pacientes en el estudio se realizó en el momento de su inclusión en lista de espera quirúrgica para cirugía tiroidea, previa explicación detallada del estudio y firmando el consentimiento informado en las consultas externas de Cirugía General y Digestivo. En ese momento se registraron las variables demográficas, radiológicas y relacionadas con el diagnóstico.

Los datos relacionados con la cirugía, los resultados anatomo-patológicos definitivos de la pieza quirúrgica y los datos relacionados con el postoperatorio se recogieron posteriormente a la realización de la intervención.

2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

2.1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes, mayores de edad y en plenas capacidades, con indicación quirúrgica por patología de nódulo tiroideo intervenidos por el Servicio de Cirugía General y Digestivo en el Hospital Universitario Ramón y Cajal con

ecografía tiroidea reglada realizada por el Servicio de Radiodiagnóstico en el periodo establecido.

2.2. Criterios de exclusión

- No deseo expreso de participar en el estudio.
- La negativa a firmar el consentimiento informado.
- Registro incompleto o falta de disponibilidad de las variables a recoger.

3. MÉTODO

3.1. Estudio radiológico preoperatorio y obtención de muestra de citología

Tras el diagnóstico de un NT en las consultas externas del Servicio de Endocrinología se solicita una ecografía cervical reglada realizada por el Servicio de Radiodiagnóstico.

Se emplea un ecógrafo Philips Premium EPIQ 5 2015® (figura 12) y se emite un informe sistematizado que recoge las siguientes características del NT:

- a. Características del nódulo: sólido / predominantemente sólido / predominantemente quístico / quístico / esponjiforme.
- b. Ecogenicidad: hiperecogénico / isoecogénico / hipoecogénico / marcadamente hipoecogénico
- c. Márgenes: lisos / irregulares.
- d. Calcificaciones: ausencia / microcalcificaciones / macrocalcificaciones / >1 mm / cáscara de huevo.
- e. Presencia o no de halo: Si / No
- f. Vascularización: tipo I (ausencia) / tipo II (vascularización periférica) / tipo III (vascularización intranodular)
- g. Tamaño de nódulo (mm): transversal x anteroposterior x longitudinal
- h. Sombra posterior: ausencia / irregular / ovalada / no ovalada.



Figura 12. Ecógrafo Philips Premium EPIQ 5 2015®

En función de los hallazgos encontrados, y si cumple con criterios radiológicos de sospecha de malignidad se realiza una PAAF en el mismo acto diagnóstico. Actualmente el Servicio de Radiodiagnóstico se basa en la clasificación de la ARC-TIRADS para indicar la PAAF de un NT.

En nuestro centro se realizan al menos 18 procedimientos semanales repartidos en dos consultas diarias, en la que se realizan ecografías de tiroides llevadas a cabo por radiólogos con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de la patología tiroidea, incluyendo el cáncer de tiroides.

La mayoría de los pacientes acuden de forma ambulatorio y el procedimiento no requiere de hospitalización ni vigilancia post punción. La preparación para un PAAF no requiere de ayuno, pero si se debe suspender la administración de anticoagulantes y evitar el uso de antiinflamatorios /antiagregantes durante los cinco días previos. El tiempo sin administración de

fármacos anticoagulantes antes del procedimiento, depende de la naturaleza del mismo.

El procedimiento se realiza en una consulta que cuenta con material para la punción (jeringa desechable de 10 cc y agujas 21 o 25G), camilla y un ecógrafo (se emplea nuevamente Philips Premium EPIQ 5 2015) con sonda lineal para partes blandas (L12-5 MHZ). La duración del mismo es de aproximadamente 15-20 minutos.

El paciente acude con un volante peticionario que contiene la información clínica y un consentimiento informado firmado tanto por el médico clínico que solicita la prueba como por el paciente, en el que se explica de forma detallada el procedimiento que se le realizará, así como la posibilidad de complicaciones, entre las que destacan dolor en zona de punción y hematoma tras la punción.

Tras verificar la firma del consentimiento informado, se coloca al paciente en la camilla en la posición de decúbito supino con hiperextensión cervical. Primero se realiza una ecografía dirigida para valorar el nódulo en cuestión y determinar si existe o no la indicación de punción en función de los criterios previamente descritos. Se aplica un antiséptico en la zona de la punción y en ocasiones anestésico tópico. Es necesario indicar al paciente que durante el procedimiento debe evitar hablar, tragar o toser.

Se llevan a cabo de uno a tres pases con diferentes agujas para la obtención de muestras que se extienden en las láminas portaobjetos (de 3 a 5) distribuidas en cajas en seco y otras en alcohol al 50%. Al finalizar la punción se realiza presión local para evitar la aparición de hematoma.

Tras la obtención de las muestras se realiza una petición al Servicio de Anatomía Patológica enviando las muestras a la Sección de Citología, quienes emitirán un informe de resultados en aproximadamente 15 días.

3.2. Clasificación de los nódulos tiroideos según las diferentes clasificaciones.

Tras obtener el informe del Servicio de Radiodiagnóstico con la descripción de las características del NT se revisan los criterios de sospecha de malignidad de las diferentes clasificaciones radiológicas (ATA, ACR-TIRADS, EU-TIRADS, K-TIRADS) asignándole a cada NT la puntuación establecida para las diferentes clasificaciones y determinando si ese NT cumple criterios de punción diagnóstica en función de su tamaño y de la categoría obtenida.

Esto nos permitió comparar las diferentes clasificaciones usando la misma muestra y obtener información definitiva sobre la benignidad o no del NT ya que todos los NT fueron intervenidos según el método de nuestro estudio, por lo que obtuvimos el resultado de la biopsia quirúrgica definitiva.

3.3. Estudio anatómico-patológico preoperatorio

La PAAF de los NT, realizada bajo control ecográfico, se realiza por el servicio de Radiodiagnóstico. El material obtenido se extiende en 2-6 portaobjetos. La mitad se dejan secar al aire y la otra mitad se sumergen en alcohol de 96°. Este material se remite adecuadamente etiquetado con los datos del paciente al Servicio de Anatomía Patológica.

La mitad de las extensiones recibidas en seco se tiñen con la tinción de May Grunwald Giemsa según procedimiento estándar, que permite visualizar la arquitectura y el fondo de la muestra (por ejemplo, la presencia de coloide).

La otra mitad de las extensiones, las recibidas en alcohol, se tiñen con la tinción de Papanicolaou según procedimiento estándar en el teñidor Leica Autostainer XL, que permite visualizar con mayor calidad los detalles nucleares.

La interpretación de la citología tiroidea se realiza por un facultativo especialista de Anatomía Patológica de acuerdo al Sistema de Bethesda 2017 que contempla las siguientes categorías asociadas a un riesgo de malignidad.

3.4. Técnicas quirúrgicas empleadas en el estudio

El protocolo preoperatorio incluye una analítica completa con función tiroidea reciente, una determinación de calcemia y parámetros del metabolismo fosfo-cálcico y, en caso de sospecha de carcinoma medular, la determinación de la calcitonina y el CEA.

Se recomienda la realización de una laringoscopia preoperatoria en caso de patología tumoral maligna o alteraciones subjetivas referidas por el paciente en la voz. Esta prueba es de obligada realización en caso de reintervención, disfonía clara o sospecha de extensión extratiroidea tumoral.

En casos de sospecha de extensión intratorácica en la ecografía o alta sospechosa de malignidad se indicará la realización de un TC cervical con contraste endovenoso para conocer la extensión exacta de la glándula tiroides y la posible afectación de estructuras vecinas (estructuras vasculares, tráquea, esófago...)

3.4.1. Hemitiroidectomía

La hemitiroidectomía se indica fundamentalmente en tres supuestos:

- Biopsia definitiva de nódulos de categoría Bethesda I, III y IV
- NT muy sugestivos de malignidad o con confirmación histológica, como en el caso de los nódulos clasificados como Bethesda V y VI menores de 2 cm de eje mayor. En estos casos se puede valorar además la realización de la linfadenectomía central ipsilateral en función de los hallazgos ecográficos previos o intraoperatorios a criterio del cirujano.

- BMN con citologías benignas (Bethesda II) y sintomatología compresiva de predominio unilateral, ya que disminuye el riesgo de complicaciones postquirúrgicas específicas de la actuación quirúrgica en ambos lados: el hipoparatiroidismo postquirúrgico y la parálisis bilateral de cuerdas vocales por afectación de ambos nervios laríngeos recurrentes.

Es importante la colaboración con el equipo de Anestesiología para no emplear bloqueantes neuromusculares durante la intervención. Este gesto permite una correcta neuromonitorización del NLR y del nervio vago. Esta técnica se emplea en todas las intervenciones practicadas.

Respecto a la posición intraoperatoria, el paciente se coloca en decúbito supino con la cabeza sobre un soporte acolchado, con ambos brazos extendidos fijados al cuerpo. Tras haber fijado la cánula de intubación orotraqueal con los sensores de movimiento de las cuerdas vocales se coloca un rollo grueso bajo los hombros para hiperextender el cuello. La cabeza ha de quedar bien centrada.

Posteriormente se comprueba la correcta posición del tubo endotraqueal respecto a las cuerdas vocales con el sistema NIM-Response 3.0® (figura 13). En caso de no tener el circuito correctamente conectado se recoloca de nuevo la cánula.



Figura 13. NIM-Response 3.0®

Tras la aplicación de medidas de asepsia, se realiza el trazado de la incisión cutánea transversal. Esta incisión conlleva implicaciones estéticas, por lo que se realiza del menor tamaño que permita la cirugía. Se realiza la incisión cervical transversa de Kocher, centrada en línea media y sobre un pliegue cutáneo si es posible, de un tamaño acorde al tamaño del lóbulo de la glándula tiroidea a extraer (aproximadamente 3 cm) y a 1,5 cm del borde inferior del cricoides.

Posteriormente, se profundiza seccionando el músculo *platysma colli* hacia la fascia cervical media, y se disecan dos colgajos miocutáneos preservando las venas yugulares anteriores. El colgajo superior se disecciona hasta el cartílago tiroideo y el inferior hasta el *yugulum* esternal.

A continuación se incide en la fascia cervical en la línea media que separa los músculos infrahioideos, hasta identificar la cápsula del istmo tiroideo completando la incisión desde el cartílago tiroideo hasta la fosa supraesternal. Se lateralizan los músculos esternocleidohioideo y esternotiroideo separando este último de la capsula tiroidea.

Se puede dividir el músculo esternohioideo en caso de lóbulos de gran volumen con prolongaciones posterolateral o endotorácicas, reintervenciones, nódulos en el polo superior de gran tamaño, sospecha de extensión extratiroidea, hiperextensión cervical muy limitada o incidente intraoperatorio.

Combinando disección roma con energía térmica se libera el borde lateral de la glándula y se accede al polo superior del lóbulo tiroideo. En este paso se tiene especial precaución con el nervio laríngeo superior (NLS), rama del nervio vago que emerge por encima del hioides, cuya lesión es relativamente frecuente. La disección se realiza con la apertura del espacio cricotiroideo, maniobra fundamental para movilizar adecuadamente el polo superior.

Para ligar los vasos tiroideos superiores empleamos tanto bisturí armónico como sellador en el borde de la glándula, para evitar la lesión del NLS. Tras la liberación del polo superior podremos identificar la glándula paratiroides superior.

En este momento se identifica en el paquete vasculonervioso, y se disecciona levemente para localizar y estimular el nervio vago, que discurre entre la arteria carótida común y la vena yugular interna. Con esta maniobra comprobamos que el trayecto del NLR está intacto antes de comenzar la disección lateral de la glándula.

Durante la disección lateral de la glándula se tienen en cuenta dos estructuras: las glándulas paratiroides y el NLR.

Para intentar preservar la vascularización de las glándulas paratiroides se liga la ATI lo más distal posible. Las glándulas paratiroides se intentan identificar en sus localizaciones más frecuentes, pero si no se identifican en la cirugía no se disecciona más tejido para visualizarlas.

Todo lo contrario a la actitud que se tiene con el NLR. Hay que identificarlo, diseccionarlo y comprobar su integridad con la estimulación. En caso de dudas respecto a la adecuada conducción nerviosa del mismo se comprueba de nuevo que el trayecto está intacto estimulando el nervio vago.

En las hemitiroidectomías derechas se debe tener especial precaución, ya que en el 1% de los casos existe un NLR “no recurrente” que mantiene un curso directo desde el nervio vago hasta su entrada en la laringe.

Tras identificar el nervio y las glándulas paratiroides se continúa la liberación del polo inferior de la glándula hasta visualizar la cara anterior de la tráquea. Posteriormente, se completa la disección lateral del tiroides dejando el NLR por debajo del plano de trabajo.

En la entrada del NLR a la laringe, a nivel del ligamento de Berry, existe una red de vascularización que puede complicar la cirugía por hemorragia. Es necesario finalizar la disección del NLR con especial cuidado, empleando clips hemostáticos para evitar quemaduras térmicas en el nervio.

Se continúa la liberación del plano pretraqueal, que es avascular hasta liberar por completo el lóbulo tiroideo y el istmo. Se comprueba la presencia del lóbulo piramidal y se libera junto con el resto de la glándula tiroidea.

Con el sistema de bisturí armónico de sellado se secciona entre el istmo y el lóbulo contralateral, obteniendo así la pieza quirúrgica (figura 14).



Figura 14. Extracción de pieza quirúrgica de hemitiroidectomía

Previo al cierre, es de suma importancia comprobar la hemostasia mediante una maniobra de hiperinsuflación que aumenta la presión venosa cervical y que pone en evidencia un posible foco de hemorragia. De forma sistemática, se aplica en la celda tiroidea material hemostático.

El cierre de la línea media se realiza aproximando los músculos pretiroideos, suturando la fascia cervical con una sutura continua con hilo trenzado de absorción rápida, dejando 1-2 cm libres sobre el hueco supraesternal para facilitar la evacuación de una posible hemorragia.

El plastima, antes seccionado, también se sutura con material reabsorbible en puntos sueltos. La piel se cierra con una sutura intradérmica de forma sistemática con sutura de material no reabsorbible o de reabsorción lenta. El uso de drenajes aspirativos es excepcional.

Hasta que no se procede a la extubación del paciente no se retira el material quirúrgico estéril.

3.4.2. Tiroidectomía total

La tiroidectomía total se indica principalmente en tres situaciones. En primer lugar, en caso de NT con confirmación citológica de malignidad (Bethesda V o VI) de 2 o más cm de eje mayor o menores de 2 cm con nódulos visualizados ecográficamente en el lado contralateral. El segundo caso, BMN de gran tamaño simétricos siempre y cuando no se haya producido una pérdida de conducción nerviosa (que traduce una lesión del NLR en algún punto de su recorrido) durante la lobectomía inicial de la cirugía. En estos casos, se decide intraoperatoriamente no continuar con la lobectomía contralateral. En el último supuesto, se indica tiroidectomía total en caso de Enfermedad de Graves.

La técnica quirúrgica consiste en reproducir lo detallado en el apartado correspondiente de *Hemitiroidectomía* repitiendo los mismos pasos en el lado contralateral.

Es importante destacar que en el postoperatorio inmediato (menos de 24 horas) tras una tiroidectomía total se solicita una analítica de sangre con determinación de calcemia, calcio iónico y PTH para confirmar la presencia de hipoparatiroidismo postquirúrgico y añadir suplementos en caso de que fuese necesario.

3.5. Evaluación clínica y analítica postoperatoria

Se mantienen a los pacientes ingresados aproximadamente 24 horas tras la cirugía para vigilancia estrecha. En caso de presentación clínica de hematoma cervical o disnea se procede a la valoración clínica y una eventual revisión quirúrgica urgente, ya que la complicación vascular es potencialmente letal.

En caso de realizar una tiroidectomía total se solicita además una analítica a las 24 horas con determinación de PTH, calcio y calcio iónico y se evalúa la aparición de sintomatología compatible con hipocalcemia: hormigueos distales, parestesias, signos de Trousseau (aparición de un espasmo del carpo tras reducir la irrigación sanguínea de la mano con un manguito del tensiómetro inflado hasta 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica en el antebrazo durante 3 minutos) o Chvostek (fasciculación involuntaria de los músculos faciales desencadenada por un golpe suave sobre el nervio facial, justo delante del conducto auditivo externo) positivos.

Se define como una determinación baja de calcio total sérico aquellos valores por debajo de 8,5 mg/dl. En el caso del calcio iónico se determina bajo por debajo de niveles 4,5 mg/dl. Los niveles de PTH a las 24 horas de la cirugía inferiores a 15 pg/ml son los considerados en la literatura como criterio de hipoparatiroidismo.

En función de los resultados se pueden dar cuatro escenarios:

- a. Determinación normal de calcio, calcio iónico y PTH: el paciente es dado de alta con tratamiento con Levotiroxina ajustado a peso (1,2-1,5 mcg/Kg/día) para suplementar el hipotiroidismo inherente a la extirpación completa de la glándula tiroides.
- b. Determinación baja de calcio o calcio iónico y determinación normal de PTH: el paciente es dado de alta con suplementos orales de calcio (1,5-3g/día repartido en 3 tomas) y revisión en consultas externas con analítica de control.
- c. Determinación baja de calcio, calcio iónico y PTH en un paciente asintomático: se indican suplementos orales de calcio (1,5-3g/día repartido en 3 tomas) y suplementos con calcitriol (0,5-1 mcg/día repartido en 2 tomas) y se mantiene en vigilancia con control analítico.

Si la evolución es favorable, se da de alta al paciente con la pauta establecida en planta de hospitalización y se solicita revisión en consultas externas con analítica de control. En caso de mantener una analítica con determinaciones bajas de calcio o PTH en un paciente asintomático se ajusta la pauta de suplementos orales y se valora la posibilidad de alta con revisión en consultas externas y nuevo control analítico.

- d. Determinación baja de calcio, calcio iónico y PTH en un paciente con sintomatología compatible con hipocalcemia: el paciente se mantiene ingresado con suplementos orales de calcio y calcitriol y se realiza un control analítico. En caso de empeoramiento clínico puede ser necesaria la corrección de la calcemia mediante perfusión intravenosa de calcio.

3.6. Estudio anatómico-patológico postoperatorio

El examen macroscópico de la muestra es un proceso sistematizado en el que se registra información sobre varios aspectos de la pieza. Lo primero que se registra es el tipo de procedimiento quirúrgico realizado.

Las piezas se reciben en fresco y debidamente identificadas. Se miden las tres dimensiones de la pieza, y se informa en centímetros y se pesan, cuantificado en gramos. También se anota el aspecto externo de la pieza (lobulado o liso), la simetría, la presencia y apariencia de tejidos extratiroideos (tejido paratiroideo, ganglios linfáticos, músculo esquelético adherido) y la presencia de soluciones de continuidad en la cápsula.

Las piezas se fijan en formol durante 24 horas, tras las cuales se procede al tallado. Al tallado, en primer lugar se marca la superficie posterior con tinta negra y el tercio superior con tinta azul para luego poder referenciar los hallazgos

durante el estudio histológico. Las piezas se serían con cortes sagitales (figura 15), que facilitan la localización de los nódulos en los ejes superior-inferior y anterior-posterior. Hay que identificar localización, tamaño, presencia de cápsula y aspecto de cada nódulo.

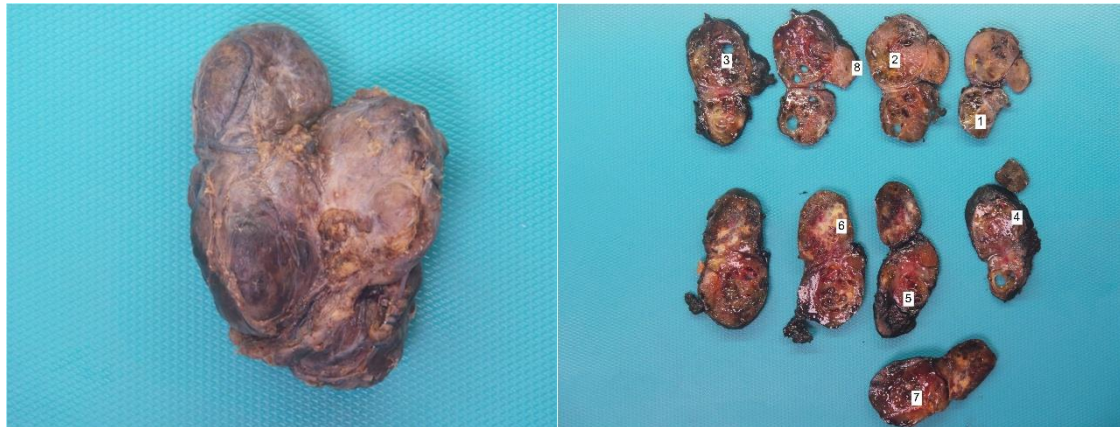


Figura 15. Pieza de hemitiroidectomía izquierda tras fijación. Nota: en las secciones sagitales se identifican múltiples nódulos de aspecto quístico-coloide. Se anota de donde se toman las secciones representativas para su estudio histológico.

También se debe indicar la delimitación, infiltrante o bien delimitado. Si el tumor está bien delimitado debe especificarse la presencia o ausencia de cápsula. A continuación se detalla el espesor de la cápsula tumoral, ya que si es >0.1 cm conlleva más sospecha de malignidad.

En el caso de múltiples tumores, cada tumor se describirá por separado.

La distribución de la hemorragia y/o el cambio quístico en un patrón lineal intranodal sugiere el trayecto de la aguja de punción.

Respecto a la inclusión, se deben incluir al menos una sección por 5-10 gramos de peso. De cada nódulo se tiene que incluir al menos una sección representativa y de los nódulos encapsulados se tiene que incluir completo el perímetro de la interfaz cápsula-parénquima para su valoración histológica.

Los bloques se procesan según el protocolo habitual (confeccionando un bloque sólido con la muestra en parafina líquida) realizándose secciones teñidas con hematoxilina-eosina de 5 µm de grosor con el microtomo.

También se realiza la disección de los ganglios linfáticos remitidos en la pieza. Los ganglios linfáticos ipsilaterales, de la línea media y contralaterales se documentan por separado. Se especifica el tipo de disección: radical, radical ampliada, radical modificada o selectiva.

La presencia, apariencia y dimensiones del músculo esternocleidomastoideo, vena yugular, glándula submandibular y/o glándula parótida se describen en el informe en caso de visualizarse tejido compatible, así como la existencia de una masa palpable (solitaria o adherida) y el tamaño y la localización de la invasión tumoral macroscópica de los tejidos blandos, músculo y la vena yugular junto con los ganglios linfáticos afectados.

El tamaño de las masas ganglionares se detalla a continuación (las masas >3 cm de diámetro deben ser consideradas como ganglios confluentes o como extensión a tejidos blandos) y se informa de la extensión tumoral periganglionar o extracapsular.

En todas las muestras se registra si se ha realizado fotografía macroscópica, congelado muestra (como en el caso del registro para el Banco de Tumores), o incluido material para microscopía electrónica, etc.

4. EVALUACIÓN DE RESULTADOS

Los datos y variables mencionados a continuación se recogieron en una base de datos en formato electrónico con el uso del software Microsoft Excel® para Mac, versión 16.68.

Los pacientes fueron anonimizados en un archivo aparte. Se guardó la correspondencia entre los datos personales de los pacientes y las iniciales anonimizadas de los mismos.

4.1. Definición de variables

4.1.1. Variables demográficas

- Género.
- Edad.
- Antecedentes familiares de cáncer de tiroides.
- Antecedentes personales de radioterapia cervical.
- Valores de función tiroidea preoperatoria.

4.1.2. Variables relacionadas con el diagnóstico radiológico preoperatorio

- Características del nódulo tiroideo: sólido / predominantemente sólido / predominantemente quístico / quístico / esponjiforme.
- Características de ecogenicidad: hiperecogénico / isoecogénico / hipoecogénico / marcadamente hipoecogénico.
- Características del margen del nódulo: liso / irregular.
- Presencia de calcificaciones y tipo: ausencia / microcalcificaciones / macrocalcificaciones / cáscara de huevo.
- Presencia de halo: si / no.
- Presencia de vascularización: ausencia (tipo I) / vascularización periférica (tipo II) / vascularización central (tipo III).
- Tamaño del nódulo medido en mm: eje transversal / eje anteroposterior / eje longitudinal.
- Presencia de sombra posterior: ausencia / irregular / ovalada / no ovalada.

4.1.3. Variables relacionadas con la cirugía

- Fecha de la cirugía.
- Antecedentes personales de cirugía tiroidea: si / no.
- Tipo de cirugía: hemitiroidectomía / tiroidectomía total.

4.1.4. Variables relacionadas con el estudio anatómo-patológico

4.1.4.1. Variables anatómo-patológicas preoperatorias

- Resultado de PAAF mediante clasificación de Bethesda.

4.1.4.2. Variables anatómo-patológicas postoperatorias

- Tipo histológico.
- Tamaño de tumor (medido en mm).
- Invasión linfovascular: si / no.
- Afectación extratiroidea macroscópica: si / no.
- Afectación extratiroidea microscópica: si / no.
- Multifocalidad: si / no.
- Bilateralidad: si / no.
- Márgenes quirúrgicos: libres / afectados.
- Número de ganglios en la pieza quirúrgica
- Número de ganglios positivos.

4.1.5. Variables relacionadas con la evolución postoperatoria

4.1.5.1. Complicaciones quirúrgicas

- Hematoma asfíctico: si / no.
- Lesión de nervio laríngeo recurrente: si / no.
- Hipoparatiroidismo postquirúrgico: si / no.
- Infección de herida quirúrgica: si / no.

4.1.5.2. Variables relacionadas con la evolución postoperatoria.

- Necesidad de reintervención quirúrgica en el postoperatorio inmediato: si / no.

4.2. Evaluación de resultados

De acuerdo con los objetivos del estudio, el análisis consistió en realizar una descripción y comparación de las características radiológicas, anatómicas y clínicas de los pacientes intervenidos.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1. Predeterminación del tamaño muestral

- Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión durante el periodo de reclutamiento. En el Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal se intervienen al año entre 150 y 200 pacientes por nódulos tiroideos, por lo que se estiman dos años de reclutamiento de pacientes para el estudio prospectivo.
- Dado que el propósito del estudio es descriptivo y exploratorio no se realizó un cálculo formal del tamaño muestral.

5.2. Análisis estadístico

El análisis estadísticos de los datos se realizó mediante el programa SPSS® 25 Edición para Mac (SPSS Ibérica, Madrid, España).

La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se determinó utilizando la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Aquellas variables con distribución normal se expresan en medias aritméticas \pm la desviación estándar. Las variables cuantitativas que no siguieron una distribución normal se definieron

por la mediana como medida de tendencia central. Las variables cualitativas se definen por el número de caso y el porcentaje.

En el caso de comparar dos variables discretas se empleó el Test de χ^2 . Cuando el valor esperado fue menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia, se utilizó el Test exacto de Fisher.

La comparación de variables cuantitativas con cualitativas se realizó mediante el método t de Student para muestras independientes (en caso de comparación de dos medias) y mediante el test de ANOVA al comparar más de dos medias, siempre y cuando las variables cuantitativas siguieran una distribución normal.

Cuando las variables cuantitativas no siguen una distribución gaussiana se utilizó el Test de Mann-Whitney para comparar dos medias o el Test de Kruskal-Wallis para comparar más de dos medias.

El análisis de dos variables cuantitativas normales se realizó mediante el método de comparación de Pearson, mientras que cuando alguna de las dos variables o las dos no sigan una distribución gaussiana se realiza el Test de Spearman.

Se calculará S, E, VVP y valor predictivo negativo (VPN) para cada clasificación radiológica.

Para determinar la correlación entre varias categorías se utilizó el coeficiente de Kappa y se interpretó mediante la escala de Fleiss' Kappa.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

El estudio se ha llevado a cabo tras su aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Anexo 1).

Los investigadores se atienen a las normas de Buena Práctica Clínica y a las recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en las sucesivas asambleas mundiales (última en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013).

Se ha cumplido estrictamente el protocolo creado y aprobado, y toda la información recogida durante el estudio se ha registrado en el Cuaderno de Recogida de Datos (Anexo 2). Las correcciones que se ha realizado se registraron con fecha y e iniciales del autor de las mismas.

6.1. Consentimiento informado

Todos los pacientes fueron informados oralmente y por escrito antes de iniciar el estudio de los objetivos y procedimientos que se llevarían a cabo. Todos dieron su autorización a participar en el mismo tras leer la Hoja de Información al Paciente y firmar el consiguiente Consentimiento Informado (Anexo 3).

6.2. Dispositivos de seguridad y confidencialidad

La información obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y se ha tratado en todo momento de acuerdo con la LOPD15/1999. Se ha creado una base de datos en formato electrónico con uso de software Microsoft Excel® para Mac, versión 16.68, específicamente diseñada para el estudio, en la que los pacientes se han identificado con un código numérico asignado por orden de reclutamiento y que no contenía información personal identificativa.

Los datos han sido incluidos en una base de datos que sigue la normativa vigente en materia de Protección de Datos de Carácter Personal (el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de datos (RGPD) y la LOPDC 3/2018). Así mismo, la transmisión de los datos se ha realizado con las medidas de seguridad adecuada en el cumplimiento de dicha ley.

El archivo de documentación físico y electrónico para todos los datos se conservarán íntegros durante los diez años posteriores a la finalización del estudio.

6.3. Memoria económica

Este estudio surgió de una iniciativa independiente de los investigadores y no ha contado con financiación económica específica. La autora de este estudio declara no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración de este, ni haber percibido interferencia alguna que haya podido modificar los resultados.

RESULTADOS

1. PRESENTACIÓN DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS POR NÓDULOS TIROIDEOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

1.1. Características clínicas y analíticas de los pacientes

Durante los dos años de reclutamiento para el estudio se añadieron en el estudio 229 pacientes por NT, de los cuales se han excluido 13 pacientes por no contar con una ecografía reglada preoperatoria realizada por el Servicio de Radiodiagnóstico del centro. De los 216 pacientes incluidos finalmente en el estudio 156 (72,2%) fueron mujeres y 60 (27,8%) varones.

La mediana de la edad a la que se intervinieron los pacientes fue de 59 (47,69) años. Respecto a los antecedentes personales, solo 10 (4,6%) tenían antecedentes de una cirugía cervical previa, 3 (1,4%) habían recibido radioterapia cervical anteriormente y 3 (1,4%) contaban con antecedentes familiares de cáncer de tiroides.

La TSH preoperatoria fue de 1,82 (0,88, 2,5) mUI/L, la T4 preoperatoria fue de 0,97 (0,88, 1,09) ng/dL y la T3 preoperatoria fue de 3,17 (2,88, 3,53) pg/mL. Los resultados tras el análisis de las variables demográficas y de laboratorio se resumen en la Tabla 9.

Variables demográficas	
Género femenino (%)	156 (72,2%)
AP de cirugía cervical (%)	10 (4,6%)
AF de cáncer de tiroides (%)	3 (1,4%)
AP de radiación cervical (%)	3 (1,4%)
Edad (años)	59 (47,69)
Variables analíticas preoperatorias	
TSH (mUI/L) (0,35 – 4,95)	1,82 (0,88, 2,5)
T4 (ng/dL) (0,7 – 1,6)	0,97 (0,88, 1,09)
T3 (pg/mL) (1,71 – 4,53)	3,17 (2,88, 3,53)

Tabla 9. Resultados de variables demográficas y analíticas preoperatorias.

1.2. Tipo de intervención quirúrgica realizada

Se realizaron 216 intervenciones quirúrgicas de las cuales 136 (63%) fueron hemitiroidectomías, 71 (32,9%) fueron tiroidectomías totales, y 9 (4,1%) fueron cirugías de totalización sobre pacientes con hemitiroidectomías previas (figura 16).

Se asoció a la disección tiroidea algún tipo de linfadenectomía cervical, tanto del compartimento central como del compartimento lateral, en 62 (28,7%) pacientes.

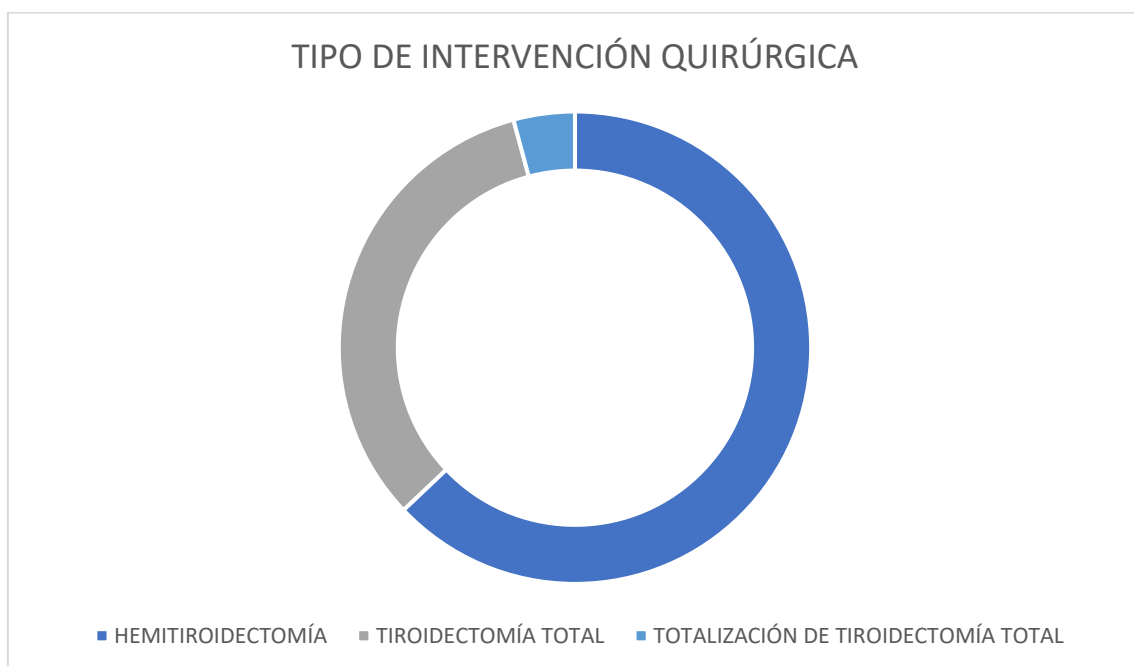


Figura 16. Distribución del tipo de intervención quirúrgica realizada

Se realizó monitorización nerviosa intraoperatoria en 193 (89,4%) pacientes. Durante la intervención se produjeron 22 (10,2%) eventos intraoperatorios adversos, todos ellos relacionados con la pérdida de señal nerviosa registrada en el monitor durante la disección del NLR, que traduce una posible lesión del mismo. No se produjo ninguna lesión estructural (sección o ligadura) del nervio en las 216 intervenciones realizadas, así como ninguna lesión recurrencial bilateral con necesidad de traqueostomía. Se dejó un drenaje en el lecho de la tiroidectomía en 11 (5,1%) pacientes.

1.3. Evolución clínica de los pacientes tras la intervención quirúrgica

Tras la cirugía los pacientes que presentaron algún tipo de complicación postoperatoria fueron 57 (26,4%). En la Tabla 10 se recogen las diferentes complicaciones registradas tanto en el postoperatorio inmediato como la evolución tras los 6 meses de la cirugía.

Los valores de hipoparatiroidismo presente antes de los 6 meses de la cirugía, hipoparatiroidismo presente tras los primeros 6 meses de la cirugía y el valor de PTH por debajo de 15 pg/mL a los 6 meses de la cirugía se han calculado exclusivamente en los pacientes intervenidos de tiroidectomía total o cirugía de totalización (80 pacientes), ya que la realización de una hemitiroidectomía no conlleva riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico.

Complicaciones en el postoperatorio inmediato	
Hematoma (%)	5 (2,3%)
Infección de herida (%)	8 (3,7%)
Complicaciones en el seguimiento a los 6 meses	
Lesión NLR < 6 m (%)	15 (6,9%)
Lesión NLR > 6 m (%)	6 (2,8%)
Hipoparatiroidismo < 6 m (%)	26 (32,5%)
Hipoparatiroidismo > 6 m (%)	8 (10%)
PTH < 15 pg/mL a los 6 m (%)	2 (2,5%)

Tabla 10. Resultados de las complicaciones postoperatorias registradas en el estudio.

Debido a la presencia de hematoma o infección de herida en el postoperatorio inmediato 4 (1,9%) pacientes precisaron una reintervención quirúrgica urgente.

2. PRESENTACIÓN DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Se estudiaron las características radiológicas y los resultados anatomopatológicos preoperatorios y postoperatorios de 259 nódulos tiroideos, ya que algunos pacientes de los 216 incluidos presentaban varios nódulos, todos registrados durante el reclutamiento.

2.1. Características radiológicas de los nódulos tiroideos incluidos en el estudio

Las variables registradas de las características radiológicas de los nódulos en los informes de Radiodiagnóstico se resumen en la tabla 11. En su mayoría fueron nódulos sólidos (50,2%), isoecoicos (54,4%), con bordes lisos (79,5%), sin calcificaciones (65,6%) y sin halo periférico (83,8%).

No se describió vascularización en el 64,1% ni sombra acústica posterior en el 97,7%. Respecto al tamaño de los NT medido en mm las medianas fueron 17 (11,26) del eje AP, 20 (12,29) del eje T y 27 (15,40) del eje L. El tamaño máximo radiológico fue de 22 (13,37) mm. El 29% de los nódulos presentaron la característica de ser más altos que anchos (medido como eje AP mayor que eje T).

CARACTERÍSTICAS DEL NÓDULO	
Sólido	130 (50,2%)
Predominantemente sólido	83 (32%)
Predominantemente quístico	31 (12%)
Quístico	4 (1,5%)
Espongiforme	11 (4,2%)
ECOGENICIDAD	
Hipoecoico	96 (37,1%)
Isoecoico	141 (54,4%)
Hiperecoico	22 (8,5%)

MÁRGENES	
Lisos	206 (79,5%)
Irregulares o lobulados	53 (20,5%)
CALCIFICACIONES	
Ausencia	170 (65,6%)
Microcalcificaciones	31 (12%)
Macrocalcificaciones	47 (18,1%)
Periféricas o en cáscara de huevo	11 (4,2%)
HALO PERIFÉRICO	
No	217 (83,8%)
Sí	42 (16,2%)
VASCULARIZACIÓN	
Ausencia	166 (64,1%)
Periférica	45 (17,4%)
Intranodal	34 (13,1%)
Mixta	14 (5,4%)
SOMBRA POSTERIOR	
No	253 (97,7%)
Irregular	5 (1,9%)
Ovalada	1 (0,4%)
MÁS ALTO QUE ANCHO	
No	184 (71%)
Sí	75 (29%)

Tabla 11. Resultado de las características radiológicas obtenidas de los NT.

2.2. Clasificación radiológica de los nódulos tiroideos incluidos en el estudio

Se registró la clasificación ACR-TIRADS asignada por el Servicio de Radiodiagnóstico en el informe de la ecografía prequirúrgica. Con los resultados de las variables ecográficas se asignó a cada NT la categoría según las clasificaciones de K-TIRADS, EU-TIRADS y ATA así como la indicación en función de la misma y del tamaño del NT de la PAAF.

Clasificación ACR-TIRADS

Según la clasificación ACR-TIRADS los NT se distribuyeron como se observa en la figura 17. Según el tamaño máximo del NT medido en mm por ecografía solo 188 (72,6%) de los NT tenían indicación de PAAF según esta clasificación.

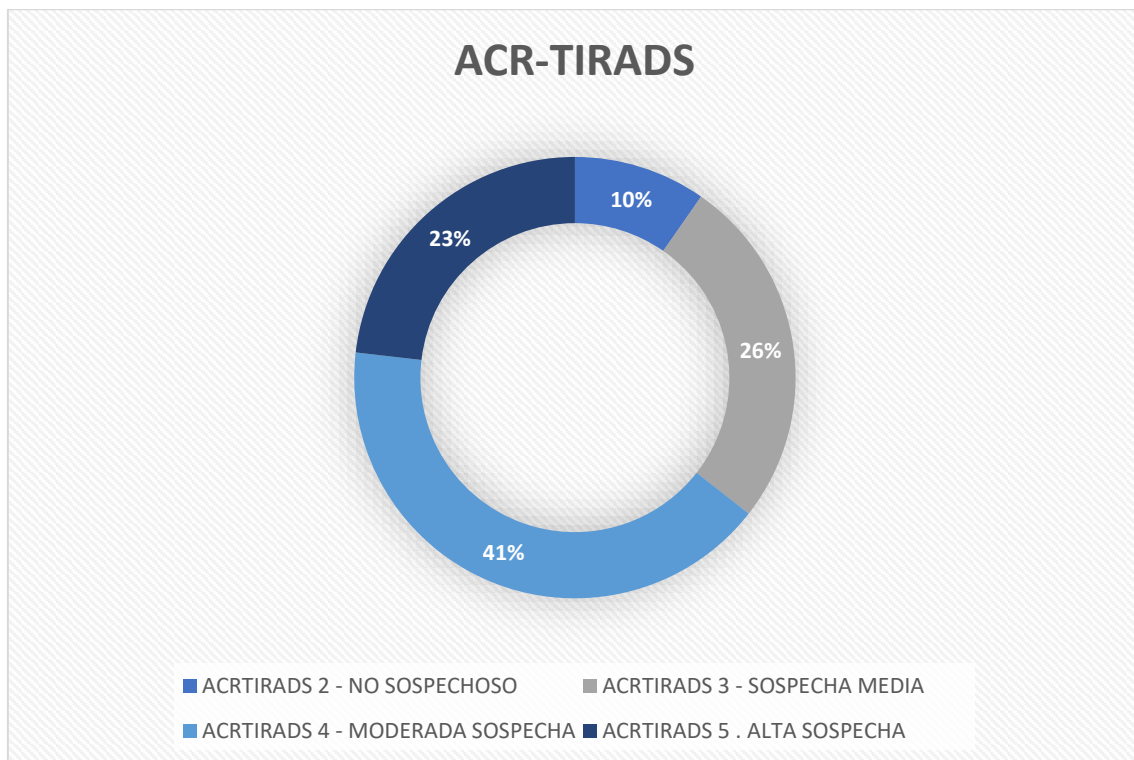


Figura 17. Distribución de las categorías ACR-TIRADS

Clasificación K-TIRADS

La clasificación K-TIRADS presentó una distribución reflejada en la figura 18. La indicación de PAAF según esta clasificación y su criterio en función del tamaño se dio en 226 (87,3%) NT.

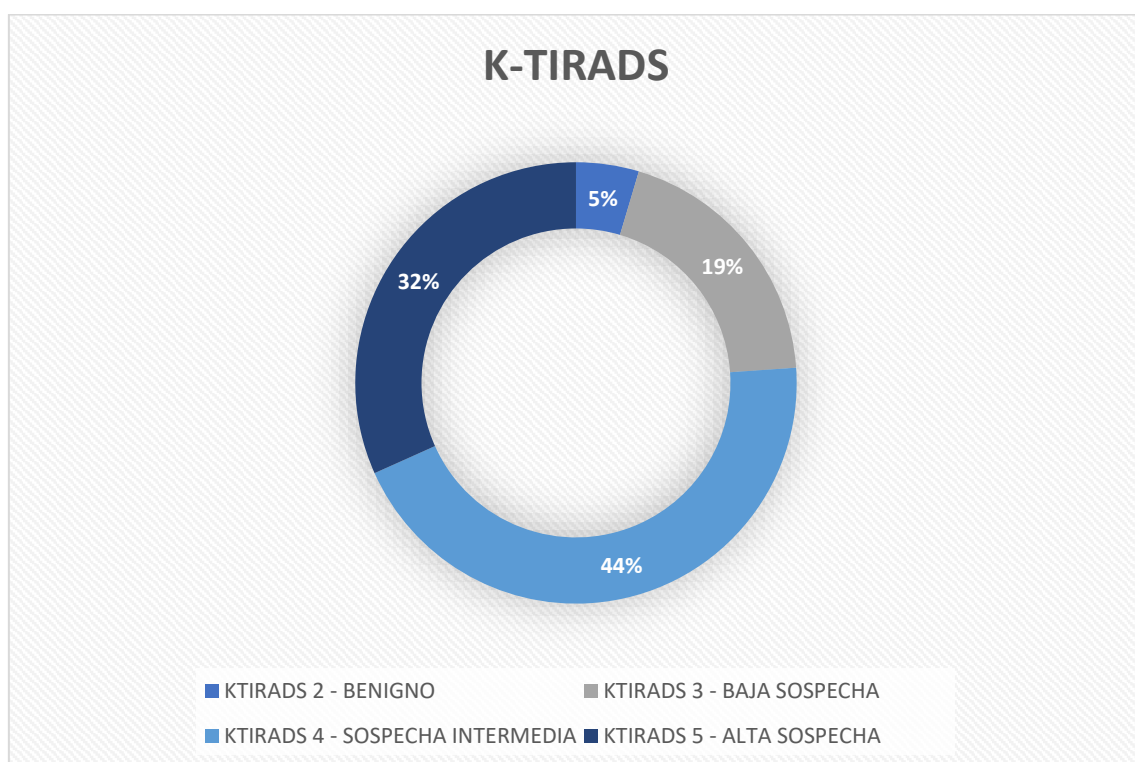


Figura 18. Distribución de las categorías K-TIRADS

Clasificación EU-TIRADS

Según la clasificación EU-TIRADS los NT se distribuyeron como se muestra en la figura 19. La PAAF hubiese estado indicada según los criterios de esta clasificación en 201 (77,6%) de los NT.

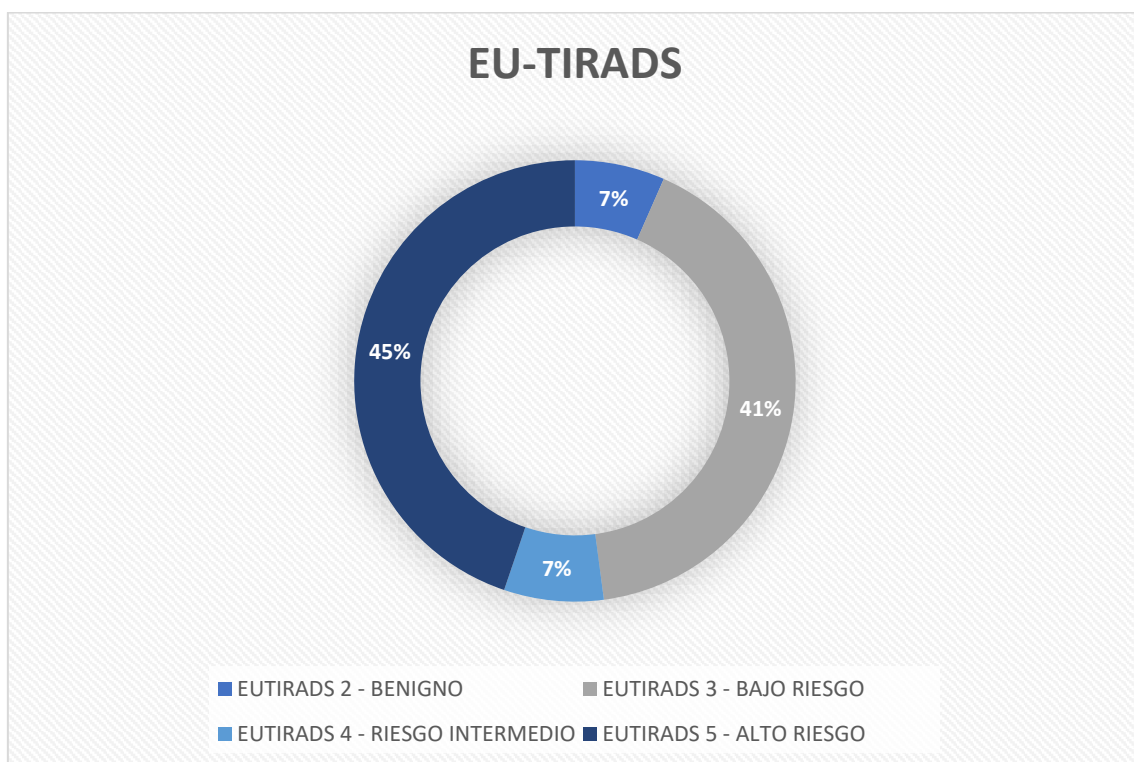


Figura 19. Distribución de las categorías EU-TIRADS

Clasificación de la ATA

Según la clasificación propuesta por la ATA los NT se distribuyeron como se observa en la figura 20. Según el tamaño del NT en mm por ecografía 228 (88%) de los NT tenían indicación de PAAF según esta clasificación.

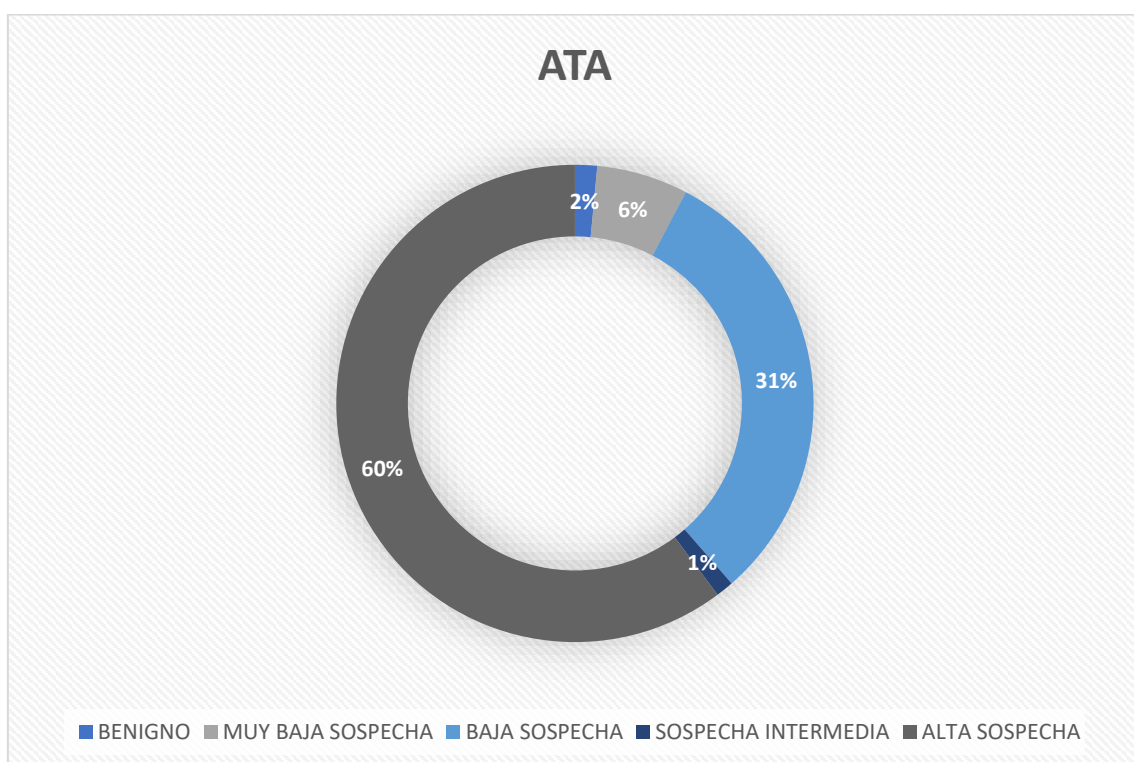


Figura 20. Distribución de las categorías según ATA

2.3. Clasificación citológica de los nódulos tiroideos incluidos en el estudio

El resultado de la citología del NT estudiado se determinaba por la clasificación de Bethesda por el servicio de Anatomía Patológica. Se incluyeron en el estudio 46 (17,8%) NT que no contaban con una citología preoperatoria.

De los 213 (82,2%) de los NT en los que si se realizó una punción previa a la cirugía, se clasificaron en su mayoría como Bethesda II, 62 (29,1%) (figura 21). El resultado citológico menos obtenido fue el de Bethesda I, con 8 NT (3,8%). Este dato se debe a que la obtención de una categoría de Bethesda I indica repetir la citología por segunda vez en la práctica clínica habitual, clasificando al NT en otra categoría antes de la cirugía.

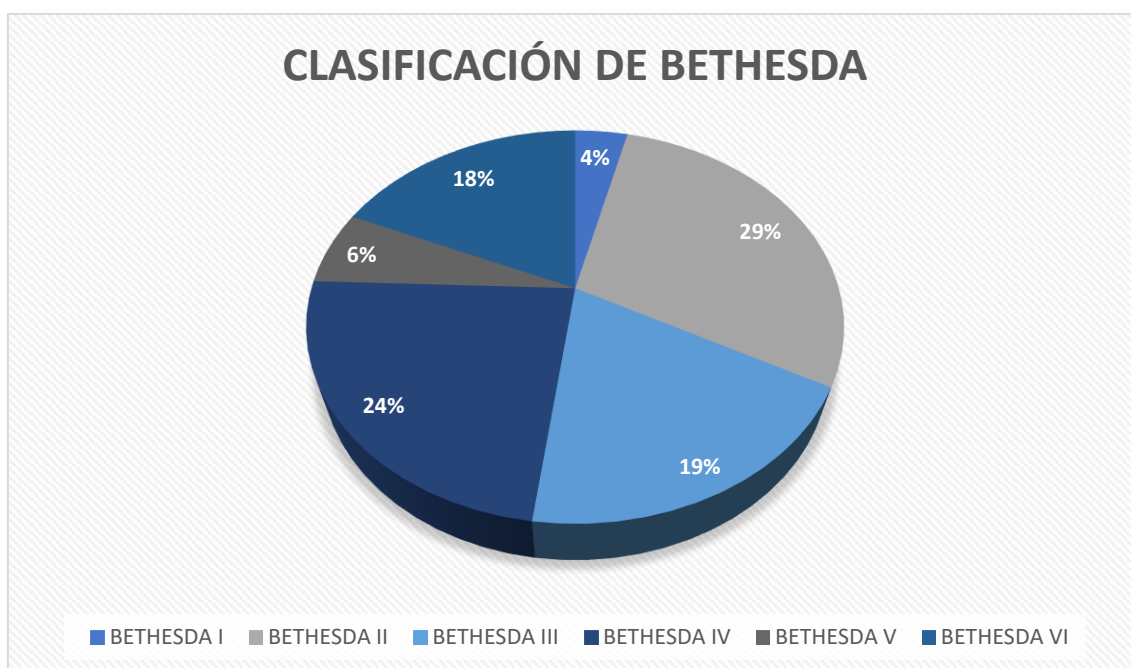


Figura 21. Distribución de los NT con PAAF realizada según la clasificación de Bethesda

2.4. Resultados anatomopatológicos de la pieza quirúrgica definitiva

Tras la intervención quirúrgica y el estudio de la pieza definitiva se obtuvieron los siguientes resultados en el informe de Anatomía Patológica: la mayoría de los NT se presentaron como una hiperplasia nodular [100 (38,6%)].

El CPT fue el tumor maligno más frecuente de la muestra [71 (27,4%)], de los cuales 26 (10% de la muestra total) presentaron un tamaño menor de 1 cm, clasificándose como PTMC. En 1 caso el NT intervenido resultó ser un carcinoma paratiroideo. En la tabla 12 se muestra un resumen de los diferentes diagnósticos obtenidos tras la cirugía.

	N = 259 (%)
Hiperplasia nodular	100 (38,6)
Adenoma folicular	60 (23,2)
Carcinoma papilar de tiroides	45 (17,4)
Microcarcinoma papilar de tiroides	26 (10)
Carcinoma folicular de tiroides	14 (5,4)
Tumor folicular de potencial maligno incierto	6 (2,3)
Carcinoma pobremente diferenciado	3 (1,2)
NIFTP	2 (0,8)
Tiroiditis	2 (0,8)
Carcinoma paratiroideo	1 (0,4)

Tabla 12. Resumen del tipo histológico en el estudio anatomopatológico de la pieza definitiva

Tras el estudio de la pieza quirúrgica se demostró la presencia de alguna glándula paratiroides extirpada accidentalmente en 86 (39,8%) de las 216 muestras analizadas.

Al analizar el tamaño del NT medido en mm se obtuvo una mediana de 26 (15,39) mm. Se observa una diferencia de 4 mm entre la mediana obtenida mediante ecografía y la obtenida en el estudio de la pieza definitiva, mayor en esta última.

Las características histológicas de agresividad se analizaron en los 96 casos con diagnóstico de patología nodular maligna o de malignidad de bajo riesgo según la clasificación actual de la OMS. Los resultados se describen en la tabla 13.

	N = 96 (%)
Presencia de invasión linfática	11 (11,5)
Presencia de invasión vascular	6 (6,3)
Presencia de invasión neural	3 (3,1)
Presencia de extensión extratiroidea macroscópica	6 (6,3)
Presencia de extensión extratiroidea microscópica	6 (6,3)
Multifocalidad	36 (37,5)
Bilateralidad	11 (11,5)
Afectación de márgenes quirúrgicos	8 (8,3)

Tabla 13. Características histológicas relacionadas con la agresividad en los NT con resultado de malignidad

Al analizar la muestra con resultado de malignidad en la pieza definitiva, se realizó linfadenectomía en 51 (53,1%) de los casos, de los cuales 32 (62,7%) tuvieron uno o más ganglios positivos con afectación metastásica.

3. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES RADIOLÓGICAS CON EL RESULTADO HISTOLÓGICO DEFINITIVO

Para conocer la capacidad diagnóstica de las diferentes categorías de las clasificaciones radiológicas se correlacionó inicialmente la categoría de cada clasificación con el resultado de maligno o benigno de la pieza definitiva.

En un segundo análisis se incluyó como variable el tamaño medido por ecografía del NT (ya que determina la indicación de realización de una PAAF), comparándolo de nuevo con el resultado definitivo histológico de la pieza quirúrgica.

Se consideró como resultado histológico de malignidad los NT con diagnóstico de CPT, PTMC, CFT, tumor folicular de potencial maligno incierto, carcinoma pobremente diferenciado, y NIFTP. Se obtuvo la S, la E, el VPP y el VPN de cada categoría.

Clasificación ACR-TIRADS

Se analizó la capacidad diagnóstica de cada categoría de la clasificación ACR-TIRADS. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 14.

	S	E	VPP	VPN
ACR TIRADS 2 – no sospechoso	0,03	0,86	0,12	0,6
ACR TIRADS 3 – sospecha intermedia	0,15	0,68	0,22	0,57
ACR TIRADS 4 – moderada sospecha	0,38	0,56	0,34	0,6
ACR TIRADS 5 – alta sospecha	0,43	0,89	0,7	0,72

Tabla 14. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación ACR-TIRADS.

Tras el primer análisis se consideró el tamaño del NT para cada categoría de la clasificación, con el corte en el tamaño recomendado para la PAAF según las recomendaciones de las guías. En el grupo ACR-TIRADS 2 (no sospechoso) no se pudo realizar la comparación porque ningún NT tiene indicación de PAAF independientemente del tamaño del mismo. En nuestra muestra 25 NT fueron clasificados como ACR-TIRADS 2, con resultado de malignidad en 3 de ellos. El resultado obtenido en el resto de las categorías se resume en la tabla 15.

	S	E	VPP	VPN
ACR TIRADS 2 – no sospechoso	X	0,88	X	X
ACR TIRADS 3 – sospecha intermedia	0,8	0,19	0,22	0,77
ACR TIRADS 4 – moderada sospecha	0,6	0,13	0,26	0,37
ACR TIRADS 5 – alta sospecha	0,81	0,05	0,67	0,11

Tabla 15. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación ACR-TIRADS en función del tamaño del NT.

Clasificación K-TIRADS

Tras analizar las diferentes categorías de K-TIRADS se observaron los resultados reflejados en la tabla 16.

	S	E	VPP	VPN
K TIRADS 2 – benigno	0,01	0,93	0,08	0,61
K TIRADS 3 – baja sospecha	0,05	0,72	0,1	0,56
K TIRADS 4 – sospecha intermedia	0,41	0,53	0,34	0,60
K TIRADS 5 – alta sospecha	0,52	0,8	0,62	0,74

Tabla 16. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación K-TIRADS.

Se realizó un segundo análisis incluyendo la variable del tamaño del NT que determina la indicación de PAAF, que se recoge en la tabla 17. En el caso de los NT clasificados como K-TIRADS 2 no se pudo hacer la tabla comparativa entre la indicación de PAAF y el resultado histológico porque no tienen indicación de PAAF, independientemente del tamaño del NT. De los 12 NT clasificados como K-TIRADS 2, 1 tuvo un resultado histológico de malignidad.

	S	E	VPP	VPN
K TIRADS 2 – benigno	X	0,91	X	X
K TIRADS 3 – baja sospecha	1	0,04	0,1	1
K TIRADS 4 – sospecha intermedia	0,82	0,01	0,3	0,12
K TIRADS 5 – alta sospecha	0,82	0,06	0,6	0,18

Tabla 17. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación K-TIRADS en función del tamaño del NT.

Clasificación EU-TIRADS

Al realizar el estudio sobre las categorías de la clasificación EU-TIRADS se pudo obtener la S, E, VPP y VPN de todas ellas tanto en el análisis de las categorías (tabla 18) como en el análisis incluyendo la variable de tamaño del NT que define la indicación de la PAAF (tabla 19).

	S	E	VPP	VPN
EU TIRADS 2 – benigno	0,01	0,9	0,06	0,60
EU TIRADS 3 – bajo riesgo	0,21	0,47	0,19	0,5
EU TIRADS 4 – riesgo intermedio	0,06	0,92	0,31	0,62
EU TIRADS 5 – alto riesgo	0,71	0,71	0,59	0,8

Tabla 18. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación EU-TIRADS.

En la categoría EU-TIRADS 2 la S y el VPP fue de 0 porque ningún nódulo que tenía la PAAF indicada obtuvo un resultado de malignidad.

	S	E	VPP	VPN
EU TIRADS 2 – benigno	0	0,87	0	0,93
EU TIRADS 3 – bajo riesgo	0,67	0,17	0,16	0,68
EU TIRADS 4 – riesgo intermedio	0,67	0,23	0,28	0,6
EU TIRADS 5 – alto riesgo	0,79	0,28	0,55	0,12

Tabla 19. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación EU-TIRADS en función del tamaño del NT.

Clasificación de la ATA

La validez de la clasificación radiológica de la ATA se describe por categorías en la tabla 20.

	S	E	VPP	VPN
ATA benigno	0	0,97	0	0,61
ATA muy baja sospecha	0,03	0,92	0,21	0,61
ATA baja sospecha	0,16	0,6	0,2	0,54
ATA sospecha intermedia	0	0,98	0	0,62
ATA alta sospecha	0,80	0,52	0,5	0,81

Tabla 20. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación de la ATA

Tras estudiar las categorías de la clasificación de la ATA en función del tamaño y la indicación de la PAAF se pudieron obtener la S, E, VPP y VPN de tres de ellas. Los resultados se muestran en la tabla 21.

	S	E	VPP	VPN
ATA muy baja sospecha	0,67	0,07	0,14	0,5
ATA baja sospecha	0,87	0,09	0,19	0,75
ATA alta sospecha	0,82	0,04	0,46	0,17

Tabla 21. Resultados de S, E, VPP y VPN en la clasificación de la ATA en función del tamaño del NT.

Los 4 NT clasificados como benignos según ATA fueron todos compatibles con patología nodular benigna, todos sin indicación de PAAF. En el caso de los 3 NT categorizados como de sospecha intermedia, todos tenían indicación de PAAF y mostraron una histología benigna.

En la figura 22 se muestra la comparación entre las sensibilidades obtenidas de las diferentes categorías ecográficas de sospecha, agrupadas por sospecha de malignidad.

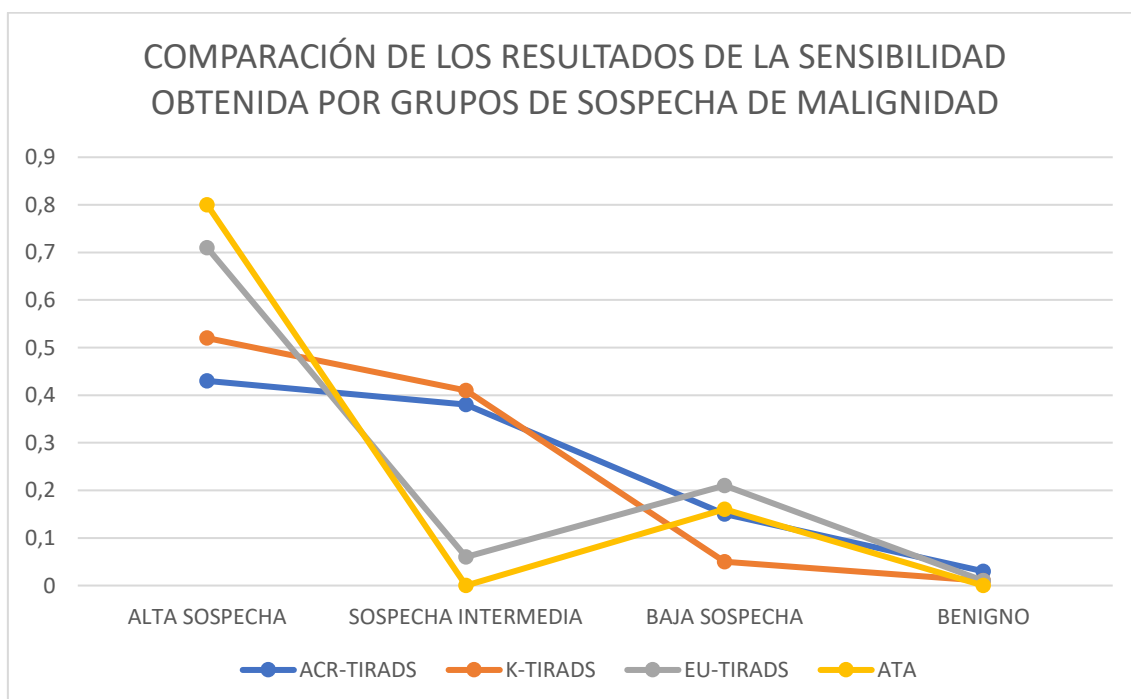


Figura 22. Comparación de la sensibilidad obtenida en las diferentes categorías ecográficas agrupada por sospecha de malignidad.

Los resultados al comparar la sensibilidad de las diferentes categorías ecográficas cuando se incluye en el análisis la variable del tamaño del NT que indica la PAAF del mismo (medido por ecografía) se resumen en la figura 23.

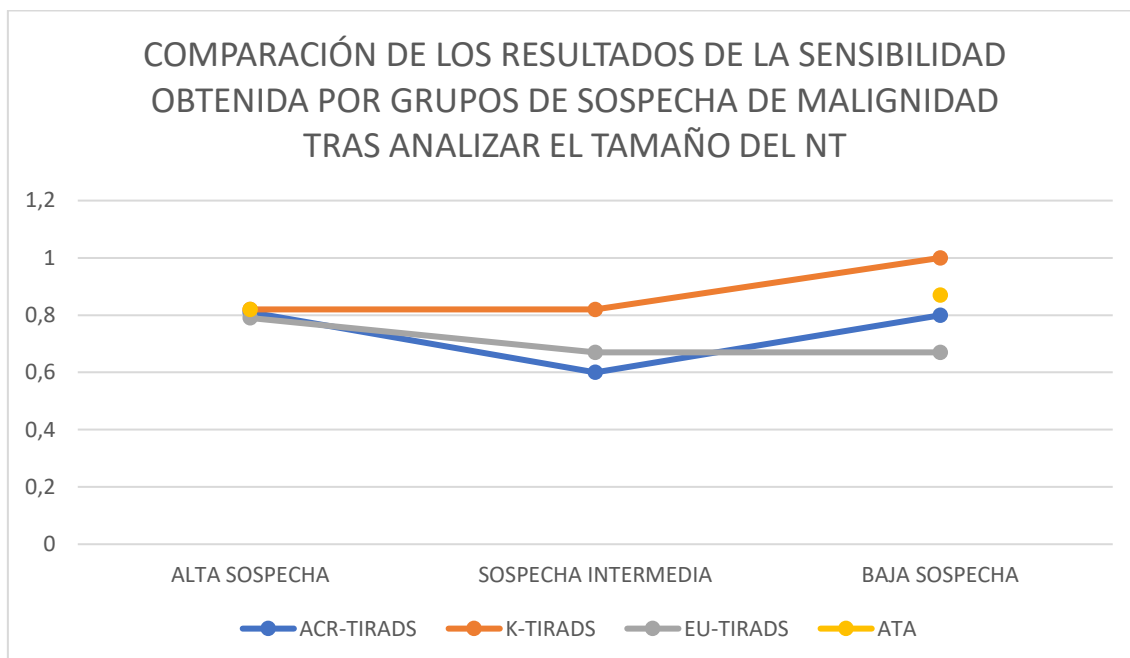


Figura 23. Comparación de la sensibilidad obtenida en las diferentes categorías ecográficas agrupada por sospecha de malignidad tras analizar la variable del tamaño del NT.

Para comparar las clasificaciones entre ellas se correlacionó la categorización de cada NT según las diferentes clasificaciones y la indicación de realizar la punción o no según cada clasificación, obteniendo en mejor acuerdo entre las clasificaciones de la ATA y la clasificación EU-TIRADS (acuerdo satisfactorio) a la hora de clasificar los NT y entre K-TIRAS y ATA (acuerdo satisfactorio) a la hora de indicar la punción de los mismos.

	ACR TIRADS	EU TIRADS	K TIRADS	ATA
ACR TIRADS	X	0,354	0,496	0,353
EU TIRADS	0,354	X	0,371	0,612
K TIRADS	0,496	0,371	X	0,328
ATA	0,353	0,612	0,328	X

Tabla 22. Resultados de la correlación entre las diferentes clasificaciones radiológicas en base a cada categoría.

Los resultados globales obtenidos se muestran en la tabla 22 y 23, considerando acuerdo justo valores entre 0,21-0,4; acuerdo moderado entre 0,41-0,6 y acuerdo satisfactorio entre 0,61-0,8 según la escala de Fleiss' Kappa de interpretación de coeficiente Kappa.

	ACR TIRADS	EU TIRADS	K TIRADS	ATA
ACR TIRADS	X	0,619	0,534	0,529
EU TIRADS	0,619	X	0,672	0,641
K TIRADS	0,534	0,672	X	0,750
ATA	0,529	0,641	0,750	X

Tabla 23. Resultados de la correlación entre las diferentes clasificaciones radiológicas en base a la indicación de punción del NT.

4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CITOLOGÍA PREOPERATORIA CON EL RESULTADO HISTOLÓGICO DEFINITIVO

Al comparar la categoría de Bethesda de cada NT y el resultado histológico definitivo se determinó que de los 8 NT clasificados como Bethesda I 3 (37,%) fueron malignos, de los 62 clasificados como Bethesda II, 8 (12,9%); de los 41 NT Bethesda III, 11 (26,8%); de los 50 Bethesda IV 18 (36%) fueron malignos en la pieza definitiva.

El porcentaje aumenta en los NT clasificados como Bethesda V o Bethesda VI. En el primer grupo de 13 NT, 9 (69,2%), mientras que en el segundo grupo de 39, 38 (97,4%) NT tuvieron una histología definitiva de malignidad. Los resultados se resumen en la figura 24.

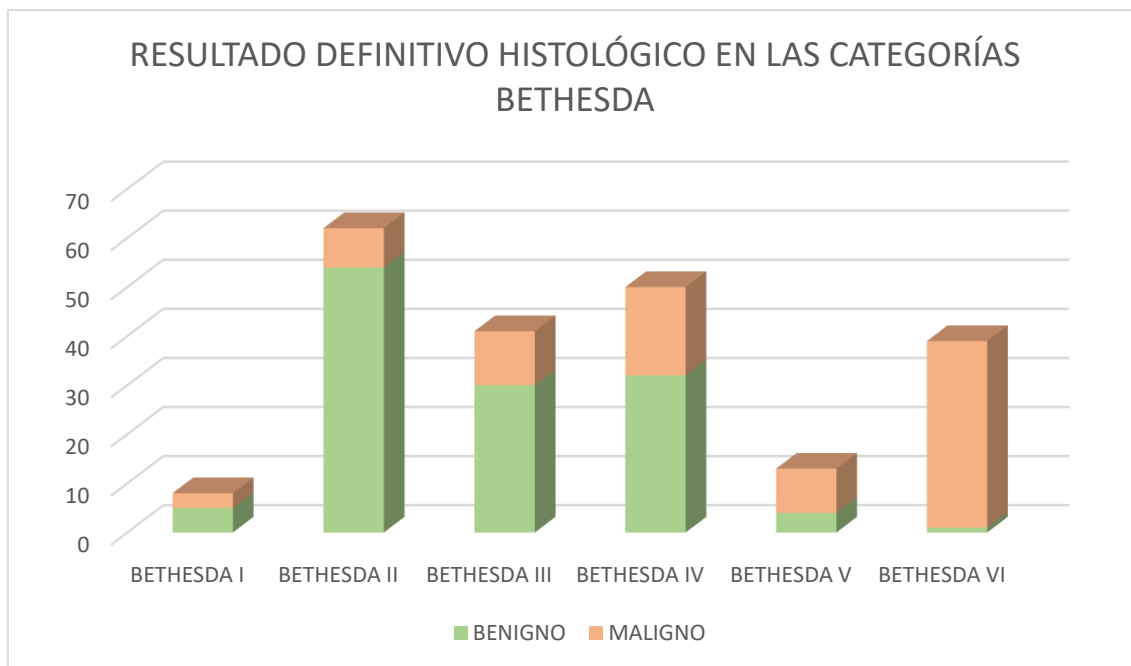


Figura 24. Relación del resultado histológico definitivo en las diferentes categorías de Bethesda.

5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA CITOLOGÍA PREOPERATORIA, LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES RADIOLÓGICAS Y EL RESULTADO HISTOLÓGICO DEFINITIVO EN LA PIEZA QUIRÚRGICA

Se compararon las diferentes clasificaciones radiológicas en cada subgrupo citológico preoperatorio, y se determinó la S, E, el VPP y el VPN de cada subgrupo. No se incluyeron en el estudio los NT con resultado ACR-TIRADS 2 ni K-TIRADS 2 porque, según las guías, no tienen indicación de PAAF independientemente del tamaño. Tampoco se pudo calcular la S, E, VPP ni VPN en los NT benignos ni de sospecha intermedia según la clasificación de la ATA porque todos tuvieron una histología definitiva compatible con benignidad.

Debido al tamaño de la muestra, se han analizado los NT clasificados como Bethesda II, III, IV y VI. En la categoría Bethesda I (n = 8) y Bethesda V (n = 13) no se obtuvieron datos comparables.

A continuación se describen los resultados obtenidos.

Comparación de las clasificaciones radiológicas en los NT con Bethesda II

Tras analizar el subgrupo de Bethesda II se observó que en 49 (79%) NT las 4 clasificaciones indicaban la PAAF. Este resultado es esperable por el tamaño del NT estudiado, ya que un NT de gran tamaño suele tener indicación de PAAF a pesar de su categoría de riesgo y, a pesar de tener una citología de benignidad, suele indicarse la cirugía por tamaño o síntomas compresivos, no por sospecha de malignidad.

En la tabla 24 se describe la capacidad diagnóstica de las clasificaciones radiológicas analizadas en el subgrupo Bethesda II.

	S	E	VVP	VPN	PAAF indicada
ACR TIRADS 2 – no sospechoso	X	X	X	0,9	0
ACR TIRADS 3 – sospecha intermedia	1	0,1	0,19	1	0,91
ACR TIRADS 4 – moderada sospecha	X	X	0,13	X	1
K TIRADS 2 – benigno	X	X	X	0,13	0
K TIRADS 3 – baja sospecha	X	X	0,15	X	1
K TIRADS 4 – sospecha intermedia	1	0,05	0,14	1	0,95
EU TIRADS 2 – benigno	0	0,75	0	0,85	0,22
EU TIRADS 3 – bajo riesgo	1	0,03	0,12	1	0,97
EU TIRADS 5 – alto riesgo	X	X	0,18	X	1
ATA muy baja sospecha	X	X	0,12	X	1
ATA baja sospecha	1	0,04	0,18	1	0,96
ATA alta sospecha	X	X	0,09	X	1

Tabla 24. Resultados de S, E, VPP y VPN en el grupo Bethesda II

En la categoría ACR TIRADS 5 todos los NT (7) tenían indicación de PAAF y todos tuvieron una histología de benignidad en la pieza definitiva. Se obtuvieron los mismos resultados en la categoría K TIRADS 5 (9 NT), y en la categoría EU-TIRADS 4 (4 NT).

Comparación de las clasificaciones radiológicas en los NT con Bethesda III

En el subgrupo de NT con citología Bethesda III se indicó la PAAF por las 4 clasificaciones en 30 (73,2%) de los NT con este resultado. En la tabla 25 se resumen los resultados obtenidos al analizar la validez de estas pruebas diagnósticas en el subgrupo Bethesda III. Solo se obtuvo 1 NT clasificado como K TIRADS 2, que no tenía indicación de PAAF y cuyo resultado histológico fue de benignidad. Los 4 NT K TIRADS 3 tenían indicación de PAAF y todos fueron benignos en la pieza definitiva.

	S	E	VVP	VPN	PAAF indicada
ACR TIRADS 2 – no sospechoso	X	X	X	0,5	0
ACR TIRADS 3 – sospecha intermedia	1	0,25	0,4	1	0,83
ACR TIRADS 4 – moderada sospecha	0,5	0,06	0,06	0,5	0,88
ACR TIRADS 5 – alta sospecha	1	0,16	0,44	1	0,9
K TIRADS 4 – sospecha intermedia	X	X	0,35	X	1
K TIRADS 5 – alta sospecha	1	0,09	0,37	1	0,92
EU TIRADS 3 – bajo riesgo	1	0,28	0,28	1	0,78
EU TIRADS 5 – alto riesgo	1	0,09	0,37	1	0,94
ATA baja sospecha	X	X	0,36	X	1
ATA alta sospecha	1	0,05	0,24	1	0,96

Tabla 25. Resultados de S, E, VPP y VPN en el grupo Bethesda III

En la categoría EU TIRADS 2 los 2 NT fueron benigno, sin indicación de PAAF según esta clasificación. En la categoría EU TIRADS 4 los 4 NT presentaron unos valores de 0 en todos los resultados, al igual que en los 2 NT clasificados como de muy baja sospecha por la ATA.

Comparación de las clasificaciones radiológicas en los NT con Bethesda IV

De los 50 NT identificados como Bethesda IV, 36 (72%) tuvieron indicación de PAAF según todas las clasificaciones radiológicas. El resumen de los resultados obtenidos al analizar este subgrupo se describe en la Tabla 26.

	S	E	VVP	VPN	PAAF indicada
ACR TIRADS 3 – sospecha intermedia	1	0,11	0,2	1	0,9
ACR TIRADS 4 – moderada sospecha	0,67	0,21	0,28	0,57	0,75
ACR TIRADS 5 – alta sospecha	0,71	0	0,62	0	0,8
K TIRADS 3 – baja sospecha	X	X	0,2	X	1
K TIRADS 4 – sospecha intermedia	0,87	0	0,25	0	0,96
K TIRADS 5 – alta sospecha	0,67	0	0,46	0	0,87
EU TIRADS 3 – bajo riesgo	0,8	0,01	0,25	0,67	0,84
EU TIRADS 4 – riesgo intermedio	1	1	1	1	0,5
EU TIRADS 5 – alto riesgo	0,67	0	0,32	0	0,86
ATA baja sospecha	X	X	0,21	X	1
ATA alta sospecha	0,73	0	0,34	0	0,89

Tabla 26. Resultados de S, E, VPP y VPN en el grupo Bethesda IV

En la categoría ACR TIRADS 2 solo se incluyó 1 NT, que no tenía indicación de PAAF y cuyo resultado definitivo fue de benignidad. No hubo ningún caso en el grupo Bethesda IV que clasificara su NT como K TIRADS 2, EU TIRADS 2 o de muy baja sospecha según la clasificación de la ATA.

Comparación de las clasificaciones radiológicas en los NT con Bethesda VI

Analizando el grupo Bethesda VI se observó que la PAAF estaría indicada por las 4 clasificaciones en 27 (69,2%) NT. Este descenso del porcentaje se explica por las PAAF de NT muy sospechosos ecográficamente pero que no alcanzan 10 mm de tamaño máximo en las medidas de la ecografía.

Al estudiar el subgrupo por categorías no se identificaron NT clasificados como ACR TIRADS 2, K TIRADS 2 y 3, EU TIRADS 2, y NT de muy baja sospecha según la clasificación de la ATA. Todos los NT clasificados como ACR TIRADS 4 y 5, K TIRADS 5, EU TIRADS 4 y 5 y de alta sospecha según ATA tuvieron resultado histológico definitivo compatible con malignidad.

En la tabla 27 se resumen los resultados obtenidos en el grupo Bethesda VI.

	S	E	VVP	VPN	PAAF indicada
ACR TIRADS 3 – sospecha intermedia	0,5	1	1	0,5	0,33
ACR TIRADS 4 – moderada sospecha	0,46	X	X	X	0,46
ACR TIRADS 5 – alta sospecha	0,87	X	X	X	0,87
K TIRADS 4 – sospecha intermedia	0,71	0	0,83	0	0,75
K TIRADS 5 – alta sospecha	0,9	X	X	X	0,9
EU TIRADS 3 – bajo riesgo	0,33	1	1	0,33	0,25
EU TIRADS 4 – riesgo intermedio	0,5	X	X	X	0,5
EU TIRADS 5 – alto riesgo	0,84	X	X	X	0,84
ATA baja sospecha	1	1	1	1	0,5
ATA alta sospecha	0,86	X	X	X	0,86

Tabla 27. Resultados de S, E, VPP y VPN en el grupo Bethesda VI

6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS EN FUNCIÓN DE LA INDICACIÓN DE ESTUDIO CITOLÓGICO SEGÚN LAS RECOMENDACIONES

Se agruparon los NT en función de la recomendación de PAAF según las diferentes clasificaciones. De los 259 NT analizados, 25 (9,7%) no tenían indicación de PAAF por ninguna de las clasificaciones radiológicas. En 176 (68%) NT las cuatro clasificaciones coincidían en realizar la PAAF del mismo (figura 25).

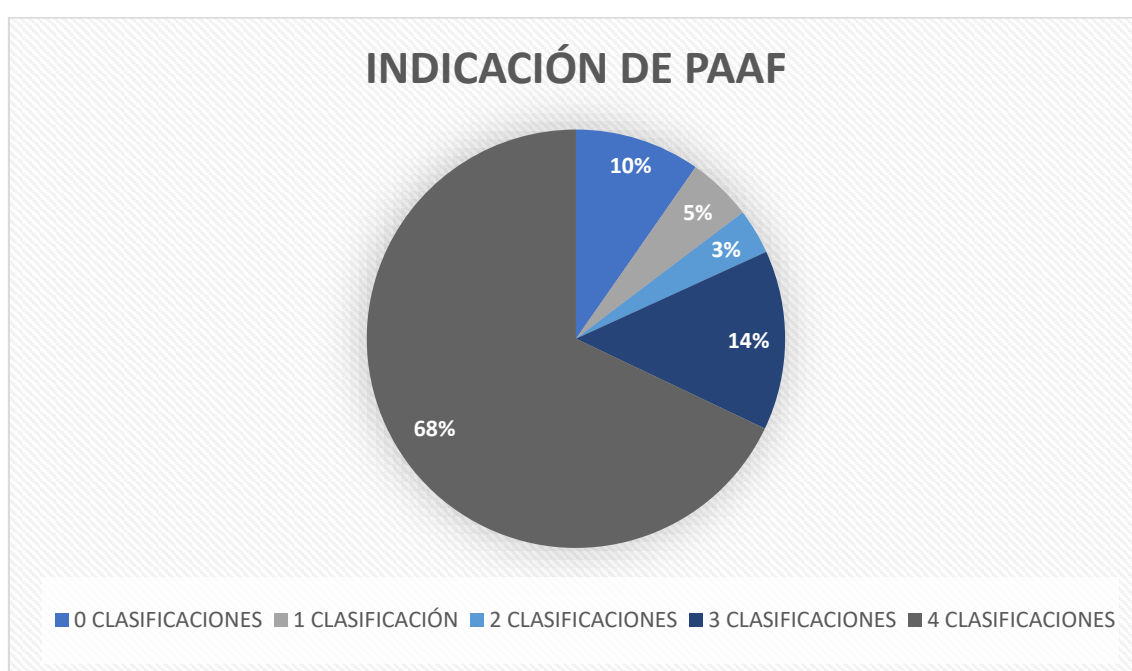


Figura 25. Distribución de la recomendación de PAAF según las diferentes clasificaciones radiológicas.

Los 25 NT que no cumplían criterio de PAAF según las recomendaciones de ninguna clasificación radiológica presentaron una citología Bethesda V y VI en 3 (12%) y 5 (20%) NT respectivamente (figura 26). El tamaño del NT medido por ecografía de este grupo fue de 8 (5,5, 9) mm.

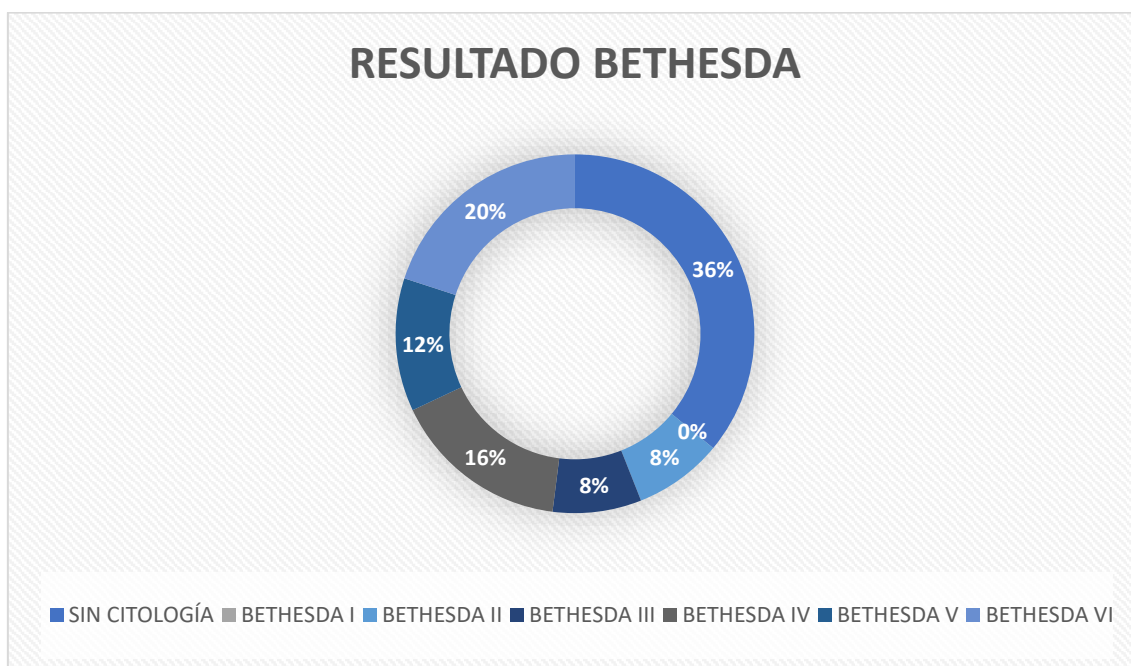


Figura 26. Resultado de Bethesda en los NT sin indicación de PAAF por ninguna clasificación radiológica

El resultado histológico definitivo se recoge en la tabla 28. Se demostró la presencia de ganglios con afectación metastásica en 4 (16%) pacientes de este grupo, 2 de ellos con presencia de ganglios positivos en el compartimento lateral secundarios a un PTMC.

El resultado de PTMC es tan significativo en la muestra debido a que ninguna clasificación indica la PAAF en NT de menos de 1 cm de tamaño, por lo que a pesar de no estar indicada la PAAF se realizó por las características altamente sospechosas de NT.

Los 2 pacientes con diagnóstico histológico definitivo de CPT tenían un NT de menos de 1 cm de tamaño medido por ecografía, por lo que no cumplían criterios de PAAF. El resultado histológico definitivo informó de NT de 11 y 15 mm respectivamente.

	N = 25 (%)
Hiperplasia nodular	6 (24)
Adenoma folicular	2 (8)
Carcinoma papilar de tiroides	2 (8)
Microcarcinoma papilar de tiroides	13 (52)
NIFTP	1 (4)
Tiroiditis	1 (4)

Tabla 28. Hallazgos histológicos en los pacientes sin indicación de PAAF

De este grupo de pacientes, 1 (4%) presentó una pérdida de señal en el NLR de forma intraoperatoria y 4 (16%) algún tipo de complicación postquirúrgica. De estos pacientes, 3 (75%) obtuvieron un resultado histológico definitivo de benignidad. Las variables recogidas de estos pacientes se resumen en la tabla 29.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Clasificación Bethesda	II	II	NA	NA
Tamaño máx. ecografía (mm)	37	9	5	6
Tipo de intervención realizada	TT	CT	TT	CT
Lesión NLR > 6 m	NO	NO	SI	NO
Hipoparatiroidismo < 6 m	SI	SI	SI	NO
Hiperparatiroidismo > 6 m	NO	NO	NO	SI
PTH < 15 pg/mL a los 6 m	NO	NO	NO	NO
Resultado pieza definitiva	BENIGNO	BENIGNO	MALIGNO	BENIGNO
Presencia de ganglios positivos	NA	NA	SI	NA

Tabla 29. Resumen descriptivo de los pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias sin indicación de PAAF. NA = no aplica

DISCUSIÓN

1. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS NÓDULO TIROIDEOS

Históricamente, cuando se inicia el estudio de los NT se observan trabajos y series publicados con análisis de grandes tamaños muestrales, debido a que es una patología muy frecuente en la población, como ya definieron Vander JB. et al en 1968 o Reiners C. et al en 2004. Ellos escriben estudios de incidencia de la enfermedad tiroidea realizados sobre miles de personas⁽⁵³⁾⁽⁵⁷⁾.

Además, la incidencia de NT malignos ha aumentado en los últimos años, registrando cifras de 53900 casos nuevos en 2018 en Estados Unidos⁽¹⁴⁷⁾. El hecho de ser una patología tan frecuente, asociado a una baja morbimortalidad incluso en el caso de la patología maligna, permite que los estudios publicados cuenten con números alto de pacientes. Sin embargo, esto también favorece que los estudios sean, en su mayoría, retrospectivos, aunque con periodos de tiempo cortos.

Cuando se analizan estos grandes tamaños muestrales observamos una tendencia de prevalencia mayor de patología nodular tiroidea en el género femenino⁽¹⁴⁸⁾⁽¹⁴⁹⁾⁽⁵³⁾. A pesar de esto, llama la atención el hecho de que el género masculino se haya definido como factor de riesgo cuando nos centramos en el diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides⁽¹⁵⁰⁾.

En un estudio sobre NT solitarios realizado sobre 265 pacientes, pertenecer al género masculino incrementaba la incidencia de malignidad al analizar de forma definitiva la pieza, identificándose como factor independiente de riesgo⁽¹⁵¹⁾. Otro trabajo de mayor tamaño muestral, realizado por Inabnet WB et al (2020), analizó el riesgo asociado al género masculino en pacientes con NT Bethesda III. Tras analizar los resultados de 21.746 pacientes se objetivo un riesgo de malignidad del 55,9% (IC 95% 39,2-72,6%) entre los 36 y los 40 años⁽¹⁵²⁾.

En nuestra muestra la tendencia se repite, con un 72,2% de mujeres intervenidas de cirugía tiroidea. No se realizó el análisis de la tendencia de patología maligna distribuida por género al ser un estudio descriptivo.

La estandarización del estudio de los NT tras la publicación de guías de recomendación por las diferentes sociedades científicas también favorece la sistematización en el manejo de estos pacientes. Respecto al diagnóstico citológico preoperatorio de los NT, múltiples estudios se han centrado en determinar el riesgo de malignidad en función de la categoría citológica de Bethesda, con un cambio en los resultados si se incluía el tumor NIFTP como variante del CPT o no, según demuestran Cibas y Ali en su revisión de 2017⁽¹⁰¹⁾.

A continuación, en la Tabla 30, se recogen los resultados de los principales estudios sobre la capacidad predictiva de malignidad de la clasificación de Bethesda⁽¹⁵³⁾⁽¹⁵⁴⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹⁵²⁾⁽¹⁵⁵⁾.

	B. I	B. II	B. III	B. IV	B. IV	B. VI
Crowe A. et al. (2011) (n = 110)	50%	8,6%	18,2%	18,8%	-	100%
Acar Y. et al (2017) (n = 316)	13,3%	2,8%	7,3%	15,5%	85,4%	96,5%
Mora-Guzmán I. et al (2018) (n = 522)	0%	1,5%	6,4%	31%	86,5%	100%
Inabnet WB. et al (2020) (n = 21746)	19,2%	12,7%	31,9%	31,4%	77,8%	96%

Tabla 30. Resultados de los diferentes estudios publicados sobre el % de malignidad en la pieza quirúrgica definitiva en función de los resultados citológicos preoperatorios. Nota: B. (Bethesda).

En nuestra población el porcentaje de anatomía definitiva maligna de las diferentes categorías de Bethesda se asemejan bastante a las registradas en la literatura: Bethesda I (37%), Bethesda II (12,9%), Bethesda III (26,8%), Bethesda IV (36%), Bethesda V (69,2%) y Bethesda VI (97,4%).

A pesar de los estudios previamente comentados, las guías de la ATA⁽²⁹⁾ hablan de una tasa de malignidad para el Bethesda II del 0-3%, por lo que nuestra tasa en esta categoría llamativamente más elevada que la recomendada según estas guías. Esta

diferencia puede deberse al hecho de que el NT analizado por punción sea demasiado grande y que la muestra obtenida no sea del todo representativa, o por la presencia de diferentes focos de carcinoma en la propia glándula tiroides independientemente del NT estudiado inicialmente.

La variabilidad de las tasas de malignidad en los resultados definitivos respecto a la clasificación de Bethesda está generando un amplio campo de investigación en los últimos años, con el fin de minimizar la necesidad de tiroidectomías diagnósticas, sobre todo en los casos de citologías insuficientes, indeterminadas o no concluyentes (Bethesda I, III o IV).

En este sentido, las pruebas moleculares intentan aportar luz. El grupo de Bellecine C. analizó las mutaciones BRAF, N-H-KRAS, RET/PTC y PAX8/PPAR γ en 162 muestras con citologías Bethesda III, con resultados prometedores sobre el papel de BRAF y RAS en términos de riesgo de malignidad⁽¹⁵⁶⁾.

Se han comercializado varios test moleculares, entre ellos ThyroSeq v3[®], y Desai D et al ha publicado sus resultados en citologías Bethesda III y IV, con tasas de VPN de 99,5% y 95,4% respectivamente ($p < 0,0294$), unos resultados prometedores para evitar cirugías innecesarias⁽¹⁵⁷⁾.

Sin embargo, la falta de accesibilidad a estas herramientas, y las bajas tasas de complicaciones asociadas a cirugía diagnóstica, están ralentizando la incorporación de estas pruebas en el manejo diagnóstico. Actualmente su uso se recomienda con bajo nivel de evidencia, y siempre en función de la disponibilidad del centro a las mismas⁽²⁹⁾, por lo que la cirugía diagnóstica sigue siendo una realidad.

Todas estas consideraciones, sumadas al hecho de que en ciertos centros la realización de la citología preoperatoria no es una práctica común o no siempre está disponible, hace que el papel de la ecografía tome especial importancia durante el estudio del NT. En nuestro estudio los pacientes intervenidos tienen en su mayoría (82,2%) una PAAF previa a la intervención.

2. DIAGNÓSTICO DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS Y EL PAPEL DE LA ECOGRAFÍA

El uso de la ecografía cervical se ha extendido y popularizado en las últimas décadas, como así lo demuestra el grupo de Haymart MR. et al. En su publicación de 2019 estiman un incremento del 20% de ecografías cervicales realizadas al año⁽¹⁵⁸⁾.

Este aumento del número de ecografías realizadas no siempre parece estar justificado, según el trabajo de Edwards MK. et al. Aunque la clasificación de “ecografías inapropiadas” no está claramente definida en todos estudios que recoge su metaanálisis, determina un 46% de ecografías realizadas sin justificación tras analizar 1.573 pacientes (realizadas en su mayoría por una patología funcional de la glándula tiroidea o por dolor cervical sin presencia de masa o nódulo palpable)⁽¹⁵⁹⁾. Sin embargo otros autores defienden el uso de esta herramienta diagnóstica en pacientes con hipotiroidismo sin sospecha de patología nodular tiroidea⁽¹⁶⁰⁾ para aumentar la tasa de diagnóstico de NT potencialmente malignos no palpables o sospechados.

Otro hecho a comentar a la hora de revisar la literatura respecto a la ecografía como método diagnóstico es la variabilidad debido a que se trata de una prueba observador-dependiente. La concordancia a la hora de evaluar la ecogenicidad de un NT es pobre según un estudio publicado por Park CS. et al⁽¹⁶¹⁾. Otros dos estudios, uno de ellos multicéntrico, demostraron que la definición de los márgenes del NT también mostró pobre concordancia interobservador⁽¹⁶²⁾⁽¹⁶³⁾.

A pesar de lo comentado anteriormente, la ecografía cervical es el método “*gold standard*” para el diagnóstico de la patología nodular tiroidea, como así lo han determinado a lo largo de los años la ATA y la Asociación Europea de Tiroides⁽¹⁶⁴⁾. Estas recomendaciones se apoyan en estudios como el de Marqusee E. et al en el año 2000, que demostró que la realización de la ecografía modificó el manejo en 2 de cada 3 pacientes⁽¹⁶⁵⁾.

Los trabajos sobre los signos ecográficos de sospecha también cuentan con grandes tamaños muestrales, como podemos ver en el estudio de 2008 del grupo de Moon WJ. Este retrospectivo recoge los datos de 831 pacientes. Se analizaron las características radiológicas 849 NT, demostrando que la S de las características radiológicas clásicamente consideradas de malignidad no era mayor al 50% en ninguna de ellas de forma individual⁽¹⁶⁶⁾.

Estos resultados repetidos en otros estudios⁽¹⁶⁷⁾ generan la necesidad de crear categorías diagnósticas que combinen estas características, para permitir que la ecografía sea una herramienta eficaz a la hora de determinar que NT merece ser estudiado y cual no. El fin de la ecografía busca no dejar ningún NT posiblemente sospechoso fuera de un estudio completo con la citología como refuerzo diagnóstico.

Los primeros artículos sobre una nueva clasificación TIRADS aparecen en 2009, cuando el grupo de Horvath comienza a hablar de un sistema similar al empleado en otras patologías y ampliamente validados, como en la patología de mama. En sus primeros trabajos (realizados sobre 1.097 NT) se habla de una clasificación que podía alcanzar tasas de malignidad del 0% en categorías benignas, y mayores del 80% en categorías de alta sospecha⁽¹⁶⁸⁾.

El grupo de Horvath E. publica, años más tarde, un estudio prospectivo sobre 210 pacientes, en los que se analizaron 502 NT. La media del tamaño del NT fue de 7 mm (3-60 mm). El porcentaje de malignidad obtenido en la pieza definitiva fue de 0% (0/116) en NT TIRADS – 2, 1,79% (1/56) en NT TIRADS – 3, 76,13% (185/243) en TIRADS – 4, y del 98,85% (86/87) en NT TIRADS – 5. El tamaño del NT pudo influir en los resultados de este estudio⁽¹⁶⁹⁾.

Un metaanálisis publicado en 2016 analizó la literatura recogida sobre el uso de la clasificación TIRADS en 10.437 NT, incluyendo 12 estudios de diferentes países. La S y la E de esta clasificación fue de 0,79 (IC 95% = 0,77 - 0,81) y de 0,71 (IC 95% = 0,70 – 0,72) respectivamente ($p = .000$). Este artículo concluye que se precisan estudios que se

centren en unificar las categorías y los criterios y así mejorar la rentabilidad diagnóstica de la clasificación⁽¹⁷⁰⁾.

Con la evolución de las técnicas ecográficas, y tratando de obtener clasificaciones reproducibles, sencillas y con gran capacidad diagnóstica surgen numerosas clasificaciones que intentan poner solución al abordaje diagnóstico de los NT. La relación entre estas clasificaciones y los resultados histológicos de la pieza quirúrgica es uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral.

2.1. Clasificación ACR-TIRADS

El inicio de esta clasificación se inicia en 2015, con su versión posterior en 2017⁽¹⁷¹⁾⁽⁸⁸⁾. El riesgo estipulado de malignidad para un NT con una categoría ACR-TIRADS 5 en términos generales es $\geq 20\%$ según la literatura⁽¹⁷²⁾. Numerosos estudios posteriores han publicado sus resultados aplicando en la práctica clínica habitual esta clasificación.

Gao L. y su grupo presenta un trabajo realizado en 2018 sobre 1.994 pacientes y se incluyen un total de 2544 NT, de los cuales el 66,1% presentaron una histología definitiva tras el estudio de la pieza quirúrgica compatible con malignidad. Se calculó la S, la E, el VPP y VPN para la categoría ACR-TIRADS 5 (mejor punto de corte en la curva ROC). Los resultados fueron 81,6%, 79,7%, 88,7% y 68,9% respectivamente. Estos resultados se compararon en el mismo estudio con los obtenidos por la clasificación de la ATA, en la categoría de alta sospecha (95,5%; 73,0%; 87,3% y 89,4% respectivamente). Se realizó un análisis por tamaño del NT, y tanto para los NT mayores como para los menores de 1 cm, la clasificación ATA mostraba una S mayor con una diferencia estadísticamente significativa⁽¹⁷³⁾.

En 2018 se publica otro estudio retrospectivo sobre el informe ecográfico de 263 pacientes, que analiza la capacidad diagnóstica de la clasificación ACR-TIRADS, con una S inicial de la ecografía del 65%. Al retirar del grupo analizado

inicialmente los carcinomas papilares de menos de 1 cm o microcarcinomas la S de la ecografía aumentó a un 81,6%⁽¹⁷⁴⁾. Es importante considerar este grupo durante el análisis de los grupos, ya que son NT que por tamaño no van a tener indicación de estudio citológico, aunque se consideren de alta sospecha ecográfica.

Hekimsoy I. et al publican un artículo con una tasa importante de NT benignos (75,3%). La S y la E de ACR-TIRADS analizada en la categoría de alta sospecha (ACR-TIRADS 5) fue de 71 y 75% respectivamente, tasas levemente menores a la obtenidas por EU-TIRADS en la comparación que realizaron (S: 73% y E: 80%). La tasa de PAAF innecesarias en este estudio se estipuló en un 61%⁽¹⁷⁵⁾.

Otro trabajo publicado recientemente realizado de forma retrospectiva sobre 884 pacientes, que estudió 1.096 NT compara las clasificaciones ACR-TIRADS, EU-TIRADS y K-TIRADS. Sus resultados respecto a la clasificación ACR-TIRADS en términos de indicación de PAAF innecesaria fue del 50,25%. La tasas de S, E, VPP y VPN se calcularon en dos grupos, los NT > 10 mm y los NT ≤ 10 mm. Los resultados para los NT con indicación de PAAF fueron S: 74,6%; E: 70,1%; VPP: 62% y VPN: 80,9%⁽¹⁷⁶⁾.

En nuestra muestra la categoría ACR-TIRADS 5 presenta tasas similares a la obtenida de la literatura con S: 81% y VPP: 67% para detectar NT malignos de más de 1 cm. Cuando analizamos la capacidad para excluir los NT benignos del estudio también presentan tasas similares (E: 89% y VPN 72%)

2.2. Clasificación K-TIRADS

La clasificación K-TIRADS se desarrolla en 2016, y sufre pequeñas modificaciones a lo largo de los años. Cuando salen los primeros estudios que comparan esta clasificación con otros sistemas ecográficos de estratificación de riesgo de malignidad, K-TIRADS obtiene tasas de S y de biopsias innecesarias

mayores⁽¹⁷⁷⁾. Esta circunstancia fue el motivo de las modificaciones de esta clasificación.

Esta afirmación se basa en un estudio retrospectivo realizado en Corea del Sur sobre 1.111 NT malignos y 4597 NT benignos, que demostró la alta S (94,9%) de la clasificación K-TIRADS en su versión de 2016. Sin embargo la E fue del 24,4% y el VPP del 23,3%. La tasa de biopsias innecesarias fue del 60,9%. Esta tasa se calculó como el porcentaje de NT benignos que había sido subsidiarios de citología preoperatoria según la clasificación K-TIRADS⁽¹⁷⁸⁾.

El estudio comentado previamente de Qi et al. También muestra sus resultados respecto a la clasificación K-TIRADS. Los resultados para los NT < de 10 mm fueron S: 83,1%; E: 67,0%; VPP: 61,4% y VPN: 86,3%. La tasa de biopsia innecesaria en función de los resultados histológicos definitivos fue ligeramente mayor a la obtenida en el estudio de la clasificación ACR-TIRADS (58,36%)⁽¹⁷⁶⁾.

Cuando las clasificaciones radiológicas se asocian a los resultados de la citología preoperatoria los resultados mejoran, como demuestra el grupo de Kan S. en su trabajo publicado en 2021. En la categoría de Bethesda III, la clasificación de K-TIRADS 5 incrementaba el riesgo de malignidad respecto a la citología valorada de forma individual (50% vs 26,5%, $p = 0,028$). Sin embargo, este estudio también evaluó la clasificación ACR-TIRADS, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en este grupo citológico⁽¹⁷⁹⁾.

Nuestro estudio presenta similares tasas de S y VPP para la categoría K-TIRADS 5 (82% y 60% respectivamente) para NT mayores de 10 mm. La S, E, VPP y el VPN de esta categoría en los NT analizados fue del 52%, 80%, 62% y 74%.

2.3. Clasificación EU-TIRADS

La clasificación ecográfica europea se abre paso en 2017, tras la publicación de las guías por Russ G. y su grupo. La justificación del grupo para

crear una nueva clasificación fue la de integrar el léxico de las características radiológicas con un atlas ilustrado y simplificar el sistema de puntuación, utilizando el menor número posible de criterios para clasificar los NT⁽⁸⁰⁾. Esta simplificación de la categorización de los NT saca la variable “sólido” como factor de riesgo independiente y solo tiene en consideración la ecogenicidad del NT.

Tras su publicación, numerosos grupos han adoptado esta clasificación en su práctica clínica habitual y han publicado sus resultados. El grupo de Skowronska A. et al en 2018 publica los primeros resultados de S, E, VPP y VPN de las diferentes categorías de la clasificación EU-TIRADS. En la tabla 31 se muestra un resumen de sus resultados.

	N.º nódulos con histología maligna / n.º total (%)
EU TIRADS 2 – benigno	0/6 (0%)
EU TIRADS 3 – bajo riesgo	0/92 (0%)
EU TIRADS 4 – riesgo intermedio	2/34 (5,9%)
EU TIRADS 5 – alto riesgo	6/8 (75%)

Tabla 31. Resumen de los resultados de malignidad según la clasificación EU-TIRADS. Nota: adaptada de (180)

Cuando se analizan los resultados de los NT con una clasificación EU-TIRADS ≥ 4 los resultados muestran una S 75% (IC 95% = 40,7% - 93,5), una E del 94,1% (IC 95% = 86 – 98,5), un VPP del 75% (IC 95% = 40,7 – 93,5), y un VPN del 94,1% (IC 95% = 86 – 98,5). En su muestra, todos los NT categorizados como EU-TIRADS 4 o 5 tuvieron indicación de estudio citológico, que se obtuvo con anterioridad a la realización de la ecografía en el centro⁽¹⁸⁰⁾.

Pagano L. et al. escribe en 2021 los resultados tras analizar de forma retrospectiva 146 NT intervenidos quirúrgicamente. Las tasas de malignidad que demuestra tras analizar la pieza definitiva fueron del 86% en pacientes con EU-TIRADS 5, del 35,4% en la categoría EU-TIRADS 4 y del 22,9% en la categoría EU-

TIRADS 3. La S calculada con el resultado de la pieza quirúrgica fue del 68%, con una E del 29%, un VPP del 46% y un VPN del 50% para la clasificación EU-TIRADS-5⁽¹⁸¹⁾.

Un metaanálisis reciente que incluye 7 trabajos (5.672 NT) obtuvo los siguientes resultados respecto a la tasa de malignidad en cada categoría. La categoría EU-TIRADS 2 fue de 0,5% (IC 95% = 0,0 – 1,3), en EU-TIRADS 3 del 5,9% (IC 95% = 2,6 – 9,2), del 21,4% en EU-TIRADS 4 (IC 95% = 11,1 – 31,7) y en EU-TIRADS 5 del 76,1% (IC 95% = 63,7 – 88,5). La S, E, VPP y VPN de EU-TIRADS 5 fueron de 83,5% (IC 95 % = 74,5 – 89,8), 84,3% (IC 95% = 66,2 – 93,7), 76,1% (IC 95% = 63,7 – 88,5), y 85,4% (IC 95% = 79,1 – 91,8), respectivamente⁽¹⁸²⁾.

Este metaanálisis concluye que la mayoría de los estudios que evalúan la capacidad diagnóstica de la clasificación EU-TIRADS son retrospectivos con gran heterogenicidad en sus resultados. Además muchos asignan la categoría de EU-TIRADS tras conocer el resultado de la citología, por lo que puede aumentar el sesgo de clasificación de los NT. Asumiendo estas limitaciones, el rendimiento de la categoría EU-TIRADS 5 lo determinaron como alto, con una evidencia moderada en la detección de lesiones malignas⁽¹⁸²⁾.

En nuestra muestra la categoría EU-TIRADS 5 presenta tasas de S, E, VPP, y VPN similares a las recogidas en la bibliografía (71%, 71%, 59% y 80% respetivamente). Las sensibilidades para las diferentes categorías también muestran números acordes a lo publicado (EU-TIRADS 2 del 1% y EU-TIRADS 3 del 21%).

2.4. Clasificación de la ATA

A pesar de las múltiples clasificaciones comentadas previamente, en las guías más actualizadas de la ATA sobre el manejo en el paciente adulto con patología nodular tiroidea, se establece el inicio del estudio del NT a partir del riesgo ecográfico establecido por su propia clasificación, lejos de las

clasificaciones consideradas “TIRADS”. Las primeras pautas se publicaron en 2009, y se revisaron en 2015⁽¹⁸³⁾.

Un estudio prospecto publicado en 2017 analizó el resultado de 211 NT en 199 pacientes, de los cuales 157 fueron mujeres. Se excluyeron del estudio aquellos NT cuya citología ya era conocida o no cumplían criterios de PAAF, por lo que el estudio cuenta con un sesgo de información. Ningún NT clasificado como benigno se incluyó en el estudio. Se compararon los resultados de la clasificación ecográfica con el resultado de la citología preoperatoria y la histología definitiva de la pieza quirúrgica. El 100% de los NT clasificados como del alto riesgo (n = 8) tuvieron un resultado definitivo de malignidad.

Sin embargo, destaca que en los NT categorizados ecográficamente como de bajo riesgo según la ATA se obtuvo un 20% de piezas con resultado de carcinoma papilar de tiroides. En el grupo de riesgo ecográfico intermedio solo el 71% (17/24 NT) tuvieron un resultado definitivo de benignidad.

Cuando se analizó el resultado de la pieza definitiva en función de la citología (en el grupo de citologías insuficientes o indeterminadas) la ecografía podía ayudar a predecir la malignidad del NT, ya que NT de alta sospecha ecográfica tuvieron más probabilidad de ser malignos⁽¹⁸⁴⁾.

Otro grupo, esta vez de endocrinos españoles, publicó recientemente un estudio sobre 317 pacientes, de los cuales el 83,3% fueron mujeres, comparando los resultados de la pieza definitiva tras la cirugía y la clasificación ecográfica de riesgo según los criterios publicados por la ATA. La estadificación del riesgo ecográfico la definieron los propios especialistas de Endocrinología en la valoración en la consulta. Sus resultados mostraron una S del 87,7%, una E del 86,2%, y un VPN del 97,0% en la categoría de nódulos de alta sospecha según la clasificación de la ATA⁽¹⁸⁵⁾.

El grupo de Shen Y. et al, tras comparar los resultados de 1.612 NT en 1.568 pacientes determinó unos resultados para la clasificación ecográfica de la ATA en términos de S, E, VPP y VPN para la categoría de alta sospecha de 91,7%, 82.0%, 82.4% y 92.8% respectivamente⁽¹⁷²⁾.

En 2021, Pagano L. et al publica sus resultados sobre 146 pacientes. La tasa de malignidad en la categoría de alta sospecha según la clasificación de la ATA fue del 94,9%, de 36,5% en los NT con sospecha ecográfica intermedia y un 22,9% en NT de baja sospecha diagnóstica. En comparación con otras clasificaciones analizadas, esta clasificación presentó una S mayor en las categorías de alto riesgo (74%). La E sin embargo fue muy baja (7%), con un VPP del 42% y un VPN del 22%. Esta clasificación recomendó el estudio citológico en el 84,25% de los casos⁽¹⁸¹⁾.

Los resultados de nuestro estudio respecto a la clasificación de la ATA son aceptables según lo publicado previamente, con una S del 80% en la categoría de alta sospecha, un 16% en la de baja sospecha y un 3% en la de muy baja sospecha ecográfica. En la categoría de alta sospecha la E fue del 52%, el VPP del 50% y el VPN del 81%.

La variabilidad entre los resultados obtenidos en nuestro estudio y en la literatura se puede explicar por el carácter prospectivo del trabajo, ya que muchos artículos publican datos retrospectivos. Conocer la anatomía definitiva del NT tras la cirugía a la hora de evaluar las ecografías previas podría sobre-clasificar los NT en categorías de mayor riesgo ecográfico.

Merhav G. et al presentan un trabajo interesante prospectivo realizado durante 1 año a 245 pacientes. Analizaron 235 NT y compararon los resultados con los obtenidos en la citología aplicando la clasificación de Bethesda. Compararon las clasificaciones de ACR-TIRADS y la clasificación de la ATA y concluyeron que ACR-TIRADS disminuía un 35,3% la PAAF realizadas sobre NT que finalmente tenían una citología compatible con benignidad. Respecto a la S y la E de las clasificaciones radiológicas del estudio analizadas

con el resultado citológico, los resultados fueron para la clasificación de la ATA [S: 100% (14/14) y E: 7% (15/221)] y para ACR-TIRADS [S: 86% (12/14) y E: 37% (81/221)]⁽¹⁸⁶⁾.

En 2019 se publica un estudio que compara las clasificaciones radiológicas de ATA, K-TIRADS y ACR-TIRADS en un estudio retrospectivo que incluyó finalmente 3.323 NT de 3.190 pacientes. Los resultados del estudio se resumen en la tabla 32. Posteriormente realiza un nuevo análisis exclusivamente de los NT mayores de 1 cm en el que las tasa de riesgo de malignidad calculada aumentan, pero de forma mínima en las categorías de alto riesgo: alto riesgo de la ATA 78,3%; ACR-TIRADS 5 75,3%; y K-TIRADS 5 78,2%. La clasificación K-TIRADS y ATA tuvieron la tasa de malignidad calculada mayor⁽¹⁷⁷⁾.

	N.º de NT (%) (n = 3323)	Tasa de malignidad recomendada (*) (%)	Tasa de malignidad calculada (%)
Clasificación de la ATA 2015			
- Alta sospecha	627 (18,9)	>70-90	74,2
- Sospecha intermedia	1215 (36,6)	10-20	25,3
- Baja sospecha	801 (24,1)	5-10	6,2
- Muy baja sospecha	603 (18,1)	<3	3,3
- Benigno	23 (0,7)	<1	0
- No especificado	54 (1,6)	-	25,9
ACR-TIRADS			
- ACR-TIRADS 5	578 (17,4)	>20	73,2
- ACR-TIRADS 4	1235 (37,2)	5-20	29,8
- ACR-TIRADS 3	914 (27,5)	5	5,4
- ACR-TIRADS 2	590 (17,7)	<2	2,7
- ACR-TIRADS 1	6 (0,2)	<2	0
K-TIRADS			
- K-TIRADS 5	606 (18,2)	>60	74,6
- K-TIRADS 4	1079 (32,5)	15-50	29,6

- K-TIRADS 3	1622 (48,8)	3-15	5,2
- K-TIRADS 2	16 (0,5)	<3	0

*Tabla 32. Resumen de los resultados de capacidad diagnóstica de las clasificaciones ATA 2015, ACR-TIRADS y K.TIRAS según el grupo de Ha SM. et al. Nota: (*tasa de malignidad registrada en la literatura) Tabla adaptada de (177)*

La alta S de la clasificación ATA y K-TIRADS (92,5-93,5%) contrasta con la S obtenida en la clasificación ACR-TIRADS (60,1%). Sin embargo la tasa de biopsias innecesarias (20,7%) y la E (75,2%) de esta clasificación fueron mejores⁽¹⁷⁷⁾. Esta diferencia se explica por el punto de corte respecto al tamaño del NT que aplica ACR-TIRADS a la hora de proseguir con el estudio en las categorías de moderada y baja sospecha diagnóstica.

Otra consideración de este estudio publicado fue que los NT categorizados como benignos no se confirmaron con un diagnóstico histológico definitivo, por lo que la tasa de malignidad en estos grupos pudo ser mayor.

El inconveniente que presentan las clasificaciones de la ATA, K-TIRADS y EU-TIRADS respecto a ACR-TIRADS es que no obtienen valor sumatorio la presencia de varias características ecográficas sospechosas de malignidad, por lo que la presencia de una de dichas características aumenta en exceso la estratificación del riesgo.

Es por esta particularidad por la que la categoría ACR-TIRADS es la que menor acuerdo tiene respecto al resto de clasificaciones cuando analizamos la correlación entre ellas en nuestro estudio.

También explica los resultados obtenidos por Kim PH. et al., que muestra una tasa de biopsias innecesarias más bajas para la clasificación ACR-TIRADS respecto a K-TIRADS y la clasificación de la ATA⁽¹⁸⁷⁾.

Además, ACR-TIRADS parece presentarse como la clasificación más objetiva y completa. La principal desventaja que plantea es que es la clasificación más complicada, con más factores a evaluar para categorizar de forma adecuada un NT. Además los NT con patrones de ecogenicidad mixta pueden puntuar más bajo según ACR-TIRADS por lo que puede presentar un sesgo de clasificación.

También es necesario resaltar que, en el caso de la clasificación de ATA, esta se desarrolló en el seno del estudio del cáncer diferenciado de tiroides. Los estudios que se realizan sobre los NT intervenidos, con resultados de carcinoma medular de tiroides o carcinoma indiferenciado, por lo que las características ecográficas de sospecha pueden verse alteradas.

La valoración del NT por ecografía también puede conllevar un riesgo de error en el diagnóstico al clasificar algunos NT malignos como benignos debido a la degeneración quística del tumor o a la falta de las propias características de malignidad (microcalcificaciones, márgenes irregulares, tamaño más alto que ancho...)⁽¹⁷²⁾.

La presencia de degeneración quística puede conducir al diagnóstico de NT de características espongiiformes, una categoría diagnóstica prácticamente patognomónica de benignidad. Es por esto por lo que la citología sigue siendo crucial en el manejo de los NT, y la clasificación de un NT en una categoría que no recomienda la PAAF debe de realizarse por radiólogos expertos en ecografía tiroidea.

Además, para valorar los estudios publicados sobre la validez de la ecografía tiroidea se deben de tener en cuenta varios puntos. El primero y más importante trata sobre la variabilidad de clasificaciones y las modificaciones que sufren.

El otro punto importante a tener en cuenta es que los estudios son en su mayoría retrospectivos, con gran variabilidad en los resultados obtenidos, y que la ecografía sigue siendo una herramienta subjetiva y observador-dependiente (como se ha comentado previamente). La sistematización de la misma para el manejo de los NT está todavía por definir.

Está por ver, en un futuro no muy lejano, que criterios o clasificaciones radiológicos siguen las próximas guías que publique el grupo de la ATA en el manejo de la patología nodular tiroidea.

3. INDICADORES DE CALIDAD DE LA CIRUGÍA EN TÉRMINOS DE MORBIMORTALIDAD

En la literatura los estudios sobre complicaciones tras una cirugía tiroidea muestran un gran número de pacientes⁽¹⁸⁸⁾⁽¹⁸⁹⁾⁽¹⁹⁰⁾⁽¹⁹¹⁾, y cuando se analizan las tasas de morbimortalidad se suelen comparar los resultados obtenidos entre la hemitiroidectomía, la tiroidectomía subtotal y la tiroidectomía total como cirugías primarias y la cirugía de totalización tras una hemitiroidectomía inicial o cirugía de rescate tras una tiroidectomía subtotal como reintervenciones.

Las complicaciones analizadas son las propias de esta cirugía, como son las lesiones nerviosas (sobre todo del NLR), la tasa de hipoparatiroidismo postoperatorio y la tasa de hematoma.

Respecto a la última complicación, se suelen incluir pacientes que presentan hemorragias cervicales que precisan evacuación en el quirófano⁽¹⁸⁹⁾, pero es cierto que, en ocasiones, no se suele especificar este punto⁽¹⁹⁰⁾.

Rubio GA y su grupo publicaron en 2017 un estudio realizado sobre 215.068 pacientes intervenidos mediante tiroidectomía total. Analizaron las tasas de complicaciones en el postoperatorio inmediato comparado los grupos en función del motivo de la tiroidectomía total. En la Tabla 33 se muestra el resumen de sus resultados obtenidos. Los pacientes intervenidos por hipertiroidismo o en centros de menor volumen (menos de 47 tiroidectomías totales al año) mostraron unas tasas más altas de complicaciones⁽¹⁸⁸⁾.

	BMN (n = 110.124; 51,2%)	Enfermedad de Graves (n = 11.205; 5,2%)	Patología maligna (n = 93.739; 43,6%)	
Hipocalcemia	7,3%	12,4%	10,3%	$p < 0,01$
Hematoma	2,1%	2,8%	1,5%	$p < 0,01$
Hematoma reintervenido	0,4%	0,7%	0,4%	$p < 0,01$
Parálisis de NLR	1,1%	0,9%	2,4%	$p < 0,01$
- Parálisis unilateral	0,5%	0,3%	1,6%	$p < 0,01$
- Parálisis bilateral	0,3%	0,3%	0,5%	$p < 0,01$
Infección de herida	0,2%	0,1%	0,3%	$p < 0,01$

Tabla 33. Resumen de los resultados de complicaciones tras tiroidectomía total analizada por patología.

Tabla adaptada de (188)

El estudio publicado por Vaiman M. et al en 2010 que incluía 7.123 pacientes intervenidos por BMN mostró los resultados obtenidos de lesión de NLR, lesión del NLS, y la tasa de hipoparatiroidismo postquirúrgico. Todas estas variables se obtuvieron tanto en lesión transitoria como en lesión permanente (con el corte medido a los 6 meses). En las tabla 34 y 35 se resumen los resultados obtenidos⁽¹⁹⁰⁾.

	TT (n = 3834)	ST (n = 2238)	HT (n = 1051)
Hipoparatiroidismo transitorio	24%	22%	-
Hipoparatiroidismo permanente	3,5%	2,5%	-
Parálisis de NLR transitorio	2,8%	1,2%	1,4%
Parálisis de NLR permanente	1,4%	1,2%	0,95%
Parálisis de NLS transitorio	0%	0%	0%
Parálisis de NLS permanente	0%	0%	0%

Tabla 34. Resumen de los resultados de complicaciones tras cirugía tiroidea. Nota: TT (tiroidectomía total), TS (tiroidectomía subtotal), HT (hemitiroidectomía). Tabla adaptada de (190)

	TT tras ST (n = 370)	TT tras HT (n = 194)
Hipoparatiroidismo transitorio	25,2%	19%
Hipoparatiroidismo permanente	5,9%	4%
Parálisis de NLR transitorio	4,6%	3,5%
Parálisis de NLR permanente	3%	2,5%
Parálisis de NLS transitorio	1,1%	1%
Parálisis de NLS permanente	0,08%	0,5%

Tabla 35. Resumen de los resultados de complicaciones tras cirugía tiroidea de rescate. Nota: TT (tiroidectomía total), TS (tiroidectomía subtotal), HT (hemitiroidectomía). Tabla adaptada de (190)

Estos estudios están parcialmente sesgados, ya que al completar una totalización tras una hemitiroidectomía inicial no se suele acceder al campo de la hemitiroidectomía previa, por lo que los resultados de estos grupos de pacientes no deberían de diferenciarse en exceso a los recogidos tras una tiroidectomía total en un tiempo⁽¹⁹²⁾.

Cuando se comparan los resultados de la tiroidectomía total en un tiempo o en dos tiempos tras una tiroidectomía subtotal inicial, los resultados también muestran diferencias. En un estudio realizado sobre 696 pacientes se analizaron 2 grupos (cirugía de rescate tras tiroidectomía subtotal y tiroidectomía total), y se demostró una mayor tasa de complicaciones en el grupo de la cirugía en 2 tiempos [128 (44,2%)] vs [109 (26,7%)], con diferencias estadísticamente significativas en los casos de hipoparatiroidismo recuperado a los 6 meses, parálisis del NLR recuperada a los 6 meses e infección de herida. En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados⁽¹⁹³⁾.

	Cirugía de rescate (n = 289)	Tiroidectomía total (n = 407)
Hipoparatiroidismo < 6 meses	58 (20%)	43 (10,5%)
Hipoparatiroidismo > 6 meses	17 (5,8%)	21 (5,1%)
Parálisis de NLR < 6 meses	22 (7,5%)	22 (5,3%)
Parálisis de NLR > 6 meses	13 (4,4%)	15 (3,6%)
Hematoma	6 (2%)	5 (1,2%)
Infección de herida	7 (2,4%)	3 (0,7%)

Tabla 36. Resumen de los resultados tras comparar la tasa de complicaciones en cirugía de rescate vs tiroidectomía total. Datos extraídos de (193)

Los datos demuestran que la morbilidad de la cirugía tiroidea es asumible, con tasas bajas de complicaciones, siempre y cuando se realicen sobre una zona no operada previamente. La reintervención en un campo quirúrgico ya operado puede duplicar estas tasas, por lo que la primera cirugía es crucial en la evolución de estos enfermos.

La mortalidad asociada a la intervención quirúrgica tiroidea es anecdótica, con tasas en torno al 0,065% según el estudio publicado por Gómez-Ramírez J. et al en 2015. Tras analizar 30.495 tiroidectomías se detectaron 20 casos de fallecimientos debidos a la cirugía. La edad, la intervención sobre bocios gigantes o la complicaciones asociadas a la vía aérea superior fueron los factores de riesgo identificados⁽¹⁹¹⁾.

Nosotros presentamos una mortalidad de 0%, tasa ampliamente validada en la literatura. Sin embargo, en términos de morbilidad, las tasas son ligeramente superiores, sobre todo en complicaciones consideradas transitorias (o de menos de 6 meses). Se debe realizar un estudio más exhaustivo para conocer qué factores han implicado este leve aumento de las tasas de morbilidad en nuestro entorno. No forma parte de los objetivos de esta Tesis Doctoral, pero puede que la “variabilidad inter-cirujano” sea un factor que considerar, y que deba estudiarse en una muestra tan numerosa como la que nosotros presentamos en este trabajo.

La tasa de hipoparatiroidismo transitorio o de lesión de NLR confirmado con laringoscopia es ligeramente mayor (32,5% y 6,9% respectivamente) que la registrada por Gómez-Ramírez y Gulcelik en la literatura. La recuperación de estas complicaciones antes de los 6 meses hace que la repercusión funcional sea menor para el enfermo, con menor impacto en su calidad de vida.

La tasa de hematoma o infección de herida se asemeja bastante a la publicada Vaiman y Gulcelik, siempre teniendo en cuenta que, en el caso de la infección de herida, puede haber cierto sesgo de información. En ocasiones el paciente consulta en su centro de atención primaria o no queda bien registrada su existencia en la historia clínica del paciente.

4. EVOLUCIÓN DEL MANEJO DE LOS PACIENTES CON NÓDULOS TIROIDEOS DE PEQUEÑO TAMAÑO MALIGNOS

Como se ha comentado previamente, se ha registrado un incremento rápido de los casos de cáncer de tiroides, casi triplicando la incidencia en los últimos 30 años⁽¹⁹⁴⁾. La mayoría de los casos de malignidad corresponden a histologías compatibles con CPT, y la mitad de estos son nódulos de pequeño tamaño, menores de 1,5 cm. Las variantes de CFT, carcinoma medular, pobremente diferenciados o anaplásicos no han visto aumentada la incidencia según las últimas estadísticas⁽¹⁴⁷⁾.

Esfandiari NH et al publica en 2019 un registro de 2.563 pacientes intervenidos por cáncer de tiroides, de los cuales el 38,2% tenían menos de 1 cm de tamaño. En este estudio los tumores ≤ 1 cm se diagnosticaron en su mayoría por ecografía cervical [OR 1.59 (IC 95% 1.21-2.10)]⁽¹⁹⁵⁾.

Este incremento de los cánceres de tiroides, a consecuencia de un aumento del CPT de pequeño tamaño (según lo registrado en la literatura), es consecuencia del empleo de la ecografía cervical como método diagnóstico y de la mejora tecnológica de la misma. Los artículos insisten, son tumores que han demostrado no aumentar la mortalidad⁽¹⁹⁶⁾.

Como publica el grupo de Li M. et al en 2020, se estima que 17 millones de estadounidenses pueden tener un NT maligno de menos de 15 mm sin saberlo ni presentar clínica, y sin que eso afecte a su pronóstico vital⁽¹⁹⁷⁾. La constatación de la disminución global a largo plazo en la mortalidad por cáncer de tiroides, a pesar del incremento de su incidencia, confirma el papel del sobrediagnóstico de esta patología en su mayoría de las veces indolente.

Todos estos estudios acompañan con fuerza al concepto de “vigilancia activa” del cáncer de tiroides de bajo riesgo⁽¹⁹⁸⁾⁽¹⁹⁹⁾.

Desde hace más de 20 años, los grupos de Miyauchi A. e Ito Y. en Japón mantienen un protocolo de seguimiento en pacientes que han englobado como “de bajo riesgo”⁽¹⁹⁹⁾. El seguimiento de estos pacientes es exquisito, y la ecografía es una herramienta fundamental durante el mismo. Sus resultados prueban que la probabilidad de que un PTMC crezca de tamaño en pacientes de 70 años es de un 2,8%, mientras que en pacientes más jóvenes (20 años) es de un 20%⁽²⁰⁰⁾.

Tras la publicación de estos resultados a corto-medio plazo de los paciente incluidos en este manejo, sobre todo en países asiáticos, cabe preguntarse cómo de costo-efectivo es intervenir a un paciente por un NT de pequeño tamaño, aunque sea altamente sospechoso o incluso maligno confirmado por citología.

La vigilancia activa de estos pacientes ahorra en términos de costes económicos durante los primeros 16 años de seguimiento, independientemente de la edad del paciente, según un trabajo publicado por el grupo de Lang BH. et al en 2015⁽²⁰¹⁾. La cirugía

puede ser 4,1 veces más cara que el seguimiento de 10 años, según un estudio japonés realizado en 2017⁽²⁰²⁾.

Además, en términos de calidad de vida, ya en 2015 ya se publicó un estudio sobre 1.174 pacientes intervenidos por patología tiroidea maligna en el que se demostró un descenso de la misma en los primeros 5 años tras la cirugía⁽²⁰³⁾.

Jeon MJ et al publican un pequeño estudio en 2019 que compara la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de PTMC en dos grupos: grupo de vigilancia activa y grupo de cirugía. En todos los pacientes se realizó una hemitiroidectomía. Tras realizar la encuesta en 191 pacientes demostró unos valores favorables a la vigilancia activa, sin resultados estadísticamente significativos⁽²⁰⁴⁾.

En nuestra serie, se intervinieron quirúrgicamente 25 pacientes que no cumplían con los criterios establecidos de estudio citológico inicial según las guías publicadas, analizando las 4 clasificaciones ecográficas. Esto se debió a múltiples factores: decisión del paciente, decisión del radiológico para realizar la PAAF por el aspecto ecográfico del NT o por la presencia de adenopatías sospechosas en los compartimentos cervicales. De hecho, 4 pacientes de este grupo presentaron adenopatías metastásicas en el inicio de su estudio clínico.

El resultado definitivo de la pieza de estos NT fue, en su mayoría, maligno (60%), sin embargo 13 (52%) tuvieron un diagnóstico de PTMC. Dos pacientes tuvieron un diagnóstico de CPT, pero los tamaños registrados en el informe de anatomía patológica fueron de 11 y 15 mm, por lo que la ecografía pudo infraestimar el tamaño de forma preoperatoria (determinando un menor tamaño y excluyendo así el criterio de PAAF).

En nuestra muestra el NT que se presenta único y sin más datos de alarma en la ecografía (como puede ser la presencia de adenopatías sospechosas), a pesar de tener alta sospecha ecográfica, puede tener un curso indolente, y sería candidato a seguimiento ecográfico reglado.

Tras revisar la literatura se puede concluir que el manejo de los pacientes con NT pequeños malignos está cambiando, y que, a pesar de que la cirugía de estos tumores tiene bajas tasas de morbilidad y prácticamente nulas de mortalidad, la tendencia puede llevarnos al manejo conservador sin cirugía. Es por todo esto que un adecuado diagnóstico del NT mediante la ecografía es de vital importancia, por lo que la necesidad de adecuadas clasificaciones ecográficas asociadas a la citología serán el futuro del manejo de los NT.

A la vista de los resultados obtenidos, la realización de estudios comparativos entre las diferentes clasificaciones ecográficas utilizadas podrían aportar mucha luz a este nuevo enfoque diagnóstico-terapéutico de los pacientes con NT.

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO

- El punto fuerte más importante de este estudio es que se trata de un estudio prospectivo que recoge numerosas variables concretas, lo que otorga una validez alta al mismo.
- Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplen con el manejo establecido de diagnóstico, tratamiento y seguimiento por los mismos servicios médicos y quirúrgicos, y las pruebas complementarias se han realizado con el mismo equipo tecnológico.
- Al ser un centro de gran volumen se obtuvo un gran número de pacientes.

2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Durante la recogida de datos establecida inicialmente se desarrolla la pandemia COVID-19, que generó un bloqueo asistencial durante varios meses del año 2020, por lo que el tamaño muestral se ha visto disminuido.
- La limitación del acceso al hospital durante la pandemia COVID-19 ha limitado la repetición de pruebas diagnósticas, en nuestro caso la ecografía cervical, en el caso de que los parámetros no estuviesen completos. Este hecho ha generado la exclusión del estudio de pacientes, disminuyendo así el tamaño muestral.
- La interpretación subjetiva de las pruebas de imagen para clasificar los nódulos tiroideos y de las citologías para asignar una categoría de Bethesda induce en un posible sesgo de clasificación.
- No se ha podido analizar la capacidad diagnóstica de las clasificaciones radiológicas sobre aquellos nódulos tiroideos no intervenidos, al no disponer de un estudio histológico definitivo de los mismos.
- En vista de los resultados se podría plantear un estudio analítico comparativo para conocer las diferencias entre las clasificaciones radiológicas utilizadas y su significación estadística.

CONCLUSIONES

- Las clasificaciones radiológicas ecográficas tienen capacidad diagnóstica en relación con el resultado de la anatomía patológica definitiva en nuestro.
- La correlación entre las clasificaciones radiológicas es satisfactoria. Sin embargo, ACR-TIRADS es la clasificación que menos coincide en clasificar NT y en la indicación de la PAAF del mismo.
- La relación entre los resultados anatomopatológicos preoperatorios y los hallazgos radiológicos ecográficos varían según la clasificación de Bethesda.
- La tasa de morbilidad de nuestra muestra es ligeramente mayor a la registrada en la literatura.
- La tasa de histología maligna en los grupos citológicos fue similar a la encontrada en la literatura salvo en el caso de citología Bethesda II, en el que se obtuvo una tasa mayor.
- La ecografía tiroidea puede ser útil para reducir el número de cirugías tiroideas innecesarias y la morbilidad asociada a las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roca AJ. Descubrimiento del hipotiroidismo. *Revista Endocrino* 2017;4(4):32-7.
2. Jácome-Roca A. Historia de las Hormonas. *Medicina* 2009;31(1):58-9.
3. Quiroga-Sánchez VG. Origen del nombre de la glándula tiroides o tiroidea. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2013; 21(4): 154-158
4. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev*. 2001;22(4):451-76.
5. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. En: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier. 2018. p. 382-90.
6. Severino M, Tortora D, Pistorio A, Ramenghi LA, Napoli F, Mancardi MM, et al. Expanding the spectrum of congenital anomalies of the diencephalic–mesencephalic junction. *Neuroradiology* 2016;58(1):33-44.
7. Carlson MB. *Human Embryology and Developmental Biology*, 5th Edition. Ed. Elsevier; 2014.
8. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2010;43(2):221-7.
9. Rodríguez AL. Desarrollo embrionario del sistema endocrino.
10. Dussault JH, Labrie F. Development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the neonatal rat. *Endocrinology* 1975;97(5):1321-4.
11. Szinnai G, Lacroix L, Carré A, Guimiot F, Talbot M, Martinovic J, et al. Sodium/Iodide Symporter (NIS) Gene Expression Is the Limiting Step for the Onset of Thyroid Function in the Human Fetus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(1):70-6.
12. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 2007;29(1):21-7.
13. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984;95(1):14-21.
14. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat*. 2012;25(1):19-31.

15. Gavilán J, Moñux A, Herranz J, Gavilán C. Functional neck dissection: Surgical technique. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1993;4(4):258-65.
16. Patel KN, Shah JP. Neck dissection: past, present, future. *Surg Oncol Clin N Am*. 2005;14(3):461-77, vi.
17. Gómez-Ramírez J. Controversias en el manejo del carcinoma papilar de tiroides. *Monografías de la AEC N.º 7*. Ed. Arán. 2018.
18. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003;24(1):48-77.
19. Kameda Y, Ito M, Nishimaki T, Gotoh N. FRS2 α is required for the separation, migration, and survival of pharyngeal-endoderm derived organs including thyroid, ultimobranchial body, parathyroid, and thymus. *Developmental Dynamics*. 2009;238(3):503-13.
20. Visciano C, Prevece N, Liotti F, Marone G. Tumor-Associated Mast Cells in Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol*. 2015:705169.
21. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017;144(12):2123-40.
22. Mariotti S, Martino E, Cupini C, Lari R, Giani C, Baschieri L, et al. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *N Engl J Med*. 1982;307(7):410-2.
23. Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. 12 Edición. Ed. Elsevier. 2011.
24. Shifrin AL, Raffaelli M, Randolph GW, Gimm O. *Endocrine Surgery Comprehensive Board Exam Guide*. Ed. Springer. 2021.
25. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. *UpToDate* (2015).
26. Santiago-Peña LF, Santiago-Peña LF. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. *Revista ORL*. 2020;11(3):253-7.
27. Braverman LE, Cooper D. *Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 2012.

28. Gereben B, McAninch EA, Ribeiro MO, Bianco AC. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(11):642-52.
29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
30. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. 4th Edition, volume 10. 2017.
31. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27-63.
32. Cameselle-Teijeiro JM. Changes and Perspectives in the New 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Rev Esp Patol.* 2022;55(3):145-8.
33. Morales García D. Bocio Multinodular. En: Gómez-Ramírez J, Cirugía Endocrina. 3^{ra} Edición. Ed. Arán. 2020
34. Asa SL. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):1-22.
35. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simões M. Pitfalls in Challenging Thyroid Tumors: Emphasis on Differential Diagnosis and Ancillary Biomarkers. *Endocr Pathol.* 2020;31(3):197-217.
36. Porcellini A, Fenzi G, Avvedimento EV. Mutations of thyrotropin receptor gene. *J Mol Med (Berl).* 1997;75(8):567-75.
37. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncology.* 2016;2(8):1023-9.
38. Baser H, Topaloglu O, Tam AA, Alkan A, Kilicarslan A, Ersoy R, et al. Comparing Clinicopathologic and Radiographic Findings Between TT-UMP, Classical, and Non-Encapsulated Follicular Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Endocr Pathol.* 2016;27(3):233-42.

39. Nikiforova MN, Nikitski AV, Panebianco F, Kaya C, Yip L, Williams M, et al. GLIS Rearrangement is a Genomic Hallmark of Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid Gland. *Thyroid*. 2019;29(2):161-73.
40. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1877-89.
41. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):617-8.
42. Guilmette J, Nosé V. Hereditary and familial thyroid tumours. *Histopathology*. 2018;72(1):70-81.
43. Tallini G, Tuttle RM, Ghossein RA. The History of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):15-22.
44. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(3):172-9.
45. Dahl LD, Myssiorek D, Heller KS. Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2178-80.
46. Ganly I, Makarov V, Deraje S, Dong Y, Reznik E, Seshan V, et al. Integrated Genomic Analysis of Hürthle Cell Cancer Reveals Oncogenic Drivers, Recurrent Mitochondrial Mutations, and Unique Chromosomal Landscapes. *Cancer Cell*. 2018;34(2):256-270.e5.
47. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1256-64.
48. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113(1):48-56.
49. Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, et al. Papillary Thyroid Carcinoma with High-Grade Features Versus Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: An Analysis of Clinicopathologic and Molecular Features and Outcome. *Thyroid*. 2021;31(6):933-40.

50. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. 2006;106(6):1286-95.
51. Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid*. 2020;30(10):1505-17.
52. De Leo S, Trevisan M, Fugazzola L. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid Research*. 2020;13(1):17.
53. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69(3):537-40.
54. Rice Co. Incidence of nodules in the thyroid: a comparative study of symptomless thyroid glands removed at autopsy and hyperfunctioning goiters operatively removed. *Archives of Surgery*. 1932;24(3):505-15.
55. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994;154(16):1838-40.
56. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology*. 1991;181(3):683-7.
57. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004;14(11):926-32.
58. Valderrábano Herrero P. Manejo diagnóstico del nódulo tiroideo. En: Gómez-Ramírez J, Cirugía Endocrina. 3ª Edición. Ed. Arán. 2020
59. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):325-32.
60. Valderrabano P, McGettigan MJ, Lam CA, Khazai L, Thompson ZJ, Chung CH, et al. Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Utility of the American Thyroid Association Sonographic Patterns for Cancer Risk Stratification. *Thyroid*. 2018;28(8):1004-12.

61. Kasper D, Fauci A, Stephen H. Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19 edición. Ed. McGraw Hill Medical. 2019.
62. Do Cao C, Lion G, Wemeau JL. Cáncer tiroideo. EMC - Tratado de Medicina. 2021;25(2):1-9.
63. Valderrabano P, Montilla-Soler J, Mifsud M, Leon M, Centeno B, Khazai L, et al. Hypermetabolism on (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan Does Not Influence the Interpretation of Thyroid Cytopathology, and Nodules with a SUVmax <2.5 Are Not at Increased Risk for Malignancy. *Thyroid*. 2016;26(9):1300-7.
64. Randolph GW. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3rd Edition. Ed. Elsevier. 2020.
65. Migda B, Migda M, Migda MS, Slapa RZ. Use of the Kwak Thyroid Image Reporting and Data System (K-TIRADS) in differential diagnosis of thyroid nodules: systematic review and meta-analysis. 2018;28(6):2380-8.
66. Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J Surg*. 2008;32(7):1253-63.
67. Slough CM, Kamani D, Randolph GW. In-Office Ultrasonographic Evaluation of Neck Masses/Thyroid Nodules. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(3):559-75.
68. Choi SH, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ. Interobserver and intraobserver variations in ultrasound assessment of thyroid nodules. *Thyroid*. 2010;20(2):167-72.
69. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study. *Thyroid*. 2013;23(6):734-40.
70. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Crit Care Med*. 2007;35(5 Suppl): S131-137.
71. García PLA, Hoyo TFVD, Saralegui FI. *Ecografía tiroidea: en qué podemos equivocarnos y cómo evitarlo*. Seram. 2018.
72. Lozano LA; Urquia A, Bayona García I, Fernández Fernández A, Martínez Blanco S, Reguero Llorente E. *Estudio ecográfico de la glándula tiroidea*. SERAM 2012.

73. 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.
74. 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.
75. Pérez MT, Andrés EPD, Sánchez LH, Garcia MC, Romero APS, Fuentes EC. *La física en la ecografía: Aplicaciones*. Seram. 2018.
76. Su HK, Dos Reis LL, Lupo MA, Milas M, Orloff LA, Langer JE, et al. Striving toward standardization of reporting of ultrasound features of thyroid nodules and lymph nodes: A multidisciplinary consensus statement. *Thyroid*. 2014;24(9):1341-9.
77. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim J hoon, Lee YH, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):370-95.
78. 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. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(1):208-15.
79. Burman KD, Wartofsky L. Clinical practice. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2347-56.
80. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-37.
81. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract*. 2016;22(5):622-39.
82. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-50.

83. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1253-63.
84. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(5):R203-211.
85. 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.
86. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IRS, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(6):874-82.
87. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2013;2(3):147-59.
88. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-95.
89. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology.* 2016;278(3):917-24.
90. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313(9):926-35.
91. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 2005;103(11):2269-73.
92. Yi KH, Lee EK, Kang HC, Koh Y, Kim SW, Kim IJ, et al. 2016 Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Korean Thyroid Association.* 2016;9(2):59-126.

93. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2011;12(1):1-14.
94. Chung SR, Ahn HS, Choi YJ, Lee JY, Yoo RE, Lee YJ, et al. Diagnostic Performance of the Modified Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System for Thyroid Malignancy: A Multicenter Validation Study. *Korean J Radiol.* 2021;22(9):1579.
95. Ha EJ, Moon WJ, Na DG, Lee YH, Choi N, Kim SJ, et al. A Multicenter Prospective Validation Study for the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System in Patients with Thyroid Nodules. *Korean J Radiol.* 2016;17(5):811-21.
96. Ha EJ, Na DG, Baek JH. Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System: Current Status, Challenges, and Future Perspectives. *Korean J Radiol.* 2021;22(9):1569.
97. Bergeron C. El Sistema Bethesda 2001. *Salud publica mex.* 2003;45(S3):340-4.
98. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA.* 1989;262(7):931-4.
99. Cibas SE et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009 Nov; 132(5):658-65.
100. Baloch Z, LiVolsi VA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): From look-backs to look-ahead. *Diagnostic Cytopathology.* 2020;48(10):862-6.
101. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-6.
102. Pinto-Blázquez J, Ursúa-Sarmiento I, Pinto-Blázquez J, Ursúa-Sarmiento I. Anatomía patológica de la patología de tiroides y paratiroides. Sistema Bethesda del diagnóstico citológico de la patología de tiroides. *Revista ORL.* 2020;11(3):259-64.
103. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Cham; 2017. 236 p.
104. Valderrabano P, Khazai L, Thompson ZJ, Leon ME, Otto KJ, Hallanger-Johnson JE, et al. Cancer Risk Stratification of Indeterminate Thyroid Nodules: A Cytological Approach. *Thyroid.* 2017;27(10):1277-84.

105. Crescenzi A, Palermo A, Trimboli P. Cancer prevalence in the subcategories of the indeterminate class III (AUS/FLUS) of the Bethesda system for thyroid cytology: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(7):1343-51.
106. García Pascual L, Surralles ML, Morlius X, González Mínguez C, Viscasillas G, Lao X. Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules with on-site cytological examination: Diagnostic efficacy, prevalence, and factors predicting for Bethesda category I results. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66(8):495-501.
107. Lubitz CC, Nagarkatti SS, Faquin WC, Samir AE, Hassan MC, Barbesino G, et al. Diagnostic Yield of Nondiagnostic Thyroid Nodules Is Not Altered by Timing of Repeat Biopsy. *Thyroid*. 2012;22(6):590-4.
108. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg*. 2007;246(5):714-20.
109. Mora-Guzmán I, Muñoz de Nova JL, Marín-Campos C, Jiménez-Heffernan JA, Cuesta Pérez JJ, Lahera Vargas M, et al. Efficiency of the Bethesda System for Thyroid Cytopathology. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2018;96(6):363-8.
110. Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK. Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):510-6.
111. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9.
112. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, Marzo AMD, Hammond ME, Hayes DF, et al. NCCN task force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(suppl.5):S1-32.
113. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3390-7.
114. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-80.

115. Bongiovanni M, Crippa S, Baloch Z, Piana S, Spitale A, Pagni F, et al. Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer Cytopathol.* 2012;120(2):117-25.
116. Shrestha RT, Evasovich MR, Amin K, Radulescu A, Sanghvi TS, Nelson AC, et al. Correlation Between Histological Diagnosis and Mutational Panel Testing of Thyroid Nodules: A Two-Year Institutional Experience. *Thyroid.* 2016;26(8):1068-76.
117. Pizarro F. Tiroides y bocio: evolución histórica y sus grandes personajes... default, kocher. *Rev Med Clin Condes.* 2013; 24(5): 882-885
118. García MG, Lobato EE. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. 2009;7.
119. De Vries LH, Aykan D, Lodewijk L, Damen JAA, Borel Rinkes IHM, Vriens MR. Outcomes of Minimally Invasive Thyroid Surgery – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12.
120. Jantharapattana K, Maethasith J. Transaxillary gasless endoscopic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy: a randomized study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;274.
121. Durán Poveda M. Complicaciones posquirúrgicas en cirugía tiroidea. En: Gómez-Ramírez J, Cirugía Endocrina. 3ª Edición. Ed. Arán. 2020
122. Randolph GW, Shin JJ, Grillo HC, Mathisen D, Katlic MR, Kamani D, et al. The surgical management of goiter: Part II. Surgical treatment and results. *Laryngoscope.* 2011;121(1):68-76.
123. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614-7.
124. Hüscher CS, Chiodini S, Napolitano C, Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc.* 1997;11(8):877.
125. Miccoli P, Berti P, Conte M, Bendinelli C, Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(11):849-51.

126. Tae K, Ji YB, Song CM, Ryu J. Robotic and Endoscopic Thyroid Surgery: Evolution and Advances. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(1):1-11.
127. Louwerens M, Appelhof BC, Verloop H, Medici M, Peeters RP, Visser TJ, et al. Fatigue and fatigue-related symptoms in patients treated for different causes of hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(6):809-15.
128. Delbridge L, Guinea AI, Reeve TS. Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice. *Arch Surg*. 1999;134(12):1389-93.
129. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Cichoń S, Nowak W. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goiter. *World J Surg*. 2010;34(6):1203-13.
130. Hay ID. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*. 2007;13(5):521-33.
131. Tapia C. M, Cardemil M. F. Vigilancia activa en carcinoma papilar tiroideo de bajo riesgo (parte II): historia de progresión de la enfermedad, calidad de vida y costo-efectividad. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2021;81(3):431-42.
132. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid*. 2016;26(1):150-5.
133. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):933-42.
134. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(7):384-94.
135. Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1364-8.

136. Dobnig H, Zechmann W, Hermann M, Lehner M, Heute D, Mirzaei S, et al. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: «Good Clinical Practice Recommendations» for Austria: An interdisciplinary statement from the following professional associations: Austrian Thyroid Association (ÖSDG), Austrian Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (OGNMB), Austrian Society for Endocrinology and Metabolism (ÖGES), Surgical Endocrinology Working Group (ACE) of the Austrian Surgical Society (OEGCH). *Wien Med Wochenschr.* 2020;170(1-2):6-14.
137. Dobnig H, Amrein K. Value of monopolar and bipolar radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(4):101283.
138. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018;319(9):914-24.
139. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014;260(4):601-5; discussion 605-607.
140. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Lim J, Kwon JS, Vriens MR, Clark OH, et al. Frequency of High-Risk Characteristics Requiring Total Thyroidectomy for 1-4 cm Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(6):820-4.
141. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):783-96.
142. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid.* 2018;28(7):830-41.
143. Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Guigard S, Poncet A, Ris F, et al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2018;105(4):350-7.
144. Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, Abraha I, Popivanov GI, Avenia N, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD012483.

145. Sussi PL, Brazzarola P, Angeli G, Valerio V, Kratimenos T, Dagradi V, et al. Complications of thyroidectomy: hemorrhage. *Chir Ital.* 1995;47(4):41-3.
146. Rosenbaum MA, Haridas M, McHenry CR. Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *Am J Surg.* 2008;195(3):339-43.
147. Roman BR, Randolph GW, Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):125-41.
148. Gnarini VL, Brigante G, Della Valle E, Diazzi C, Madeo B, Carani C, et al. Very high prevalence of ultrasound thyroid scan abnormalities in healthy volunteers in Modena, Italy. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(9):722-8.
149. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Trelle E. The prevalence of thyroid disorders in a middle-aged female population, with special reference to the solitary thyroid nodule. *Acta Chir Scand.* 1984;150(1):13-9.
150. Morganti S, Ceda GP, Sacconi M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, et al. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(11 Suppl Proceedings):101-4.
151. Tai JD, Yang JL, Wu SC, Wang BW, Chang CJ. Risk factors for malignancy in patients with solitary thyroid nodules and their impact on the management. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(3):379-83.
152. Inabnet WB, Palazzo F, Sosa JA, Kriger J, Aspinall S, Barczynski M, et al. Correlating the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology with Histology and Extent of Surgery: A Review of 21,746 Patients from Four Endocrine Surgery Registries Across Two Continents. *World J Surg.* 2020;44(2):426-35.
153. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159-65.
154. Acar Y, Doğan L, Güven HE, Aksel B, Karaman N, Özaslan C, et al. Bethesda Made It Clearer: A Review of 542 Patients in a Single Institution. *Oncol Res Treat.* 2017;40(5):277-80.

155. Crowe A, Linder A, Hameed O, Salih C, Roberson J, Gidley J, et al. The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the quality of reporting, "risk" of malignancy, surgical rate, and rate of frozen sections requested for thyroid lesions. *Cancer Cytopathology*. 2011;119(5):315-21.
156. Bellevicine C, Sgariglia R, Migliatico I, Vigliar E, D'Anna M, Nacchio MA, et al. Different qualifiers of AUS/FLUS thyroid FNA have distinct BRAF, RAS, RET/PTC, and PAX8/PPAR γ alterations. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(5):317-25.
157. Desai D, Lepe M, Baloch ZW, Mandel SJ. ThyroSeq v3 for Bethesda III and IV: An institutional experience. *Cancer Cytopathol*. 2021;129(2):164-70.
158. Haymart MR, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Caoili E, Norton EC. Thyroid Ultrasound and the Increase in Diagnosis of Low-risk Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(3):785-92.
159. Edwards MK, Iñiguez-Ariza NM, Singh Ospina N, Lincango-Naranjo E, Maraka S, Brito JP. Inappropriate use of thyroid ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021;74(2):263-9.
160. García González L, García Pascual L. Clinical usefulness of thyroid ultrasonography in patients with primary hypothyroidism. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(9):686-93.
161. Park CS, Kim SH, Jung SL, Kang BJ, Kim JY, Choi JJ, et al. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound*. 2010;38(6):287-93.
162. Persichetti A, Di Stasio E, Coccaro C, Graziano F, Bianchini A, Di Donna V, et al. Inter- and Intraobserver Agreement in the Assessment of Thyroid Nodule Ultrasound Features and Classification Systems: A Blinded Multicenter Study. *Thyroid*. 2020;30(2):237-42.
163. Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect*. 2018;7(1):1-7.
164. Hegedüs L. Thyroid Ultrasonography as a Screening Tool for Thyroid Disease. *Thyroid*. 2004; 14(11): 879-880

165. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(9):696-700.
166. 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.
167. Lü Z hui, Zhu H qing, Dou J tao, Luo Y kun, Kong Q long, Yang G qing, et al. [Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010;90(46):3272-5.
168. 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;94(5):1748-51.
169. Horvath E, Silva CF, Majlis S, Rodriguez I, Skoknic V, Castro A, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2619-28.
170. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck.* 2016;38(2):309-15.
171. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(12 Pt A):1272-9.
172. Shen Y, Liu M, He J, Wu S, Chen M, Wan Y, et al. Comparison of Different Risk-Stratification Systems for the Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Front Oncol.* 2019; 9:378.
173. Gao L, Xi X, Jiang Y, Yang X, Wang Y, Zhu S, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine.* 2019;64(1):90-6.
174. García-Moncó Fernández C, Serrano-Moreno C, Donnay-Candil S, Carrero-Alvaro J. Estudio de correlación de los resultados histológicos con los hallazgos ecográficos en nódulos tiroideos. Clasificación TI-RADS. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2018;65(4):206-12.

175. Hekimsoy İ, Öztürk E, Ertan Y, Orman MN, Kavukçu G, Özgen AG, et al. Diagnostic performance rates of the ACR-TIRADS and EU-TIRADS based on histopathological evidence. *Diagn Interv Radiol*. 2021;27(4):511-8.
176. Qi Q, Zhou A, Guo S, Huang X, Chen S, Li Y, et al. Explore the Diagnostic Efficiency of Chinese Thyroid Imaging Reporting and Data Systems by Comparing with the Other Four Systems (ACR TI-RADS, Kwak-TIRADS, KSThR-TIRADS, and EU-TIRADS): A Single-Center Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:763897.
177. Ha SM, Baek JH, Na DG, Suh CH, Chung SR, Choi YJ, et al. Diagnostic Performance of Practice Guidelines for Thyroid Nodules: Thyroid Nodule Size versus Biopsy Rates. *Radiology*. 2019;291(1):92-9.
178. Chung SR, Ahn HS, Choi YJ, Lee JY, Yoo RE, Lee YJ, et al. Diagnostic Performance of the Modified Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System for Thyroid Malignancy: A Multicenter Validation Study. *Korean J Radiol*. 2021;22(9):1579-86.
179. Kang S, Kwon SK, Choi HS, Kim MJ, Park YJ, Park DJ, et al. Comparison of Korean vs. American Thyroid Imaging Reporting and Data System in Malignancy Risk Assessment of Indeterminate Thyroid Nodules. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(5):1111-20.
180. Skowrońska A, Milczarek-Banach J, Wiechno W, Chudziński W, Żach M, Mazurkiewicz M, et al. Accuracy of the European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) in the valuation of thyroid nodule malignancy in reference to the post-surgery histological results. *Pol J Radiol*. 2018;83:e579-86.
181. Pagano L, Falco EC, Bisceglia A, Gambella A, Rossetto R, Garberoglio S, et al. Retrospective analysis of the ultrasound features of resected thyroid nodules. *Endocrine*. 2021;72(2):486-94.
182. Castellana M, Grani G, Radzina M, Guerra V, Giovanella L, Deandrea M, et al. Performance of EU-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(3):255-64.
183. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.

184. Tang AL, Falciglia M, Yang H, Mark JR, Steward DL. Validation of American Thyroid Association Ultrasound Risk Assessment of Thyroid Nodules Selected for Ultrasound Fine-Needle Aspiration. *Thyroid*. 2017;27(8):1077-82.
185. Carral F, Ayala MDC, Jiménez AI, García C, Robles MI, Porras E, et al. Diagnostic performance of the American Thyroid Association ultrasound risk assessment of thyroid nodules in endocrinology (the ETIEN 3 study). *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67(2):130-6.
186. Merhav G, Zolotov S, Mahagneh A, Malchin L, Mekel M, Beck-Razi N. Validation of TIRADS ACR Risk Assessment of Thyroid Nodules in Comparison to the ATA Guidelines. *J Clin Imaging Sci*. 2021; 11:37.
187. Kim PH, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Unnecessary thyroid nodule biopsy rates under four ultrasound risk stratification systems: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31(5):2877-85.
188. Rubio GA, Koru-Sengul T, Vaghaiwalla TM, Parikh PP, Farra JC, Lew JI. Postoperative Outcomes in Graves' Disease Patients: Results from the Nationwide Inpatient Sample Database. *Thyroid*. 2017;27(6):825-31.
189. Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, Carty SE, Lubitz CC, Moalem J, et al. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery*. 2013;154(6):1283-9; discussion 1289-1291.
190. Vaiman M, Nagibin A, Olevson J. Complications in primary and completed thyroidectomy. *Surg Today*. 2010;40(2):114-8.
191. Gómez-Ramírez J, Sitges-Serra A, Moreno-Llorente P, Zambudio AR, Ortega-Serrano J, Rodríguez MTG, et al. Mortality after thyroid surgery, insignificant or still an issue? *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(4):517-22.
192. Untch BR, Palmer FL, Ganly I, Patel SG, Michael Tuttle R, Shah JP, et al. Oncologic outcomes after completion thyroidectomy for patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1374-8.
193. Gulcelik MA, Dogan L, Akgul GG, Güven EH, Ersöz Gulcelik N. Completion Thyroidectomy: Safer than Thought. *Oncol Res Treat*. 2018;41(6):386-90.
194. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):317-22.

195. Esfandiari NH, Hughes DT, Reyes-Gastelum D, Ward KC, Hamilton AS, Haymart MR. Factors Associated with Diagnosis and Treatment of Thyroid Microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):6060-8.
196. Lincango-Naranjo E, Solis-Pazmino P, El Kawkgi O, Salazar-Vega J, Garcia C, Ledesma T, et al. Triggers of thyroid cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021;72(3):644-59.
197. Li M, Brito JP, Vaccarella S. Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age–Period–Cohort Analysis. *Thyroid.* 2020;30(6):838-46.
198. Walgama E, Sacks WL, Ho AS. Papillary thyroid microcarcinoma: optimal management versus overtreatment. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(1):1-6.
199. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid.* 2018;28(1):23-31.
200. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Sasai H, Higashiyama T, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery.* 2018;163(1):48-52.
201. Lang BHH, Wong CKH. A cost-effectiveness comparison between early surgery and non-surgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):367-75.
202. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Sasai H, Masuoka H, Yabuta T, et al. Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr J.* 2017;64(1):59-64.
203. Aschebrook-Kilfoy B, James B, Nagar S, Kaplan S, Seng V, Ahsan H, et al. Risk Factors for Decreased Quality of Life in Thyroid Cancer Survivors: Initial Findings from the North American Thyroid Cancer Survivorship Study. *Thyroid.* 2015;25(12):1313-21.
204. Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, Han M, Shin YW, Kim WG, et al. Quality of Life in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma Managed by Active Surveillance or Lobectomy: A Cross-Sectional Study. *Thyroid.* 2019;29(7):956-62.

ABREVIATURAS

ACR	ing. American College of Radiology
ACR-TIRADS	ing. American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System
ATA	ing. American Thyroid Association
ATS	Arteria tiroidea superior
ATI	Arteria tiroidea inferior
BABA	Biaxilo biareolar
BMN	Bocio Multinodular
CEA	ing. Carcinoembryonic antigen
CFT	Carcinoma folicular de tiroides
cm	Centímetros
CPT	Carcinoma papilar de tiroides
E	Especificidad
EU-TIRADS	ing. European Thyroid Imaging Reporting and Data System
HT	Hormonas Tiroideas
kg	Kilogramos
K-TIRADS	ing. Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System
mcg	Microgramos
mg	Milígramos
mm	Milímetros
NIFTP	ing. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
NLR	Nervio laríngeo recurrente
NLS	Nervio laríngeo superior
NSE	ing. neuron-specific enolase
NT	Nódulo tiroideo
OMS	Organización Mundial de Salud
PAAF	Punción con aguja de aspiración fina
PTH	ing. Parathyroid hormone
PTMC	ing. Papillary Thyroid microcarcinoma
RM	Resonancia magnética

S	Sensibilidad
TBG	ing. thyroid binding globulin
TC	Tomografía computarizada
Tg	Tiroglobulina
TIRADS	ing. Thyroid Imaging Reporting and Data System
TOETVA	Tiroidectomía endoscópica transoral por vía vestibular
TPO	ing. Thyroid peroxidase
TRH	ing. thyroid stimulating hormone
TSH	ing. o TSHRH- thyroid stimulating hormone releasing hormone
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ANEXOS

ANEXO 1. DICTAMEN DE COMITÉ DE ÉTICA



Conformidad de la Dirección del HURyC

La Dirección del Hospital Universitario Ramón y Cajal, visto el informe favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio:

Título del Estudio:

Marcadores radiológicos prequirúrgicos en pacientes intervenidos por nódulos tiroideos. ¿podemos aplicar de forma sistemática una clasificación estandarizada en nuestro hospital?

**Protocolo Versión 2 (17/12/2019)
HIP/CI versión 2 (17/12/2019)**

CEI/CEIm evaluador: Hospital Universitario Ramón y Cajal

Investigador Principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal: **Dra. Sara Corral Moreno (Cirugía General y Digestivo)**

Acepta la realización de dicho estudio en el centro, con estricta sujeción al protocolo aprobado y, cuando su ejecución implique algún ingreso o gasto específico, al contrato que se tendrá que formalizar al efecto a través de la entidad gestora: *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal*.

Madrid a 20 de Diciembre de 2019

El director gerente



p.d.f. de 7/05/2018
Fdo. Dra Mª Angeles Gálvez Múgica

ANEXO 2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS GENERALES

NÚMERO DE CASO	
NHC	
SEXO	(V/M)
FECHA DE NACIMIENTO	
FECHA DE CIRUGÍA	
ANTECEDENTES DE CIRUGÍA TIROIDEA	(SI/NO)
ANTECEDENTES DE RT CERVICAL	(SI/NO)
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER DE TIROIDES	(SI/NO)

ESTUDIO PREOPERATORIO

BETHESDA	(I/II/III/IV/V/VI)
----------	--------------------

DATOS RADIOLÓGICOS

CARACTERÍSTICAS DEL NÓDULO	(SÓLIDO / PREDOMINANTEMENTE SÓLIDO / PREDOMINANTEMENTE QUÍSTICO / QUÍSTICO / ESPONGIFORME)
CARACTERÍSTICAS DE ECOGENICIDAD DEL NÓDULO	(HIPERECOGÉNICO / ISOECOGÉNICO / HIPOECOGÉNICO / MARCADAMENTE HIPOECOGÉNICO)
CARACTERÍSTICAS DEL MÁRGEN DEL NÓDULO	(LISO / IRREGULAR)
PRESENCIA DE CALCIFICACIONES Y TIPO	(AUSENCIA / MICROCALCIFICACIONES / MACROCALCIFICACIONES / CÁSCARA DE HUEVO)

PRESENCIA DE HALO	(SI/NO)
PRESENCIA DE VASCULARIZACIÓN	[AUSENCIA (TIPO I) / VASCULARIZACIÓN PERIFÉRICA (TIPO II) / VASCULARIZACIÓN CENTRAL (TIPO III)]
TAMAÑO DEL NÓDULO	(EJE TRANSVERSO / EJE ANTEROPOSTERIOR / EJE LONGITUDINAL) MEDIDO EN MM
PRESENCIA DE SOMBRA POSTERIOR	(AUSENCIA / IRREGULAR / OVALADA / NO OVALADA)

DATOS RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA

TIPO DE CIRUGÍA	(HEMITIROIDECTOMÍA / TIROIDECTOMÍA TOTAL / TOTALIZACIÓN DE TIROIDECTOMÍA)
NEUROMONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA	(SI/NO)
HEMATOMA ASFÍCTICO	(SI/NO)
LESIÓN DE NERVIO LARÍNGEO RECURRENTE INTRAOPERATORIA	(SI/NO)
LESIÓN DE NERVIO LARÍNGEO RECURRENTE < 6 MESES	(SI/NO)
LESIÓN DE NERVIO LARÍNGEO RECURRENTE > 6 MESES	(SI/NO)
HIOPARATIROIDISMO < 6 MESES	(SI/NO)
HIOPARATIROIDISMO > 6 MESES	(SI/NO)
PTH < 15 A LOS 6 MESES	(SI/NO)
INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA	(SI/NO)
NECESIDAD DE REINTERVENCIÓN EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO	(SI/NO)

RESULTADOS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

TIPO HISTOLÓGICO		
TAMAÑO DEL TUMOR	MEDIDO EN MM	
INVASIÓN LINFÁTICA	(SI/NO)	
INVASIÓN VASCULAR	(SI/NO)	
INVASIÓN NEURAL	(SI/NO)	
AFECTACIÓN	EXTRATIROIDEA	(SI/NO)
MACROSCÓPICA		
AFECTACIÓN	EXTRATIROIDEA	(SI/NO)
MICROSCÓPICA		
MULTIFOCALIDAD	(SI/NO)	
BILATERALIDAD	(SI/NO)	
MÁRGENES QUIRÚRGICOS LIBRES	(LIBRES / AFECTOS)	
NÚMERO DE GANGLIOS EN LA PIEZA QUIRÚRGICA		
NÚMERO DE GANGLIOS POSITIVOS EN LA PIEZA QUIRÚRGICA		
PRESENCIA	DE	GLÁNDULAS (SI/NO)
PARATIROIDEAS EN LA PIEZA QUIRÚRGICA		

ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

Comunidad de Madrid



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

MARCADORES RADIOLÓGICOS PREQUIRÚRGICOS EN PACIENTES INTERVENIDOS POR NÓDULOS TIROIDEOS. ¿PODEMOS APLICAR DE FORMA SISTEMÁTICA UNA CLASIFICACIÓN ESTANDARIZADA EN NUESTRO HOSPITAL?

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El cirujano/a me ha explicado que voy a formar parte del estudio científico “MARCADORES RADIOLÓGICOS PREQUIRÚRGICOS EN PACIENTES INTERVENIDOS POR NÓDULOS TIROIDEOS. ¿PODEMOS APLICAR DE FORMA SISTEMÁTICA UNA CLASIFICACIÓN ESTANDARIZADA EN NUESTRO HOSPITAL?”. Dicho estudio está avalado por el Comité Ético del Hospital Ramón y Cajal. Este estudio tiene como finalidad evaluar la precisión diagnóstica de la ecografía en el estudio de los nódulos tiroideos, con objetivo principal de ayudar en la toma de decisiones adecuada en la práctica clínica diaria. Para ello necesitamos que nos preste su consentimiento para utilizar sus datos siempre de forma codificada para ser analizados y comparados con los de otros pacientes. No supone para usted ningún riesgo o molestia adicional ya que es parte del manejo terapéutico de su patología. El seguimiento se realizará mediante la práctica habitual siguiendo las mismas pautas que las establecidas hasta ahora en esta patología que va a ser tratada.

En su caso, conforme a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica, le solicitamos permiso para participar en el estudio ya mencionado mediante la utilización de sus datos de forma codificada. Todos los hallazgos obtenidos en esta investigación se mantendrán confidenciales garantizando el cumplimiento de los principios establecidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre y facilitando el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Los sujetos del estudio se identificarán sólo por el número de sujeto en el estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

Dicho estudio se llevará a cabo en este hospital, no lleva asociada ninguna compensación económica, financiación, o remuneración ni para los colaboradores en el proyecto ni para el investigador principal y tiene como investigador principal a la Dra. SARA CORRAL MORENO, miembro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Si tiene alguna duda sobre el estudio puede contactar con ella a través del teléfono 699643962.

BENEFICIOS ESPERADOS

La participación en el estudio tendrá carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus datos de seguimiento y de muchos otros pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas con una patología similar a la que usted padece.

POSIBLES INCONVENIENTES

El consentimiento que ahora presta no supone para usted ningún riesgo o molestia adicional ya que no se le realiza ninguna prueba o intervención fuera de la práctica clínica habitual de forma rutinaria.

Su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria. Usted puede no aceptar participar en el mismo. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que Usted reciba en el futuro, PUDIENDO REVOCAR EL PRESENTE CONSENTIMIENTO dirigiéndose al cirujano responsable, procediéndose a destruir de forma inmediata la información donada por usted.

GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD

Como ya se ha comentado, los datos personales que se recojan sobre Usted, serán confidenciales, codificados y procesados de acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del

Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, tratándose los mismos únicamente de acuerdo con los objetivos en el presente comunicado descritos, por lo que cualquier relación entre los datos y su identidad personal tienen carácter estrictamente confidencial. Asimismo, se informa que los resultados obtenidos se publicarán en canales científicos manteniendo siempre la confidencialidad. Nunca será facilitada su identidad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarle.

En el momento que usted consienta la participación en el estudio, sus datos serán utilizados sometidos a un proceso de disociación. Es decir, sólo será identificado por un número y/o un código constando todos sus datos debidamente codificados, **teniendo acceso a su identidad únicamente personal autorizado del proyecto de investigación descrito**, pero siempre manteniendo la debida confidencialidad conforme a la legislación vigente.

¿DESEA REALIZAR ALGUNA MANIFESTACIÓN EN RELACIÓN CON EL ESTUDIO?:

.....

Declaraciones y firmas:

D./D^a: con DNI:

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del estudio que voy a formar parte, así como de sus riesgos y consecuencias.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación manteniendo la confidencialidad de mis datos personales.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr./a: D./D^a:

Colegiado nº

Fecha:

Autorizo la comunicación de la información relevante derivada de la investigación.

Autorizo a ser contactado posteriormente en el caso de que sea necesaria más información.

D./D^a:, con DNI:

en calidad de a causa de doy mi consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:, con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

